

Aus der Medizinischen Klinik
mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie,
Charité Campus Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Evaluation der
gesundheitsbezogenen Lebensqualität
von Patienten mit
chronischer Nebennierenrinden-Insuffizienz
in Deutschland**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Benjamin Jöns Bleicken
aus Hamburg

Gutachter:

1. Priv.-Doz. Dr. med. Marcus Quinkler
2. Prof. Dr. med J. Köhrle
3. Priv.-Doz. Dr. med. S. Diederich

Datum der Promotion: 19. November 2010

Jabadabadu!

Fred Feuerstein

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Inhaltsverzeichnis.....	I
II Abkürzungsverzeichnis	VIII
III Abbildungsverzeichnis	IX
IV Tabellenverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
1.1 Ätiologie und Pathogenese.....	1
1.1.1 Ursachen einer primären NNR-Insuffizienz.....	2
1.1.2 Ursachen einer sekundären NNR-Insuffizienz	4
1.2 Klinik	6
1.3 Diagnostik.....	7
1.3.1 Endokrinologische Funktionsdiagnostik.....	8
1.3.2 Weitere Laboruntersuchungen.....	9
1.3.3 Bildgebung.....	10
1.4 Therapie	10
1.4.1 Glukokortikoidsubstitution	11
1.4.2 Mineralokortikoidsubstitution.....	13
1.4.3 Substitution der adrenalen Androgene	13
2 Fragestellungen	15
2.1 Darstellung des Berliner Patientenkollektivs mit NNR-Insuffizienz.....	16
2.2 Einfluss von Glukokortikoiden auf die Lebensqualität von Patienten mit NNR-Insuffizienz	17

2.3	Hydrocortison-Dosierung und Schema.....	17
2.4	Einfluss von DHEA auf die Lebensqualität von Frauen mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz	17
3	Methodik.....	19
3.1	Datenerhebung.....	19
3.2	Patientenkollektiv und Kontrollpersonen	20
3.3	Ethikantrag	20
3.4	Fragebögen.....	21
3.4.1	Der „Arztbrief“-Fragebogen.....	22
3.4.2	SF36 (Short-Form 36).....	22
3.4.3	GBB-24 (Kurzform des Giessener Beschwerdebogens).....	24
3.4.4	HADS (hospital anxiety and depression scale)	24
3.5	Vorgehensweise bei der Datenerhebung	25
3.5.1	Darstellung des Berliner Patientenkollektivs mit NNR-Insuffizienz.....	25
3.5.2	Einfluss von Glukokortikoiden auf die Lebensqualität Von Patienten mit NNR-Insuffizienz.....	25
3.5.3	Hydrocortison-Dosierung und Schema	25
3.5.4	Einfluss von DHEA auf die Lebensqualität von Frauen mit Primärer NNR-Insuffizienz	26
3.6	Statistik	27

4	Ergebnisse	28
4.1	Darstellung des Berliner Patientenkollektivs mit NNR-Insuffizienz	31
4.1.1	Ursprung und Dauer der NNR-Insuffizienz	32
4.1.2	Beschwerdezeit vor Diagnosestellung	34
4.1.3	Symptome vor Diagnosestellung	36
4.1.4	Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Abhängigkeit von der Krankensdauer vor Diagnosestellung.	38
4.1.5	Symptome der Patienten unter Therapie	40
4.1.6	Einfluss der Erkrankung auf die berufliche Situation.....	42
4.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Berliner Kohorte.	44
4.1.7.1	<i>Vergleich zur Normalbevölkerung.....</i>	<i>44</i>
4.1.7.2	<i>Vergleich zur Würzburger Kohorte.....</i>	<i>46</i>
4.1.7.3	<i>Vergleich zwischen Männern und Frauen.....</i>	<i>47</i>
4.1.7.4	<i>Selbsteinschätzungen der Berliner Kohorte.....</i>	<i>48</i>
4.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Berliner Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz.....	50
4.1.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Berliner Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz	54
4.1.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zwischen Berliner Patienten mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz.....	58
4.1.11	Darstellung des Berliner Patientenkollektivs mit androgenitalem Syndrom (AGS).....	59
4.1.11.1	<i>Vergleich zwischen Männern mit AGS und primärer NNR-Insuffizienz.....</i>	<i>60</i>
4.1.11.2	<i>Vergleich zwischen Frauen mit AGS und primärer NNR-Insuffizienz.....</i>	<i>62</i>

4.2 Einfluss von Glukokortikoiden auf die Lebensqualität von Patienten mit NNR-Insuffizienz	64
4.2.1 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens	65
4.2.2 Ergebnisse der GBB-24 und HADS-Fragebögen.....	68
4.3 Hydrocortison-Dosierung und Schema.....	70
4.3.1 Vergleich unterschiedlicher HC-Dosishöhen pro Tag	71
4.3.1.1 <i>Ergebnisse des SF-36 Fragebogens</i>	<i>71</i>
4.3.1.2 <i>Ergebnisse der GBB-24 und HADS Fragebögen.....</i>	<i>73</i>
4.3.2 Vergleich zwischen zwei- und dreimaliger HC-Dosenzahl pro Tag	75
4.3.2.1 <i>Ergebnisse des SF-36 Fragebogens</i>	<i>75</i>
4.3.2.2 <i>Ergebnisse der GBB-24 und HADS Fragebögen.....</i>	<i>77</i>
4.4 Einfluss von DHEA auf die Lebensqualität von Frauen mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz	80
4.4.1 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens	81
4.4.2 Ergebnisse der GBB-24 und HADS Fragebögen.....	82
5 Diskussion.....	85
5.1 Darstellung des Berliner Patientenkollektivs von Patienten mit NNR-Insuffizienz	85
5.1.1 Beschwerdezeit vor Diagnosestellung	87
5.1.2 Symptome vor Diagnosestellung	88
5.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Berliner Patienten	90
5.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit AGS	94
5.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der Berliner Kohorte	96
5.2 Einfluss von Glukokortikoiden auf die Lebensqualität von Patienten mit NNR-Insuffizienz	97

5.3	Hydrocortison-Dosierung und –Schema.....	101
5.3.1	Hydrocortison-Dosierung	102
5.3.2	Hydrocortison-Schema	104
5.4	Einfluss von DHEA auf die Lebensqualität von Frauen mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz	105
6	Zusammenfassung	109
7	Literaturverzeichnis.....	112
8	Danksagung	119
9	Eidesstattliche Erklärung	120
10	Lebenslauf.....	121
11	Publikationsliste	122
12	Anhang	A 1
i	Abbildungsverzeichnis des Anhangs.....	A 1
ii	Tabellenverzeichnis des Anhangs.....	A 3
12.1	Darstellung des Berliner Patientenkollektivs von Patienten mit NNR-Insuffizienz.....	A 5
12.1.1	Allgemeine Daten der Berliner Kohorte	A 5
12.1.2	Ergebnisse des SF-36, GBB-24 und HADS Fragebogens bzgl. der Beschwerdezeit.....	A 7
12.1.3	Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für Männer und Frauen	A 10
12.1.4	Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für Männer und Frauen	A 11

12.1.5	Ergebnisse des SF-36 Fragebogens zwischen PAI- und SAI-Patienten.....	A 12
12.1.6	Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für PAI- und SAI-Patienten.....	A 13
12.2	Einfluss von Glukokortikoiden auf die Lebensqualität von Patienten mit NNR-Insuffizienz	A 14
12.2.1	Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für PAI-Patienten ...	A 14
12.2.2	Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für SAI-Patienten ...	A 16
12.2.3	Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für Männer	A 18
12.2.4	Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für Frauen.....	A 20
12.2.5	Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für PAI-Patienten	A 22
12.2.6	Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für SAI-Patienten	A 23
12.2.7	Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für Männer	A 24
12.2.8	Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für Frauen	A 25
12.2.9	Fludrocortison dosis für Männer und Frauen mit PAI.....	A 26
12.3	Hydrocortison-Dosierung und -Schema	A 27
12.3.1	Vergleich unterschiedlicher HC-Dosishöhen pro Tag	A 28
12.3.1.1	<i>Ergebnisse des HADS-Fragebogens für AI-Patienten ..</i>	<i>A 28</i>
12.3.1.2	<i>Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für PAI-Patienten</i>	<i>A 29</i>
12.3.1.3	<i>Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für SAI-Patienten</i>	<i>A 30</i>
12.3.1.4	<i>Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für PAI-Patienten</i>	<i>A 31</i>
12.3.1.5	<i>Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für SAI-Patienten</i>	<i>A 32</i>
12.3.2	Vergleich zwischen HC-Dosenanzahl pro Tag.....	A 33
12.3.2.1	<i>Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für PAI-Patienten</i>	<i>A 33</i>
12.3.2.2	<i>Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für SAI-Patienten</i>	<i>A 34</i>

12.3.2.3	<i>Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für PAI-Patienten</i>	<i>A 35</i>
12.3.2.4	<i>Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für SAI-Patienten</i>	<i>A 36</i>
12.4	Einfluss von DHEA auf die Lebensqualität von Frauen	
	Primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz	A 37
12.4.1	Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für PAI-Patienten ...	A 37
12.4.2	Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für SAI-Patienten ...	A 38
12.4.3	Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für PAI-Patienten	A 39
12.4.4	Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für SAI-Patienten	A 40
12.5	Patientenanschreiben	A 41
12.6	Anschreiben an die Ethikkommission.....	A 44
12.7	Ethikantrag	A 45
12.8	„Arztbrief“-Fragebogen.....	A 49
12.9	SF-36 Fragebogen.....	A 53
12.10	GBB-24 Fragebogen.....	A 55
12.11	HADS Fragebogen	A 56

II Abkürzungsverzeichnis

ABCD1	ATP-binding cassette, sub-family D, member 1
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGES	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
AGS	adrenogenitales Syndrom
AIDS	Acquired Immundeficiency Syndrome
AIRE-1	Autoimmun-Regulator-Gen
ALD	Adrenoleukodystrophie
AMN	Adrenomyeloneuropathie
APECED	Autoimmune Poly-Endocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy
APS	Polyglanduläres Autoimmunsyndrom
AI	adrenale Insuffizienz
BMI	Body Mass Index
CA	Cortisonacetat
CRH	Corticotropin Releasing Hormons
CTLA	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
EMRO	Emotionale Rollenfunktion
GBB-24	Giessener Beschwerdebogen 24
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HC	Hydrocortison
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA	Humane Leukozytenantigene
KÖF	Körperoberfläche
KÖFU	Körperliche Funktionsfähigkeit
KÖRO	Körperliche Rollenfunktion
Mio	Millionen
NNR	Nebennierenrinde
NNRI	Nebennierenrinden-Insuffizienz
p	p-Wert
PAI	primäre adrenale Insuffizienz
POMC	Pro-Opio-Melano-Cortin
PR	Prednisolon
PRA	Plasma-Renin-Aktivität
PRK	Plasma-Renin-Konzentration
PSYC	Psychisches Wohlbefinden
SAI	sekundäre adrenale Insuffizienz
SCHM	Körperliche Schmerzen
SD	Standardfehler
SEM	Standardabweichung vom Mittelwert
SF-36	Short Form 36
SHBG	Sexual-Hormon bindendes Globulin
SOFU	Soziale Funktionsfähigkeit
VITA	Vitalität
WHO	World Health Organisation

III Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Pathophysiologie der verschiedenen Formen der NNR-Insuffizienz[2]	7
Abb. 2: Patientenkollektiv der Berliner Kohorte.....	31
Abb. 3: Dauer der Beschwerden der Berliner Patienten vor Diagnosestellung	34
Abb. 4: Dauer der Beschwerden der Berliner Patienten vor Diagnosestellung aufgeteilt nach Männern und Frauen	35
Abb. 5: Anzahl der von den Berliner Patienten aufgesuchten Ärzte, bevor Ihnen die richtige Diagnose gestellt wurde.....	35
Abb. 6: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen der Beschwerdezeit vor Diagnosestellung; Null-Linie: Normalbevölkerung; höhere Werte: schlechterer Gesundheitszustand.....	39
Abb. 7: Body Mass Index (BMI: kg/m ²) der Patienten der Berliner Kohorte (BMI: y-Achse).....	42
Abb. 8: Anteil der AI Patienten, die von beruflichen Veränderungen betroffen waren in Abhängigkeit von der Beschwerdedauer vor Diagnosestellung (in Prozent)	43
Abb. 9: Selbsteinschätzung der Schwere der Erkrankung der gesamten Berliner Kohorte, der Berliner Männer und der Berliner Frauen anhand eines Benotungsskala (y-Achse)	49
Abb. 10: Body Mass Index (BMI: kg/m ²) der Patienten, aufgegliedert nach Geschlecht Krankheitsursprung.....	65
Abb. 11: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Patienten der gesamten Kohorte im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	67
Abb. 12: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (x-Achse) der GBB-24 Daten NNR-insuffizienter Patienten der gesamten Kohorte im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	69
Abb. 13: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der HADS Daten NNR-insuffizienter Patienten der gesamten Kohorte im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	70
Abb. 14: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen von Patienten mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz im Vergleich zwischen unterschiedlichen HC-Tagesdosierungen bezogen auf die Körperoberfläche; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	72
Abb. 15: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (x-Achse) der GBB-24 Daten NNR-insuffizienter Patienten der gesamten Kohorte im Vergleich zwischen unterschiedlichen HC-Tagesdosierungen bezogen auf die Körperoberfläche; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	74
Abb. 16; 17; 18: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an HC-Dosen/Tag bei gleicher HC Gesamtdosis; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	77
Abb. 19; 20; 21: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an HC-Dosen/Tag bei gleicher HC Gesamtdosis; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	79
Abb. 22: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-	

	Therapie; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	82
Abb. 23:	Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	83

IV Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1: Ursachen der primären Nebennierenrinden-Insuffizienz [2]	3
Tab. 2: Ursachen der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz [2]	5
Tab. 3: Klinische Symptome der primären NNR-Insuffizienz [2].....	6
Tab. 4: Die acht Dimensionen des SF-36 Fragebogens [83].....	22
Tab. 5: Darstellung des Patientenkollektivs	29
Tab. 6: Krankheitsursachen der Berliner NNR-Insuffizienten	32
Tab. 7: Alter und Krankheitsdauer der Berliner Patienten	33
Tab. 8: Vorhandensein von Symptomen bei Diagnosestellung (in Prozent)	36
Tab. 9: Fehldiagnosen bei Berliner NNR-Insuffizienten (in Prozent, Mehrfachnennungen möglich).....	37
Tab. 10: Ergebnisse der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen der Beschwerdezeit vor Diagnosestellung; höhere Werte: schlechterer Gesundheitszustand	38
Tab. 11: Symptome, unter die Berliner Patienten mindestens gelegentlich leiden	40
Tab. 12: Änderung der beruflichen Tätigkeit aufgrund der NNR-Insuffizienz (in Prozent)	43
Tab. 13: Ergebnisse des SF-36-Fragebogens NNR-insuffizienter Patienten (Berliner Kohorte) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	44
Tab. 14: Ergebnisse der HADS- und GBB-24-Fragebögen NNR-insuffizienter Patienten (Berliner Kohorte) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	45
Tab. 15: SF-36-Dimensionen im Vergleich zwischen der Berliner und Würzburger Kohorte mit Patienten mit einer NNR-Insuffizienz; niedriger Werte = schlechterer Gesundheitszustand	46
Tab. 16: Ergebnisse der HADS- und GBB-24-Fragebögen im Vergleich zwischen der Berliner und Würzburger Kohorte mit Patienten mit einer NNR-Insuffizienz; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	47
Tab. 17: SF-36-Dimensionen im Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Patienten der Berliner Kohorte mit einer NNR-Insuffizienz; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	47
Tab. 18: Ergebnisse der HADS- und GBB-24-Fragebögen im Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit einer NNR-Insuffizienz; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	48
Tab. 19: Ergebnisse des SF-36-Fragebogens primärer NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	50
Tab. 20: SF-36-Dimensionen primärer NNR-insuffizienter Patienten ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen und isolierte primärer NNR-insuffizienter Patienten jeweils im Vergleich zu Kontrollgruppen; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	51
Tab. 21: Ergebnisse der HADS- und GBB-24-Fragebögen primärer NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	52
Tab. 22: Ergebnisse der HADS- und GBB-24-Fragebögen primärer NNR-insuffizienter Patienten ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen und isolierter primärer NNR-insuffizienter	

	Patienten jeweils im Vergleich zu Kontrollgruppen; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	53
Tab. 23:	Ergebnisse des SF-36-Fragebogens sekundär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	54
Tab. 24:	SF-36-Dimensionen sekundär NNR-insuffizienter Patienten ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen und ohne jegliche Begleiterkrankungen jeweils im Vergleich zu Kontrollgruppen; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	55
Tab. 25:	Ergebnisse der HADS- und GBB-24-Fragebögen sekundär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	56
Tab. 26:	Ergebnisse der HADS- und GBB-24-Fragebögen sekundär NNR-insuffizienter Patienten ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen und ohne jegliche Begleiterkrankungen jeweils im Vergleich zu Kontrollgruppen; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	57
Tab. 27:	SF-36-Dimensionen im Vergleich zwischen primär und sekundär NNR-insuffizienter Patienten; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	58
Tab. 28:	Ergebnisse der HADS- und GBB-24-Fragebögen im Vergleich zwischen primär und sekundär NNR-insuffizienter Patienten; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	59
Tab. 29:	SF-36-Dimensionen von männlichen Patienten mit AGS und männlichen PAI Patienten im Vergleich untereinander und gegen deren Kontrollgruppen; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	60
Tab. 30:	GBB-24 und HADS-Daten von männlichen Patienten mit AGS und männlichen PAI Patienten im Vergleich untereinander und gegen deren Kontrollgruppen; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	61
Tab. 31:	SF-36-Dimensionen von weiblichen Patienten mit AGS und weiblichen PAI Patienten im Vergleich untereinander und gegen deren Kontrollgruppen; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	62
Tab. 32:	GBB-24 und HADS-Daten von weiblichen Patienten mit AGS und weiblichen PAI Patienten im Vergleich untereinander und gegen deren Kontrollgruppen; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	63
Tab. 33:	Alter, Krankheitsdauer, Dosishöhe und BMI der Patienten insgesamt.....	64
Tab. 34:	SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Würzburger und Berliner Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	66
Tab. 35:	HADS- und GBB.24-Werte NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen unterschiedlichen Glukokortikoidpräparaten; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	68
Tab. 36:	Alter und Krankheitsdauer der Patienten insgesamt (PAI + SAI) mit unterschiedlicher HC-Dosishöhe/Tag	70
Tab. 37:	SF-36-Dimensionen von Patienten mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz mit unterschiedlicher HC-Dosishöhe/Tag bezogen auf die Körperoberfläche; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	71
Tab. 38:	GBB-24 und HADS-Daten von Patienten mit unterschiedlicher HC-Dosishöhe/Tag; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	73
Tab. 39:	SF-36-Dimensionen von Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an HC-Dosen/Tag bei gleicher HC Gesamtdosis; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	76
Tab. 40:	GBB-24 und HADS-Daten von Patienten des mit unterschiedlicher Anzahl an HC-Dosen/Tag bei gleicher HC Gesamtdosis; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	78

Tab. 41:	Alter, Krankheitsdauer und BMI der Patientinnen im Vergleich mit und ohne DHEA-Therapie	80
Tab. 42:	SF-36-Dimensionen von NNR-insuffizienten Frauen insgesamt im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	81
Tab. 43:	GBB-24 und HADS-Daten von NNR-insuffizienten Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	83

1 Einleitung

Als Nebennierenrindeninsuffizienz wird ein Funktionsverlust der Nebennierenrinde (NNR) bezeichnet [1]. Dabei kann die Insuffizienz der Nebennierenrinde durch Schädigung des Organs selbst (primäre adrenale Insuffizienz = PAI) oder durch Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Steuerung der Nebennierenrinde (sekundäre bzw. tertiäre adrenale Insuffizienz = SAI) verursacht sein. Bedingt durch diesen Funktionsverlust kommt es in der Regel sukzessive zur fehlenden, zumindest jedoch unzureichenden Sekretion von Kortisol (Glukokortikoid) aus der Zona fasciculata. Im Falle einer primären NNR-Insuffizienz sind häufig zusätzlich auch die Zona glomerulosa und Zona reticularis mit Ihrer Mineralokortikoid- und Androgen-Vorläufer-Synthese betroffen [2]. Unbehandelt führt die chronische Erkrankung zwangsläufig zum Tode [3].

Die primäre NNR-Insuffizienz (Morbus Addison) ist eine insgesamt seltene Erkrankung. Allerdings hat sich die Prävalenz der Erkrankung, im Vergleich zu Studien aus den 1970er Jahren [4, 5] in den westlichen Industriestaaten seitdem mehr als verdoppelt. Ihre Prävalenz beträgt heutzutage ca. 93-140/Mio. Einwohner, bei einer Inzidenz von 4,7-6,2 Neuerkrankungen/Mio. Einwohner jährlich [2, 6-9]. Das Manifestationsalter bei Diagnosestellung liegt zwischen 30 und 50 Jahren, ohne eine Geschlechtspräferenz [2, 6, 8].

Auch das Auftreten einer sekundären NNR-Insuffizienz ist selten. In einer Übersichtsarbeit von Regal et al. [10] wird eine Prävalenz für eine Hypophysen-Insuffizienz mit ACTH-Defizit von 180-280/Mio. Einwohnern bei einer Inzidenz zwischen 25-130/Mio. Einwohner angegeben. Zumeist ist die Insuffizienz Folge einer chronischen Glukokortikoidtherapie oder dem Wachstum bzw. der Therapie von Tumoren der Hypothalamus-Hypophysen-Region [11-15]. Die SAI tritt in beiden Geschlechtern gleich oft auf; das Manifestationsalter liegt zwischen dem 50 und 60 Lebensjahr [10, 11].

Sowohl bei der primären, als auch bei der sekundären NNR-Insuffizienz scheint zudem trotz medikamentöser Therapie eine erhöhte Morbidität und Mortalität zu bestehen [11-13, 16, 17].

1.1 Ätiologie und Pathogenese

Man unterscheidet ätiologisch zwischen primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz (PAI bzw. SAI). Allerdings gibt es keinen einheitlichen gemeinsamen

Krankheitsprozess für alle Patienten, weder für PAI, noch für SAI. So kann die Pathogenese der Erkrankung zwischen Patienten mit primärer (bzw. sekundärer) NNR-Insuffizienz untereinander gänzlich verschieden sein. Zudem können die Symptome einer NNR-Insuffizienz akut auftreten oder aber sich chronisch progredient entwickeln. Die unterschiedlichen Ursachen einer PAI bzw. SAI werden im Folgenden näher beschrieben.

1.1.1 Ursachen einer primären NNR-Insuffizienz

In 80-90% der Fälle handelt es sich heute beim primären Funktionsverlust der NNR um eine Autoimmunadrenalitis [1, 18, 19]. Die Inzidenz der tuberkulösen Adrenalitis ist hingegen mit Einführung der Tuberkulostatika in den westlichen Industrieländern wesentlich zurückgegangen [20], tritt jedoch in Entwicklungsländern immer noch vermehrt auf [21]. Bei einer Autoimmunadrenalitis lassen sich im Blut der Patienten Autoantikörper finden, welche sich gegen intrazelluläre NNR-Antigene, insbesondere gegen die 21-Hydroxylase und andere P450-abhängige Steroidbiosyntheseenzyme, richten [20, 22].

Neben der in 50-60% der Fälle isoliert auftretenden autoimmunen Form der NNR leiden ca. 40-50% der Patienten auch an weiteren Autoimmunkrankheiten (polyglanduläres Autoimmunsyndrom = APS) [18, 19]. Man unterscheidet einen APS Typ I vom Typ II (5-10% bzw. 35-40% der Fälle; weitere APS Typen mit Beteiligung eines Morbus Addison sind vergleichsweise selten) [18]. Beim selteneren APS Typ I, auch APECED genannt (Autoimmune Poly-Endocrinopathy – Candidiasis – Ectodermal Dystrophy), handelt es sich um eine Mutationen des Autoimmun-Regulator-Gens (AIRE-1) [23-25]. Die sich bereits in der Kindheit manifestierende Krankheit wird autosomal rezessiv vererbt. APS I ist durch das Auftreten von mindestens zwei der drei folgenden Krankheitsentitäten gekennzeichnet. Dabei geht die chronische mukokutane Candidiasis dem Hypoparathyreoidismus und der primären NNR-Insuffizienz in der Regel voran [18, 19]. In insgesamt jedoch nur 15% der Fälle leiden Patienten mit einem APS Typ I auch unter einer NNR-Insuffizienz [1, 18]. Beim APS II wird bei autosomal dominantem Erbgang eine Dysfunktion in Assoziation mit HLA-DR3 (Unterform des humanen Leukozyten-Antigen Systems) und CTLA-4 (CTLA = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen) vermutet [26, 27]. Dabei kommt es zu einer Fibrose und Atrophie durch Lymphozyteninfiltration des NNR-Gewebes [25, 28]. Neben dem Morbus Addison findet sich hauptsächlich eine Autoimmunthyreopathie (meist Hashimoto-Thyreoiditis

oder ein Morbus Basedow) [19]. Zudem kann sich auch eine primäre Ovarialinsuffizienz oder ein Diabetes mellitus Typ I manifestieren [19]. Sowohl beim Typ I als auch beim Typ II können weitere Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Vitiligo, chronische-atrophische Gastritis, perniziöse Anämie und Zöliakie, auftreten [1].

Tab. 1: Ursachen der primären Nebennierenrinden-Insuffizienz [2]

Chronisch (langsame Entwicklung der Symptome)	
Autoimmun-adrenalitits:	isoliert oder im Rahmen der polyglandulären Autoimmunsyndrome Typ 1 oder Typ 2
Tuberkulose	
Infiltration:	Metastasen, Lymphome, Sarkoidose, Amyloidose, Hämochromatose, Histiozytose, Mykosen (z.B. Histoplasmose, Coccidioidomykose)
Genetische Erkrankungen:	Adrenoleukodystrophie (ALD), Adrenomyeloneuropathie (AMN), kongenitale adrenale Hypoplasie, familiäre ACTH Resistenz-Syndrome (Familiärer Glucocorticoid-Mangel, Triple-A-Syndrom), Kearns-Sayre-Syndrom, kongenitale adrenale Hyperplasie, Smith-Lemli-Opitz-Syndrom
AIDS:	Opportunistische Infektionen (z.B. CMV, atypische Mykobakteriose, Cryptococcus neoformans); Kaposi-Sarkom; HIV selbst
Medikamente:	Adrenolytika (Lysodren, Mitotane, Trilostan), Steroidbiosynthese-Inhibitoren (Metopron, Ketoconazol, Etomidat, Aminogluthetimid), Rifampicin, Cyproteronacetat
Akut (rasche Entwicklung der Symptome)	
Blutungen:	bzw. adrener Infarkt mit sekundärer Hämorrhagie, Thrombose: septischer Schock (z.B. Waterhouse-Friderichsen-Syndrom), Koagulopathien, Marcumar, Heparin
Thrombose:	Systemischer Lupus erythematodes, Panarteriitis nodosa, Antiphospholipid-Syndrom, Trauma
Bilaterale Adrenaektomie	
Trauma:	extern oder invasive Prozeduren

Manifestiert sich eine primäre NNR-Insuffizienz bei Männern bereits im Kindes- bzw. jungen Erwachsenenalter, so ist eine Adrenomyeloneuropathie (AMN) bzw. Adrenoleukodystrophie (ALD) auszuschließen [25, 29, 30]. Bei dieser x-chromosomal rezessiv vererbten und sich damit klinisch nur bei Männern manifestierenden Erkrankung treten neben der NNR-Insuffizienz auch neurologische Störungen auf, die den Krankheitsverlauf bestimmen. Während die AMN mit Befall lediglich der peripheren Reizleitung oft einen blanderen Verlauf nimmt, kommt es bei der ALD zusätzlich zu einer zerebralen Demyelinisierung, die rasch zu Invalidität und Tod führt [25, 29]. In beiden Fällen liegt der gleiche Gendefekt vor. Es kommt zur Akkumulation sehr langkettiger gesättigter Fettsäuren als Folge eines peroxisomalen Transporterdefekts, der auf Mutationen im ABCD1-Gen beruht [25].

Eine andere autosomal-rezessive Erkrankung an der Nebennierenrinde stellt das adrenogenitale Syndrom (AGS) dar [1, 30, 31]. Dem AGS liegen Mutationen von Enzymen in der Steroidbiosynthese zugrunde. Dabei ist die Bildung von Kortisol gestört. Durch die kompensatorische Überstimulierung der NNR mit Ausbildung einer

Nebennierenhyperplasie durch ACTH, kommt es im Rahmen dessen zur vermehrten Bildung von adrenalen Androgenen [32]. In über 90% der Fälle ist dabei das 21-Hydroxylase-Enzym durch eine Störung auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 betroffen. Andere Formen, wie die Defekte der 17-Hydroxylase oder der 11 β -Hydroxylase sind deutlich seltener. Beim 21-Hydroxylase-Defekt zeigt sich bei Mädchen phänotypisch eine Klitorishyperthrophie bei weiblichem inneren Genitale. Diese intersexuelle Störung wird als Pseudohermaphroditismus femininus charakterisiert. Es kommt zur Virilisierung, primären Amenorrhö und fehlenden Brustentwicklung. Bei Jungen zeigen sich klinisch eine Pseudopubertas praecox bei gleichzeitigem Hypogonadismus [30]. Da in 75% der Fälle neben Kortisol auch Aldosteron nicht ausreichend gebildet wird, besteht bei den Patienten ein AGS mit Salzverlustsyndrom, auch als „Salt-Wasting“-Form bezeichnet [31, 33]. Hiervon grenzt sich die „Simple-Virilizing“-Form, mit Virilisierung aber ohne Salzverlust ab. Beide manifestieren sich im Säuglingsalter und treten mit einer Häufigkeit von 1:10.000 in der Bevölkerung auf. Manifestieren sich die Symptome erst in der Pubertät, spricht man von einer „Late-onset“-Form des AGS. Der klinisch häufig inapparent verlaufende nicht-klassische Typ weist eine Prävalenz von etwa 1% [32] auf.

Weitere seltene Ursachen für die Entwicklung einer NNR-Insuffizienz sind beispielsweise beidseitige Hämorrhagien der Nebennierenrinde. Im Rahmen eines septischen Schocks können sich dabei Koagulopathien entwickeln. Insbesondere durch eine spät therapierte Meningokokkensepsis kann sich das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom entwickeln [1, 20]. Des Weiteren besteht bei HIV-infizierten Patienten ein erhöhtes Risiko, an einer NNR-Insuffizienz zu erkranken [20, 34]. Eine Insuffizienz der NNR kann auch therapeutisch bedingt sein [1]. So können Medikamente einen schädlichen Einfluss auf die NNR haben und beispielsweise durch einen gesteigerten Kortisolabbau zu einer Insuffizienz führen. Präparate mit negativen Wechselwirkungen auf die NNR sind unter anderem Adrenolytika wie Mitotane [35], Steroidbiosynthese-Inhibitoren wie Metopiron und Etomidat [36, 37], sowie Antibiotika bzw. Tuberkulostatika wie Rifampicin. Tabelle 1 gibt einen Überblick über diese und weitere Ursachen einer primären NNR-Insuffizienz.

1.1.2 Ursachen einer sekundären NNR-Insuffizienz

Fehlende Stimulation der NNR durch einen ACTH-Mangel (und/oder CRH-Mangel) führt zur sekundären (tertiären) NNR-Insuffizienz (siehe Tabelle 2). Eine

chronische Glukokortikoid-Therapie ist dabei mit der häufigste Grund einer sekundären Insuffizienz der NNR [1, 15, 20, 30, 38]. Durch chronische Suppression des CRH im Bereich des Hypothalamus und ACTH in der Hypophyse kann es konsekutiv zur Atrophie der NNR kommen [20, 39]. Bei bis zu 50% aller Patienten mit chronischer Glukokortikoid-Therapie manifestiert sich dabei eine adrenale Insuffizienz [14, 40]. Auch Tumoren der Hypothalamus-Hypophysen-Region [2] sind häufige Ursachen für eine sekundäre NNR-Insuffizienz [10]. Sowohl das Tumorwachstum selbst, als auch therapeutische Folgen bei der (operativen oder Strahlen-) Behandlung des Tumors können zu einer dauerhaften Schädigung von Hypophysen- bzw. Hypothalamusgewebe führen [2].

Tab. 2: Ursachen der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz [2]

Chronisch (langsame Entwicklung der Symptome)

Absetzen einer Langzeit-Glucocorticoid-Therapie

Tumoren: durch verdrängendes Wachstum oder Operations- bzw. Bestrahlungs-Folgen: Hypophysen-Makroadenome (endokrin aktiv oder inaktiv), Kraniopharyngeom, Meningeom

Infiltration: Metastasen, Sarkoidose, Histiozytose, Amyloidose, Infektionen (z.B. Tuberkulose, Aktinomykose)

Lymphozytäre Hypophysitis

Empty-Sellae-Syndrom

Isolierter ACTH-/CRH-Mangel

Akut (rasche Entwicklung der Symptome)

Sheehan-Syndrom (postpartale Hypophysen-Nekrose)

Schädel-Hirn-Trauma (u.a. Hypophysenstiel-Abriss)

Apoplex oder Blutung in hypophysäre Makroadenome

Seltener bedingt eine Autoimmunerkrankung die Entstehung einer sekundären NNR-Insuffizienz [1, 41]. So kann sich eine lymphozytäre Hypophysitis oder Autoimmunhypophysitis entwickeln, die vorwiegend Frauen betrifft und bevorzugt in der Spätschwangerschaft oder in der postpartalen Periode auftritt [41]. Der Funktionsausfall der lymphozytären Hypophysitis kann sich sowohl auf die Nebennierenachse beschränken (isolierter ACTH-Mangel) als auch mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert sein (Autoimmunthyreopathie, Vitiligo) [20, 41]. Befindet sich die Autoimmunhypophysitis im akuten Stadium, so kann sie aufgrund ihrer entzündungsbedingten Schwellung einem Hypophysentumor ähneln. Erst im späteren Verlauf kommt es dann zur Atrophie des Hypophysenvorderlappens. In dieser Phase ist die postpartale Autoimmunhypophysitis vom Sheehan-Syndrom als Folge einer partiellen oder kompletten Nekrose der Adenohypophyse abzugrenzen [1]. Beim

Sheehan-Syndrom kommt es im Bereich der Hypophyse zu einem hämorrhagischen Infarkt. Dieser kann durch vorübergehende Mikrozirkulationsstörungen im Rahmen einer komplizierten Entbindung mit zum Teil starken Blutverlusten entstehen [1, 20]. Weitere Ursachen einer sekundären NNR-Insuffizienz finden sich in der Tabelle 2.

1.2 Klinik

Die Symptome der primären NNR-Insuffizienz sind Folge des Ausfalls der zonenspezifischen Steroidhormonproduktion und in Tabelle 3 aufgeführt.

Tab. 3: Klinische Symptome der primären NNR-Insuffizienz [2]

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

Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz zeigen Symptome des Glukokortikoiddefizits und des adrenalen Androgenmangels bei fehlendem Mineralokortikoidausfall [1, 2, 20]. Eine zudem verminderte Bildung von ACTH zeigt sich klinisch in einem wachsfarbenen, blassen Hautkolorit, im Gegensatz zur Hyperpigmentation beim Morbus Addison [1-3]. Die Hyperpigmentation bei der primären NNR-Insuffizienz entwickelt sich aufgrund eines fehlenden negativen Feedbacks von Kortisol auf die CRH-Produktion im Hypothalamus. Durch die vermehrte Bildung von CRH kommt es zum Anstieg von POMC (POMC = Pro-Opio-Melano-Cortin), dem Vorläuferprotein nicht nur von ACTH, sondern unter anderem auch von MSH (MSH = Melanozyten-stimulierendes Hormon). Die erhöhte MSH-Konzentration bewirkt

schließlich die Hyperpigmentation der Haut. Außerdem kann bei diesen Patienten auch trotz eines intakten Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems häufig eine Hyponatriämie und eine grenzwertige arterielle Hypotonie diagnostiziert werden [2]. Oft ist bei der sekundären NNR-Insuffizienz nicht nur die ACTH-Achse beschädigt, sondern auch andere Hypophysenachsen [1, 20, 40].

Die zumeist unspezifischen Symptome wie Müdigkeit, allgemeine Schwäche, Depressionen und Libidoverlust sind einzeln wenig wegweisend, können aber trotzdem auf eine chronische NNR-Insuffizienz hindeuten [1, 3, 20]. Somit ist bei der klinischen Untersuchung auf die Gesamtkonstellation der Symptome zu achten, um Fehldiagnosen zu vermeiden [20]. Spezifischere Symptome, wie insbesondere die Hyperpigmentation von Haut und Schleimhäuten können die Diagnosestellung erleichtern [2].

1.3 Diagnostik

Um eine NNR-Insuffizienz auszuschließen bzw. zu bestätigen, gilt es die hormonellen Parameter der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zu bestimmen und zu beurteilen. Abbildung 1 stellt eine Übersicht der physiologischen Regulation sowie entsprechend eines primären, sekundären bzw. tertiären Ausfalls dar.

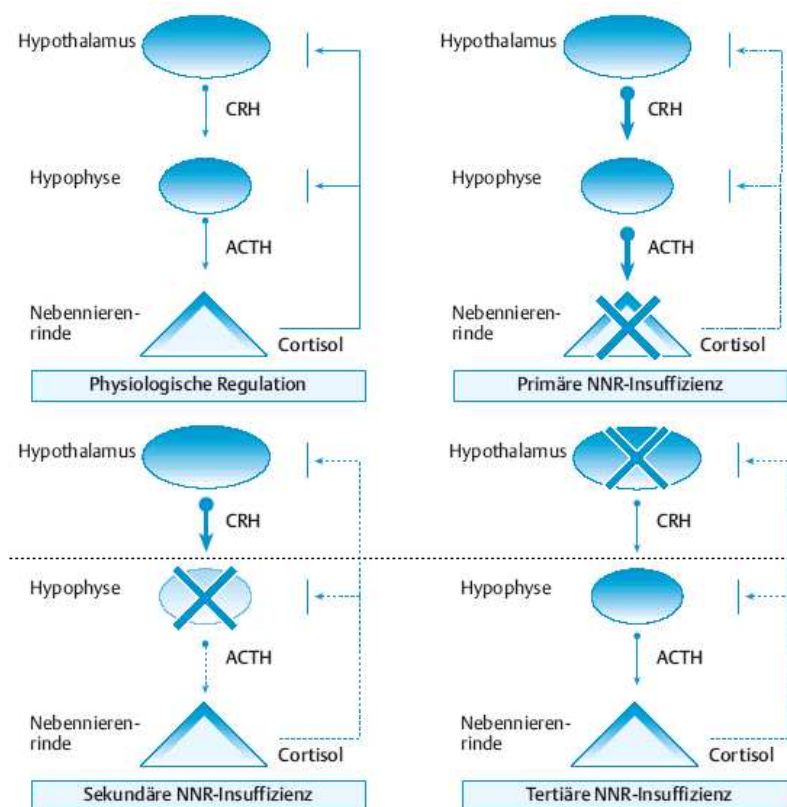


Abb. 1: Pathophysiologie der verschiedenen Formen der NNR-Insuffizienz[2]

Ggf. sind weitere Laboruntersuchungen bzw. bildgebende Maßnahmen notwendig, um die Diagnose stellen zu können.

1.3.1 Endokrinologische Funktionsdiagnostik

Die Kortisolsekretion der NNR unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit Höchstwerten morgens während der Aufwachphase. In Abhängigkeit von der tageszeitlichen Blutentnahme haben Serumkortisolwerte somit eine ganz unterschiedliche Aussagekraft. Aus diesem Grunde ist eine Blutentnahme am Morgen zwischen 6.00-9.00 Uhr, wenn die Serumkortisolwerte am höchsten sind, vorzunehmen [1, 2]. Ein morgendlicher Serumkortisolwert unter $5\mu\text{g/dl}$ ($<140\text{ nmol/l}$) ist verdächtig, Werte von unter $3\mu\text{g/dl}$ ($<83\text{ nmol/l}$) nahezu beweisend für das Vorliegen einer NNR-Insuffizienz [1, 20, 38]. Im Umkehrschluss lässt sich eine Insuffizienz der NNR bei morgendlichen Werten von über $19\mu\text{g/dl}$ ($>525\text{ nmol/l}$) [1, 20, 38] fast sicher ausschließen. Liegen die Werte irgendwo dazwischen ($3\text{-}19\mu\text{g/dl}$ bzw. $83\text{-}525\text{ nmol/l}$), kann keine klare Aussage getroffen werden. Weitere Methoden sind dann zum Ausschluss oder Beweis indiziert [20].

Standardverfahren zur Abklärung einer NNR-Insuffizienz ist der ACTH-Kurztest [2, 15, 20]. Dabei erhält der Patient intravenös eine Injektion von $250\mu\text{g}$ ACTH 1-24. Vor Injektion sowie 30 oder 60 min danach wird mit einer Blutentnahme Serumkortisol gemessen [1, 20]. Physiologisch steigt das Serumkortisol eine Stunde nach ACTH-Gabe auf $>20\mu\text{g/dl}$ ($>550\text{ nmol/l}$) an. Bei basalen Werten von $>20\mu\text{g/dl}$, z.B. bei stressbedingter Stimulation, stellt eine Zunahme um $>5\mu\text{g/dl}$ eine ausreichende adrenale Funktionsfähigkeit dar. Basale Werte von $>25\mu\text{g/dl}$ schließen eine NNR-Insuffizienz quasi aus [1]. Ausnahmen davon können schwerkranke, septische Patienten darstellen, bei denen die Diagnosestellung erschwert ist [42-44]. Kommt es nach ACTH-Gabe nicht oder nicht ausreichend zum Anstieg von Serumkortisol, so gilt eine NNR-Insuffizienz als bewiesen [38, 45, 46].

Um zwischen primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz zu unterscheiden, ist bei einem pathologischen ACTH-Kurztest die ACTH-Konzentration im Plasma zu bestimmen [2]. Ein fehlendes negatives Feedback durch Kortisolmangel bei primärer NNR-Insuffizienz zieht einen erhöhten Spiegel von Plasma-ACTH ($>50\text{ pg/ml}$, bei unbehandelten Patienten auf $>1000\text{ pg/ml}$) nach sich. Normale oder erniedrigte Werte sind Ausdruck einer sekundären bzw. tertiären NNR-Insuffizienz [2, 46].

Ergänzend sind bei der primären NNR-Insuffizienz die Funktionen der beiden weiteren Zonen der NNR, die Zona glomerulosa und die Zona reticularis zu diagnostizieren. Bei einer primären NNR-Insuffizienz sind meistens alle drei Zonen betroffen. Eine Beurteilung der Fähigkeit zur Hormonsekretion dieser beiden Zonen ist für eine adäquate Substitutionstherapie notwendig. Erniedrigte bzw. niedrig normale Serumaldosteronkonzentrationen bei gleichzeitig deutlich stimulierter Plasma-Renin-Aktivität bzw. Plasma-Renin-Konzentration deuten auf eine Beteiligung der Zona glomerulosa hin [20]. Erniedrigte bzw. nicht nachweisbare Serum-DHEAS-Werte (DHEAS = Sulfatester des Dehydroepiandrosterons) sprechen für einen Defekt der Zona reticularis [1]. Allerdings können erniedrigte DHEAS-Werte auch physiologischerweise im Alter und bei anderen schweren Erkrankungen auftreten [20, 25], wobei die Werte für DHEAS interindividuell stark variieren können [47].

Liefert der ACTH-Test kein eindeutiges Befundsergebnis und besteht der begründete Verdacht einer NNR-Insuffizienz, z.B. durch chronische Glukokortikoidtherapie oder nach Hypophysen-Operation, wird zur weiteren Abklärung der Insulin-Hypoglykämie-Test empfohlen [2, 38, 46]. Unter ärztlicher Aufsicht kann durch hypoglykämische Stimulation des Hypothalamus meist eine endgültige Diagnose gestellt werden [2, 46].

Im Notfall (z.B. bei einer Addison-Krise) kann nicht immer die Diagnosesicherung mittels ACTH-Test abgewartet werden. Besteht der dringende klinische Verdacht auf NNR-Insuffizienz, sollte vor einer zügigen Hydrocortisongabe eine Serumprobe zur Kortisolbestimmung ins Labor geschickt werden. Nach klinischer Stabilisierung kann die endokrinologische Testung nachgeholt werden.

1.3.2 Weitere Laboruntersuchungen

Im Falle einer Autoimmunadrenitis lassen sich in bis zu 80% der Fälle Autoantikörper gegen Nebennierenzellen oder steroidproduzierende Zellen diagnostizieren [1, 20, 22]. Die Bestimmung dieser Autoantikörper hat aber keine therapeutische Relevanz. Verfügt das Labor über das entsprechende technische Equipment, kann die Autoantikörperbestimmung jedoch dazu beitragen, die Genese der Erkrankung zu klären [22].

Bei Knaben und jungen männlichen Erwachsenen mit Erstmanifestation eines Morbus Addison gilt es zudem eine ALD bzw. AMN auszuschließen. Da die klinisch-

neurologischen Anzeichen der NNR-Insuffizienz vorausgehen können, sollte eine einmalige Bestimmung der langkettigen Fettsäuren im Blut erfolgen [1, 2].

1.3.3 Bildgebung

Bei primärer NNR-Insuffizienz ist eine Bildgebung nur in Ausnahmefällen [20], wie z.B. beim klinischen Verdacht einer tuberkulösen Adrenitis indiziert [1]. Bei entsprechender Anamnese und Klinik mit Verdacht auf eine die NNR-Insuffizienz prädisponierende Grunderkrankung (AIDS, maligne Grunderkrankung) können weitere diagnostische bildgebende Maßnahmen angezeigt sein [20].

Wird die Diagnose einer sekundären NNR-Insuffizienz gestellt, ist eine Bildgebung zur Ursachensuche notwendig [20]. Goldstandard ist die Kernspintomographie [1]. Anhand koronarer und sagittaler Schnittbilder von der Hypothalamus-Hypophysen-Region und der weiteren hormonellen Abklärung ist das weitere ggf. diagnostische bzw. therapeutische Vorgehen zu evaluieren [20].

1.4 Therapie

Die chronische NNR-Insuffizienz lässt sich nicht kausal therapieren [20]. Um den Ausfall der adrenalen Hormone zu kompensieren, bedarf es meistens einer lebenslangen täglichen Substitutionstherapie. Bei primärer Insuffizienz der NNR sind neben Glukokortikoiden in der Regel auch Mineralokortikoide und, bei Frauen, gelegentlich adrenale Androgene zu ersetzen [48].

Ziel der medikamentösen Therapie der chronischen NNR-Insuffizienz ist eine adäquate Hormon-Substitution der betroffenen Zonen der NNR. Dabei gilt es eine Situationen der Über- als auch der. Untersubstitution zu vermeiden [20]. Zu hohe Dosen von Glukokortikoiden bergen die Gefahr eines sich langfristig entwickelnden iatrogenen Cushing-Syndroms mit konsekutiver Morbidität (z.B. verminderte Glukosetoleranz, Adipositas, Osteoporose, arterielle Hypertonie) [49, 50]. Werden Patienten zu niedrig eingestellt, drohen lebensbedrohliche Krisen, so genannte Addison-Krisen, und eine deutlich beeinträchtigte Leistungsfähigkeit. Die Substitution der Hormone erfolgt in Tablettenform.

1.4.1 Glukokortikoidsubstitution

Da es sich bei der Therapie der NNR-Insuffizienz um eine Hormonsubstitution handelt, werden vor allem physiologische Präparate wie Hydrocortison, seltener Cortisonacetat verwendet [1, 20, 48]. Während Hydrocortison direkt wirksam ist, wird das inaktive Cortisonacetat in der Leber durch die 11β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 in Kortisol umgewandelt [48]. Hydrocortison hat eine kurze Halbwertszeit von nur wenigen Stunden bei sehr hoher biologischer Verfügbarkeit [51]. Die biologische Verfügbarkeit von Cortisonacetat entspricht zu etwa 80% der von Hydrocortison [52]. Synthetische Steroide wie Prednisolon werden seltener als Substitutionstherapie verschrieben [1]. Begründet wird dieses mit der unphysiologisch längeren Halbwertszeit dieser Präparate, was ggf. zu einem relativen nächtlichen Glukokortikoidexzess und einer geringen Dosierungsvariabilität führt [1, 53]. Die geschätzte Äquivalenzdosis beträgt 20 mg Hydrocortison = 37,5 mg Cortisonacetat = 5mg Prednisolon [1]. Ein Präparatwechsel von Hydrocortison zu Prednisolon bei unveränderter Dosis (z.B. 20mg) stellt einen Kunstfehler dar und kann zu einem iatrogenen Cushing-Syndrom führen.

Ausgehend von physiologischen Kortisolsekretionsraten von täglich ca. 5-15mg/m² Körperoberfläche (KÖF), lässt sich die individuell erforderliche Substitutionsdosis bestimmen [49, 54-57]. Bei einer durchschnittlichen KÖF von 1,7 m² liegt die zur Substitution erforderliche Glukokortikoiddosis bei ca. 17mg, also zwischen 10-25 mg Kortisol pro Tag. Die ideale Dosishöhe variiert dabei in Abhängigkeit vom individuellen Wohlbefinden, von der Höhe des Kortisol-bindenden Globulins (CBG) und vom Abbau in der Leber [20, 38, 42]. Dieses breite Spektrum der physiologischen Sekretionsrate zeigt, dass die adäquate Menge Kortisol individuell stark abweicht und entsprechend individuell angepasst werden muss. Um möglichst dem physiologischen Rhythmus der Kortisolsekretion zu entsprechen, wird die Einnahme von Tabletten über den Tag verteilt. In der Regel werden 2/3 der Tagesdosis unmittelbar nach dem Aufstehen eingenommen und 1/3 am frühen Nachmittag ca. 6-8 h nach der ersten Einnahme (z.B. Hydrocortison 15-5-0 mg oder 10-10-0 mg oder 10-5-5 mg) [1, 20, 48]. Ob zwei- oder dreimal tägliche Dosen Hydrocortison vom Patienten besser vertragen werden, ist bislang umstritten und erst wenig erforscht [1, 58]. Die Einnahme von Prednisolon erfolgt aufgrund seiner langen Halbwertszeit in der Regel nur einmal täglich morgens. Bei Abweichungen vom normalen Tagesrhythmus (z.B. bei Schichtarbeit)

können Einnahmen auch entsprechend auf das individuelle Schlaf-Wach-Schema angepasst werden.

Maßgebend für die entsprechende medikamentöse Einstellung ist das subjektive Wohlbefinden des Patienten sowie klinische Parameter. Daraus können sich Abweichungen vom Standardsubstitutionsschema ergeben. Dieses erfordert regelmäßige Therapiekontrollen [1, 48]. Anhand klinischer Kriterien, mittels gezielter körperlicher Untersuchung, und spezifischer Anamnese können ggf. Dosisanpassungen vorgenommen werden [1].

Auch bei Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom (AGS) wird anhand individueller klinischer Werte eine Dosisanpassung vorgenommen. Da es sich beim AGS um einen Enzymdefekt in der Kortisolsynthese handelt, kommt es zur kompensatorischen Überstimulierung von ACTH und daraus folgender Hyperplasie der NNR. Um einen morgendlichen Anstieg des ACTH und damit eine Hyperplasie der NNR zu unterdrücken, wird ein Teil der Dosis abends eingenommen [31].

Bei moderatem Stress, wie z.B. einem grippalen Infekt oder Fieber wird eine Verdopplung der üblichen Tagesdosis bei NNR-Insuffizienz bis zur Genesung empfohlen [48]. Eine Anpassung ist auch für einmalige, kurzfristige Stressereignisse, mit außergewöhnlich starker körperlicher Belastung erforderlich. Dort empfiehlt sich eine einmalige Erhöhung der unmittelbar vor dem Ereignis anstehenden Dosis bzw. 5-10 mg Hydrocortison zusätzlich ca. 1-2 Stunden vor dem erwarteten Belastungsbeginn [1]. Operationen, Entbindungen oder andere starke Stresssituationen bedingen eine höher dosierte, ggf. intravenöse Hydrocortisonsubstitution [1].

Können Patienten z.B. wegen länger anhaltendem Erbrechen und Diarrhö ihre Medikation über einen Zeitraum von 8-12 Stunden nicht adäquat einnehmen bzw. bei sich behalten, so sind die Glukokortikoide entweder als Zäpfchen, oder parenteral vom niedergelassenen Arzt oder im Krankenhaus zu substituieren [48]. Bei Reisen in abgelegene bzw. exotische Gegenden sollten Patienten deshalb Spritzbesteck und Hydrocortisonampullen bzw. Prednisolon-Suppositorien mit sich führen [1].

Jeder Patient mit chronischer NNR-Insuffizienz sollte einen Glukokortikoid-Notfallausweis bei sich tragen und ist zudem regelmäßig, möglichst unter Einbeziehung der Angehörigen, über die Besonderheiten seiner Erkrankung zu schulen [1, 48]. Dabei sind relevante Unterschiede zwischen physiologischer und pharmakologischer Wirkung der Glukokortikoide sowie mögliche Nebenwirkung bei Unter- bzw. Übersubstitution zu

erläutern. Außerdem muss der Patient insbesondere über die eigenständige Anpassung der Dosis bei Stress und das Verhalten in Notfallsituationen aufgeklärt werden [1, 48].

1.4.2 Mineralokortikoidsubstitution

Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz leiden bedingt durch einen Defekt der Zona glomerulosa meistens neben dem Glukokortikoidmangel auch an einem Mangel an Mineralokortikoiden. Dieser Mangel an Aldosteron kann durch die tägliche orale Einnahme von ca. 0,1 mg (0,05-0,2 mg) Fludrocortison kompensiert werden [1, 20]. Die wesentlich schwächere mineralokortikoide Wirkung des Hydrocortisons (Äquipotenzdosen: 0,1 mg Fludrocortison = 40 mg Hydrocortison) käme erst bei Tagesdosen von >50 mg zum tragen [1]. Da diese Dosis jedoch ungefähr dem Doppelten der maximalen üblichen substituierten Tagesdosis entspricht, ist die Einnahme von Fludrocortison erforderlich.

Sowohl klinische als auch laborchemische Messwerte dienen zur Therapiekontrolle und Dosisanpassung der Mineralokortikoidsubstitution: Neben Körpergewicht, Herzfrequenz und dem Blutdruck dienen auch die Bestimmung von Natrium und Kalium im Serum sowie die Messung der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) oder Plasma-Renin-Konzentration (PRK) zur Beurteilung der optimalen Dosishöhe. Die Elektrolyte sollten dabei im Normbereich liegen, die PRA/PRK in der oberen Hälfte des Normbereiches [1, 20, 48].

1.4.3 Substitution der adrenalen Androgene

Neben der Zona glomerulosa und der Zona fasciculata sind primäre NNR-Insuffiziente häufig auch von einem Ausfall der Zona reticularis betroffen [59, 60]. Dabei gilt es jedoch zwischen einem Ausfall und einer altersbedingten Abnahme der Funktionsfähigkeit der Zona reticularis zu unterscheiden [61]. Hauptprodukt der Zona reticularis ist Dehydroepiandrosteron (DHEA), das vornehmlich als Sulfatester (DHEAS) im Blut zirkuliert und ein Vorläufer der Androgene ist [62].

Gegenwärtig gehört eine DHEA-Substitution nicht in das Standardtherapieschema zur Behandlung der primären NNR-Insuffizienz. Vielmehr stellt ihr Einsatz eine experimentelle Therapie dar. Zudem sind auf dem deutschen Markt bisher keine DHEA-Präparate frei verfügbar. Bei Versagen der momentanen Therapiemöglichkeiten kann jedoch ein Therapieversuch von mindestens drei bis sechs Monaten bei Frauen mit primärer NNR-Insuffizienz vom behandelnden Arzt erwogen

werden [63]. Die Substitution erfolgt mit 25-50 mg DHEA einmal morgens [1, 63]. Kontrolliert wird die Therapie dabei durch Bestimmung von Serum-DHEAS sowie von Serum-Testosteron und dem Sexual-Hormon bindendem Globulin (SHBG) vor der morgendlichen DHEA-Einnahme [1, 63]. So konnten einige Studien bei Frauen mit NNR-Insuffizienz durch eine zusätzliche Substitution von DHEA positive Effekte auf Wohlbefinden und Sexualität aufweisen [59, 64].

2 Fragestellungen

Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem subjektiven Gesundheitsempfinden von Patienten mit primärer bzw. sekundärer NNR-Insuffizienz. Die frühere Annahme, nach der es NNR-insuffiziente Patienten nicht wesentlich schlechter ginge als der Normalbevölkerung [3], haben Befragungen an dieser Patientengruppe in den letzten Jahren nicht bestätigen können. So wiesen Studien aus Würzburg mit 132 primären und 78 sekundär NNR-Insuffizienten Patienten, [65] sowie aus Norwegen mit 79 primär NNR-Insuffizienten Patienten [66] eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zu alters- und geschlechtsbereinigten Kontrollgruppen nach. Zudem gibt es erste Studien, die eine erhöhte Mortalität und Morbidität, sowohl bei primärer als auch bei sekundärer NNR-Insuffizienz ermittelt haben [11-13, 16, 17]. Es stellt sich folglich die Aufgabe, wie man den Gesundheitszustand von NNR-Insuffizienten Patienten verbessern kann. Hierzu ist es notwendig, die Ursachen für diesen reduzierten gesundheitlichen Zustand zu bestimmen. Mit dem Aufbau eines Berliner Patientenkollektivs sollen insbesondere Fragen bzgl. des Gesundheitszustandes von Patienten mit chronischer NNR-Insuffizienz evaluiert werden.

Gemäß Wilson et al [67] setzt sich Gesundheit aus verschiedenen Aspekten, unter anderem aus biologischen und physiologischen Symptomen, einer allgemeinen Gesundheitswahrnehmung und Lebensqualität zusammen. Diese Faktoren bedingen sich dabei gegenseitig. So dienen physiologische Normwerte beispielsweise zur allgemeinen gesundheitlichen Orientierung am Patienten im medizinischen Bereich. Verschiedene Studien konnten zudem zeigen, dass Gesundheit bzw. die Wahrnehmung von Gesundheit wesentlich mit der individuellen Lebensqualität korreliert [68-71]. Der WHO nach definiert sich Lebensqualität über die körperliche und psychische Verfassung des Einzelnen, dem Grad seiner wirtschaftlichen und gesundheitlichen Unabhängigkeit, über seine sozialen Kontakte und sein Umfeld sowie über seine Religiosität und seinen Glauben [72]. Im Rahmen dieser Studie steht die körperliche und psychische Beschaffenheit der Patienten im Vordergrund. Es ist deshalb auch weniger von einer Lebensqualität im Allgemeinen, vielmehr von einer gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Speziellen zu sprechen. Letztendlich lässt sich jedoch auch mit der Erhebung der Lebensqualität der Patienten mittels standardisierten Fragebögen immer nur annäherungsweise auf die Gesundheit der

Befragten schließen [73, 74]. Dennoch können Messungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dazu beitragen, Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand von Patienten zu ziehen [75-77]. Neben der Darstellung des Patientenkollektives werden anschließend verschiedene medikamentöse Therapieansätze bei der Behandlung einer chronischen NNR-Insuffizienz hinsichtlich ihres Einflusses auf die Lebensqualität untersucht. Im Folgenden werden die einzelnen Aspekte der Arbeit kurz vorgestellt.

2.1 Darstellung des Berliner Patientenkollektivs mit NNR-Insuffizienz

Wer ist von einer NNR-Insuffizienz betroffen, wie alt waren die Patienten und welche Symptome hatten sie zum Zeitpunkt der Diagnose? Welche Differentialdiagnosen wurden irrtümlich gestellt? Und wie lange liefen die Patienten mit ihren Symptomen von Arzt zu Arzt, ohne richtig therapiert zu werden? Unter was für körperlichen und psychischen Beschwerden leiden die Patienten auch noch unter der Therapie? Sind Patienten mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz gleich stark betroffen? Und welche beruflichen Konsequenzen hatte die Erkrankung für die Patienten? Ist es die NNR-Insuffizienz selbst, oder sind es die Ko-Morbiditäten, die den Gesundheitszustand der Patienten prägen? Ist bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom (AGS) die Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung reduziert?

Um unter anderen diesen Fragen nachzugehen wird zunächst das evaluierte Patientenkollektiv dargestellt und in einzeln zu untersuchende Bereiche aufgegliedert. Es werden allgemein krankheitsspezifische Daten wie Geschlecht und Manifestationsalter, Ursache der NNR-Insuffizienz, Symptome bei Erstmanifestation und im Verlauf erhoben und beurteilt. Weiter geht es um die Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz im Vergleich zur Normalbevölkerung und die Auswirkung der Erkrankung auf die berufliche und private Situation. Gesondert werden zudem erwachsene Patienten mit AGS hinsichtlich ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht. Die Lebensqualität der Patienten mit AGS wird im Vergleich zur Normalbevölkerung und auch im Vergleich zu Patienten mit einer NNR-Insuffizienz, jedoch ohne AGS, bewertet.

Die Arbeit soll dazu beitragen, Patienten mit NNR-Insuffizienz besser einschätzen und auf deren Beschwerden gezielter eingehen zu können.

2.2 Einfluss von Glukokortikoiden auf die Lebensqualität von Patienten mit NNR-Insuffizienz

Lassen sich zwischen den verschiedenen verschriebenen Glukokortikoidpräparaten Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität und des subjektiven Gesundheitsempfinden ausmachen? Dabei soll zwischen den „physiologischen“ Substitutionspräparaten Hydrocortison und Cortisonacetat und dem synthetischen Prednisolon verglichen werden. Ist die Lebensqualität von Patienten unter einer Prednisolon-Therapie im Vergleich zu Patienten mit Hydrocortison wirklich vermindert? Und weisen Patienten mit Prednisolon mehr körperliche Beschwerden auf? Unterteilt nach primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz, nach Männern und Frauen werden Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Medikamente aufgezeigt sowie Ursachen dafür diskutiert.

2.3 Hydrocortison-Dosierung und -Schema

Hydrocortison ist das in Deutschland am meisten gebräuchliche Glukokortikoid-Präparat zur Behandlung einer NNR-Insuffizienz. Obwohl es schon seit Jahrzehnten zum Einsatz kommt, herrscht Uneinigkeit darüber, wie viel Hydrocortison dem Patienten wirklich bekommt und ob zwei- oder dreimal tägliche Dosen besser vertragen werden. Sind Patienten mit ihrer Therapie über- oder unterdosiert und bilden sie dann entsprechende Symptome einer Über- oder Unterdosierung aus? Ist es ein Vorteil, wenn die Dosierung auf kleinere Einheiten mehrmals am Tag verteilt wird? Ein Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen diesen Gruppen soll mögliche Unterschiede aufdecken und die Bedeutung für die Behandlung erläutern.

2.4 Einfluss von DHEA auf die Lebensqualität von Frauen mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz

Als zusätzliche Substitutionstherapie, insbesondere bei weiblichen Patienten mit NNR-Insuffizienz, kommt in Einzelfällen DHEA zum Einsatz. Die Ergebnisse sind jedoch zum Teil kontrovers und bislang ist DHEA im deutschen Raum nicht zur Standardtherapie zugelassen. Für uns stellt sich die Frage, ob Frauen von einer täglichen DHEA-Einnahme hinsichtlich ihrer Lebensqualität profitieren. Und betrifft ein möglicher Benefit sowohl Frauen mit primärer als auch mit sekundärer NNR-Insuffizienz? Im Rahmen der Auswertung des Patientenkollektivs werden die Daten zur

Lebensqualität der weiblichen Patienten mit AI hinsichtlich der Therapie mit DHEA untersucht und bewertet.

3 Methodik

Der folgende Abschnitt erläutert die Vorgehensweise, den Ablauf und das Design dieser Studie, die zur Beantwortung der oben genannten Fragen beitragen soll. Hierzu werden Ein- und Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv definiert und erklärt. Zudem werden die in der Studie verwendeten Fragebögen dargestellt und beschrieben. Auf die statistische Auswertung wird abschließend eingegangen.

3.1 Datenerhebung

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie, gemeinsam durchgeführt von der Universitätsklinik Würzburg und der Charite Universitätsmedizin Berlin. NNR-insuffiziente Patienten wurden in einem Anschreiben von der Universitätsklinik über die Ziele der Studie informiert und um ihre Teilnahme gebeten. Die Patienten erhielten neben dem Anschreiben und einem krankheitsspezifischen sowie drei standardisierten Fragebögen ein Informationsschreiben, in dem sie über den Sinn und Zweck der Studie aufgeklärt wurden. Die Studienteilnahme erfolgte freiwillig nach ausführlicher Aufklärung. Die Fragebögen wurden vom Patienten im rückfrankierten Umschlag an die jeweilige Universität zurückgesandt.

In Würzburg wurden potentielle Studienteilnehmer mithilfe der zentralen Arztbriefablage der Universitätsklinik ermittelt. An der Charite wurde auf die von der endokrinologischen Tagesklinik verwaltete Patientendatei und der Arztbriefe der endokrinologischen Station zurückgegriffen. Zudem wurden von der Universität Würzburg aus Mitglieder der Selbsthilfeorganisation „Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenrindenerkrankungen e.V.“ angeschrieben und in die Studie aufgenommen, sofern aus den beigelegten Arztbriefen eindeutig die Diagnose einer NNR-Insuffizienz ersichtlich war. Vervollständigt wurde die Datenbank durch die Teilnahme von Patienten der niedergelassenen Berliner Endokrinologen PD Dr. med. Reinhard Finke, Prof. Dr. med. Ulrich Bogner und PD Dr. med. Sven Diederich. Die Diagnose einer NNR-Insuffizienz wurde durch die Praxisarztbriefe bestätigt. Alle in die Studie aufgenommenen Patienten erhielten von uns das gleiche Anschreiben und die gleichen Fragebögen. Die Daten wurden im Zeitraum Frühjahr 2005 bis Herbst 2006 erhoben.

3.2 Patientenkollektiv und Kontrollpersonen

Die Studie befasst sich mit Patienten die an chronischer primärer oder sekundärer NNR-Insuffizienz erkrankt sind. Eingeschlossen wurden nur erwachsene Patienten, die in die Erhebung ihrer Daten schriftlich einwilligten und deren NNR-Insuffizienz seit mindestens einem Jahr bestand. Die NNR-Insuffizienz musste im Arztbrief dokumentiert sein. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit NNR-Insuffizienz aufgrund eines NNR-Karzinoms, Adrenoleukodystrophie, APS Typ 1 sowie Patienten unter 18 Jahren und Patienten mit einer Krankheitsdauer von unter einem Jahr.

Zur genaueren Beurteilung des Einflusses der Nebenniereninsuffizienz auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in Rücksprache mit der Universität Würzburg Untergruppen definiert. Patienten mit die Lebensqualität relevant beeinflussenden nicht-endokrinen und endokrinen Begleiterkrankungen wurden schrittweise ausgeschlossen. Dabei wurden die Patienten zunächst nach primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz unterteilt. In einem weiteren Schritt wurden Patienten mit nicht-endokrinen Begleiterkrankung (z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen, rheumatische Erkrankungen) ausgeschlossen, womit eine Gruppe mit primärer bzw. sekundärer NNR-Insuffizienz ohne Begleiterkrankungen selektiert werden konnte. Nachfolgend wurden Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz mit zusätzlichen endokrinen Erkrankungen ausgeschlossen, wodurch ein Patientenkollektiv mit isolierter Nebenniereninsuffizienz ohne Begleiterkrankungen entstand. Auch bei Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz wurde eine Untergruppe nach Ausschluss weiterer die Lebensqualität belastender endokriner Erkrankungen (z. B. Kraniopharyngeom, Akromegalie, Cushing-Syndrom und Bestrahlung der Hypothalamus-Hypophysenregion) gebildet. Patienten, die wegen einer Hypothyreose, eines Wachstumshormonmangels sowie eines Hypogonadismus dauerhaft stabil hormonsubstituiert waren, wurden nicht ausgeschlossen, weil ihnen keine wesentlich negativer Einfluss auf die Lebensqualität zugeschrieben wird [78].

3.3 Ethikantrag

Die Studie wurde, sowohl von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Charité Campus Mitte Berlin (Nr. ES1/037/06) als auch von der Ethikkommission der Universitätsklinik Würzburg (Nr. 45/04) genehmigt. Ferner wurde die

Einverständniserklärung der Patienten vor Erhebung Ihrer Werte in die Datenbank schriftlich eingeholt. Sowohl die Genehmigung der Berliner Ethikkommission, als auch das Formular der Einverständniserklärung sind dem Anhang beigefügt (siehe Seite A 41 ff.).

3.4 Fragebögen

Die Studie setzt sich aus der Beantwortung einzelner Fragebögen zusammen, die den Patienten zum Ausfüllen zugesandt worden sind. Neben drei standardisierten Fragebögen, dem SF-36 (Short-Form 36), der Kurzform des GBB-24 (Gießener Beschwerdebogen 24) und dem HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) erhielten die ausgewählten Patienten auch einen krankheitsspezifischen Fragebogen. Zusammen mit dem Arztbrief ergibt sich so ein detailliertes Krankheitsbild des Patienten.

Die drei allgemein anerkannte psychologische Fragebögen, der SF-36, der GBB-24 und der HADS dienen zur Erfassung der Selbsteinschätzung hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Beurteilung körperlicher Symptome sowie der Erfassung von Angst und Depressionen. Alle drei Fragebögen setzen sich dabei aus geschlossenen bzw. Entscheidungsfragen zusammen, die vom Patienten eigenständig und ohne Hilfe von Angehörigen, ohne ärztliche Inanspruchnahme, ausfüllbar sind. Für die verwendeten Fragebögen stand jeweils ein in Deutschland erhobenes und nach Geschlecht und Alter unterteiltes Kontrollkollektiv zur Verfügung, um eine höchstmögliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten [79].

Die Daten des entsprechenden Normkollektivs für den SF-36 entstammen dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998 des Robert-Koch-Instituts Berlin [80]. Die Studie umfasst ein 7124 personenstarkes Kollektiv einer repräsentativen Stichprobe der 18- bis 80-jährigen Wohnbevölkerung in Deutschland [73, 75]. Die Normwerte für den GBB-24 (n=2076) stammen aus einer Datenerhebung aus dem Jahre 2001 und wurden, wie auch die Normwerte für den HADS-D (n=2081), die einer Datenerhebung aus dem Jahre 1998 zugrunde liegen, uns freundlicherweise von Herrn Prof. Elmar Brahler und Mitarbeitern (Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie Universität Leipzig) zur Verfügung gestellt [81, 82]. Zu jedem Patienten aus der Studie wurden zum Vergleich alters- und geschlechtsbereinigte Normalwerte ermittelt.

Alle Fragebögen sind der Arbeit im Anhang beigefügt (siehe Seite A 48 ff.).

3.4.1 Der „Arztbrief“-Fragebogen

Dieser siebenseitige Fragebogen wurde von Frau Dr. med. Stefanie Hahner der Universität Würzburg erstellt. Er umfasst Informationen zum Krankheitsbild des Patienten, wie Ursachen der NNR-Insuffizienz, Krankheitsdauer, Substitutionsdosis, Krankheitssymptome, weitere endokrinologische und nicht-endokrinologische Begleiterkrankungen und subjektive Einschätzung zur eigenen Gesundheit. Somit ergänzt dieser Fragebogen Daten des Arztbriefs und ermöglicht die Erstellung eines persönlichen Profils jedes einzelnen Patienten. Die mittels dieses Fragebogens erhobenen Werte ermöglichen die Bildung geschlechts- alters- und krankheitsspezifischer Untergruppen, die zur Kategorisierung genutzt wurde.

3.4.2 SF-36 (Short-Form 36)

Der SF-36 Fragebogen dient der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [75, 83, 84]. Er ist das am weitesten verbreitete Instrument zur Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität und wurde speziell für medizinische Studien entwickelt [83].

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung des Gesundheitszustandes des Befragten. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie sich der Patient fühlt und wie er im Alltag zurechtkommt. Dabei misst der SF-36 Fragebogen mit acht Dimensionen Aspekte des subjektiven Gesundheitsempfindens, die in der Tabelle 4 dargestellt werden. Im Vordergrund stehen dabei das psychische Befinden, die körperliche Verfassung, die sozialen Beziehungen und die funktionelle Kompetenz der Befragten.

Tab. 4: Die acht Dimensionen des SF-36 Fragebogens [83]

Dimension	Inhalt der acht SF-36-Skalen
Körperliche Funktionsfähigkeit (10 Fragen)	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppensteigen, Bücken, Heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigen
Körperliche Rollenfunktion (4 Fragen)	Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, z. B. weniger arbeiten als gewöhnlich
Körperliche Schmerzen (2 Fragen)	Ausmaß an Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Fragen)	Persönliche Beurteilung der Gesundheit

Vitalität (4 Fragen)	Sich Energie geladen und voller Schwung fühlen vs. müde und erschöpft
Soziale Funktionsfähigkeit (2 Fragen)	Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen
Emotionale Rollenfunktion (3 Fragen)	Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen
Psychisches Wohlbefinden (5 Fragen)	Allgemein psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Gestimmtheit

Die jeweiligen Dimensionen bestehen aus mehreren Einzelfragen im Ordinalskalenniveau von 1 bis maximal 6, die für die Auswertung zusammen zu rechnen sind. Die sich daraus ergebenden acht Skalen sind in Werte zwischen 0 und 100 zu transformiert, die einen Vergleich mit verschiedenen Patientengruppen und Kontrollgruppen ermöglichen. Ein höherer Skalenwert der Dimensionen weist auf einen besseren Gesundheitszustand hin. Dem Anhang ist der Fragebogen des SF-36 beigelegt (siehe Seite A 53 ff.).

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde durch die Bundes-Gesundheitssurvey 1998 der international erprobte Fragebogen SF-36 eingesetzt [75]. Der Fragebogen dient dabei der repräsentativen Erhebung von Gesundheitsparametern in der deutschen Bevölkerung. Insgesamt wurden im Rahmen dieser Untersuchung Stichproben von 7124 Teilnehmern im Alter zwischen 18 bis 80 Jahren erhoben [73, 75].

Die Daten der Bundes-Gesundheitssurvey 1998 werden als Kontrollwerte zu den in dieser Studie erhobenen Daten verwendet. Die Werte der Normalbevölkerung wurden durch alters- und geschlechtsspezifische Aufteilung mit den Studiendaten verglichen. Auf eine Trennung zwischen spezifisch ost- und westdeutschen Kontrollwerten wurde verzichtet. Aufgrund der besonderen politischen Situation der Stadt Berlins, ist davon auszugehen, dass sich sowohl Daten von ost- wie westdeutschen Patienten in unserer Kohorte befinden. Bei der Erhebung unserer Daten wurde dieser Aspekt jedoch nicht abgefragt, so dass eine Unterscheidung nicht möglich war.

3.4.3 GBB-24 (Kurzform des Gießener Beschwerdeboogens)

Wie der Name vom Gießener Beschwerdebogen zum Ausdruck bringt, erfasst dieser körperliche Beschwerden der Befragten. Er fungiert als Indikator des subjektiv wahrgenommenen Gesundheitszustandes und der Lebenszufriedenheit bezüglich der eigenen Gesundheit [81].

Der Fragebogen besteht insgesamt aus 24 Einzelfragen, die sich auf vier Blöcke mit jeweils sechs Fragen mit Ordinalskalenniveau verteilen. Jeder Block erfragt körperliche Beschwerden zu einem bestimmten Symptomkomplex. Neben Erschöpfung und Gliederschmerzen befassen sich die Fragen mit Magen- und Herzbeschwerden. Der Gesamtwert des Beschwerdedrucks ergibt sich aus Addition dieser vier Blöcke. Ein Exemplar der GBB-24 Fragebögen findet sich im Anhang (siehe Seite A 55).

Als Referenzwerte zu unserem Patientenkollektiv stehen die von Brahler et al. 2076 ermittelten Datensätze [81]. Diese Werte stellen einen Querschnitt aus der deutschen Bevölkerung dar, die des Weiteren nach Alter und Geschlecht in Gruppen unterteilt wurden.

3.4.4 HADS (hospital anxiety and depression scale)

Der Fragebogen des HADS dient zur Identifizierung und Quantifizierung von Angst und Depression [85, 86]. Die Symptome der Angstskala orientieren sich zum Teil an den Leitlinien „Generalisierte Angststörung“, die Items der Depressionsskala beziehen sich auf Symptome eines zentralen Verlustes an Motivation und Lebensfreude [86]. Die Items beziehen sich nicht auf eine schwerwiegende psychopathologische Symptomatik und sind daher sensibler für mildere Formen. Symptome mit möglichen organischen Ursachen sind nicht in den Skalen enthalten [86].

Der Fragebogen umfasst 14 Fragen im Ordinalskalenniveau, je sieben zum Thema Angst und sieben zu Depression. Der jeweilige Maximalwert zu Angst und Depression ist 21, wobei ein gemeinsamer Cut-off-Wert von 8 für leichte und 11 für deutliche Auffälligkeiten empfohlen wird [85]. Dieser Cut-off dient der Orientierung und ist nicht als Diagnose zu verstehen. Im Anhang findet sich ein Nachdruck des HADS Fragebogens (siehe Seite A 56).

Die alters- und geschlechtsspezifische Ermittlung von 2081 HADS-Werten aus der deutschen Bevölkerung dienen als Referenzdaten zu unserem Patientenkollektiv [87].

3.5 Vorgehensweise bei der Datenauswertung

Das Patientenkollektiv wird von den endokrinologischen Abteilungen der Universitätsklinik Würzburg und der Charite Campus Mitte in Berlin verwaltet. An beiden Standorten werden die Daten in gegenseitiger Absprache zu Auswertungszwecken verwendet.

3.5.1 Darstellung des Berliner Patientenkollektivs mit NNR-Insuffizienz

In Anlehnung an die Würzburger Studie geht es in um die Evaluation der subjektiven Lebensqualität bei Patienten mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz des Berliner Patientenkollektivs im Vergleich zur Normalbevölkerung. Zudem werden wie in der Studie von Hahner et al [65] allgemein krankheitsspezifische Daten wie Geschlecht und Manifestationsalter, Ursache der NNR-Insuffizienz, Beschwerdedauer, Symptome bei Erstmanifestation und im Verlauf erhoben. Zur spezifischen Beurteilung der Lebensqualität wurden definierte Untergruppen gebildet. Neben der Unterteilung in Männer und Frauen wurde auch zwischen Patienten mit primäre und sekundäre NNR-Insuffizienz unterschieden. In weiteren Schritten wurden Patienten mit nicht-endokrinen und endokrinen, die Gesundheit wesentlich beeinflussenden Begleiterkrankungen ausgeschlossen. Gesondert davon wurden Patienten mit AGS gegenüber Patienten mit einer primären NNR-Insuffizienz sowie mit gesunden Kontrollgruppen alters- und geschlechtsangepasst verglichen.

3.5.2 Einfluss von Glukokortikoiden auf die Lebensqualität von Patienten mit NNR-Insuffizienz

Zur Beurteilung des Einflusses von Glukokortikoiden auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde das Patientenkollektiv, bestehend sowohl aus den Würzburger und Berliner Daten gemäß der medikamentösen Therapie der NNR-Insuffizienz in eine Hydrocortison-, eine Cortisonacetat- und eine Prednisolongruppe unterteilt. Untergruppen wurden ferner geschlechtsspezifisch und in Trennung zwischen primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz sowie kombiniert evaluiert.

3.5.3 Hydrocortison-Dosierung und -Schema

Zur spezifischen Charakterisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Abhängigkeit von der Dosishöhe und -aufteilung wurden die Patientendaten der

Würzburger und Berliner Patienten betrachtet, die mit Hydrocortison (HC) therapiert wurden. Um Vergleiche in Bezug auf die Hydrocortisonmenge vornehmen zu können, wurde die jeweilige Dosishöhe ins Verhältnis zur individuelle Körperoberfläche (KÖF) des Patienten gesetzt. Dabei gingen wir von einer durchschnittlichen KÖF von 1,7 aus. Patienten, deren KÖF größer (kleiner) war, wurden in Ihrer Hydrocortisondosis nach unten (oben) korrigiert. Anschließend wurden Untergruppen in 5mg-Schritten (halbe Tablettengröße), beginnend mit unter 10 mg HC, 10 bis 15 mg HC bis zu größer gleich 30 mg HC gebildet. Neben einer Unterteilung in primär und sekundär NNR-insuffiziente Patienten wurde in einem weiteren Schritt zwischen Patienten mit einer zweimal und einer dreimal täglichen Dosiseinnahme unterschieden. Dabei wurden die Ergebnisse der drei Dosis-Gruppen mit den meisten Patienten miteinander verglichen. Beispielsweise wurde bei Patienten mit einer Tagesdosis von 20 bis 25 mg HC zwischen denen mit einer zweimal und denen mit einer dreimal täglichen Einnahme verglichen. Die Gesamttagesdosis bleibt somit zwischen den Vergleichsgruppen gleich.

3.5.4 Einfluss von DHEA auf die Lebensqualität von Frauen mit primärer NNR-Insuffizienz

Bei Frauen mit NNR-Insuffizienz wurde der Einfluss von DHEA auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten untersucht. Dabei wurde zwischen Frauen, die DHEA über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten zusätzlich zu ihrer Standardtherapie erhielten mit Frauen ohne DHEA verglichen. Neben einem Vergleich für die gesamte Kohorte wurde in einem weiteren Schritt auch zwischen primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz im Speziellen unterschieden.

3.6 Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels der Version 15 des Statistikprogramms SPSS (SPSS Inc., Chicago IL). Die Verwendung des geeigneten statistischen Tests zur Berechnung von Signifikanzen zwischen dem Patientenkollektiv und den Kontrolldaten wurde in Rücksprache mit Herrn Neumann vom Institut für Biometrie am Campus Charite Mitte abgestimmt. Für normal verteilte Variablen wurde der T-Test, für nicht normal verteilte Variablen der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Um alters- und geschlechtsabhängige Differenzen zu vermeiden, wurden die Werte des Patientenkollektivs durch die Berechnung von z-Werten (z-scores) bereinigt. Grundlage für die jahrzehnt- und geschlechtsspezifische Ermittlung von z-Werten sind die jeweiligen Referenzwerte aus den Normalkollektivs. Das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert von $< 0,05$ angesetzt.

4 Ergebnisse

Von 883 kontaktierten Patienten mit chronischer NNR-Insuffizienz erklärten sich 526 (60%) zur Teilnahme an der gemeinsamen Studie der Universität Würzburg und Berlin bereit. 99 Patienten konnten nach Sichtung aller Unterlagen nicht in die Studie aufgenommen werden, wobei der überwiegende Teil dieser Patienten aufgrund unzureichender Angaben ausgeschlossen wurde. In die Studie gingen die Informationen von 427 Patienten ein. 211 der Studienteilnehmer wurden von Würzburg aus eingeschlossen (PAI Männer: 26; PAI Frauen: 107; SAI Männer: 29; SAI Frauen: 49), 216 entstammen der Berliner Kohorte (PAI Männer: 32; PAI Frauen: 67; SAI Männer: 50; SAI Frauen: 67). Unterteilt finden sich 232 (54%) primär und 195 (46%) sekundär NNR-insuffiziente Patienten, 137 (32%) Männer und 290 (68%) Frauen. Eine Aufteilung nach Geschlecht und eine Unterteilung gemäß der Krankheitsursache finden sich in Tabelle 5.

Tab. 5: Darstellung des Patientenkollektivs

(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; BMI: Body Mass Index; SD: Standardabweichung)

PAI (n=232)		Männer (n=58)	Frauen (n=174)
Alter (Jahre)	Mittelwert±SD	49±17	49±13
	Median (Min-Max)	49 (20-84)	48 (20-80)
Krankheitsdauer (Jahre)	Mittelwert±SD	12±11	13±11
	Median (Min-Max)	8 (1-50)	10 (1-45)
BMI	Mittelwert±SD	25,7±3,9	23,7±3,9
	Median (Min-Max)	25,5 (17,5-33,0)	22,8 (17,3-37,2)
Gründe der NNR-Insuffizienz (n)			
Autoimmun		23	58
APS2 #		16	82
Tuberkulose		3	3
bilaterale Adrenalektomie		15	29
andere		1	1
unbekannt			1
SAI (n=195)		Männer (n=79)	Frauen (n=116)
Alter (Jahre)	Mittelwert±SD	56±16	53±14
	Median (Min-Max)	60 (23-78)	54 (18-81)
Krankheitsdauer (Jahre)	Mittelwert±SD	12±10	13±11
	Median (Min-Max)	10 (1-41)	10 (1-57)
BMI	Mittelwert±SD	27,1±4,3	26,9±5,0
	Median (Min-Max)	26,7 (16,6-46,7)	26,3 (19,6-44,5)
Gründe der NNR-Insuffizienz (n)			
Hypophysenadenom *		52	70
andere Tumoren oder Zysten **		15	22
Autoimmunhypophysitis			1
Sarkoidose		1	1
Sheehan-Syndrom			12
isolierter ACTH-Mangel		2	1
Schädelhirntrauma		1	1
Empty-Sellae-Syndrom		1	4
andere		7	4

Männer:

* Hypophysenadenom: endokrin inaktives Hypophysenadenom (n=43), Prolaktinom (n=5), Akromegalie (n=3), Cushing-Syndrom (n=1)

** andere Tumore: Kraniopharyngeom (n=11), Germinom (n=2), Medulloblastom (n=1), Zyste (n=1)

Frauen:

* Hypophysenadenom: endokrin inaktives Hypophysenadenom (n=45), Akromegalie (n=11), Cushing-Syndrom (n=8), Prolaktinom (n=6)

** andere Tumore: Kraniopharyngeom (n=13), Meningeom (n=5), Zyste (n=3)

APS2 = autoimmunes polyglanduläres Syndrom Typ 2 / Schmidt-Syndrom (Hashimoto + Diabetes Typ 2 + Addison + Vitiligo + perniziöse Anämie + Alopezie)

77% der primär NNR-insuffizienten Patienten waren von einem autoimmunen Ausfall der NNR betroffen (Männer: 67%, Frauen: 80%), wobei 55% davon unter einem APS Typ II litten (Männer: 41%, Frauen: 59%). 19% der Patienten waren bilateral adrenaletomiert (Männer: 26%, Frauen: 17%). Eine Insuffizienz der NNR aufgrund einer Tuberkulose-Infektion wurde in 3% der Fälle diagnostiziert (Männer: 5%, Frauen: 2%). Bei den restlichen 3% lagen andere bzw. nicht bekannte Ursachen der Insuffizienz zugrunde (Männer: 2%, Frauen: 1%).

In 63% der Fälle war ein Hypophysenadenom (davon 40% post-operative Adenome) Ursache für eine sekundäre Insuffizienz der NNR (Männer: 66%, Frauen: 60%). Bei 19% der Patienten waren andere Tumoren oder Zysten ursächlich für die Insuffizienz der NNR (Männer: 19%, Frauen: 19%). Zudem hatten 10% der Frauen das postpartale Sheehan-Syndrom. Weitere Ursachen, wie z.B. eine Sarkoidose, das Empty-Sellae-Syndrom oder ein isolierter ACTH-Mangel waren in 11% der Fälle für einen sekundär bedingten Ausfall der NNR verantwortlich (Männer: 15%, Frauen: 9%).

4.1 Darstellung des Berliner Patientenkollektivs mit NNR-Insuffizienz

Von den insgesamt 535 angeschriebenen Berliner Patienten erklärten sich 270 zur Teilnahme an der Studie bereit. Nach Ausschluss weiterer 54 Patienten wurden 216 Datensätze in die Studie aufgenommen. Häufigster Grund zum Ausschluss aus der Datenbank waren unzureichende Angaben.

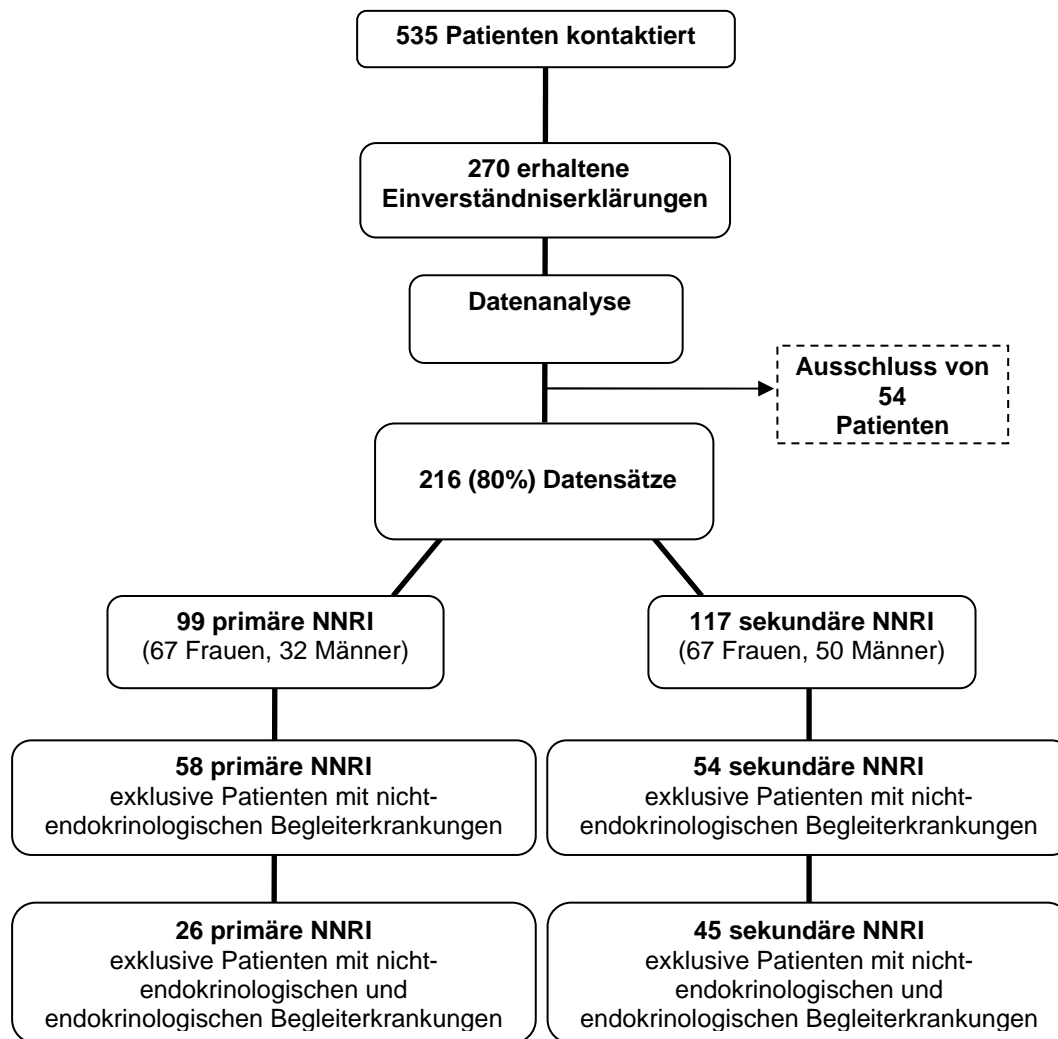


Abb. 2: Patientenkollektiv der Berliner Kohorte
(NNRI: Nebennierenrinden-Insuffizienz)

99 der in die Berliner Datenbank aufgenommenen Patienten waren primär an der NNR erkrankt (46%), 117 litten an einem sekundären Ausfall der NNR (54%). 38% der Teilnehmer waren männlich (n=82), 62% waren weiblich (n=134). Abbildung 2 liefert einen Überblick über das Berliner Patientenkollektiv.

4.1.1 Ursprung und Dauer der NNR-Insuffizienz

Tabelle 6 fasst die Krankheitsursachen der Patienten, unterteilt nach Geschlecht, primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz, zusammen.

Tab. 6: Krankheitsursachen der Berliner NNR-Insuffizienten

(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; BMI: Body Mass Index (kg/m²); SD: Standardabweichung)

PAI (n=99)		Männer (n=32)	Frauen (n=67)
Alter (Jahre)	Mittelwert±SD	52±16	51±14
	Median (Min-Max)	52 (23-84)	47 (20-80)
Krankheitsdauer (Jahre)	Mittelwert±SD	11±8	15±12
	Median (Min-Max)	9 (2-31)	13 (1-45)
BMI	Mittelwert±SD	26,1±3,5	24,0 ±3,7
	Median (Min-Max)	26,0 (18,7-32,6)	23,0 (18,7-36,4)
Gründe der NNR-Insuffizienz (n)			
Autoimmun		8	22
APS2 #		8	28
Tuberkulose		2	2
bilaterale Adrenalectomie		13	14
andere bzw. unbekannt		1	1
SAI (n=117)		Männer (n=50)	Frauen (n=67)
Alter (Jahre)	Mittelwert±SD	58±15	56±16
	Median (Min-Max)	63 (23-78)	60 (18-81)
Krankheitsdauer (Jahre)	Mittelwert±SD	13±10	16±11
	Median (Min-Max)	11 (1-41)	14 (1-57)
BMI	Mittelwert±SD	26,9±3,8	26,7±5,1
	Median (Min-Max)	26,5 (16,6-37,6)	26,1 (19,8-39,56)
Gründe der NNR-Insuffizienz (n)			
Hypophysenadenom *		32	40
andere Tumoren oder Zysten **		11	12
Empty-Sellae-Syndrom		1	4
Sheehan-Syndrom			7
Schädelhirntrauma		1	1
andere bzw. unbekannt		5	3

Männer:

* Hypophysenadenom: endokrin inaktives Hypophysenadenom (n=27), Akromegalie (n=3), Prolaktinom (n=2)

** andere Tumore: Kraniopharyngeom (n=7), Germinom (n=2), Medulloblastom (n=1), Zyste (n=1),

Frauen:

* Hypophysenadenom: endokrin inaktives Hypophysenadenom (n=28), Akromegalie (n=6), Cushing-Syndrom (n=3), Prolaktinom (n=3)

** andere Tumore: Kraniopharyngeom (n=7), Meningeom (n=3), Zyste (n=2),

APS2 = autoimmunes polyglanduläres Syndrom Typ 2 / Schmidt-Syndrom (Hashimoto + Diabetes Typ 2 + Addison + Vitiligo + perniziöse Anämie + Alopezie)

Demnach waren 66% der primär NNR-insuffizienten Berliner Patienten an einer autoimmunen NNR-Insuffizienz erkrankt (Männer: 50%, Frauen: 75%), davon litten 55% unter einem APS Typ II (Männer: 50%, Frauen: 56%). Bilateral adrenaletomiert waren 27% der Patienten (Männer: 40%, Frauen: 20%). Eine Tuberkulose-Infektion mit folgender NNR-Insuffizienz wurde in 4% der Fälle diagnostiziert (Männer: 6%, Frauen: 3%). Bei den restlichen 2% lagen andere bzw. nicht bekannte Ursachen der Insuffizienz zugrunde (Männer: 3%, Frauen: 1%).

Ein Hypophysenadenom (davon 68% post-operative Adenome) war in 62% der Fälle ursächlich für eine sekundäre Insuffizienz der NNR (Männer: 64%, Frauen: 59%). Bei 20% der Berliner Patienten waren anstelle eines Hypophysenadenoms andere Tumoren bzw. Zysten verantwortlich für eine NNR-Insuffizienz (Männer: 22%, Frauen: 18%). Das postpartale Sheehan-Syndrom lag bei 10% der Berliner Frauen vor. Weitere Ursachen, wie z.B. das Empty-Sellae-Syndrom oder eine traumatische Ursache waren in 13% der Fälle für einen sekundär bedingten Ausfalls der NNR verantwortlich (Männer: 14%, Frauen: 12%).

Das Durchschnittsalter der Kohorte lag bei 54 Jahren (PAI: 51, SAI: 57, Männer gesamt: 56, Frauen gesamt: 53). Die Krankheitsdauer der Patienten betrug durchschnittlich 14 Jahre (PAI: 14, SAI: 15, Männer gesamt: 13, Frauen gesamt: 16), woraus sich ein Erkrankungsalter von 40 Jahren ergibt (PAI: 37, SAI: 42, Männer gesamt: 41, Frauen gesamt: 37). Zu Einzelheiten siehe Tabelle 7.

Tab. 7: Alter und Krankheitsdauer der Berliner Patienten

(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum)

Berliner Kohorte		Gesamt (n=216)	PAI (n=99)	SAI (n=117)	Männer (n=82)	Frauen (n=134)
Alter (Jahre)	Mittelwert±SD	54±16	51±15	57±16	56±16	53±16
	Median (Min-Max)	57 (18-84)	48 (20-84)	62 (18-81)	61 (23-84)	54 (18-81)
Krankheitsdauer (Jahre)	Mittelwert±SD	14±11	14±11	15±11	13±9	16±11
	Median (Min-Max)	12 (1-57)	12 (1-45)	13 (1-57)	10 (1-41)	14 (1-57)

4.1.2 Beschwerdezeit vor Diagnosestellung

Bei der Hälfte der Patienten (50%) wurde die Diagnose nach über einem Jahr nach dem Auftreten von Erstsymptomen gestellt. Bei jedem fünften (20%) Patienten dauerte es mehr als fünf Jahre, bevor die Krankheit richtig diagnostiziert wurde (siehe Abbildung 3).

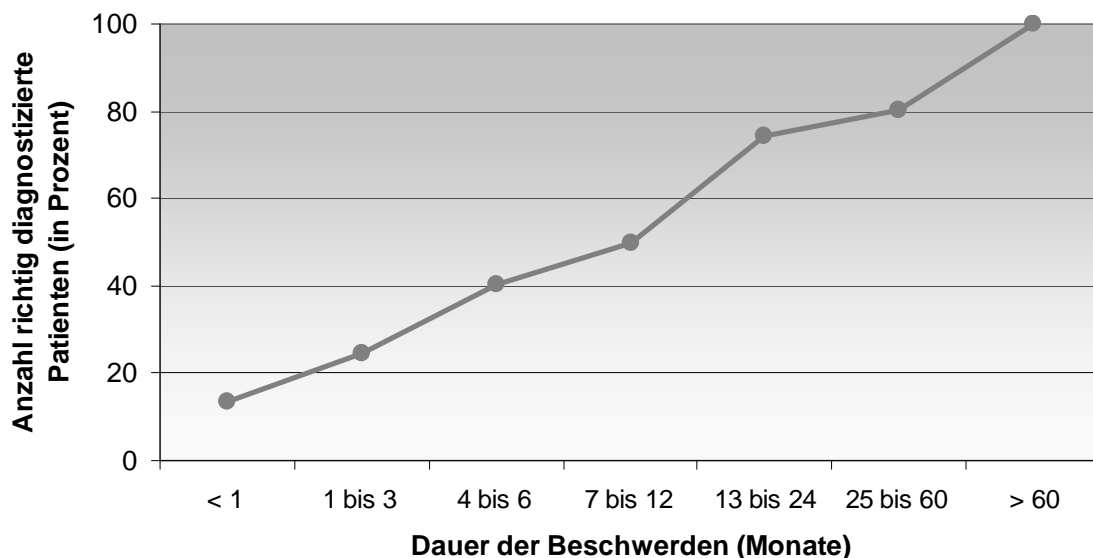


Abb. 3: Dauer der Beschwerden der Berliner Patienten vor Diagnosestellung

Aufgeteilt nach primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz zeigt sich, dass bei Patienten mit einer sekundären NNR-Insuffizienz bei knapp jedem fünften (18%) die Diagnose innerhalb von einem Monat gestellt werden konnte (PAI: 8%). Wiederum bei ungefähr jedem dritten (31%) wurde die Erkrankung erst nach über zwei Jahren festgestellt (PAI: 20%).

Im Gegensatz zu Männern wurde bei Frauen die Diagnose einer NNR-Insuffizienz zum Teil signifikant später gestellt (siehe Abbildung 4). Das gilt sowohl für Männer und Frauen der gesamten Kohorte, als auch unterteilt nach PAI und SAI. Während bei 44% der Männer nach drei Monaten eine NNR-Insuffizienz als Diagnose gesichert werden konnte, waren es zum selben Zeitpunkt mit 13% signifikant weniger Frauen. Weitere Abbildungen hierzu, gegliedert nach primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz, finden sich im Anhang (siehe Seite A 5 ff.).

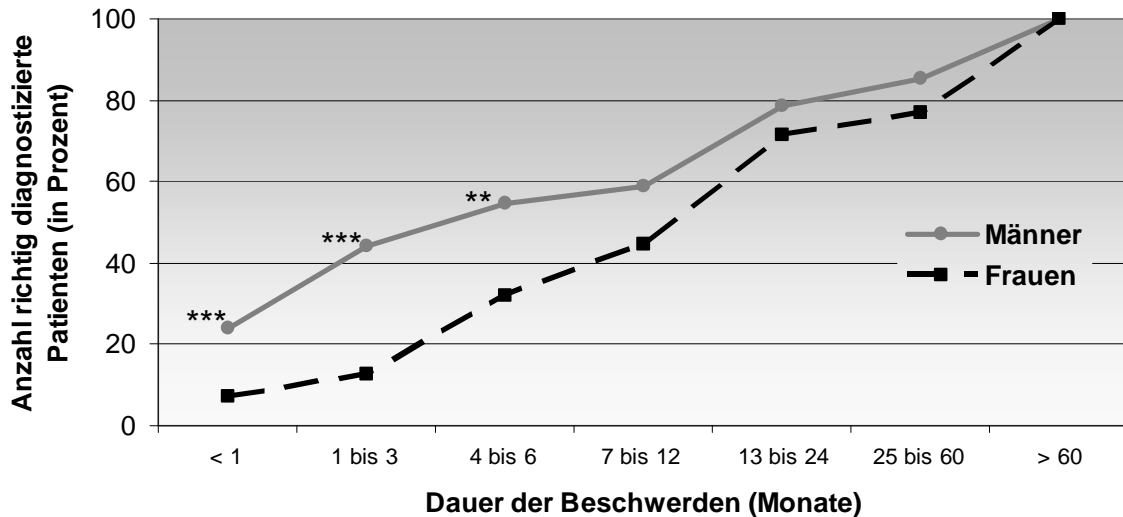


Abb. 4: Dauer der Beschwerden der Berliner Patienten vor Diagnosestellung aufgeteilt nach Männern und Frauen

(** =: p<0,005; *** = p<0,001) im Vergleich zu Frauen

Bei 20% der Patienten konnte der zuerst konsultierte Arzt die richtige Diagnose stellen (siehe Abbildung 5). Ein Großteil der Erkrankten (61%) suchte mindestens drei Ärzte auf. Jeder vierte Patient (25%) musste fünf oder mehr Ärzte konsultieren, um die richtige Diagnose gestellt zu bekommen. Frauen waren vermehrt betroffen. Knapp jede dritte Patientin (30%) ging zu fünf oder mehr Ärzten, bevor die Krankheit erkannt wurde.

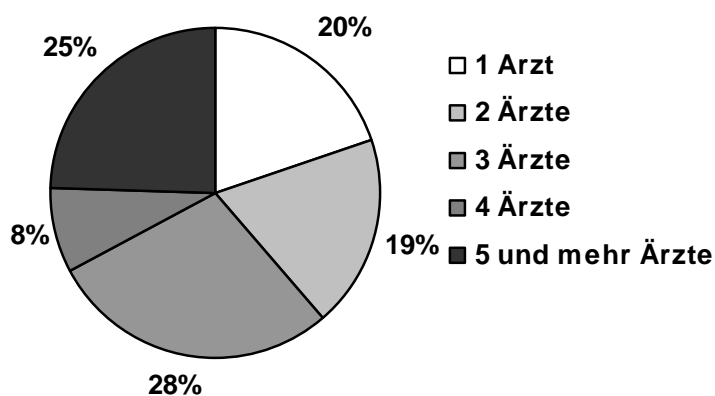


Abb. 5: Anzahl der von den Berliner Patienten aufgesuchten Ärzte, bevor Ihnen die richtige Diagnose gestellt wurde

4.1.3 Symptome vor Diagnosestellung

Über 80% aller Patienten mit einer primären NNR-Insuffizienz klagten bei Diagnosestellung (siehe Tabelle 8) über Müdigkeit und Leistungsmangel, bei mehr als jedem zweiten bestand eine Hypotonie. 66% litten unter Gewichtsverlusten, 53% unter Appetitlosigkeit und 44 bzw. 49% unter Erbrechen und/oder Übelkeit. Während bei PAI Frauen mehr als jede zweite unter Übelkeit (gegenüber PAI Männer: $p < 0,001$) und Erbrechen (gegenüber PAI Männer $p < 0,005$) litt, waren es bei PAI Männer jeweils weniger als 25%. 41% der primär NNR-Insuffizienten wiesen bei Diagnosestellung eine Hyperpigmentierung auf, 38% beklagten Salzhunger. Knapp jeder fünfte PAI Mann gab Salzhunger als Symptom an, während mit 46% PAI Frauen signifikant häufiger Salzhunger beklagten ($p < 0,05$). Deutlich mehr PAI Frauen als Männer litten unter Hauttrockenheit ($p < 0,05$). Ein Verlust der Achsel- und Schambehaarung gab gut jede dritte PAI Patientin an, bei PAI Männern waren es 3% ($p < 0,001$).

Tab. 8: Vorhandensein von Symptomen bei Diagnosestellung (in Prozent)

(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; ns: nicht signifikant)

Berliner Kohorte	Gesamt (n=216)	PAI (n=99)	PAI Männer (n=32)	PAI Frauen (n=67)	p-Wert PAI Männer vs Frauen	SAI (n=117)	SAI Männer (n=50)	SAI Frauen (n=67)	p-Wert SAI Männer vs Frauen	p-value PAI vs SAI
Müdigkeit/ Leistungsmangel	73%	84%	74%	88%	n.s.	64%	53%	71%	<0,05	<0,005
Gewichtsverlust	47%	66%	55%	72%	n.s.	30%	21%	38%	n.s.	<0,001
Libidoverlust	43%	39%	32%	42%	n.s.	47%	46%	48%	n.s.	n.s.
Hypotonie	43%	55%	45%	60%	n.s.	32%	21%	41%	<0,05	<0,001
Appetitlosigkeit	40%	53%	39%	60%	n.s.	29%	17%	38%	<0,05	<0,001
Kopfschmerzen	39%	32%	19%	37%	n.s.	45%	31%	55%	<0,05	n.s.
Übelkeit	36%	49%	23%	61%	<0,001	24%	15%	31%	<0,05	<0,001
Hauttrockenheit	35%	34%	19%	40%	<0,05	37%	17%	52%	<0,001	n.s.
Achsel- und Schamhaarverlust	35%	24%	3%	34%	<0,001	45%	31%	55%	<0,05	<0,005
Muskel- und Gliederschmerzen	31%	36%	26%	40%	n.s.	28%	19%	34%	n.s.	n.s.
Erbrechen	31%	44%	23%	54%	<0,005	21%	15%	25%	n.s.	<0,001
blasse Haut	27%	15%	10%	18%	n.s.	37%	19%	50%	<0,001	<0,001
Hyperpigmentierung	21%	41%	32%	45%	n.s.					
Salzhunger	18%	38%	19%	46%	<0,05					
Bauchschmerzen	14%	23%	19%	25%	n.s.	5%	4%	6%	n.s.	<0,001
Durchfall	14%	23%	13%	28%	n.s.	6%	4%	8%	n.s.	<0,001

Symptome einer sekundären NNR-Insuffizienz waren weniger stark ausgeprägt. 64% der Patienten litten unter einem Leistungsdefizit, Frauen mit 71% signifikant häufiger als Männer mit 53% ($p<0,05$). Es fanden sich bei knapp der Hälfte der Patienten ein Libidoverlust (47%), ein Verlust der Achsel- und Schamhaare (45%) und Kopfschmerzen (45%). Beides, ein Verlust der Achsel und Schamhaare ($p<0,05$), sowie Kopfschmerzen ($p<0,05$), wurden signifikant häufiger von SAI Frauen als von Männern beklagt. Zudem wurden im Vergleich zu SAI Männern bei SAI Frauen die Symptome Hauttrockenheit ($p<0,001$), blasse Haut ($p<0,001$), Appetitlosigkeit ($p<0,05$), Hypotonie ($p<0,05$) und Übelkeit ($p<0,05$) signifikant häufiger angegeben.

PAI Patienten litten im Vergleich zu SAI Patienten signifikant öfter unter Müdigkeit und Leistungsmangel ($p<0,005$), Gewichtsverlust ($p<0,001$), Hypotonie ($p<0,001$) sowie gastrointestinalen Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall (alle $p<0,001$). Ein Verlust der Achsel- und Schambehaarung sowie blasse Haut fanden sich hingegen signifikant häufiger bei SAI Patienten ($p<0,005$) (siehe Tabelle 8).

Tab. 9: Fehldiagnosen bei Berliner NNR-Insuffizienten (in Prozent, Mehrfachnennungen möglich)
(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; sekundäre adrenale Insuffizienz; ns: nicht signifikant)

	Fehldiagnose (gesamt)	psychische Ursachen	gastrointestinale Ursachen	sonstige Fehldiagnosen (z.B. kardiovaskuläre Ursachen, Tumore,...)
Gesamt (n=216)	57%	32%	14%	37%
PAI (n=99)	71%	44%	24%	45%
SAI (n=117)	44%	22%	5%	29%
p-value PAI vs SAI	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
Männer (n=82)	43%	16%	9%	29%
Frauen (n=134)	65%	41%	17%	41%
p-value Männer vs Frauen	<0,005	<0,001	n.s.	n.s.

Mehr als jeder zweite Patient (57%) wurde zunächst fehldiagnostiziert, bei fast jedem Dritten (32%) wurden psychische bzw. psychiatrische Ursachen vermutet. Den Befragten war es möglich, auch mehrere von Ärzten gestellte Fehldiagnosen anzugeben. Besonders häufig betroffen waren Frauen (Fehldiagnose (gesamt): 65%; psychische Ursachen: 41%) und PAI Patienten (Fehldiagnose (gesamt): 71%; psychische Ursachen: 44%), wie Tabelle 9 zeigt.

4.1.4 Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer vor Diagnosestellung

Tabelle 10 zeigt, dass die Dauer der Beschwerdezeit vor Diagnosestellung sich noch nach Jahren der Therapie in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten bemerkbar macht. Diesbezüglich wurde zwischen Patienten mit unterschiedlich langer Beschwerdedauer vor Diagnosestellung hinsichtlich ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität verglichen.

Tab. 10: Ergebnisse der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen der Beschwerdezeit vor Diagnosestellung; höhere Werte: schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$ ** = $p < 0,005$ versus „ < 3 Monate“

(GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
< = 3 Monate (n=64)								
Mittelwert±SEM	4,8±0,4	4,8±0,5	Mittelwert±SEM	9,0±0,7	3,4±0,4	7,3±0,6	3,9±0,5	23,5±1,9
4-12 Monate (n=51)								
Mittelwert±SEM	7,0±0,6 **	5,0±0,5	Mittelwert±SEM	10,0±0,8	4,6±0,7	9,4±0,7 *	4,6±0,6	28,6±2,1
1-5 Jahre (n=61)								
Mittelwert±SEM	6,7±0,4 **	5,5±0,5	Mittelwert±SEM	9,9±0,7	4,4±0,4 *	9,9±0,7 *	4,7±0,6	28,9±1,9
> 5 Jahre (n=40)								
Mittelwert±SEM	6,9±0,6 *	5,5±0,6	Mittelwert±SEM	10,2±0,8	5,2±0,7 *	9,8±0,9	5,8±0,6 *	30,9±2,5 *

Patienten, die maximal bis zu drei Monate auf die richtige Diagnose warteten, litten gemäß des HADS signifikant weniger unter Ängsten (vs. 4-12 Monate: $p=0,003$; vs. 1-5 Jahre: $p=0,005$; vs. über 5 Jahre: $p=0,024$). Auch beklagten sich diese Patienten zum Teil weniger über Magen- (vs. 1-5 Jahre: $p=0,036$; vs. über 5 Jahre: $p=0,023$) und

Herzbeschwerden (vs. über 5 Jahre: $p=0,026$) und gaben weniger Gliederschmerzen (vs. 4-12 Monate: $p=0,022$; vs. 1-5 Jahre: $p=0,036$) an. Entsprechend dem GBB-24 war auch der Gesamtbeschwerdedruck (vs. über 5 Jahre: $p=0,035$) dieser Patientengruppe niedriger. Einzelheiten zu den Werten des GBB-24 und HADS können Tabelle 10 und Abbildung 6 entnommen werden.

Im Vergleich zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Normalbevölkerung ging es auch den schnell diagnostizierten Patienten gemäß dem GBB-24 Fragebogen signifikant schlechter. Bzgl. des HADS Fragebogens zeigten früh diagnostizierte keine signifikanten Unterschiede zur Normalbevölkerung, im Gegensatz zu Patienten, die länger nicht diagnostiziert waren. Tabellen und Abbildungen diesbezüglich finden sich im Anhang (siehe Seite A 7 ff.).

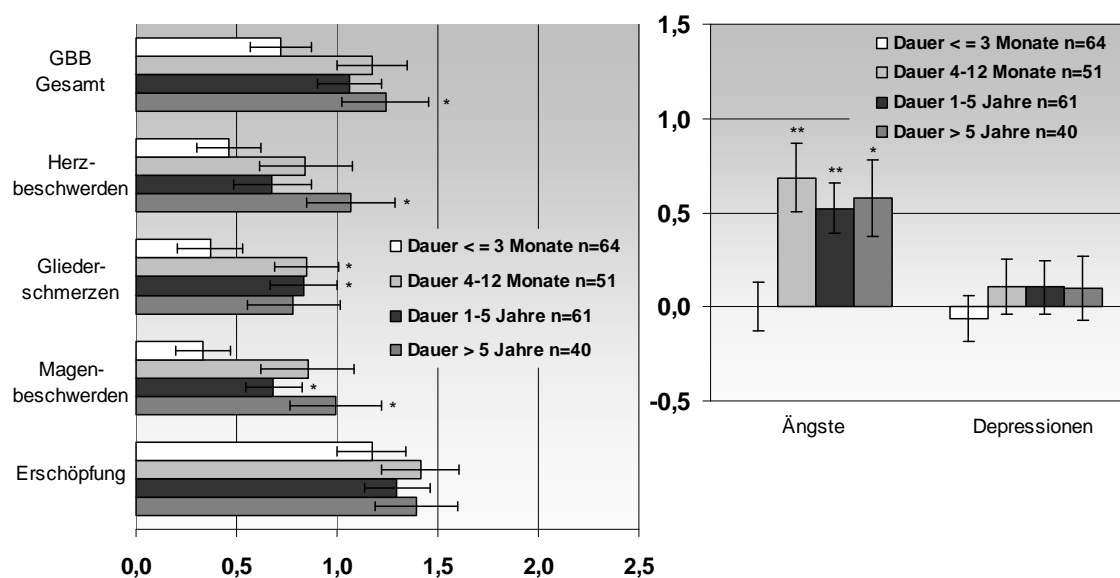


Abb. 6: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen der Beschwerdezeit vor Diagnosestellung; Null-Linie: Normalbevölkerung; höhere Werte: schlechterer Gesundheitszustand
* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,005$ versus „< 3 Monate“

(GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck))

Signifikante Unterschiede beim SF-36 fanden sich für die Patienten, die unter 3 Monaten diagnostiziert wurden gegenüber den nach über 5 Jahren diagnostizierten Patienten bzgl. der sozialen Funktionsfähigkeit ($p=0,012$). Gleichzeitig war die emotionale Rollenfunktion der früh diagnostizierten Patienten gegenüber länger nicht bzw. nicht richtig diagnostizierten signifikant reduziert (vs. 1-5 Jahre: $p=0,020$). Verglichen mit den Kontrollgruppen zeigten alle Patientengruppen einen zum Teil signifikant beeinträchtigten subjektiven Gesundheitszustand. Bzgl. der körperlichen Schmerzwahrnehmung wiesen früh therapierte Patienten einen signifikant besseren

Wert als die Kontrollgruppe auf. Je länger die Patienten allerdings nicht bzw. fehldiagnostiziert waren, desto eher entsprachen ihre Werte denen der Kontrollgruppe. Tabellen und Abbildungen zum SF-36 befinden sich im Anhang (siehe Seite A 7 ff.).

4.1.5 Symptome der Patienten unter Therapie

In Tabelle 11 wird aufgeführt, wie häufig Patienten insgesamt sowie aufgeteilt nach Geschlecht und Krankheitsursprung mit medikamentöser Therapie zumindest gelegentlich unter bestimmten Symptomen leiden. Dabei zeigte sich, dass sich fast drei Viertel aller Patienten über trockene Haut beklagten (PAI Frauen: 78%; PAI Männer: 53%). Weitere häufig genannte Symptome waren Konzentrationsminderung (68%), Libidoverlust (67%), kalte Hände und Füße (66%), eine Tendenz zur Gewichtszunahme (64%), Schwierigkeiten, morgens aus dem Bett zu kommen (56%), Schlaflosigkeit (55%), Kopfschmerzen (55%) und extremer Durst (52%).

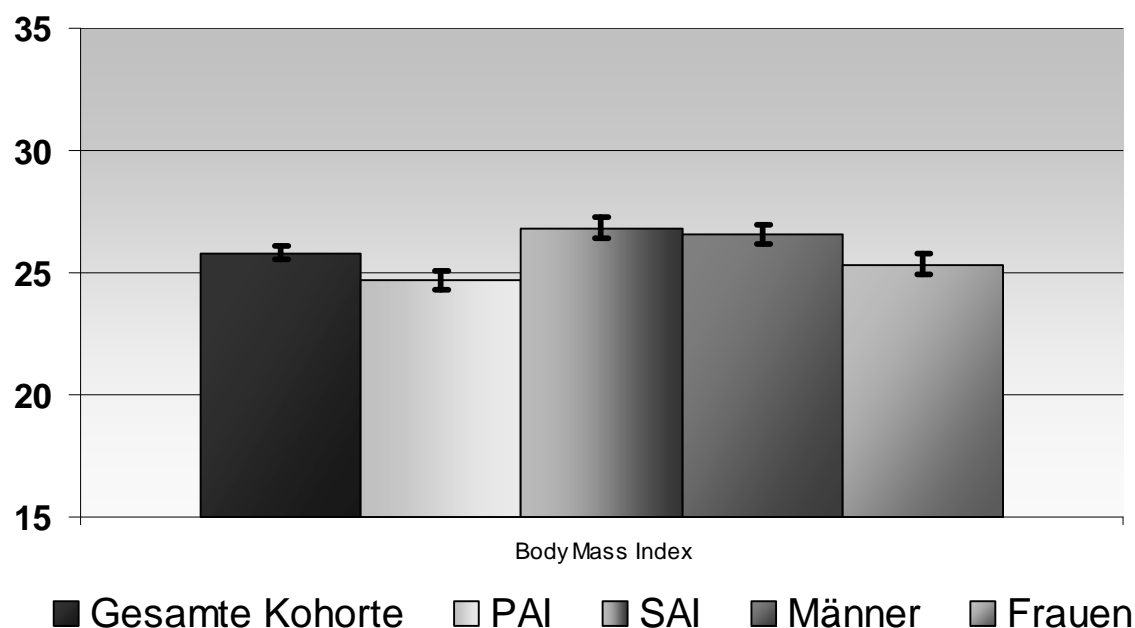
Tab. 11: Symptome, unter die Berliner Patienten mindestens gelegentlich leiden
(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; sekundäre adrenale Insuffizienz; ns: nicht signifikant)

Berliner Kohorte	Gesamt (n=216)	PAI (n=99)	PAI Männer (n=32)	PAI Frauen (n=67)	p-Wert PAI Männer vs Frauen	SAI (n=117)	SAI Männer (n=50)	SAI Frauen (n=67)	p-Wert SAI Männer vs Frauen	p-value PAI vs SAI
trockene Haut	71%	70%	53%	78%	<0,05	73%	64%	79%	n.s.	n.s.
Konzentrationsminderung	68%	68%	56%	73%	n.s.	68%	68%	67%	n.s.	n.s.
Abnahme des sexuellen Interesses	67%	63%	47%	70%	<0,05	70%	72%	69%	n.s.	n.s.
kalte Hände und Füße	66%	63%	59%	64%	n.s.	69%	64%	73%	n.s.	n.s.
Tendenz zur Gewichtszunahme	64%	57%	56%	57%	n.s.	70%	60%	78%	<0,05	<0,05
Schwierigkeiten, morgens aus dem Bett zu kommen	56%	64%	56%	67%	n.s.	50%	42%	55%	n.s.	<0,05
Schlaflosigkeit	55%	55%	34%	64%	<0,05	56%	48%	61%	n.s.	n.s.
Kopfschmerzen	55%	57%	44%	63%	n.s.	53%	46%	58%	n.s.	n.s.
extremer Durst	52%	46%	28%	55%	<0,05	56%	52%	60%	n.s.	n.s.
Muskelschwäche	46%	46%	41%	49%	n.s.	45%	40%	49%	n.s.	n.s.
Überempfindlichkeit bei Kälte	45%	42%	28%	49%	<0,05	48%	36%	57%	<0,05	n.s.
trockene Augen	45%	44%	25%	54%	<0,05	45%	44%	46%	n.s.	n.s.
Haarausfall	43%	44%	25%	54%	<0,05	42%	26%	54%	<0,005	n.s.
Muskelkrämpfe	40%	38%	41%	37%	n.s.	41%	42%	40%	n.s.	n.s.

Überempfindlichkeit bei Wärme	39%	41%	31%	46%	n.s.	38%	22%	49%	<0,005	n.s.
Salzhunger	32%	51%	38%	57%	n.s.	16%	18%	15%	n.s.	<0,001
Durchfall	31%	29%	22%	33%	n.s.	32%	40%	27%	n.s.	n.s.
Obstipation	23%	21%	9%	27%	<0,05	25%	20%	28%	n.s.	n.s.
Appetitlosigkeit	20%	20%	13%	24%	n.s.	20%	8%	28%	<0,05	n.s.
Tendenz zum Gewichtsverlust	16%	24%	19%	27%	n.s.	9%	8%	10%	n.s.	<0,005
Erbrechen	15%	18%	13%	21%	n.s.	13%	8%	16%	n.s.	n.s.
Gehörverlust	14%	12%	13%	12%	n.s.	15%	12%	18%	n.s.	n.s.

Bis auf wenige Ausnahmen traten die in der Tabelle 9 angegebenen Symptome bei Frauen häufiger auf als bei Männern. So beklagte mehr als jede zweite Frau Haarausfall (54%), während es bei Männern nur gut jeder vierte war (26%). Sowohl PAI als auch SAI Frauen waren signifikant öfter vom Haarausfall betroffen als PAI und SAI Männer ($p < 0,05$; $p < 0,005$). PAI Frauen nannten im Vergleich zu PAI Männer signifikant häufiger Symptome wie trockene Haut und trockene Augen, extremen Durst, eine Abnahme des sexuellen Interesses, eine Überempfindlichkeit bei Kälte und Obstipationen (alle $p < 0,05$). SAI Frauen gaben neben Haarausfall ($p < 0,005$) und einer Überempfindlichkeit bei Wärme ($p < 0,005$) und Kälte ($p < 0,05$) signifikant häufiger eine „Tendenz zur Gewichtszunahme“ ($p < 0,05$), jedoch auch signifikant häufiger Appetitlosigkeit ($p < 0,05$) als SAI Männer an.

Die „Tendenz zur Gewichtszunahme“ spiegelt sich auch in den Werten des Body Mass Index ($BMI = \text{kg/m}^2$) wieder (siehe Abbildung 7). Im Durchschnitt wies die Berliner Kohorte einen BMI von 25,8 auf (PAI: 24,7, SAI: 26,8, Männer: 26,6, Frauen: 25,3).



Berliner Kohorte		Gesamt (n=216)	PAI (n=99)	SAI (n=117)	Männer (n=82)	Frauen (n=134)
BMI (kg/m ²)	Mittelwert±SD	25,8±4,3	24,7±3,7	26,8 ±4,6	26,6±3,7	25,3±4,6
	Median (Min-Max)	25,3 (16,6-39,6)	23,9 (18,7-36,4)	26,5 (16,6-39,6)	26,2 (20,9-37,6)	24,1 (18,7-39,6)

Abb. 7: Body Mass Index (BMI: kg/m²) der Patienten der Berliner Kohorte (BMI: y-Achse)
(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum)

4.1.6 Einfluss der Erkrankung auf die berufliche Situation

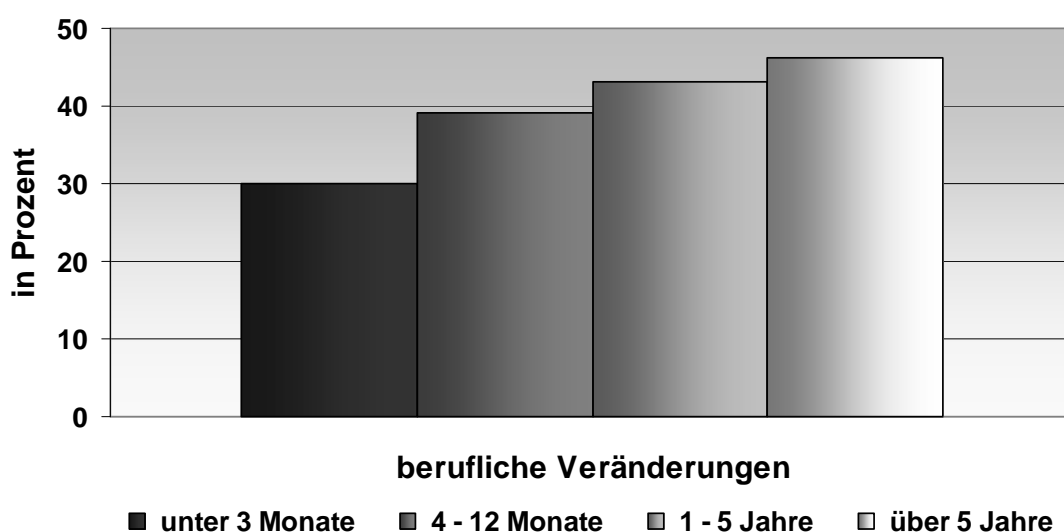
Bei über einem Drittel aller Patienten veränderte sich aufgrund der Erkrankung ihre berufliche Situation (PAI: 28%, SAI 45%, Männer: 33%, Frauen: 40%). Die Mehrheit der in ihrer beruflichen Situation betroffenen Patienten (67%) konnte keiner Arbeit mehr nachgehen. Insgesamt war jeder vierte Patient mit NNR-Insuffizienz krankheitsbedingt nicht mehr berufstätig (PAI: 14%, SAI: 33%, Männer: 21%, Frauen: 27%) und bezog eine Erwerbsunfähigkeitsrente (siehe Tabelle 12). Jeweils 4% profitierten von einem Berufswechsel bzw. schränkten ihre Arbeitszeiten ein, weitere 3% konnten keiner Schichtarbeit mehr nachgehen.

Tab. 12: Änderung der beruflichen Tätigkeit aufgrund der NNR-Insuffizienz (in Prozent)

(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz)

Berliner Kohorte	Gesamt (n=216)	PAI (n=99)	SAI (n=117)	Männer (n=82)	Frauen (n=134)
keine Änderungen	63%	72%	55%	67%	60%
Arbeite nicht mehr	25%	14%	33%	21%	27%
Berufswechsel	4%	3%	4%	6%	2%
Kein Schichtdienst mehr	3%	4%	2%	4%	2%
Eingeschränkte Stundenzahl	4%	5%	3%	1%	5%
Sonstige	3%	2%	3%	1%	4%

Abbildung 8 verdeutlicht, dass der Anteil der beruflichen Veränderungen bei spät diagnostizierten Patienten höher ist als bei Patienten, bei denen innerhalb weniger Monate eine NNR-Insuffizienz diagnostiziert wurde. Wurde die Diagnose innerhalb von weniger als 3 Monaten gestellt, so waren 30% krankheitsbedingt von beruflichen Veränderungen betroffen. Bei einer Krankheitsdauer von 4-12 Monaten bzw. 1-5 Jahren stieg der Anteil der Betroffenen auf 39% bzw. 43% an. Litten Patienten mehr als fünf Jahre ohne Diagnose an einer NNR-Insuffizienz, so war fast jeder zweite Patient von beruflichen Veränderungen betroffen (46%). Signifikant waren die Unterschiede zwischen den Patientengruppen allerdings nicht.

**Abb. 8: Anteil der AI Patienten, die von beruflichen Veränderungen betroffen waren in Abhängigkeit von der Beschwerdedauer vor Diagnosestellung (in Prozent)**

4.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Berliner Kohorte

Es wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität der gesamten Berliner Kohorte zur Normalbevölkerung und zur Würzburger Kohorte sowie geschlechtsspezifisch zwischen Männer und Frauen isoliert beurteilt. Hierfür wurden die Ergebnisse aus den drei standardisierten Fragebögen SF36, GBB24 und HADS herangezogen. Niedrigere Werte in den Dimensionen des SF-36 signalisieren dabei eine geringere Lebensqualität. Beim GBB-24 und HADS weisen höhere Werte auf eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität hin. Abschließend wird auf die Schwere der Erkrankung mittels Selbsteinschätzung der Patienten eingegangen.

4.1.7.1 Vergleich zur Normalbevölkerung

Tabelle 13 zeigt für den SF-36, dass die Werte der Patienten für die Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFÜ: $p < 0,001$), allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES: $p < 0,001$), Vitalität (VITA: $p < 0,001$), soziale Funktionsfähigkeit (SOFU: $p = 0,025$) und emotionale Rollenfunktion (EMRO: $p < 0,001$) im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant geringer waren. Signifikant höher waren die Werte bei körperlichen Schmerzenwahrnehmung (SCHM: $p = 0,006$) der NNR-Insuffizienten.

Tab. 13: Ergebnisse des SF-36-Fragebogens NNR-insuffizienter Patienten (Berliner Kohorte) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; AI: adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Gesamte Berliner Kohorte mit AI (n = 216)								
Mittelwert \pm SEM	69,2 \pm 1,8	62,0 \pm 2,9	70,9 \pm 1,9	50,5 \pm 1,5	48,8 \pm 1,4	76,0 \pm 1,7	71,6 \pm 2,8	67,9 \pm 1,3
median (25/75)	75(51/90)	75(25/100)	74(41/100)	50(35/62)	50(35/65)	75(63/100)	100(33/100)	68(56/84)
Kontrollgruppe (n = 216)								
Mittelwert \pm SEM	80,7 \pm 0,6	80,5 \pm 0,5	66,5 \pm 0,3	63,4 \pm 0,4	60,5 \pm 0,2	87,5 \pm 0,2	89,2 \pm 0,3	73,5 \pm 0,2
median (25/75)	80(73/90)	79(75/88)	66(63/70)	60(59/69)	60(59/63)	87(85/89)	90(86/92)	73(71/77)
<i>p</i> -Wert	<0,001	0,354	0,006	<0,001	<0,001	0,025	<0,001	0,206

In sieben von acht Dimensionen war die Lebensqualität NNR-insuffizienter Frauen der Berliner Kohorte verglichen zur Kontrollgruppe signifikant niedriger (KÖFU: $p < 0,001$; KÖRO: $p = 0,037$; AGES: $p < 0,001$; VITA: $p < 0,001$; SOFU: $p < 0,001$; EMRO: $p = 0,006$; PSYC: $p = 0,029$). Bei Schmerzen waren die Werte für Frauen mit AI signifikant höher (SCHM: $p = 0,031$). NNR-insuffiziente Männer der Berliner Kohorte zeigten in drei Dimensionen (AGES, VITA, EMRO) deutlich schlechtere Werte als die Kontrollgruppe auf. Abbildungen und Tabellen zu geschlechtsspezifischen Werten finden sich im Anhang (siehe Seite A 10).

Auch die Fragebögen GBB-24 und HADS weisen auf eine eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patienten der Berliner Kohorte im Vergleich zur alters- und geschlechtsbereinigten Normalbevölkerung hin. NNR-Insuffiziente litten signifikant häufiger unter Erschöpfungen ($p < 0,001$), Magenbeschwerden ($p < 0,006$), Gliederschmerzen ($p < 0,001$) und Herzbeschwerden ($p < 0,001$). Tabelle 14 zeigt auf, dass auch der Beschwerdedruck der Patienten wesentlich höher ($p < 0,001$) war.

Tab. 14: Ergebnisse der HADS- und GBB-24-Fragebögen NNR-insuffizienter Patienten (Berliner Kohorte) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

(GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); AI: adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
Gesamte Berliner Kohorte mit AI (n = 216)								
Mittelwert±SEM	6,3±0,3	5,2±0,3	Mittelwert±SEM	9,7±0,4	4,3±0,3	9,0±0,4	4,7±0,3	27,6±1,0
median (25/75)	6(3/9)	5(2/7)	median (25/75)	10(6/14)	3(1/7)	9(5/13)	4(1/7)	26(16/38)
Kontrollgruppe (n = 216)								
Mittelwert±SEM	4,9±0,0	5,1±0,1	Mittelwert±SEM	4,3±0,1	2,2±0,0	6,1±0,1	2,5±0,1	15,1±0,3
median (25/75)	5(5/5)	5(4/6)	median (25/75)	4(4/5)	2(2/3)	6(5/7)	3(1/3)	16(12/19)
<i>p-Wert</i>	<0,001	0,929	<i>p-Wert</i>	<0,001	0,006	<0,001	<0,001	<0,001

Die Beschwerden von Frauen mit AI der Berliner Kohorte waren im Vergleich zur Normalbevölkerung in allen Kategorien des GBB-24-Fragebogens signifikant erhöht (Erschöpfung: $p < 0,001$; Magenbeschwerden: $p = 0,002$; Gliederschmerzen: $p < 0,001$; Herzbeschwerden: $p < 0,001$; Gesamtbeschwerdedruck: $p < 0,001$). Bei NNR-

insuffizienten Männern lag zwar ebenfalls ein deutlich erhöhter Beschwerdedruck ($p < 0,001$) vor. Von den vier Untergruppen wiesen Erschöpfung ($p < 0,001$) und Gliederschmerzen ($p = 0,030$) signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe auf. Die Werte des HADS-Fragebogens für Ängste waren bei Frauen im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich höher ($p < 0,001$). Bei Männern zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zur Normalbevölkerung. Sowohl für den GBB-24 als auch für den HADS sind Tabellen und Abbildungen getrennt nach Männern und Frauen dem Anhang zu entnehmen (siehe Seite A 11).

4.1.7.2 Vergleich zur Würzburger Kohorte

Zwischen der Berliner und der Würzburger Kohorte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 15). Beide Kohorten ermittelten ähnliche Werte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der evaluierten Patienten.

Tab. 15: SF-36-Dimensionen im Vergleich zwischen der Berliner und Würzburger Kohorte mit Patienten mit einer NNR-Insuffizienz; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; AI: adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Gesamte Berliner Kohorte mit AI (n = 216)								
Mittelwert±SEM	69,2±1,8	62,0±2,9	70,9±1,9	50,5±1,5	48,8±1,4	76,0±1,7	71,6±2,8	67,9±1,3
Gesamte Würzburger Kohorte mit AI (n=211)								
Mittelwert±SEM	77,0±1,5	63,0±2,9	74,6±2,0	53,2±1,6	49,9±1,4	74,7±1,8	72,7±2,8	65,9±1,3
<i>p-Wert</i>	0,103	0,866	0,058	0,519	0,320	0,766	0,282	0,533

Wie beim SF-36, so zeigten sich auch beim GBB-24 und HADS für die AI Patientengruppen zwischen der Berliner und Würzburger Kohorte keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 16).

Tab. 16: Ergebnisse der HADS- und GBB-24-Fragebögen im Vergleich zwischen der Berliner und Würzburger Kohorte mit Patienten mit einer NNR-Insuffizienz; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
Gesamte Berliner Kohorte mit AI (n = 216)								
Mittelwert±SEM	6,3±0,3	5,2±0,3	Mittelwert±SEM	9,7±0,4	4,3±0,3	9,0±0,4	4,7±0,3	27,6±1,0
Gesamte Würzburger Kohorte mit AI (n=211)								
Mittelwert±SEM	6,6±0,3	5,1±0,3	Mittelwert±SEM	9,9±0,4	3,8±0,3	8,3±0,4	4,3±0,3	26,1±1,0
<i>p-Wert</i>	0,252	0,297	<i>p-Wert</i>	0,328	0,332	0,484	0,764	0,736

Sowohl für den HADS als auch für den GBB-24 ließen sich für beide Kohorten ähnliche Ergebnisse beobachten.

4.1.7.3 Vergleich zwischen Männern und Frauen

Im Vergleich zwischen Männern und Frauen der Berliner Kohorte untereinander zeigten sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Frauen mit AI (Tabelle 17).

Tab. 17: SF-36-Dimensionen im Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Patienten der Berliner Kohorte mit einer NNR-Insuffizienz; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
alle Berliner Männer (n = 82)								
Mittelwert±SEM	73,3±3,0	71,4±4,4	77,0±2,9	55,3±2,4	54,1±2,2	81,5±2,5	75,8±4,5	71,7±2,0
alle Berliner Frauen (n = 134)								
Mittelwert±SEM	66,7±2,2	56,5±3,7	67,2±2,5	47,5±1,8	45,5±1,8	72,5±2,2	69,2±3,6	65,5±1,6
<i>p-Wert</i>	0,167	0,176	0,922	0,038	0,174	0,875	<0,001	0,779

Frauen mit AI wiesen in allen acht Dimensionen des SF-36 Fragebogens gegenüber Männern mit AI reduzierte Werte auf. Signifikant schlechter waren bei AI Frauen der allgemeine Gesundheitszustand (AGES: $p=0,038$) und die emotionale Rollenfunktion (EMRO: $p<0,001$).

Tab. 18: Ergebnisse der HADS- und GBB-24-Fragebögen im Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit einer NNR-Insuffizienz; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
alle Berliner Männer (n = 82)								
Mittelwert±SEM	5,3±0,4	5,0±0,4	Mittelwert±SEM	8,1±0,6	3,7±0,4	7,7±0,6	4,2±0,5	23,7±1,7
alle Berliner Frauen (n = 134)								
Mittelwert±SEM	6,8±0,3	5,3±0,3	Mittelwert±SEM	10,6±0,5	4,7±0,4	9,7±0,4	4,9±0,4	30,0±1,3
<i>p-Wert</i>	0,147	0,467	<i>p-Wert</i>	0,093	0,018	0,253	0,160	0,048

Verglichen zu AI Männern wiesen AI Frauen zum Teil signifikant schlechtere Werte für den GBB-24-Fragebogen auf (siehe Tabelle 18). AI Frauen klagten signifikant häufiger über Magenbeschwerden ($p=0,018$) und zeigten einen deutlich erhöhten Beschwerdedruck auf ($p=0,048$).

4.1.7.4 Selbsteinschätzung der Berliner Kohorte

Mittels des selbst erstellten „Arztbrief“-Fragebogens wurden die Berliner Patienten bzgl. der Schwere Ihrer Erkrankung befragt. Dabei konnten die Patienten ihren Gesundheitszustand im Ordinalskalenniveau von 1 (sehr gut) bis 5 (sehr schlecht) evaluieren.

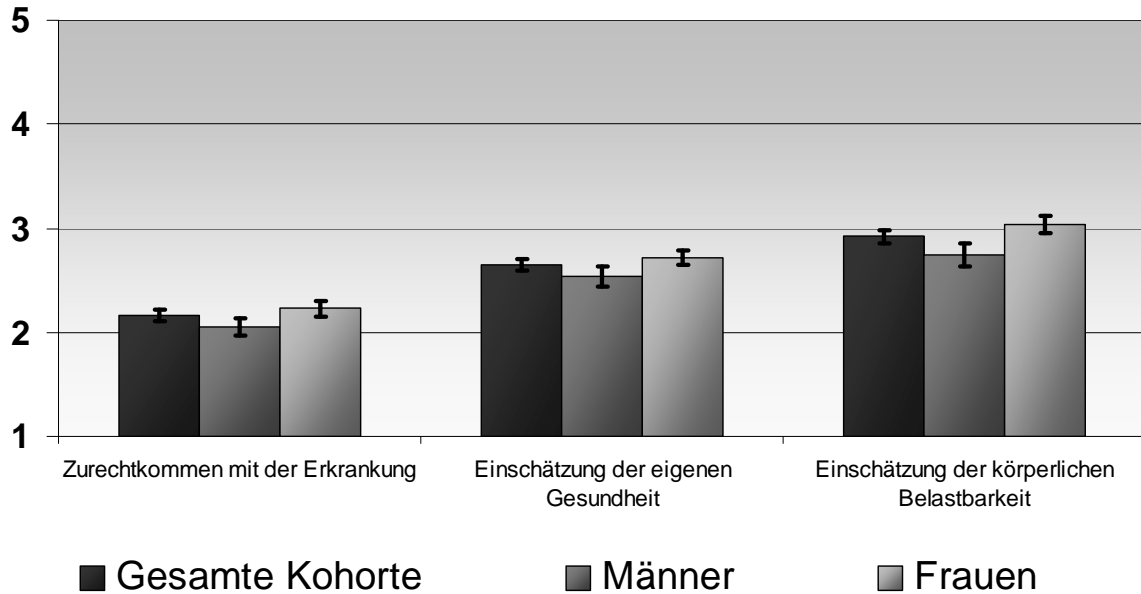


Abb. 9: Selbsteinschätzung der Schwere der Erkrankung der gesamten Berliner Kohorte, der Berliner Männer und der Berliner Frauen anhand einer Benotungsskala (y-Achse)
 (1: sehr gut; 2: gut; 3: mittel; 4: schlecht; 5: sehr schlecht)

Durchschnittlich gaben die Berliner Patienten an, gut mit Ihrer Erkrankung zurechtzukommen (2,2). Die Einschätzung der eigenen Gesundheit (2,6) sowie die Einschätzung der eigenen körperlichen Belastbarkeit (2,9) waren mittelmäßig (siehe Abbildung 9). Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern fanden sich nicht.

4.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Berliner Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von den Berliner Patienten mit einer primären NNR-Insuffizienz war im Vergleich zur Normalbevölkerung reduziert. Das betraf neben den Berliner Patienten allgemein mit einer primären NNR-Insuffizienz (siehe Tabelle 19) auch solche Patienten ohne nicht-endokrinologische aber mit endokrinologischen Begleiterkrankungen und Patienten mit einer isolierten primären NNR-Insuffizienz (siehe Tabelle 20).

Tab. 19: Ergebnisse des SF-36-Fragebogens primärer NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Berliner Patienten mit PAI (n = 99)								
Mittelwert±SEM	72,6±2,6	62,5±4,1	73,1±2,8	50,3±2,3	49,9±2,2	74,8±2,6	74,6±3,9	66,9±2,0
Kontrollgruppe (n = 99)								
Mittelwert±SEM	82,3±0,9	81,3±0,7	66,7±0,5	64,3±0,5	60,3±0,2	87,4±0,3	89,2±0,4	73,0±0,3
<i>p-Wert</i>	0,026	0,281	0,017	<0,001	<0,001	0,112	<0,001	0,350

Signifikant beeinträchtigt waren alle drei Patientengruppen in der Dimension allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES: $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,018$) und emotionale Leistungsfähigkeit (EMRO: $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,042$). Eine signifikante Minderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich vereinzelt in den Dimensionen Vitalität (PAI: $p < 0,001$) und dem psychischen Wohlbefinden der Patienten (isolierte PAI: $p = 0,042$).

Tab. 20: SF-36-Dimensionen primär NNR-insuffizienter Patienten ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen und isolierter primär NNR-insuffizienter Patienten jeweils im Vergleich zu Kontrollgruppen; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Berliner Patienten mit PAI ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen (n = 58)								
Mittelwert±SEM	79,4±2,5	71,5±4,9	82,3±2,8	56,2±3,0	54,4±2,9	80,3±3,0	79,9±4,4	68,7±2,6
Kontrollgruppe (n = 58)								
Mittelwert±SEM	84,3±1,1	82,8±0,9	67,2±0,7	65,2±0,7	60,6±0,3	87,6±0,4	89,3±0,5	72,9±0,4
<i>p-Wert</i>	0,732	0,385	<0,001	<0,001	0,087	0,304	<0,001	1,000

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Berliner Patienten mit isolierte PAI (n = 26)								
Mittelwert±SEM	79,0±3,8	75,0±6,7	82,8±4,1	56,0±5,4	52,3±4,2	77,6±4,6	80,8±6,2	64,2±3,8
Kontrollgruppe (n = 26)								
Mittelwert±SEM	84,3±1,3	81,9±1,2	66,8±1,0	64,4±1,0	60,6±0,4	87,2±0,6	89,0±0,7	72,8±0,6
<i>p-Wert</i>	0,611	0,611	<0,001	0,018	0,127	1,000	0,042	0,042

Die Werte für körperliche Schmerzen waren bei allen drei Patientengruppen mit PAI im Vergleich zu den Kontrollgruppen höher. Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz aller Gruppen gaben somit signifikant weniger Schmerzen an als die Normalbevölkerung (SCHM: $p=0,012$; $p<0,001$, $p=0,001$).

Tab. 21: Ergebnisse der HADS- und GBB-24-Fragebögen primärer NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
 (GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
Berliner Patienten mit PAI (n = 99)								
Mittelwert±SEM	6,9±0,4	4,7±0,4	Mittelwert±SEM	10,1±0,5	4,4±0,4	9,4±0,5	5,1±0,5	29,1±1,5
Kontrollgruppe (n = 99)								
Mittelwert±SEM	4,8±0,1	4,9±0,1	Mittelwert±SEM	4,2±0,1	2,1±0,0	5,9±0,2	2,3±0,1	14,4±0,4
<i>p-Wert</i>	0,002	0,185	<i>p-Wert</i>	<0,001	0,008	<0,001	<0,001	<0,001

Auch gemäß den Ergebnissen der HADS- und GBB-24-Fragebögen zeigten PAI Patienten eine eingeschränkte Lebensqualität (Tabelle 21). Patienten mit einer unspezifischen primären NNR-Insuffizienz litten signifikant häufiger unter Ängsten ($p=0,002$), Erschöpfungen ($p<0,001$), Magenbeschwerden ($p<0,008$), Gliederschmerzen ($p<0,001$) und Herzbeschwerden ($p<0,001$). Auch die körperliche Gesamtbefindlichkeit war deutlich verschlechtert (GBB Gesamt: $p<0,001$).

PAI Patienten ohne nicht-endokrine, aber mit endokrinen Begleiterkrankungen (Tabelle 22) litten signifikant häufiger unter Ängsten ($p=0,006$), Erschöpfungen ($p<0,001$), Gliederschmerzen ($p<0,001$) und einer signifikant reduzierten körperlichen Gesamtbefindlichkeit (GBB Gesamt: $p<0,001$).

Tab. 22: Ergebnisse der HADS- und GBB-24-Fragebögen primär NNR-insuffizienter Patienten ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen und isolierter primär NNR-insuffizienter Patienten jeweils im Vergleich zu Kontrollgruppen; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

(GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
Berliner Patienten mit PAI ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen (n = 58)								
Mittelwert±SEM	6,9±0,5	4,3±0,5	Mittelwert±SEM	9,2±0,8	3,5±0,4	9,0±0,7	4,5±0,6	26,1±2,0
Kontrollgruppe (n = 58)								
Mittelwert±SEM	4,7±0,1	4,6±0,1	Mittelwert±SEM	4,0±0,1	2,1±0,1	5,6±0,2	2,1±0,1	13,5±0,5
<i>p-Wert</i>	0,005	0,056	<i>p-Wert</i>	<0,001	0,385	<0,001	0,056	<0,001

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
Berliner Patienten mit isolierte PAI (n = 26)								
Mittelwert±SEM	7,6±0,9	4,9±0,8	Mittelwert±SEM	9,0±1,2	3,0±0,5	7,8±1,0	4,4±0,9	24,3±2,9
Kontrollgruppe (n = 26)								
Mittelwert±SEM	4,7±0,1	4,5±0,2	Mittelwert±SEM	4,0±0,2	2,1±0,1	5,7±0,3	2,2±0,2	13,5±0,6
<i>p-Wert</i>	0,011	0,611	<i>p-Wert</i>	<0,001	1,000	0,127	0,127	<0,001

Auch isoliert primär NNR-Insuffiziente (Tabelle 22) litten stark vermehrt unter Ängsten ($p=0,011$), Erschöpfungen ($p<0,001$) und hatten eine signifikant schlechtere körperliche Gesamtbefindlichkeit (GBB Gesamt: $p<0,001$).

4.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Berliner Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz

Die gesundheitliche Lebensqualität von Berliner Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz war in vier der acht Dimensionen des SF-36-Fragebogens deutlich vermindert (siehe Tabelle 23). Signifikante Unterschiede fanden sich in der körperlichen Funktionsfähigkeit (KÖFU: $p=0,003$), in der Gesundheitswahrnehmung (AGES: $p<0,001$), der Vitalität (VITA: $p<0,001$) und der emotionalen Leistungsfähigkeit (EMRO: $p=0,003$) der Patienten.

Tab. 23: Ergebnisse des SF-36-Fragebogens sekundär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Berliner Patienten mit SAI (n = 117)								
Mittelwert \pm SEM	66,4 \pm 2,5	61,6 \pm 4,0	69,1 \pm 2,6	50,6 \pm 1,9	47,8 \pm 1,8	77,0 \pm 2,2	69,1 \pm 4,0	68,6 \pm 1,6
Kontrollgruppe (n = 117)								
Mittelwert \pm SEM	79,3 \pm 0,9	79,7 \pm 0,7	66,3 \pm 0,4	62,6 \pm 0,5	60,6 \pm 0,2	87,6 \pm 0,2	89,3 \pm 0,4	73,9 \pm 0,3
<i>p-Wert</i>	0,003	0,799	0,116	<0,001	<0,001	0,116	0,003	0,391

SAI Patienten, bei denen nicht-endokrine Begleiterkrankungen ausgeschlossen wurden und Patienten mit isolierter SAI litten ebenfalls unter einer zum Teil signifikant schlechteren Lebensqualität (Tabelle 24). Dieses zeigte sich in den Dimensionen allgemeine Gesundheit ($p=0,007$, $p=0,018$), Vitalität ($p<0,001$, $p<0,001$) und emotionale Rollenfunktion ($p=0,007$, $p<0,001$). Patienten mit isolierter SAI zeigten zudem signifikant verminderte Werte in der sozialen Funktionsfähigkeit ($p=0,004$).

Tab. 24: SF-36-Dimensionen sekundär NNR-insuffizienter Patienten ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen und ohne jegliche Begleiterkrankungen jeweils im Vergleich zu Kontrollgruppen; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Berliner Patienten mit SAI ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen (n = 54)								
Mittelwert±SEM	77,0±3,3	71,7±5,0	76,3±3,6	56,6±2,8	50,2±2,5	83,4±3,0	72,4±5,7	67,5±2,6
Kontrollgruppe (n = 54)								
Mittelwert±SEM	82,8±1,2	82,2±1,0	67,7±0,6	64,0±0,8	61,2±0,3	88,1±0,3	90,1±0,5	74,2±0,4
<i>p-Wert</i>	1,000	0,589	0,033	0,007	<0,001	0,076	0,007	1,000

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Berliner Patienten mit SAI ohne Begleiterkrankungen (n = 45)								
Mittelwert±SEM	78,5±3,6	76,1±5,3	77,9±3,9	56,3±3,1	51,3±2,8	85,9±3,2	78,8±5,6	68,6±2,8
Kontrollgruppe (n = 45)								
Mittelwert±SEM	82,6±1,4	82,0±1,1	67,7±0,7	64,0±0,9	61,2±0,4	88,1±0,4	90,1±0,6	74,2±0,4
<i>p-Wert</i>	0,332	0,113	0,033	0,018	<0,001	0,004	<0,001	0,332

Die Wahrnehmung körperlicher Schmerzen im Vergleich zur Normalbevölkerung war in allen drei Patientengruppen signifikant reduziert.

Auch die Ergebnisse der Fragebögen HADS und GBB-24 zeigten für sekundär NNR-Insuffiziente eine signifikant reduzierte Lebensqualität (siehe Tabellen 25 und 26).

Tab. 25: Ergebnisse der HADS- und GBB-24-Fragebögen sekundär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
Berliner Patienten mit SAI (n = 117)								
Mittelwert±SEM	5,8±0,3	5,6±0,4	Mittelwert±SEM	9,3±0,5	4,2±0,4	8,6±0,5	4,3±0,4	26,4±1,4
Kontrollgruppe (n = 117)								
Mittelwert±SEM	4,9±0,1	5,3±0,1	Mittelwert±SEM	4,4±0,1	2,3±0,0	6,2±0,2	2,6±0,1	15,8±0,4
<i>p-Wert</i>	0,029	0,277	<i>p-Wert</i>	<0,001	0,184	<0,001	0,040	<0,001

Die Kategorien Erschöpfung ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$) und körperliche Gesamtbefindlichkeit (GBB Gesamt: $p < 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,012$) ergaben in allen Patientengruppen signifikant schlechtere Werte. Für die Gruppe sekundärer NNR-Insuffizienter ohne Ausschluss von Begleiterkrankungen waren zudem die Ergebnisse für Gliederschmerzen ($p < 0,001$) und Herzbeschwerden ($p = 0,040$) deutlich schlechter. Zudem litten diese Patienten sowie die Gruppe ohne nicht-endokrine aber mit endokrinen Begleiterkrankungen vermehrt unter Ängsten ($p = 0,028$, $p = 0,030$).

Tab. 26: Ergebnisse der HADS- und GBB-24-Fragebögen sekundär NNR-insuffizienter Patienten ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen und ohne jegliche Begleiterkrankungen jeweils im Vergleich zu Kontrollgruppen; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
 (GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
Berliner Patienten mit SAI ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen (n = 54)								
Mittelwert±SEM	5,9±0,5	5,3±0,6	Mittelwert±SEM	8,4±0,8	3,4±0,5	7,3±0,7	3,3±0,5	22,5±2,1
Kontrollgruppe (n = 54)								
Mittelwert±SEM	4,6±0,1	4,9±0,1	Mittelwert±SEM	3,9±0,1	2,3±0,1	5,7±0,2	2,2±0,1	14,3±0,6
<i>p-Wert</i>	0,076	0,478	<i>p-Wert</i>	<0,001	0,156	0,156	0,723	0,001

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
Berliner Patienten mit SAI ohne Begleiterkrankungen (n = 45)								
Mittelwert±SEM	5,7±0,5	5,0±0,6	Mittelwert±SEM	8,1±0,9	3,0±0,5	6,8±0,6	3,1±0,6	21,1±2,1
Kontrollgruppe (n = 45)								
Mittelwert±SEM	4,6±0,1	4,9±0,2	Mittelwert±SEM	3,9±0,2	2,3±0,1	5,7±0,3	2,3±0,2	14,3±0,6
<i>p-Wert</i>	0,174	0,846	<i>p-Wert</i>	<0,001	0,033	0,332	0,846	0,012

4.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zwischen Berliner Patienten mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz

Im Vergleich zwischen PAI und SAI Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe Tabellen 27 und 28). Sowohl gemäß des SF-36 als auch für den GBB-24 und HADS gab es keine signifikanten Differenzen.

Tab. 27: SF-36-Dimensionen im Vergleich zwischen primär und sekundär NNR-insuffizienten Patienten; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; PAI: primär adrenale Insuffizienz; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Berliner Patienten mit PAI (n = 99)								
Mittelwert±SEM	72,6±2,6	62,5±4,1	73,1±2,8	50,3±2,3	49,9±2,2	74,8±2,6	74,6±3,9	66,9±2,0
Berliner Patienten mit SAI (n = 117)								
Mittelwert±SEM	66,4±2,5	61,6±4,0	69,1±2,6	50,6±1,9	47,8±1,8	77,0±2,2	69,1±4,0	68,6±1,6
<i>p-Wert</i>	0,493	0,337	0,253	0,672	0,453	0,606	0,495	0,904

Bei den Untergruppen fanden sich zwischen PAI und SAI Patienten ohne nicht-endokrine aber mit endokrinen Begleiterkrankungen bzgl. Herzbeschwerden signifikante Unterschiede ($p=0,028$), PAI Patienten gaben dabei deutlich häufiger als entsprechende SAI Patienten Herzbeschwerden an.

Keine signifikanten Unterschiede fanden sich zwischen PAI und SAI Patienten mit isolierter AI. Tabellen hierzu finden sich im Anhang (siehe Seite A 12 f.).

Tab. 28: Ergebnisse der HADS- und GBB-24-Fragebögen im Vergleich zwischen primär und sekundär NNR-insuffizienten Patienten; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); PAI: primär adrenale Insuffizienz;; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
Berliner Patienten mit PAI (n = 99)								
Mittelwert±SEM	6,9±0,4	4,7±0,4	Mittelwert±SEM	10,1±0,5	4,4±0,4	9,4±0,5	5,1±0,5	29,1±1,5
Berliner Patienten mit SAI (n = 117)								
Mittelwert±SEM	5,8±0,3	5,6±0,4	Mittelwert±SEM	9,3±0,5	4,2±0,4	8,6±0,5	4,3±0,4	26,4±1,4
<i>p-Wert</i>	0,078	0,273	<i>p-Wert</i>	0,121	0,323	0,061	0,05	0,05

4.1.11 Darstellungen des Berliner Patientenkollektivs mit adrenogenitalem Syndrom (AGS)

Patienten mit AGS wurden gesondert untersucht und gegen altersangepasste PAI Patienten und eine gesunde Kontrollgruppe verglichen. Männer und Frauen wurden dabei getrennt voneinander betrachtet.

4.1.11.1 Vergleich zwischen Männern mit AGS und primärer NNR-Insuffizienz

Zwischen männlichen Patienten mit AGS und deren Kontrollgruppe fand sich bzgl. des SF-36 kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 29).

Männliche PAI Patienten hingegen zeigten gegenüber ihrer Kontrollgruppe bzgl. der emotionalen Rollenfunktion (EMRO: $p=0,037$) signifikant niedrigere Werte, gleichzeitig aber auch deutlich weniger körperliche Schmerzen (SCHM: $p<0,001$).

Tab. 29: SF-36-Dimensionen von männlichen Patienten mit AGS und männlichen PAI Patienten im Vergleich untereinander und gegen deren Kontrollgruppen; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; AGS: Adrenogenitales Syndrom; PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Berliner Männer mit AGS (n = 11)								
Mittelwert±SEM	95.5±2.6	97.7±2.3	86.5±6.8	66.9±8.1	62.7±6.2	98.8±1.2	97.0±3.0	78.5±3.7
Berliner Männer mit AGS Kontrollgruppe (n = 33)								
Mittelwert±SEM	95.8±1.2	94.7±3.2	80.8±4.0	77.3±2.9	60.9±3.1	92.2±2.3	94.9±3.0	77.2±2.2
Berliner Männer mit PAI (n = 8)								
Mittelwert±SEM	89.4±5.2	90.6±4.6	96.8±3.3	70.0±10.0	68.8±6.0	89.3±5.9	83.4±8.9	74.0±6.9
Berliner Männer mit PAI Kontrollgruppe (n = 24)								
Mittelwert±SEM	89.8±2.5	85.4±5.2	64.0±5.0	62.1±3.9	56.7±3.8	90.1±3.3	94.4±3.8	73.2±3.8
<i>p-Wert AGS vs Kontrolle</i>	0,803	0,954	0,477	0,385	0,635	0,181	0,619	0,744
<i>p-Wert AGS vs PAI</i>	0,835	0,766	0,011	0,283	0,741	0,336	0,661	0,901
<i>p-Wert PAI vs Kontrolle</i>	0,678	0,895	<0,001	0,306	0,139	0,565	0,037	0,879

Auch im Vergleich zu den AGS Patienten fanden sich bei den männlichen PAI Patienten signifikant bessere Werte hinsichtlich der körperlichen Schmerzen (SCHM: $p=0,011$).

Im Vergleich zu ihrer jeweiligen Kontrollgruppe waren männliche AGS Patienten entsprechend dem GBB-24 Fragebogen signifikant häufiger erschöpft ($p=0,005$), während PAI Patienten deutlich öfter über Gliederschmerzen klagten ($p=0,0497$) (siehe Tabelle 30). Zudem zeigten männliche AGS Patienten beim HADS gegenüber ihrer Kontrollgruppe signifikant höhere Werte für Ängste ($p=0,009$).

Tab. 30: GBB-24 und HADS-Daten von männlichen Patienten mit AGS und männlichen PAI Patienten im Vergleich untereinander und gegen deren Kontrollgruppen; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); AGS: Adrenogenitales Syndrom; PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
Berliner Männer mit AGS (n = 11)								
Mittelwert±SEM	4.4±0.6	3.6±1.2	Mittelwert±SEM	5.6±1.4	1.4±0.5	4.0±0.9	0.9±0.4	11.9±2.4
Berliner Männer mit AGS Kontrollgruppe (n = 33)								
Mittelwert±SEM	2.5±0.5	2.2±0.3	Mittelwert±SEM	1.8±0.4	1.5±0.3	2.8±0.4	1.5±0.4	7.6±1.3
Berliner Männer mit PAI (n = 8)								
Mittelwert±SEM	5.3±1.8	3.4±1.4	Mittelwert±SEM	6.1±1.8	2.0±0.8	7.6±2.1	4.8±2.1	20.5±6.5
Berliner Männer mit PAI Kontrollgruppe (n = 24)								
Mittelwert±SEM	4.0±0.7	4.2±0.7	Mittelwert±SEM	2.6±0.7	2.2±0.5	3.3±0.8	1.9±0.6	10.0±2.4
<i>p-Wert AGS vs Kontrolle</i>	0,009	0,578	<i>p-Wert AGS vs Kontrolle</i>	0,005	0,839	0,196	0,582	0,059
<i>p-Wert AGS vs PAI</i>	0,467	0,268	<i>p-Wert AGS vs PAI</i>	0,735	0,468	0,700	0,627	0,847
<i>p-Wert PAI vs Kontrolle</i>	0,514	0,420	<i>p-Wert PAI vs Kontrolle</i>	0,064	0,913	0,0497	0,256	0,107

Zwischen männlichen AGS und PAI Patienten fanden sich gemäß des HADS und GBB-24 keine signifikanten Unterschiede.

4.1.11.2 Vergleich zwischen Frauen mit AGS und primärer NNR-Insuffizienz

Frauen mit AGS aus der Berliner Kohorte zeigten gegenüber der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede, wie aus Tabelle 31 ersichtlich wird.

Im Vergleich zu weiblichen PAI Patienten zeigten Frauen mit AGS neben einem signifikant besseren psychischen Wohlbefinden (PSYC: $p=0,007$) auch deutlich bessere Werte hinsichtlich ihrer sozialen Funktionsfähigkeit (SOFU: $p=0,036$).

Tab. 31: SF-36-Dimensionen von weiblichen Patienten mit AGS und weiblichen PAI Patienten im Vergleich untereinander und gegen deren Kontrollgruppen; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; AGS: Adrenogenitales Syndrom; PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Berliner Frauen mit AGS (n = 24)								
Mittelwert±SEM	83.8±4.5	77.1±7.5	78.6±5.9	61.7±4.9	52.9±4.3	86.0±4.0	87.5±5.2	73.3±3.1
Berliner Frauen mit AGS Kontrollgruppe (n = 72)								
Mittelwert±SEM	92.1±1.5	85.8±3.5	69.1±2.7	71.6±1.7	62.8±1.8	89.7±2.0	92.6±2.1	74.0±1.9
Berliner Frauen mit PAI (n = 18)								
Mittelwert±SEM	75.3±4.7	69.4±8.9	78.7±5.3	49.6±6.0	46.1±4.8	70.4±5.6	77.8±8.5	58.2±4.0
Berliner Frauen mit PAI Kontrollgruppe (n = 54)								
Mittelwert±SEM	85.1±2.7	72.7±5.2	60.3±3.8	64.9±2.5	55.3±2.6	83.3±2.7	79.0±5.0	68.2±2.3
<i>p-Wert AGS vs Kontrolle</i>	0,076	0,211	0,097	0,099	0,064	0,807	0,373	0,660
<i>p-Wert AGS vs PAI</i>	0,232	0,828	0,466	0,321	0,274	0,036	0,947	0,007
<i>p-Wert PAI vs Kontrolle</i>	0,034	0,727	0,022	0,021	0,097	0,037	0,789	0,035

Gleichzeitig waren die Berliner PAI Patientinnen im Vergleich zu ihrer Kontrollgruppe in vier von acht Dimensionen signifikant schlechter (KÖFU: $p=0,034$; AGES: $p=0,021$; SOFU: $p=0,037$; PSYC: $p=0,035$), gaben jedoch deutlich weniger körperliche Schmerzen an (SCHM: $p=0,022$).

Berliner Frauen mit AGS und Berliner Frauen mit PAI waren deutlich erschöpfter ($p < 0,001$, $p < 0,001$), klagten mehr über Gliederschmerzen ($p = 0,004$, $p = 0,016$) und litten im Vergleich zu ihren Kontrollgruppen auch unter einem signifikant höheren Gesamtbeschwerdedruck ($p = 0,001$, $p < 0,001$). Zudem litten PAI Frauen gegenüber der Kontrollgruppe unter Ängsten ($p < 0,001$) und signifikant stärker unter Depressionen ($p = 0,018$).

Tab. 32: GBB-24 und HADS-Daten von weiblichen Patienten mit AGS und weiblichen PAI Patienten im Vergleich untereinander und gegen deren Kontrollgruppen; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); AGS: Adrenogenitales Syndrom; PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
Berliner Frauen mit AGS (n = 24)								
Mittelwert±SEM	5.9±0.8	3.9±0.8	Mittelwert±SEM	8.3±1.0	3.7±0.9	7.8±1.3	4.2±1.1	24.0±3.8
Berliner Frauen mit AGS Kontrollgruppe (n = 72)								
Mittelwert±SEM	4.5±0.3	3.9±0.4	Mittelwert±SEM	3.0±0.4	3.0±0.4	3.6±0.4	2.3±0.4	11.8±1.5
Berliner Frauen mit PAI (n = 18)								
Mittelwert±SEM	9.0±0.9	5.8±0.9	Mittelwert±SEM	10.3±1.5	3.4±0.5	7.9±1.1	4.2±0.9	25.9±3.1
Berliner Frauen mit PAI Kontrollgruppe (n = 54)								
Mittelwert±SEM	5.2±0.5	3.3±0.5	Mittelwert±SEM	3.8±0.6	3.1±0.4	5.1±0.6	2.5±0.5	14.5±1.7
<i>p-Wert AGS vs Kontrolle</i>	0,188	0,528	<i>p-Wert AGS vs Kontrolle</i>	<0,001	0,818	0,004	0,264	0,001
<i>p-Wert AGS vs PAI</i>	0,025	0,232	<i>p-Wert AGS vs PAI</i>	0,492	0,740	0,722	0,949	0,675
<i>p-Wert PAI vs Kontrolle</i>	<0,001	0,018	<i>p-Wert PAI vs Kontrolle</i>	<0,001	0,372	0,016	0,095	<0,001

Während gemäß dem GBB-24 kein wesentlicher Unterschied bestand (siehe Tabelle 32), zeigten sich bei PAI Frauen gegenüber AGS Frauen für den HADS signifikant höhere Werte für Ängste ($p = 0,025$).

4.2 Einfluss von Glukokortikoiden auf die Lebensqualität von Patienten mit NNR-Insuffizienz

Es wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Berliner und Würzburger Kohorte in Abhängigkeit von der medikamentösen Therapie sowohl insgesamt als auch getrennt zwischen Männern und Frauen sowie primär und sekundär NNR-Insuffizienten untersucht.

Insgesamt fanden sich 347 Patienten, die mit Hydrocortison (HC) therapiert wurden. 19 Patienten nahmen Cortisonacetat (CA) ein und 61 NNR-Insuffiziente wurden mit Prednisolon (PR) behandelt. Patienten mit HC waren durchschnittlich 50 Jahre alt (CA: 54 Jahre; PR: 61 Jahre) und im Durchschnitt seit 11 Jahren an einer NNR-Insuffizienz erkrankt (CA: 21 Jahre; PR: 21 Jahre). Eine detaillierte Aufteilung nach PAI und SAI sowie nach Geschlecht findet sich in Tabelle 33.

Tab. 33: Alter, Krankheitsdauer, Dosishöhe und BMI der Patienten insgesamt

* = p<0,05, ** = p<0,005, *** = p<0,001 versus HC; # = p<0,05 versus CA

(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; HC: Hydrocortison; CA: Cortisonacetat; PR: Prednisolon; SD: Standardabweichung; BMI: Body Mass Index; mg/d: Milligramm pro Tag)

		Männer			Frauen		
		HC	CA	PR	HC	CA	PR
PAI	n =	47	7	4	152	5	17
Alter (Jahre)	Mittelwert±SD (min-max)	47 ± 17 (20-74)	53 ± 13 (37-72)	65 ± 21 (34-84) *	48 ± 13 (20-80)	49 ± 10 (36-60)	60 ± 10 (42-74) ***, #
Krankheitsdauer (Jahre)	Mittelwert±SD (min-max)	10 ± 9 (1-39)	25 ± 17 (1-50)	20 ± 9 (9-31) *	12 ± 10 (1-43)	18 ± 14 (4-39)	23 ± 10 (5,5-45) ***
Dosis (mg/d)	Mittelwert±SD (min-max)	27,6 ± 7,2 (15,0-50,0)	55,4 ± 23,8 (37,5-100,0)	5,3 ± 0,5 (5,0-6,0)	22,2 ± 5,5 (10,0-45,0)	56,2 ± 27,9 (37,5-100,0)	5,1 ± 1,1 (2,5-7,5)
BMI	Mittelwert±SD (min-max)	25,6 ± 3,8 (17,5-32,0)	26,4 ± 4,6 (22,0-33,0)	25,9 ± 4,7 (22,2-32,6)	23,7 ± 4,0 (17,3-37,2)	22,1 ± 2,3 (19,8-25,6)	25,0 ± 3,5 (18,7-32,5)
SAI	n =	56	2	21	92	5	19
Alter (Jahre)	Mittelwert±SD (min-max)	54 ± 17 (23-76)	69 ± 5 (65-72)	61 ± 12 (33-78)	51 ± 14 (18-81)	55 ± 15 (30-69)	62 ± 11 (37-78) **
Krankheitsdauer (Jahre)	Mittelwert±SD (min-max)	9 ± 7 (1-32)	26 ± 21 (11-41)	19 ± 9 (4-41) ***	12 ± 10 (1-57)	15 ± 17 (2-44)	21 ± 10 (9-46) ***
Dosis (mg/d)	Mittelwert±SD (min-max)	21,4 ± 7,1 (10,0-50,0)	25,0 ± 0,0 (25,0-25,0)	5,2 ± 1,4 (2,0-7,5)	21,2 ± 5,2 (5,0-35,0)	37,5 ± 4,3 (31,5-43,7)	5,1 ± 1,0 (2,5-7,5)
BMI	Mittelwert±SD (min-max)	27,3 ± 4,7 (16,6-46,8)	24,4 ± 3,7 (21,7-27,0)	27,0 ± 3,3 (20,6-32,4)	26,7 ± 4,8 (19,6-44,5)	25,7 ± 4,1 (20,9-31,3)	28,3 ± 6,1 (20,2-39,6)

Tabelle 33 zeigt aus der gemeinsamen Würzburger und Berliner Datenbank, dass die PR therapierten Patienten gegenüber den Patienten, die HC erhielten, wesentlich älter waren und signifikant länger unter einer NNR-Insuffizienz litten. Zu

Patienten mit CA fanden sich keine Unterschiede. Primär NNR-Insuffiziente mit HC- und CA-Einnahmen wurden höher dosiert als sekundär NNR-Insuffiziente. Bei Patienten mit PR lag die Einnahme bei PAI und bei SAI Erkrankten im Durchschnitt konstant bei ca. 5mg pro Tag.

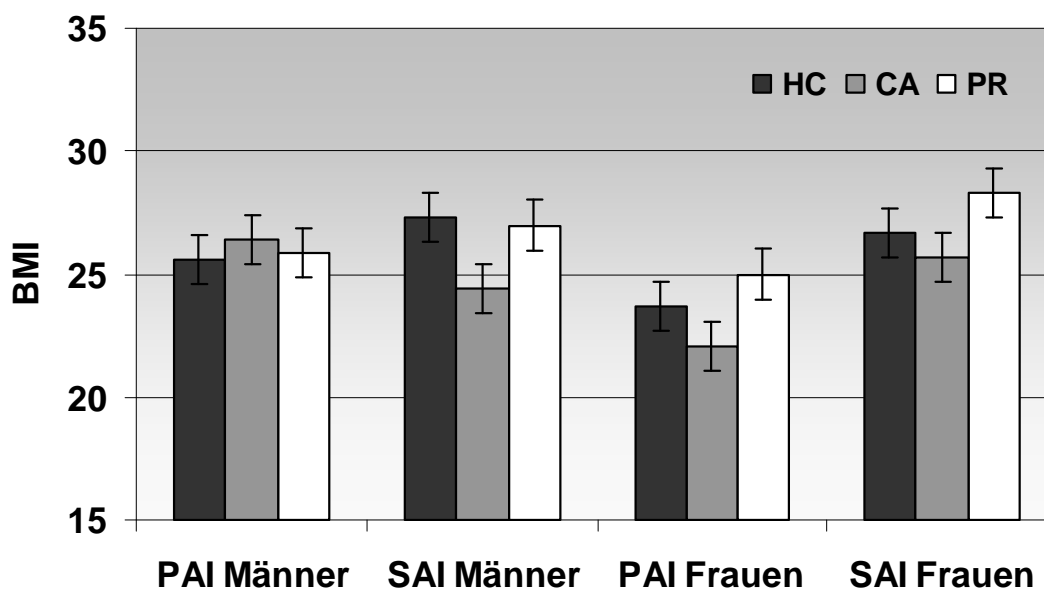


Abb. 10: Body Mass Index (BMI: kg/m²) der Patienten, aufgegliedert nach Geschlecht Krankheitsursprung (PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; HC: Hydrocortison; CA: Cortisonacetat; PR: Prednisolon)

In Verbindung mit Tabelle 33 zeigt Abbildung 10, dass sich der Body Mass Index (BMI) zwischen den Untergruppen HC, CA und PR nicht signifikant voneinander unterschied.

4.2.1 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten mit HC und PR fand sich in sieben der acht Dimensionen des SF-36 kein signifikanter Unterschied. Nur die Schmerzwahrnehmung war unter einer HC-Therapie signifikant geringer ($p=0,047$) als bei einer PR-Behandlung (siehe Tabelle 34). Beide Patientengruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede zu Patienten unter einer CA-Substitution auf.

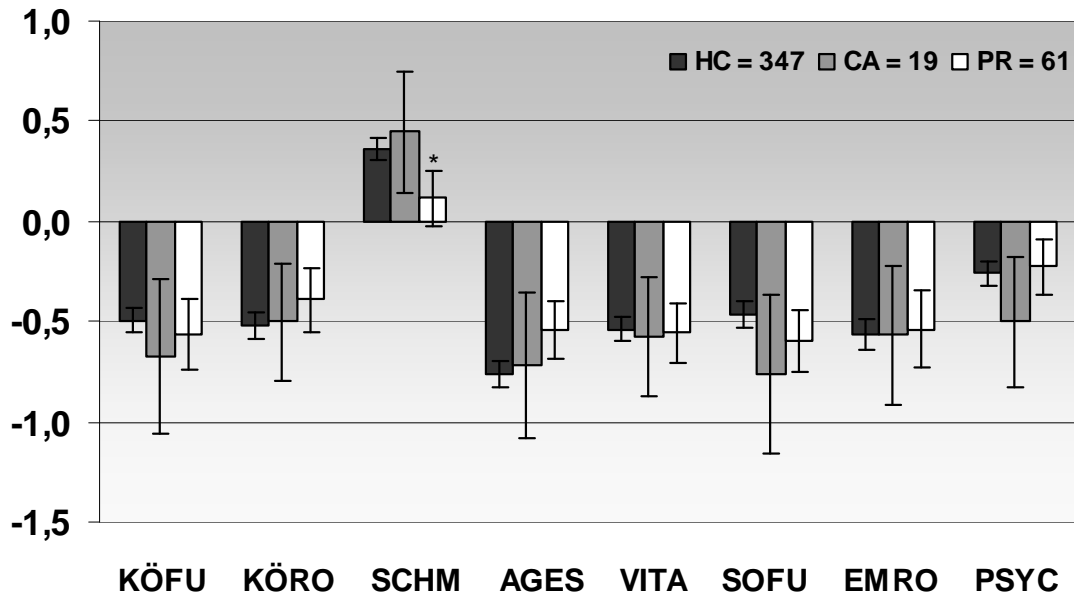
Tab. 34: SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Würzburger und Berliner Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
 (KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; AI: adrenale Insuffizienz, HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon, SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
AI + HC (n=347)								
Mittelwert±SEM	74,6±1,3	63,0±2,2	73,8±1,5	51,9±1,2	49,4±1,1	76,1±1,4	72,3±2,2	66,9±1,0
median (25/75)	80(60/95)	75(25/100)	82(51/100)	52(35/67)	50(35/65)	75(63/100)	100(33/100)	68(56/80)
AI + CA (n=19)								
Mittelwert±SEM	69,6±6,9	60,5±10,7	75,4±8,3	51,0±6,5	49,2±5,7	70,5±7,9	71,9±10,0	63,6±5,7
median (25/75)	85(50/95)	100(0/100)	100(31/100)	52(25/72)	45(25/70)	88(25/100)	100(33/100)	68(44/80)
AI + PR (n=61)								
Mittelwert±SEM	65,2±3,5	60,0±6,1	65,6±3,7	51,7±2,7	49,2±2,8	72,5±3,3	71,4±5,5	68,0±2,4
median (25/75)	75(45/90)	75(0/100)	62(41/100)	50(39/63)	50(35/70)	75(63/100)	100(33/100)	68(56/84)
p (HC vs PR)	0,902	0,257	0,047	0,228	0,904	0,307	0,950	0,683
p (HC vs CA)	0,858	0,708	0,673	0,781	0,993	0,691	0,773	0,682
p (CA vs PR)	0,897	0,794	0,185	0,813	0,903	0,818	0,922	0,675

Bei SAI Patienten zeigten sich keine, bei PAI Patienten nur unter PR gegenüber HC- und CA-Patienten bzgl. körperlicher Schmerzen ($p=0,006$, $p=0,008$) signifikante Unterschiede.

Männern mit HC waren in ihrer emotionalen Leistungsfähigkeit im Vergleich zu PR und CA-Therapierten signifikant schlechter ($p=0,043$, $p=0,020$). HC-Frauen zeigten signifikant weniger körperliche Schmerzen als PR-Frauen ($p=0,030$).

Abbildungen und Tabellen zu primär und sekundär an der NNR erkrankten Patienten, zu Männern und Frauen sind dem Anhang zu entnehmen (siehe Seite A 14 ff.).



**Abb. 11: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Patienten der gesamten Kohorte im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
* = $p < 0,05$ versus HC**

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat; PR: Prednisolon)

Abbildung 11 zeigt geschlechts- und altersspezifische z-Werte in Relation zur Normalbevölkerung. Gleich welche medikamentöse Therapie zum Einsatz kam, allen Patientengruppen ging es deutlich schlechter als der Normalbevölkerung. Lediglich in der Dimension körperliche Schmerzen zeigten alle drei Gruppen bessere Werte

4.2.2 Ergebnisse der GBB-24 und HADS-Fragebögen

Bzgl. körperlicher Beschwerden bzw. Ängsten und Depressionen zeigte sich zwischen den unterschiedlichen Glukokortikoidpräparaten HC, CA und PR kein wesentlicher Unterschied. Im Gesamtkollektiv fanden sich keine signifikanten Abweichungen (siehe Tabelle 35).

Tab. 35: HADS- und GBB-24-Werte NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen unterschiedlichen Glukokortikoidpräparaten; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

(GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); AI: adrenale Insuffizienz; HC: Hydrocortison; CA: Cortisonacetat; PR: Prednisolon; SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
AI + HC (n=347)			AI + HC (n=347)					
Mittelwert±SEM	6,5±0,2	5,1±0,2	Mittelwert±SEM	9,8±0,3	4,0±0,2	8,6±0,3	4,4±0,2	26,7±0,8
Median (25/75)	6(4/9)	5(2/7)	Median (25/75)	10(6/14)	3(1/6)	9(4/12)	4(1/7)	26(15/37)
AI + CA (n=19)			AI + CA (n=19)					
Mittelwert±SEM	7,3±1,3	5,8±1,4	Mittelwert±SEM	10,7±1,4	4,1±0,9	8,1±1,3	5,7±1,1	28,4±3,8
Median (25/75)	5(3/12)	3(1/10)	Median (25/75)	9(5/13)	2(0/7)	3(2/11)	4(1/9)	15(13/40)
AI + PR (n=61)			AI + PR (n=61)					
mean±SEM	6,0±0,5	5,2±0,5	Mittelwert±SEM	9,4±0,7	4,4±0,6	9,0±0,7	4,5±0,5	27,2±2,1
median (25/75)	6(3/8)	5(2/7)	Median (25/75)	11(6/16)	3(1/9)	12(5/14)	3(2/9)	30(17/44)
p (HC vs PR)	0,120	0,117	p (HC vs PR)	0,098	0,627	0,436	0,186	0,288
p (HC vs CA)	0,845	0,440	p (HC vs CA)	0,688	0,764	0,558	0,363	0,991
p (CA vs PR)	0,369	0,888	p (CA vs PR)	0,205	0,932	0,888	0,121	0,568

SAI Patienten unter einer CA-Therapie litten deutlich mehr unter Herzbeschwerden als Patienten mit einer PR-Behandlung (p=0,030). Zwischen PAI Patienten fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Zwischen NNR-insuffizienten Männern wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. CA therapierte Frauen klagten signifikant häufiger über Erschöpfungszustände als Frauen unter einer PR-Substitution.

Details lassen sich den Tabellen und Abbildungen im Anhang entnehmen (siehe Seite A 22 ff.).

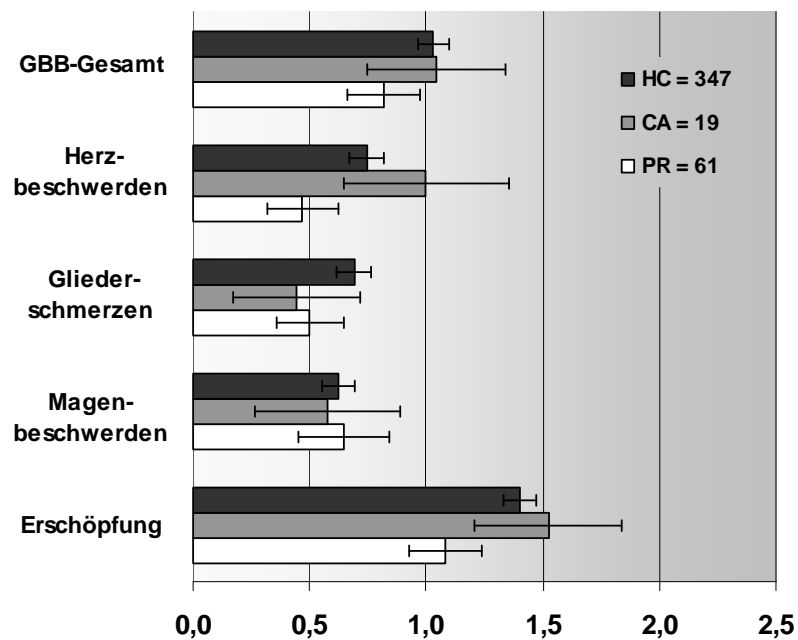


Abb. 12: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (x-Achse) der GBB-24 Daten NNR-insuffizienter Patienten der gesamten Kohorte im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat; PR: Prednisolon)

Abbildung 12 verdeutlicht, dass Patienten gemäß den GBB-24 Auswertungen, unabhängig von der Wahl der medikamentösen Therapie, mehr körperliche Beschwerden aufwiesen als die Normalbevölkerung. Die z-Werte in Abbildung 13 bei der Beurteilung des HADS Fragebogens zeigen, dass alle Patientengruppen wesentlich häufiger als die Kontrollgruppe unter Ängsten, nicht aber unter depressiven Stimmungen litten.

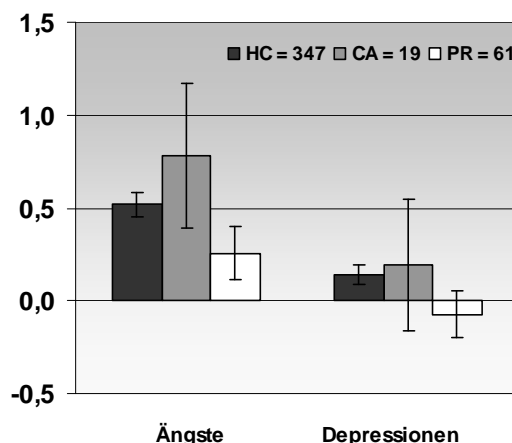


Abb. 13: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der HADS Daten NNR-insuffizienter Patienten der gesamten Kohorte im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat; PR: Prednisolon)

4.3 Hydrocortison-Dosierung und -Schema

Patienten, die bezogen auf die Körperoberfläche mit weniger als 10 mg HC am Tag therapiert wurden, sind aufgrund geringer Fallzahl (n=8) nicht mit in der Auswertung berücksichtigt worden. Es wurden fünf HC-Dosis-Gruppen von 10-15 mg bis ≥ 30 mg miteinander verglichen (Tabelle 36).

Tab. 36: Alter und Krankheitsdauer der Patienten insgesamt (PAI + SAI) mit unterschiedlicher HC-Dosishöhe/Tag

* = $p < 0,05$ versus 10-15mg

(SD: Standardabweichung)

		10-15mg	15-20mg	20-25mg	25-30mg	>30mg
Gesamt	n =	35	110	113	53	23
Alter (Jahre)	Mittelwert \pm SD (min-max)	53 \pm 14 (24-76)	51 \pm 15 (22-81)	49 \pm 14 (20-80)	48 \pm 15 (20-76)	47 \pm 14 (23-70)
Krankheitsdauer (Jahre)	Mittelwert \pm SD (min-max)	13 \pm 9 (2-36)	10 \pm 9 (1-41)	12 \pm 10 (1-57)	11 \pm 10 (1-43)	8 \pm 6 (1-24) *

Vom Alter her unterschieden sich die Gruppen nicht wesentlich voneinander. Patienten mit 30 oder mehr mg HC am Tag hatten eine im Vergleich zur 10-15 mg-Gruppe signifikant kürzere Krankheitsdauer. Daten zum BMI und zur weiteren Aufteilung in primäre und sekundäre NNR-Insuffizienz finden sich im Anhang (siehe Seite A 28).

4.3.1 Vergleich unterschiedlicher HC-Dosishöhen pro Tag

Insgesamt fanden sich 334 Patientendaten (10-15 mg: 35, 15-20 mg: 110, 20-25 mg: 113, 25-30 mg: 53, ≥ 30 mg: 23), davon 194 primär NNR-Insuffiziente (10-15 mg: 13, 15-20 mg: 49, 20-25 mg: 77, 25-30 mg: 40, ≥ 30 mg: 15) und 140 sekundär NNR-Insuffiziente (10-15 mg: 22, 15-20 mg: 61, 20-25 mg: 36, 25-30 mg: 13, ≥ 30 mg: 8). Jede Gruppe wurde gegen die anderen vier HC-Gruppen anhand des SF-36, des GBB-24 und HADS verglichen.

4.3.1.1 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens

Zwischen den Gruppen 10-15 mg, 15-20 mg, 20-25 mg und 25-30 mg fanden sich gemäß des SF-36 keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 37). Patienten mit täglich mindestens 30 mg HC zeigten hingegen zu allen anderen Gruppen zum Teil signifikante Defizite in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tab. 37: SF-36-Dimensionen von Patienten mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz mit unterschiedlicher HC-Dosishöhe/Tag bezogen auf die Körperoberfläche; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,005$ gegen „ ≥ 30 mg“

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; HC: Hydrocortison, SEM: Standardfehler)

Gesamt SF-Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
10-15mg (n=35)								
Mittelwert \pm SEM	73,5 \pm 4,2	72,7 \pm 5,9 *	79,1 \pm 4,1	54,0 \pm 3,7 **	55,0 \pm 2,8 *	81,2 \pm 3,3 *	73,8 \pm 6,4	68,7 \pm 2,9
15-20mg (n=110)								
Mittelwert \pm SEM	73,8 \pm 2,5	61,3 \pm 3,9 *	71,0 \pm 3,0	51,3 \pm 2,1 *	49,0 \pm 1,9	75,6 \pm 2,6	72,5 \pm 3,8	67,5 \pm 1,8
20-25mg (n=113)								
Mittelwert \pm SEM	77,5 \pm 2,0	68,5 \pm 3,7 **	76,4 \pm 2,5	54,0 \pm 2,1 **	50,6 \pm 1,7 *	76,3 \pm 2,1	74,1 \pm 3,6	66,3 \pm 1,6
25-30mg (n=53)								
Mittelwert \pm SEM	74,7 \pm 3,2	57,5 \pm 5,8	72,3 \pm 3,9	53,5 \pm 3,2 *	48,6 \pm 3,3	77,0 \pm 3,7	69,2 \pm 5,9	66,7 \pm 2,8
>30mg (n=23)								
Mittelwert \pm SEM	70,9 \pm 4,7	42,4 \pm 8,8	70,5 \pm 5,6	39,1 \pm 3,9	42,4 \pm 4,0	66,5 \pm 5,5	65,2 \pm 9,7	66,2 \pm 4,2

So war die allgemeine Gesundheitswahrnehmung der ≥ 30 mg-Gruppe im Vergleich zu den restlichen Gruppen signifikant schlechter (10-15 mg: $p=0,005$; 15-20 mg: $p=0,009$; 20-25 mg: $p=0,003$; 25-30 mg: $p=0,012$). Auch die körperliche Leistungsfähigkeit (10-15 mg: $p=0,007$; 15-20 mg: $p=0,035$; 20-25 mg: $p=0,004$), Vitalität (10-15 mg: $p=0,006$; 20-25 mg: $p=0,019$) und soziale Funktionsfähigkeit (10-15 mg: $p=0,042$) war bei Patienten mit mindestens 30 mg HC zum Teil signifikant beeinträchtigt. In allen Dimensionen erzielte die Patientengruppe mit täglich ≥ 30 mg HC im Vergleich zu den anderen Gruppen niedrigere Werte.

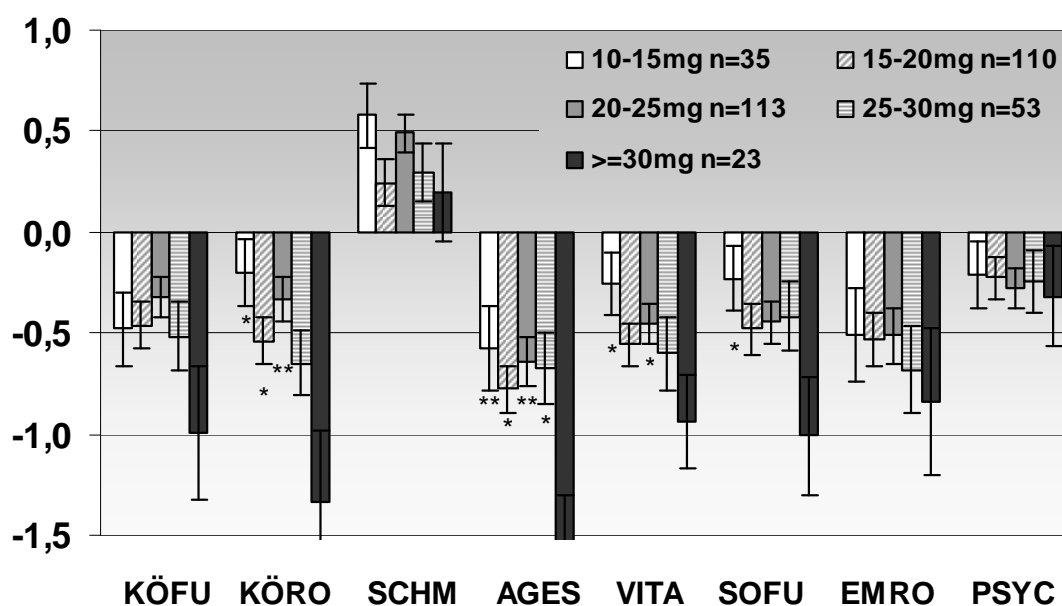


Abb. 14: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen von Patienten mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz im Vergleich zwischen unterschiedlichen HC-Tagesdosierungen bezogen auf die Körperoberfläche; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,005$ gegen „ ≥ 30 mg“

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden)

Abbildung 14 verdeutlicht den teils signifikanten Unterschied zwischen der ≥ 30 mg-Gruppe und den vier Gruppen unter 30 mg HC zusätzlich zur Tabelle 37.

Auch bei getrennter Betrachtung von primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz zeigten die Patienten mit ≥ 30 mg HC zum Teil signifikant schlechtere Werte.

Primär NNR-Insuffiziente mit ≥ 30 mg HC waren vereinzelt in den Dimensionen KÖRO (20-25 mg: $p=0,026$), SOFU (10-15 mg: $p=0,042$) und AGES (20-25 mg: $p=0,047$) signifikant schlechter.

Sekundär NNR-Insuffiziente mit ≥ 30 mg-Einheiten wiesen in den Dimensionen AGES (10-15 mg: $p=0,008$; 15-20 mg: $p=0,027$; 20-25 mg: $p=0,029$) und VITA (10-15 mg: $p=0,010$; 15-20 mg: $p=0,026$; 20-25 mg: $p=0,024$) in jeweils drei von vier Gruppen signifikant schwächere Werte auf. Die Ergebnisse sind im Anhang in Tabellen und Abbildungen dargestellt (siehe Seite A 29 f.).

4.3.1.2 Ergebnisse der GBB-24 und HADS Fragebögen

Patienten mit täglich ≥ 30 mg HC hatten einen signifikant höheren Beschwerdedruck (10-15 mg: $p=0,006$; 15-20 mg: $p=0,018$; 20-25 mg: $p=0,008$). Wie aus Tabelle 38 hervorgeht, litten diese Patienten auch signifikant mehr unter Magenbeschwerden (10-15 mg: $p=0,0016$; 15-20 mg: $p=0,033$; 20-25 mg: $p=0,010$; 25-30 mg: $p=0,027$), Herzbeschwerden (10-15 mg: $p<0,000$; 15-20 mg: $p=0,001$; 20-25 mg: $p=0,002$; 25-30 mg: $p=0,002$) und waren zum Teil deutlich erschöpfter (10-15 mg: $p=0,008$).

Tab. 38: GBB-24 und HADS-Daten von Patienten mit unterschiedlicher HC-Dosishöhe/Tag; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p<0,05$, ** = $p<0,005$, *** = $p<0,001$ gegen „ $>30\text{mg}$ “

(GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

Gesamt HADS Werte	Ängste	Depressionen	Gesamt GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
10-15mg (n=35)			10-15mg (n=35)					
Mittelwert \pm SEM	5,6 \pm 0,5	4,9 \pm 0,5	Mittelwert \pm SEM	8,4 \pm 0,7 *	3,7 \pm 0,5 *	8,4 \pm 0,7	3,7 \pm 0,5 ***	24,3 \pm 1,8 *
15-20mg (n=110)			15-20mg (n=110)					
Mittelwert \pm SEM	6,1 \pm 0,4	5,2 \pm 0,4	Mittelwert \pm SEM	9,6 \pm 0,5	4,1 \pm 0,4 *	8,9 \pm 0,6	4,4 \pm 0,4 ***	26,8 \pm 1,5 *
20-25mg (n=113)			20-25mg (n=113)					
Mittelwert \pm SEM	7,0 \pm 0,4	4,9 \pm 0,4	Mittelwert \pm SEM	9,8 \pm 0,5	3,6 \pm 0,3 *	8,3 \pm 0,5	4,3 \pm 0,3 **	25,8 \pm 1,3 *
25-30mg (n=53)			25-30mg (n=53)					
Mittelwert \pm SEM	6,5 \pm 0,6	5,4 \pm 0,6	Mittelwert \pm SEM	10,0 \pm 0,8	4,0 \pm 0,6 *	8,5 \pm 0,8	4,2 \pm 0,6 **	26,7 \pm 2,3
>30mg (n=23)			>30mg (n=23)					
Mittelwert \pm SEM	6,9 \pm 0,7	5,3 \pm 0,8	Mittelwert \pm SEM	12,2 \pm 1,1	5,3 \pm 0,6	9,8 \pm 1,1	7,5 \pm 1,0	34,8 \pm 3,0

In jeder einzelnen Kategorie des GBB-24 erzielte die Patientengruppe mit mindestens 30 mg HC täglich schlechtere Werte als die vier Vergleichsgruppen mit

niedrigeren HC-Dosen. Signifikante Unterschiede zwischen dieser Patientengruppe und den anderen HC-Gruppen veranschaulicht Abbildung 15. Zwischen den vier Gruppen, die unter 30 mg täglicher HC-Dosis liegen, wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

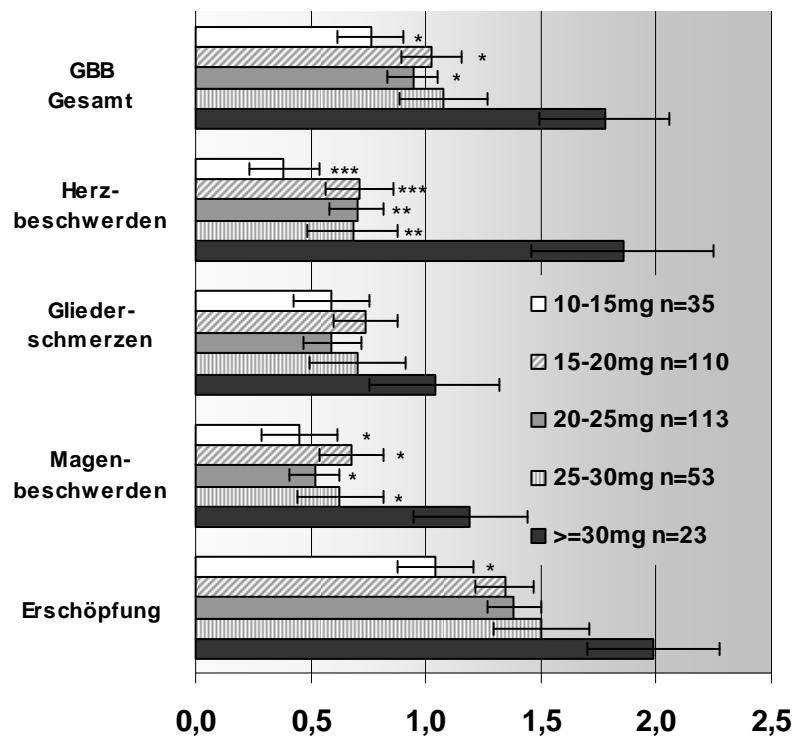


Abb. 15: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (x-Achse) der GBB-24 Daten NNR-insuffizienter Patienten der gesamten Kohorte im Vergleich zwischen unterschiedlichen HC-Tagesdosierungen bezogen auf die Körperoberfläche; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,005$, *** = $p < 0,001$ gegen „>30mg“

(GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck))

Signifikante Unterschiede fanden sich auch, wenn man die Gruppen hinsichtlich ihrer Ätiologie in primäre und sekundäre NNR-Insuffizienz aufteilt.

Primär NNR-Insuffiziente mit mindestens 30 mg HC täglich litten signifikant mehr unter Herzbeschwerden (10-15 mg: $p < 0,000$; 15-20 mg: $p = 0,001$; 20-25 mg: $p = 0,002$; 25-30 mg: $p = 0,002$). Auch wurden deutlich mehr Magenbeschwerden (20-25 mg: $p = 0,019$) sowie ein erhöhter Beschwerdedruck beklagt (20-25 mg: $p = 0,047$).

Patienten mit einer sekundären NNR-Insuffizienz und ≥ 30 mg HC am Tag gaben deutlich mehr Herzbeschwerden (10-15 mg: $p = 0,014$; 25-30 mg: $p = 0,020$), Gliederschmerzen (25-30 mg: $p = 0,043$), Erschöpfungen (10-15 mg: $p = 0,029$) und einen signifikant erhöhten Beschwerdedruck (10-15 mg: $p = 0,016$) an.

Sowohl zu primären als auch zu sekundären Werten sind im Anhang Abbildungen und Tabellen zu finden (siehe Seite A 31 f.).

Bezüglich des HADS-Fragebogens fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den fünf HC-Gruppen in Bezug auf die Ängste und Depressionen der Patienten (siehe Tabelle 38). Weder primär noch sekundär NNR-Insuffiziente zeigten signifikante Differenzen in Verbindung mit der HC-Dosis. Abbildungen und Tabellen dazu sind im Anhang (siehe Seite A 31f.).

4.3.2 Vergleich zwischen zwei- und dreimaliger HC-Dosenanzahl pro Tag

Für einen Vergleich zwischen in der täglichen Anzahl variierenden HC-Einnahmen wurden die drei HC-Gruppen 15-20 mg, 20-25 mg und 25-30 mg in Gruppen mit einer zweimal und einer dreimal täglichen HC-Einnahme (2E: 2 Einnahmen pro Tag, 3E: 3 Einnahmen pro Tag) weiter unterteilt. Für die Gruppen mit 10-15 mg und über 30 mg HC pro Tag wurde diese Unterteilung aufgrund der geringen Fallzahl nicht vorgenommen. Die Gesamttagesdosis in den Vergleichsgruppen zwei- und dreimal täglicher Dosen war somit jeweils immer gleich hoch. Insgesamt fanden sich für die Gruppe 15-20 mg 102 Patienten (2E: 81, 3E: 21), für 20-25 mg 108 Patienten (2E: 66, 3E: 42) und für 25-30 mg 50 Patienten (2E: 25, 3E: 25).

4.3.2.1 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens

In der 15-20mg- und in der 20-25mg-Gruppe fand sich in jeweils einer Dimension ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen zwei- und dreimal täglichen Einnahmen (siehe Tabelle 39).

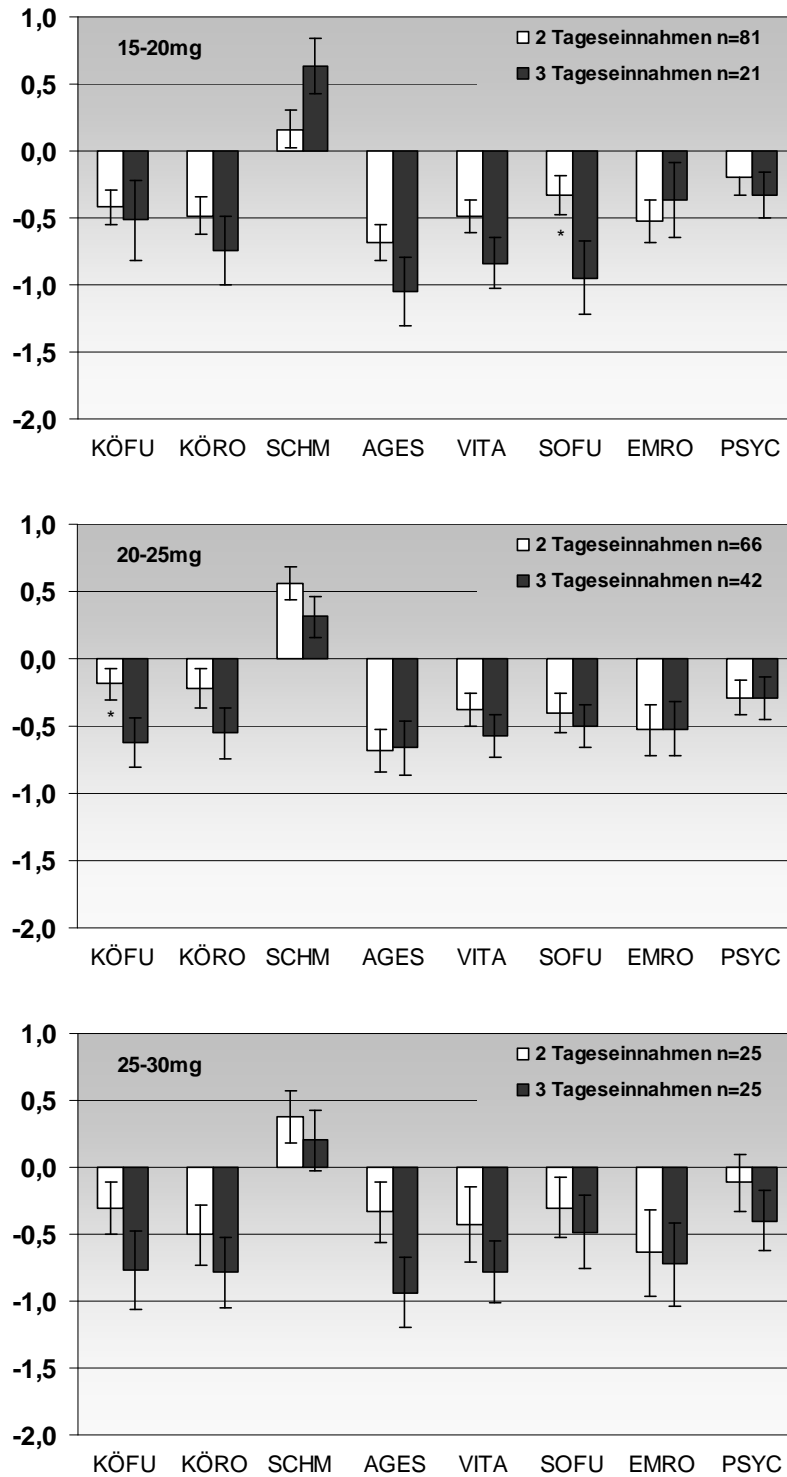
Tab. 39: SF-36-Dimensionen von Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an HC-Dosen/Tag bei gleicher HC Gesamtdosis; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand* = $p < 0,05$ versus 3E

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; SEM: Standardfehler)

Gesamt SF-Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
2E 15-20mg (n=81)								
Mittelwert±SEM	73,1 ± 2,9	61,9 ± 4,7	68,7 ± 3,7	52,4 ± 2,4	50,2 ± 2,3	78,5 ± 3,0 *	72,5 ± 4,6	68,3 ± 2,2
3E 15-20mg (n=21)								
Mittelwert±SEM	78,8 ± 5,1	60,0 ± 8,0	82,2 ± 5,4	48,7 ± 4,4	44,3 ± 3,5	66,8 ± 5,5	77,8 ± 7,8	65,5 ± 3,2
2E 20-25mg (n=66)								
Mittelwert±SEM	81,3 ± 2,5*	73,8 ± 4,5	78,7 ± 3,2	54,0 ± 2,7	52,1 ± 2,3	77,7 ± 2,9	74,3 ± 4,9	66,3 ± 2,2
3E 20-25mg (n=42)								
Mittelwert±SEM	71,0 ± 3,5	60,1 ± 6,5	71,5 ± 4,1	53,1 ± 3,5	48,5 ± 2,9	74,9 ± 3,4	73,0 ± 5,8	65,7 ± 2,7
2E 25-30mg (n=25)								
Mittelwert±SEM	77,6 ± 4,2	61,0 ± 8,5	74,6 ± 5,5	59,1 ± 4,0	52,3 ± 4,9	79,6 ± 4,8	72,0 ± 8,3	69,3 ± 3,9
3E 25-30mg (n=25)								
Mittelwert±SEM	71,0 ± 5,3	54,0 ± 8,9	69,8 ± 6,1	49,4 ± 4,7	44,6 ± 4,3	75,2 ± 5,8	66,6 ± 8,8	63,7 ± 4,0

Patienten mit einer dreimal täglichen Einnahme wiesen hinsichtlich ihrer sozialen (15-20 mg: $p=0,018$) und körperlichen Funktionsfähigkeit (20-25 mg: $p=0,040$) signifikant schlechtere Werte auf. Abbildungen 16-18 stellen die Werte graphisch dar.

Bei primär NNR-Insuffizienten war die körperliche Funktionsfähigkeit (20-25 mg: $p=0,006$) mit einer zweimal täglich HC-Einnahme signifikant besser. Sekundär NNR-Insuffiziente mit zweimal täglich HC erzielten in der Dimension soziale Funktionsfähigkeit signifikant bessere Werte (15-20 mg: $p=0,048$). Eine Übersichtstabelle hierzu ist dem Anhang zu entnehmen (siehe Seite A 33 f.).



**Abb. 16; 17; 18: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an HC-Dosen/Tag bei gleicher HC Gesamtdosis; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
* = p<0,05 versus 3E**

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden)

4.3.2.2 Ergebnisse der GBB-24 und HADS Fragebögen

Bei Magenbeschwerden ging es NNR-Insuffizienten mit 15-20 mg HC täglich bei zwei Einnahmen signifikant besser als solchen, die dieselbe Tagesdosis auf drei Einnahmen aufteilten. (siehe Tabelle 40).

Tab. 40: GBB-24 und HADS-Daten von Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an HC-Dosen/Tag bei gleicher HC Gesamtdosis; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$ versus 3E

(GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); E: Anzahl der Tabletteneinnahmen pro Tag; SEM: Standardfehler)

Gesamt HADS Werte	Ängste	Depressionen	Gesamt GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
2E 15-20mg (n=81)			2E 15-20mg (n=81)					
Mittelwert±SEM	5,7 ± 0,4	5,0 ± 0,5	Mittelwert±SEM	9,2 ± 0,6	3,8 ± 0,4 *	9,1 ± 0,7	4,4 ± 0,5	26,2 ± 1,9
3E 15-20mg (n=21)			3E 15-20mg (n=21)					
Mittelwert±SEM	7,2 ± 0,9	5,6 ± 0,6	Mittelwert±SEM	9,9 ± 1,1	5,2 ± 0,7	7,1 ± 1,0	4,0 ± 0,7	26,2 ± 2,6
2E 20-25mg (n=66)			2E 20-25mg (n=66)					
Mittelwert±SEM	6,6 ± 0,5	4,6 ± 0,5	Mittelwert±SEM	9,3 ± 0,6	3,7 ± 0,4	7,6 ± 0,7	3,9 ± 0,4	24,4 ± 1,7
3E 20-25mg (n=42)			3E 20-25mg (n=42)					
Mittelwert±SEM	7,6 ± 0,7	5,2 ± 0,6	Mittelwert±SEM	10,7 ± 0,8	3,4 ± 0,5	9,5 ± 0,8	4,9 ± 0,7	28,0 ± 2,2
2E 25-30mg (n=25)			2E 25-30mg (n=25)					
Mittelwert±SEM	6,2 ± 0,8	4,7 ± 0,8	Mittelwert±SEM	10,1 ± 1,0	4,3 ± 0,9	8,7 ± 1,0	4,5 ± 0,9	27,6 ± 3,0
3E 25-30mg (n=25)			3E 25-30mg (n=25)					
Mittelwert±SEM	6,8 ± 0,8	5,9 ± 0,9	Mittelwert±SEM	9,9 ± 1,3	3,8 ± 0,8	8,3 ± 1,3	4,0 ± 0,9	26,1 ± 4,0

Keine Differenzen fanden sich bei getrennter Betrachtung von Patienten mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz. Tabellen hierzu finden sich im Anhang (siehe Seite A 35 f.). Die Abbildungen 17-19 vergleichen für die einzelnen HC-Gruppen die GBB-24-Werte.

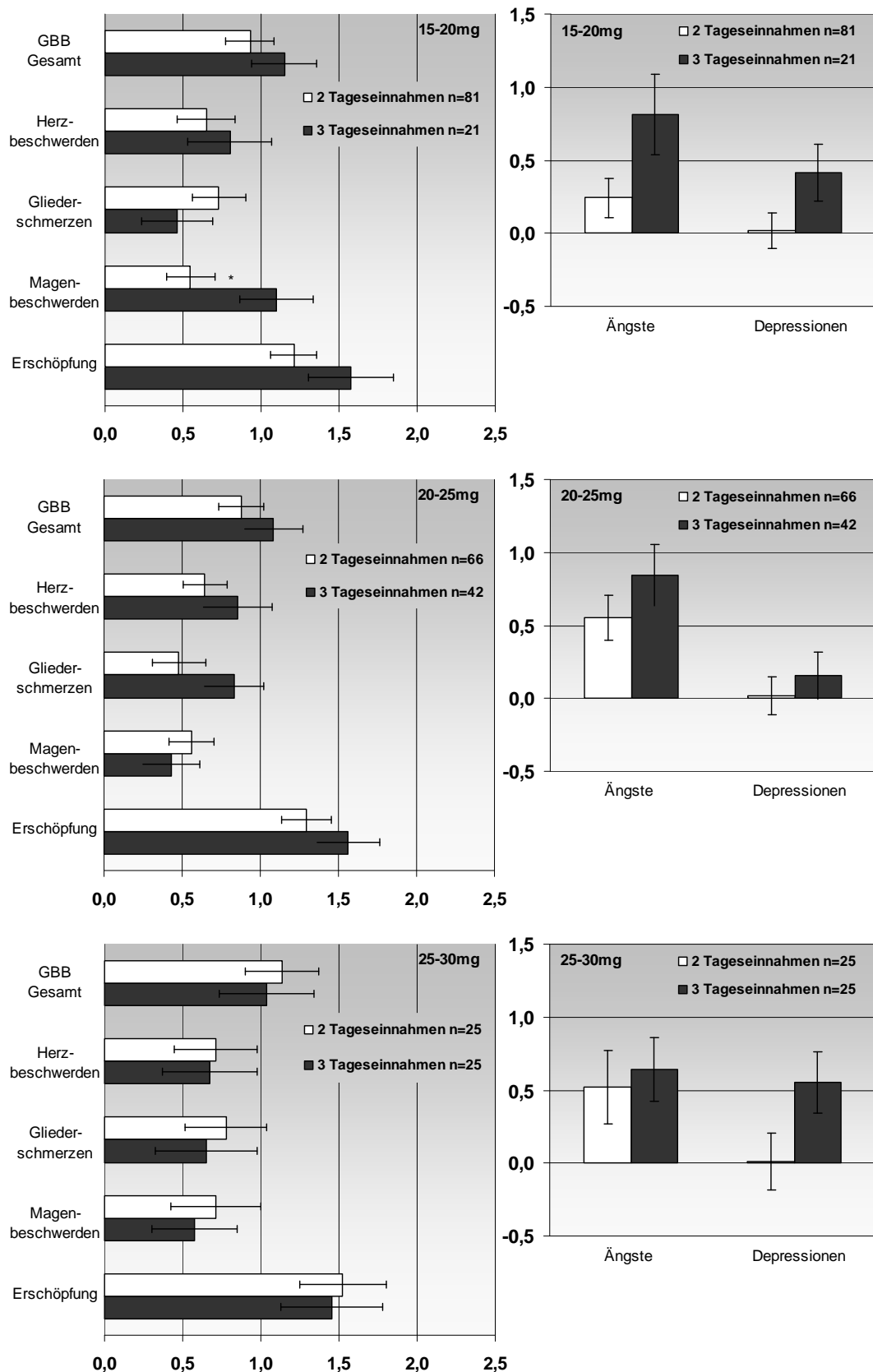


Abb. 19; 20; 21: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an HC-Dosen/Tag bei gleicher HC Gesamtdosis; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$ versus 3E

(GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck))

Auch die Werte aus dem HADS-Fragebogen geben keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Patientengruppen mit zwei- oder dreimal täglicher HC-Einnahme wieder (siehe Tabelle 40 und Abbildungen 19-21). Dies gilt sowohl für einen Vergleich zwischen allen Patienten als auch für primär und sekundär NNR-Insuffiziente getrennt betrachtet. Tabellen finden sich im Anhang (siehe Seite A 35 f.).

4.4 Einfluss von DHEA auf die Lebensqualität von Frauen mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz

Es wurden 82 Frauen untersucht, die eine ergänzende DHEA-Therapie erhielten (PAI: n=56; SAI: n=26). Dem gegenüber standen 159 Patientinnen ohne DHEA-Substitution (PAI: n=95; SAI: n=64). Alle Frauen wurden mit HC als Glukokortikoidpräparat substituiert. SAI Frauen ohne DHEA-Therapie waren signifikant älter ($p=0,043$) und hatten eine wesentlich längere Krankheitsdauer ($p<0,001$). Eine genaue Übersicht liefert Tabelle 41.

Tab. 41: Alter, Krankheitsdauer und BMI der Patientinnen im Vergleich mit und ohne DHEA-Therapie

* = $p<0,05$, ** = $p<0,005$, *** = $p<0,001$

(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; BMI: Body Mass Index: kg/m^2 ; SD: Standardabweichung; DHEA: Dehydroepiandrosteron)

		DHEA	ohne DHEA
PAI	n =	56	95
Alter (Jahre)	Mittelwert \pm SD (min-max)	50 \pm 12 (24-73)	47 \pm 14 (20-80)
Krankheitsdauer (Jahre)	Mittelwert \pm SD (min-max)	12 \pm 11 (1-43)	11 \pm 10 (1-43)
BMI	Mittelwert \pm SD (min-max)	23,6 \pm 3,9 (18,3-37,2)	23,7 \pm 4,1 (17,3-36,1)
SAI	n =	26	64
Alter (Jahre)	Mittelwert \pm SD (min-max)	44 \pm 10 (29-67)	54 \pm 14 (24-81) ***
Krankheitsdauer (Jahre)	Mittelwert \pm SD (min-max)	9 \pm 6 (2-26)	13 \pm 11 (1-57) *
BMI	Mittelwert \pm SD (min-max)	26,5 \pm 5,8 (19,6-44,5)	26,7 \pm 4,4 (19,8-39,1)

4.4.1 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens

Frauen, die zusätzlich zu Ihrer Glukokortikoidsubstitution mit DHEA therapiert wurden, wiesen in vier von acht Dimensionen signifikant schlechtere Werte als Patientinnen ohne eine ergänzende DHEA-Gabe auf (siehe Tabelle 42).

Tab. 42: SF-36-Dimensionen von NNR-insuffizienten Frauen insgesamt im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; DHEA: Dehydroepiandrosteron; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Frauen gesamt + DHEA (n=82)								
Mittelwert±SEM	73,8±2,6	56,9±4,5	69,7±3,4	47,2±2,5	44,1±2,0	69,0±2,9	72,0±4,4	61,2±2,1
Median (25/75)	80(60/95)	50(25/100)	74(41/100)	45(30/62)	45(34/55)	75(50/91)	100(33/100)	64(48/76)
Frauen gesamt ohne DHEA (n=159)								
Mittelwert±SEM	73,4±1,9	62,8±3,2	73,2±2,2	53,1±1,6	49,9±1,6	76,9±2,0	71,7±3,2	67,2±1,4
Median (25/75)	80(60/90)	75(25/100)	74(51/100)	52(40/72)	50(35/65)	75(63/100)	100(33/100)	72(53/80)
p (DHEA vs ohne DHEA)	0,714	0,206	0,710	0,026	0,029	0,033	0,873	0,036

Im Bezug auf das allgemeine Gesundheitsempfinden ($p=0,026$), die Vitalität ($p=0,029$), die soziale Funktionsfähigkeit ($p=0,033$) und das psychische Wohlbefinden ($p=0,036$) ging es den Frauen mit einer DHEA-Therapie signifikant schlechter (siehe Abbildung 22).

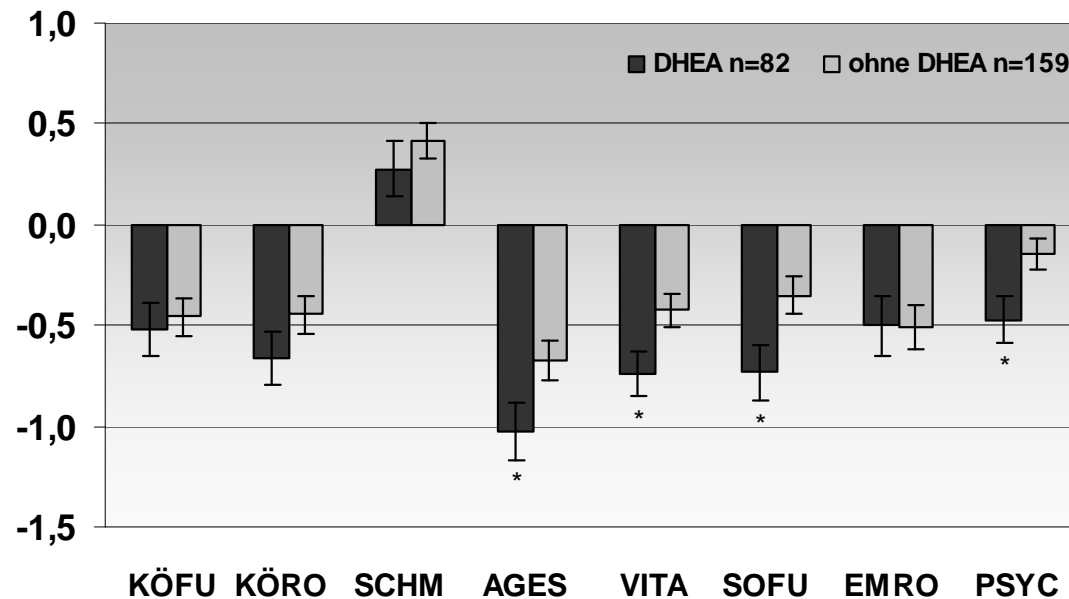


Abb. 22: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
* = $p < 0,05$

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; DHEA: Dehydroepiandrosteron; SEM: Standardfehler)

Beim Vergleich bei primär an der NNR erkrankten Frauen zeigten sich in drei Dimensionen deutlich niedrigere Werte für die Patientinnen, die mit DHEA therapiert wurden. In den Dimensionen Vitalität ($p=0,002$), soziale Funktionsfähigkeit ($p=0,002$) und psychisches Wohlbefinden ($p=0,018$) waren die Werte signifikant schlechter. Bei sekundär NNR-insuffizienten Frauen bestand kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Graphische und tabellarische Einzelheiten zu diesen Daten sind dem Anhang zu entnehmen (siehe Seite A 37 f.).

4.4.2 Ergebnisse der GBB-24 und HADS Fragebögen

Tabelle 43 und Abbildung 23 zeigen, dass Patientinnen unter einer DHEA-Therapie im GBB-24 Fragebogen schlechtere Werte aufwiesen. So litten Frauen ohne eine DHEA-Substitution wesentlich seltener unter Erschöpfungen ($p=0,016$).

Tab. 43: GBB-24 und HADS-Daten von NNR-insuffizienten Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
 (GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); DHEA: Dehydroepiandrosteron; SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
Frauen gesamt + DHEA (n=82)			Frauen gesamt + DHEA (n=82)					
Mittelwert±SEM	7,5±0,4	6,1±0,4	Mittelwert±SEM	11,3±0,6	4,4±0,4	9,6±0,7	5,0±0,5	30,0±1,8
Median (25/75)	7(5/10)	6(4/8)	Median (25/75)	12(8/15)	3(1/7)	9(5/14)	4(1/9)	29(17/43)
Frauen gesamt ohne DHEA (n=159)			Frauen gesamt ohne DHEA (n=159)					
Mittelwert±SEM	6,6±0,3	4,7±0,3	Mittelwert±SEM	9,8±0,4	4,2±0,3	8,9±0,4	4,4±0,3	27,1±1,1
Median (25/75)	6(4/9)	4(2/7)	Median (25/75)	10(6/14)	3(1/7)	9(5/12)	4(1/7)	26(17/36)
p (DHEA vs ohne DHEA)	0,066	<0,001	p (DHEA vs ohne DHEA)	0,016	0,676	0,566	0,231	0,179

Auch primär an der NNR erkrankte Patientinnen unter einer DHEA-Substitution zeigten schlechtere Werte mit signifikant schlechteren Ergebnissen in den Skalen Erschöpfung (p=0,007) und Gesamtbeschwerdedruck (p=0,021). Zwischen SAI Patientinnen mit und ohne DHEA-Therapie waren keine wesentlichen Unterschiede ersichtlich. Tabellen und Abbildungen hierzu befinden sich im Anhang (siehe Seite A 39 f.).

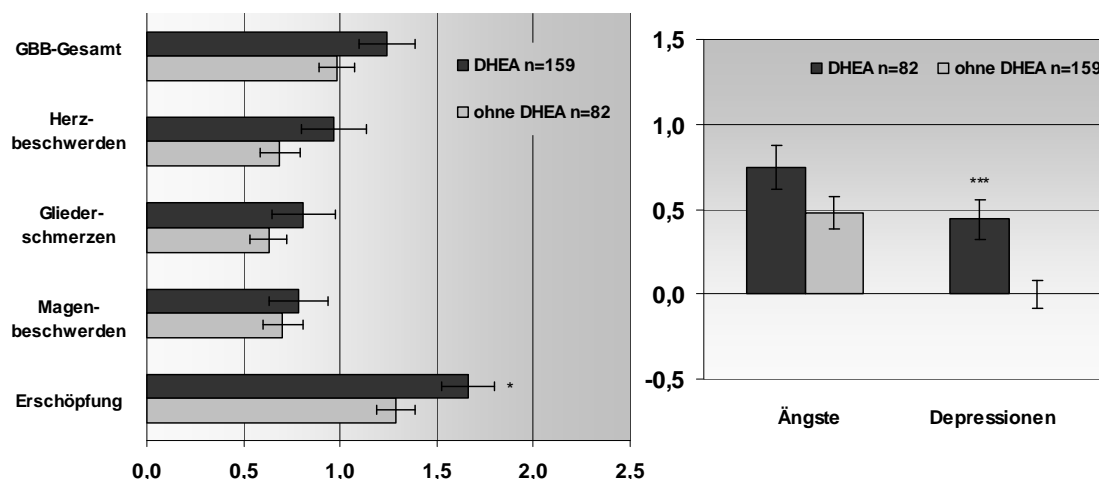


Abb. 23: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
 * = p<0,05, *** = p<0,001

(GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck))

Patientinnen unter einer DHEA-Therapie zeigten gemäß dem HADS Fragebogen (siehe Tabelle 43 und Abbildung 23) ein wesentlich höheres Risiko für depressive Stimmungen ($p < 0,001$). Eine signifikant höhere depressive Neigung ($p = 0,002$) fand sich auch bei primär NNR-insuffizienten Frauen mit einer DHEA-Substitution, während zwischen sekundären Patientinnen kein wesentlicher Unterschied bestand (siehe Seite A 39 f. im Anhang).

5 Diskussion

Insgesamt wurden in die Studie die Daten von 427 Patienten mit primärer bzw. sekundärer NNR-Insuffizienz sowie von 35 Patienten mit AGS ausgewertet. Im Folgenden wird zunächst das Berliner Patientenkollektiv betrachtet. Danach werden die unterschiedlichen Glukokortikoidtherapien evaluiert und die Ergebnisse bzgl. der Dosishöhe und Aufteilung von Hydrocortison beurteilt. Abschließend wird auf die Rolle des DHEA eingegangen.

5.1 Darstellung des Berliner Patientenkollektivs von Patienten mit NNR-Insuffizienz

46% der Berliner Patienten mit einer NNR-Insuffizienz litten an einem primären Ausfall der NNR, entsprechend 54% an einem sekundären Ausfall. Während es verschiedene Untersuchungen zur Häufigkeitsbestimmungen von primärer NNR-Insuffizienz in der Bevölkerung gibt, ist die Datenlage über SAI Patienten weniger gut untersucht.

So liegt die beobachtete Prävalenz für PAI Patienten gemäß Kong et al [6], Laureti et al [7], Lovas et al [8] und Willis et al [9] zwischen 93-140/Mio. Einwohner, bei einer Inzidenz von 4,7-6,2/Mio. Einwohner. Diese Studien wurden in verschiedenen Regionen in Westeuropa erhoben, in Norwegen, Italien und Großbritannien. Dabei handelt es sich in 80-90% der Fälle bei der PAI um eine Autoimmunerkrankung [1, 18, 19]. Es fanden sich keine Anzeichen für ein regional bedingt unterschiedlich häufiges Auftreten einer PAI. Somit kann angenommen werden, dass die erhobenen Inzidenzen und Prävalenzen auch denen einer PAI in Deutschland entsprechen.

Prävalenzdaten zu sekundärer NNR-Insuffizienz finden sich vergleichsweise seltener. Regal et al [10] analysierte in den 90iger Jahren in zwei Untersuchungen die Patientenunterlagen für Hypophysen-Insuffizienz der 146.000 Einwohner starken spanischen Provinz Südgazien. 62% der 69 identifizierten Patienten mit einer Insuffizienz der Hypophyse litten auch an einem ACTH-Mangel. Dieses entspricht einer Prävalenz von 180-280/Mio. Einwohner für eine SAI [10]. Auch im Falle der SAI fand sich kein Anhalt für ein unterschiedlich häufiges Auftreten der Erkrankung zwischen Spanien und Deutschland. Es wird daher auch bei der SAI angenommen, dass die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland der spanischen in etwa entspricht.

Diese Studien zeigen, dass eine SAI etwas häufiger als eine PAI vorkommt, was mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit übereinstimmt. Der zunehmende Einsatz von Glukokortikoiden in der Therapie von anderen Erkrankungen [14] lässt dagegen noch höhere Zahlen von chronischen SAI Patienten vermuten [30].

Dem hohen Frauenanteil von 62% in unserer Berliner Kohorte wird im Rahmen dieser Studie keine epidemiologische Bedeutung beigemessen. Arlt [1] verweist zwar auf ein erhöhtes Krankheitsrisiko für das weibliche Geschlecht und auch in der Würzburger Analyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei 210 AI Patienten lag der Anteil der untersuchten Frauen bei ca. 75% [65]. In den oben genannten Studien zur Häufigkeitsbestimmung innerhalb der Bevölkerung wurde jedoch kein signifikanter Unterschied bzgl. einer Geschlechtsprävalenz beschrieben [7-10]. Der hohe Anteil an Frauen mag auch systemisch durch eine geschlechtsspezifisch unterschiedlich stark ausgeprägte Bereitschaft zur Teilnahme an Studien mit Fragebögen bedingt sein.

Eine primäre NNR-Insuffizienz manifestiert sich im Allgemeinen früher als eine SAI [1]. Entsprechend lag das durchschnittliche Erkrankungsalter der Berliner PAI Patienten (37 Jahre) auch unter dem Erkrankungsgipfel der Patienten mit SAI (42 Jahre) und bestätigt damit die Daten der Würzburger Studie [65]. Gemäß den Daten von Regal et al [10] liegt der Erkrankungsgipfel von SAI Patienten mit 50 Jahren sogar noch einmal acht Jahre höher.

Gemessen am BMI neigten die Patienten der Berliner Kohorte insgesamt zu leichtem Übergewicht. Männer bzw. SAI Patienten waren gegenüber Frauen bzw. PAI Patienten tendenziell stärker betroffen. Es zeigte sich jedoch, dass bei den SAI Patienten im Speziellen signifikant mehr Frauen über Gewichtszunahmen berichteten als Männer. Dabei gilt es zu bedenken, dass die Betroffenen der Berliner Studie vor Diagnosestellung vermehrt über eine Gewichtsabnahme klagten, einem typischen, aber unspezifischen Symptom bei NNR-Insuffizienz [1]. Folglich wäre zu evaluieren, ob sich das Gewicht unter der Glukokortikoidtherapie eventuell lediglich normalisiert hat und die subjektive Wahrnehmung verzerrt ist oder ob unter Therapie auch unphysiologische Gewichtszunahmen bei normalem bis leicht erhöhten BMI auftraten, die zu einem erhöhten Morbiditätsrisiko führen könnten. Im Rahmen dieser Studie konnte diese

Frage nicht geklärt werden. Es fanden sich keine Belege, dass Patienten wegen chronischer Überdosierung von Glukokortikoiden stärker übergewichtig waren. Der BMI von Patienten mit über 30 mg Hydrocortison am Tag war im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Tages-Dosen nicht signifikant verändert. Ein erhöhter BMI und daraus resultierend ein vermutlich erhöhtes Morbiditätsrisiko wegen einer Überdosierung mit Glukokortikoiden konnte somit im Zusammenhang mit steigendem Gewicht nicht bestätigt werden. Insgesamt fanden sich diesbezüglich auch keine Daten in der Literatur. Verlaufskontrollen hinsichtlich der Gewichtsentwicklung und Medikamentendosierung wären notwendig, um das Morbiditätsrisiko abzuschätzen.

5.1.1 Beschwerdezeit vor Diagnosestellung

Viele der Berliner Patienten hatten bis zur Diagnosestellung eine lange Leidenszeit hinter sich. Bei jedem zweiten Patienten dauerte es vom ersten Arztbesuch bis zur endgültigen Diagnose über ein Jahr, was sich mit den Daten der Übersichtsarbeit von Arlt deckt. [1]. 20% der Berliner Patienten wurden gar erst nach mehr als fünf Jahren richtig diagnostiziert. Dabei wurde bei Frauen die Diagnose oft wesentlich später gestellt als bei Männern. Während bei 59% der Männer nach einem Jahr die Diagnose NNR-Insuffizienz gestellt wurde, waren es nur 44% der Frauen. Ähnliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen wurden auch von Boccardi et al [88] hinsichtlich der Diagnose des akuten Koronarsyndroms beobachtet. Gleichzeitig ließen sich bei Frauen allerdings stärkere Schmerzen als bei Männern beobachten [89, 90]. Diese schmerzbedingten Unterschiede zwischen den Geschlechtern sind dabei möglicherweise Folge unterschiedlicher Erfahrungen und Verarbeitungen der Schmerzwahrnehmung [91]. So lässt sich vermuten, dass Ärzte die Symptome von Frauen weniger ernst zu nehmen scheinen, als die Symptome von Männern. Eventuell stellt die bei den Frauen im Vordergrund stehende chronische Schmerzproblematik für manchen behandelnden Arzt auch einen Anlass dar, sie eher auf eine psychosomatische Komponente hin zu behandeln, als intensive Ursachenforschung zu betreiben. Dessen ungeachtet ließ sich dieser Aspekt im Rahmen dieser Studie nicht weiter analysieren.

Allerdings entwickelt sich die Insuffizienz der NNR, sofern es zu keiner Addison-Krise kommt, in vielen Fällen schleichend über einen Zeitraum von mehreren Monaten bis Jahren [2, 20, 92-94]. Es ist somit anzunehmen, dass die Schwere der Erkrankung

lange Zeit moderat bleiben kann. Entsprechend wurden weniger als 60% aller Patienten der Berliner Kohorte innerhalb eines Jahres diagnostiziert.

Gegen die Annahme sich spät ausprägender, dann jedoch leicht diagnostizierbarer Symptome spricht die Tatsache, dass ca. 80% der Patienten mehr als einen Arzt mit ihren Beschwerden konsultierten. Dem ist wiederum entgegenzuhalten, dass ein Gros der Patienten vermutlich zunächst ihren Hausarzt aufsuchte und ggf. zum Facharzt weiter überwiesen wurde. Und bei gut zwei Drittel der Patienten konnte dann auch der erste bzw. zweite Facharzt eine Insuffizienz der NNR feststellen. Allein die Überweisung zum Spezialisten deutet wohl aber darauf hin, dass die Beschwerden der Patienten zumindest vom Hausarzt als ernst eingestuft wurden.

Es ist zudem nicht auszuschließen, dass auch Patienten mehrfach den Hausarzt wechselten, bevor eine Überweisung zum Facharzt stattfand. Eine differenzierte Befragung diesbezüglich wurde im Rahmen dieser Studie jedoch nicht vorgenommen. Aufgrund der unter Umständen fatalen Zeitverzögerung in der Diagnostik spricht sich Bird [92] für eine stärkere Kooperation der Hausärzte mit den Spezialisten aus. Bei unklaren ernsthaften Symptomen ist eine Überweisung zum Facharzt bzw. Verlegung ins Krankenhaus zu forcieren. Insgesamt finden sich zum Arztbesuchverhalten der Patienten leider nur wenige Vergleichsdaten in der Literatur, die die oben angeführten Vermutungen untermauern könnten.

5.1.2 Symptome vor Diagnosestellung

Die Diagnose einer NNR-Insuffizienz gestaltet sich für den Arzt insofern schwierig, als dass die Symptome der Patienten oft wenig krankheitsspezifisch sind [95, 96]. Am häufigsten klagten unsere Patienten über Müdigkeit bzw. Leistungsmangel (73%) und weitere allgemeine Symptome wie Gewichtsverluste im Zusammenhang mit Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Diese sehr unspezifischen Symptome werden auch in der Literatur als Dilemma für die Ärzte beschrieben, wobei gastrointestinale und psychische Merkmale im Vordergrund standen [1, 3, 20, 96] und entsprechend häufig zu Fehldiagnosen führten. So fanden sich in der Berliner Kohorte wegweisende Symptome einer primären NNR-Insuffizienz, wie Hypotonie (55%) und Hyperpigmentierung der Haut (41%) deutlich seltener als in der Literatur (Hypotonie: 80% Hyperpigmentierung: 90%). Allerdings klagten doppelt so viele Patienten wie erwartet über Salzhunger (Berliner Kohorte: 38%, Literatur: 15%) [2, 95, 96]. Es gilt

jedoch zu bedenken, dass unsere Symptome nachträglich mittels Fragenbogen bei den Patienten erfragt wurden. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Patienten gewisse Symptome nachträglich ggf. nicht mehr zuordnen konnten und sie deshalb unterrepräsentiert sind. Zudem mag Patienten zum Beispiel ein niedriger Blutdruck oder eine schleichende Hyperpigmentierung selbst gar nicht immer bekannt gewesen und nur seitens des Arztes registriert worden sein.

Bei sekundär an der NNR erkrankten Patienten standen mit Müdigkeit, Libidoverlust, einem Verlust von Achsel- und Schambehaarung, Kopfschmerzen sowie blasser Haut in der vorliegenden Studie Krankheitsmerkmale im Vordergrund, die sich mit denen der Literatur decken [1, 20]. Bei knapp 20% der Patienten konnte daher innerhalb von nicht einmal einem Monat die Diagnose einer sekundären NNR-Insuffizienz gestellt werden. Jedoch traten diese Symptome bei weniger als jedem zweiten Patienten (47-37%) in Erscheinung, so dass es nicht überrascht, dass nach einem Jahr nur bei knapp der Hälfte der Patienten die Diagnose stand. Sofern also nicht innerhalb weniger Wochen nach Auftreten der Symptome eine SAI diagnostiziert wurde, dauerte es durchschnittlich länger als bei PAI Patienten mit der Diagnosestellung. Bei fast jedem Vierten wurde dabei erst nach über fünf Jahren die Erkrankung richtig erkannt. Der Diagnosezeitraum mag bei einigen Patienten jedoch verzerrt wahrgenommen worden sein. Wenn Patienten eine SAI infolge einer OP (z.B. einer OP eines HVL-Adenoms oder eines Kraniopharyngeoms) entwickelten, so ließ sich die Insuffizienz in der Regel erst mehrere Monate später nachweisen. Zunächst werden Patienten postoperativ mit Glukokortikoiden substituiert und die Dosis wird erst langsam über Monate reduziert. Je nachdem, ob die Patienten nun den Zeitpunkt ihrer SAI auf das Datum ihrer OP oder aber auf das erste Auftreten von Symptomen einer SAI nach Ausschleichen der Glukokortikoide datieren, verschieb sich die Dauer des Diagnosezeitraums.

Es ist somit wenig verwunderlich, dass weit mehr als jeder zweite Patient fehldiagnostiziert wurde (57%). Beinahe drei Viertel der primär NNR-insuffizienten Patienten wurde anfangs eine andere Diagnose gestellt, wobei bei knapp der Hälfte psychische Ursachen vermutet wurden. Insbesondere Frauen waren davon betroffen. Diese hohe Anzahl an Fehldiagnosen kann als weiteres Indiz gewertet werden, dass die Beschwerden der Patienten langfristiger Natur waren. Jedoch dürften auch

hinreichende Symptome sich oft schleichend entwickelt haben und somit nicht immer im Kontext mit anderen Symptomen gesehen worden sein.

Und dennoch bedeuteten für viele Patienten diese ärztlichen Fehleinschätzungen eine längere falsch oder nicht therapierte Leidenszeit. Anglin et al [97] verweisen darauf, dass beispielsweise neuropsychiatrische Symptome wie Wahn, Halluzinationen, Depressionen sowie Stimmungsschwankungen und Verhaltensveränderungen häufig unterschätzte Anzeichen einer NNR-Insuffizienz sind, weshalb diese oft verkannt wird. So musste insgesamt jeder vierte Patient aus der Berliner Kohorte fünf oder mehr Ärzte aufsuchen, ehe ihm die richtige Diagnose gestellt wurde. Bei den weiblichen Patienten war es gar fast jede Dritte. Die häufige Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe lässt vermuten, dass die Beschwerden der Patienten schon frühzeitig als belastend empfunden wurden.

5.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Berliner Patienten

Die hohe Anzahl der aufgesuchten Ärzte vor Diagnosestellung, die vermehrten Fehldiagnosen sowie die immer weiter bestehenden Beschwerden der Patienten; sie alle mögen ursächlich für die Chronifizierung der Symptome und Beschwerden sein. Welcher weit reichende Einfluss eine verzögerte Diagnose der NNR-Insuffizienz für die aktuelle gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten hat, unterstreichen die Ergebnisse des GBB-24, HADS und SF-36. Dabei wurden Patienten mit unterschiedlicher Beschwerdedauer vor Diagnosestellung verglichen. Litten Patienten länger als drei Monate unter Ihren Symptomen, so geht es Ihnen heute, durchschnittlich 14 Jahre nach Krankheitsbeginn, auch unter einer Glukokortikoidtherapie bedeutend schlechter als frühzeitig therapierten Patienten. Die Patienten sind erschöpfter, leiden zum Teil deutlich häufiger unter Magen- und Herzbeschwerden und klagen vermehrt über Gliederschmerzen. Zudem leiden diese Patienten auch wesentlich mehr unter Ängsten.

Somit scheint sich ein irreversibler Schaden bzw. eine Chronifizierung der Erkrankung schon frühzeitig, innerhalb weniger Wochen bzw. Monate nach dem Auftreten erster Symptome, zu manifestieren, sofern nicht therapiert wird. Die Wirkung von Glukokortikoiden auf das zentrale Nervensystem sowie eine unphysiologische Sekretionsweise der Glukokortikoide mag Ursache für eine veränderte kognitive Wahrnehmung und die Ängste der Patienten sein. Dennoch, auch Patienten mit einer NNR-Insuffizienz, deren Erkrankung schnell diagnostiziert wurde, ging es insgesamt immer noch deutlich schlechter als der Normalbevölkerung. Dieses kann als Indiz dafür

gedeutet werden, dass die medikamentöse Therapie die physiologische Sekretion der NNR nicht adäquat ersetzen kann. Ob die in einigen Studien beschriebene erhöhte Mortalität NNR-insuffizienter Patienten [12, 16] durch eine frühzeitige Diagnosestellungen verbessert werden kann, ist fraglich und kann im Rahmen dieser Studie nicht beantwortet werden. Um solchen Fragen nachgehen zu können, wäre der Aufbau eines zentralen Registers notwendig und wünschenswert.

Die Ergebnisse der Studie bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Berliner Kohorte decken sich weitestgehend mit denen der Würzburger Studie [65], sowie einer Studie von Lovas et al [66]. In dieser wurden 2002 die Ergebnisse des SF-36 Fragebogen von 79 norwegischen Patienten unter Cortisonacetat-Therapie mit primärer NNR-Insuffizienz veröffentlicht. Dabei waren insbesondere die allgemeine Gesundheit (AGES) und Vitalität (VITA) reduziert. Zudem waren die Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung wesentlich erschöpfter [66]. Auch unsere Daten zeigten, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit chronischer primärer NNR-Insuffizienz trotz Standardsubstitutionstherapie hinsichtlich AGES und VITA, darüber hinaus aber auch in anderen Dimensionen signifikant reduziert ist. Dieses bestätigt sich auch nach Ausschluss von Begleiterkrankungen. Ebenfalls waren die Berliner Patienten wesentlich erschöpfter als entsprechende Kontrollgruppen.

Auch die Würzburger Ergebnisse von 210 untersuchten Patienten mit PAI und SAI wiesen auf einen signifikant reduzierten Gesundheitszustand hin [65]. Wie die Berliner Kohorte, so litten in der Studie von Hahner et al AI Patienten vor allem unter einem reduzierten AGES und emotionalen Problemen (EMRO). Ebenso waren AI Patienten in beiden Studien deutlich stärker erschöpft und litten unter einem erhöhten Gesamtbeschwerdedruck. Die reduzierte Lebensqualität der Berliner und Würzburger Studienteilnehmer, speziell für die beiden oben genannten Dimensionen AGES und EMRO, machte sich dabei sowohl in der gesamten Kohorte, als auch in allen untersuchten Untergruppen bemerkbar.

Vor allem Frauen und primär NNR-Insuffiziente, insbesondere die mit einer isolierten primären NNR-Insuffizienz, litten deutlich unter Ängsten und einem reduzierten psychischen Wohlbefinden. Männer und Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz hingegen waren nicht stärker davon betroffen. Hinsichtlich depressiven Verhaltens konnten wir im Vergleich zu Gesunden keine Unterschiede zu unserer

Berliner Kohorte feststellen, weder für Männer, noch für Frauen. Diese Ergebnisse für PAI und SAI erscheinen widersprüchlich. Gerade bei Patienten mit einer primären NNR-Insuffizienz würde man aufgrund erhöhter POMC- und somit Beta-Endorphin-Werten weniger Ängste und Depressionen vermuten. In der Literatur sind bisher keine Erklärungsansätze dafür bekannt, mit denen sich unsere Ergebnisse erklären lassen.

Auch können unsere Daten die Ergebnisse einer großen Studie aus Dänemark [17, 98] nur bedingt bestätigen. Die Vergleichsstudie des dänischen Krankenhausregisters von 1977-1999 analysierte die Häufigkeit affektiver Störungen zwischen 989 AI Patienten und über 120.000 Patienten mit Osteoarthritis. Demnach besaßen Patienten mit NNR-Insuffizienz ein signifikant höheres Risiko für affektive und depressive Störungen, als Patienten die an Osteoarthritis erkrankt sind [17, 98].

Die frühere Annahme, unter medikamentöser Therapie würden Patienten zu einem normalen Gesundheitszustand zurückkehren können [3], konnte durch die Berliner Daten somit nicht bestätigt werden. Zudem lassen große Studien aus England und Schweden aus den letzten Jahren vermuten, dass die NNR-Insuffizienz, sowohl für primär als auch sekundär erkrankte Patienten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [12, 16].

Gemäß dem schwedischen Sterberegister fanden sich für den Zeitraum von 1987-2001 1675 gemeldete Fälle primärer NNR-Insuffizienz, davon 995 PAI Frauen und 680 PAI Männer. Bergthorsdottir et al [16] ermittelten ein im Vergleich zur landesdurchschnittlichen Mortalitätsrate zweifach erhöhtes Risiko für AI Patienten, sowohl für Männer, als auch für Frauen. Ursächlich fanden sich insbesondere gehäuft kardiovaskuläre, maligne und infektiöse Erkrankungen [16].

In England untersuchten Tomlinson et al [12] in einer Follow-up-Studie von 1992-2000 1014 Patienten mit Hypophysen-Insuffizienz. Dabei fand sich auch für SAI Patienten eine erhöhte Gesamtmortalität. Frauen waren besonders betroffen. Auch bei SAI Patienten fanden sich vermehrt kardiovaskuläre und respiratorische Erkrankungen [12]. Unklar bleibt dabei jedoch, ob die erhöhte Mortalität Folge einer dauerhaft zu hoch eingestellten Glukokortikoidtherapie, der NNR-Insuffizienz selbst ist oder bei SAI durch eine Insuffizienz der anderen Hypophysenachsen bedingt ist.

Die Daten belegen, dass es Patienten mit einer NNR-Insuffizienz wesentlich schlechter geht als Gesunden. Gleichzeitig fand sich bei den Patienten eine signifikant

geringere Schmerzempfindung. Diese Werte überraschen insofern, da körperliche Schmerzen bei Menschen, die häufiger krank sind, in der Regel stärker ausgeprägt sind als bei Gesunden [76]. Allerdings konnten tierexperimentelle Untersuchungen bereits belegen, dass die herabgesetzte Schmerzempfindung adrenaletomierter Ratten mittels Opioid-Antagonisten ausgeglichen werden konnte. Die Ursache führen die belgische Forschergruppe um Vissers et al [99] auf eine gesteigerte Synthese von Proopiomelanocortin (POMC), dem gemeinsamen Vorläuferprotein von ACTH und Beta-Endorphin, zurück. Die schmerzblockende Wirkung der Beta-Endorphine ließ sich durch die oben erwähnten Opioid-Antagonisten blocken. Ebenfalls wurde dem Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) sowie in Tierexperimenten dem ACTH selbst analgetische Potentiale zugeschrieben [100, 101]. Hahner et al [65] stellten diesbezüglich die Vermutung auf, dass die bei primärer NNR-Insuffizienz beobachtete Reduktion der körperlichen Schmerzempfindung auf einen Anstieg der Produktion von CRH und POMC mit nachfolgender direkter oder indirekter Interaktion an Opioid-Rezeptoren zurückzuführen ist. Der behandelnde Arzt muss daher entsprechend sensibel auf die Schmerzsymptome der Patienten mit NNR-Insuffizienz reagieren, da diese bei gleicher Schädigung eines Organs weniger stark ausgeprägt sein können, als bei Gesunden. Uns lagen allerdings im Zusammenhang zu dieser Studie keine morgendlichen ACTH-Plasma-Werte vor, die diese Annahme hätten stützen können.

Die Krankheit hatte für viele Betroffene weit reichende berufliche Konsequenzen. So war die Erkrankung für gut 37% der Patienten mit beruflichen Veränderungen verbunden. Insbesondere Menschen in Schichtdiensten sind bei einer Insuffizienz der NNR beruflich betroffen. Die fehlende physiologische Adaption der Kortisolausschüttung auf einen wechselnden Tagesrhythmus ermöglicht nur schwer eine adäquate medikamentöse Einstellung. 25% konnten krankheitsbedingt ihrer Arbeit überhaupt nicht mehr nachgehen und bezogen eine Erwerbsunfähigkeitsrente. Knapp 10% der Patienten mussten einen Berufswechsel bzw. eine Veränderung des bisherigen Arbeitsbereiches vornehmen. Im Vergleich dazu ist der Anteil derer, die in Deutschland eine Rente wegen verminderter Erwerbsfähigkeit erhalten mit ca. 4% sechsmal niedriger [102, 103].

Zudem zeigte sich, dass die Berliner Patienten öfter von beruflichen Veränderungen betroffen waren, je länger diese nicht bzw. nicht richtig diagnostiziert wurden. Während 30% der innerhalb der ersten drei Monate mit AI diagnostizierten

Patienten von beruflichen Veränderungen betroffen waren, war es gut jeder zweite AI Patient, dessen Diagnose erst nach über fünf Jahren gestellt wurde. Diese Ergebnisse lassen zusätzlich eine frühzeitige Chronifizierung der Erkrankung vermuten und unterstreichen die Notwendigkeit einer schnellen Diagnose. Auch ließen sich die Zahl der Arztbesuche und Krankschreibungen sowie eventuell Klinikaufenthalte reduzieren.

5.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit AGS

Verglichen zu geschlechts- und altersangepassten Kontrollgruppen zeigten Patienten mit adrenogenitalem Syndrom (AGS) eine insgesamt reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dabei war überraschenderweise auch bei Männern mit AGS die Lebensqualität insbesondere gemäß des GBB-24 zum Teil signifikant vermindert. Im Vergleich zu Männern und Frauen mit einer primären NNR-Insuffizienz ging es den AGS-Patienten in einigen Aspekten dagegen deutlich besser.

Daten zur Lebensqualität bei Patienten mit AGS finden sich vorwiegend für Frauen. So fanden Kuhnle et al [104] bei 44 Frauen mit AGS im Vergleich zu Gesunden Unterschiede hinsichtlich der psychosexuellen Identifikation. AGS Frauen gaben häufiger Ängste bzgl. sexueller Kontakte und Partnerschaften an und fühlten sich deutlich weniger ansehnlich [104, 105]. Diese Ergebnisse werden durch eine in 2008 veröffentlichte schwedische Follow-up-Studie [106] bei 62 AGS Frauen unterstützt. Nordenskjold et al. berichteten, dass das Sexualleben bei der Hälfte der Patientinnen krankheitsbedingt beeinträchtigt sei. So fanden sich weniger Schwangerschaften und Kinder bei Frauen mit AGS, sowie eine erhöhte Prävalenz für Homosexualität. Befanden sich die Frauen mit AGS in einer festen Beziehung, gaben sie diese wiederum als stabiler an und fühlten sich darin zufriedener als gesunde Vergleichsgruppen [104]. Unsere Studie unterschied nicht zwischen Patienten in einer Partnerschaft und allein lebenden Patienten. Auch wurde nicht gezielt nach deren psychosexuellen Identifikation gefragt. Insgesamt zeigten Frauen mit AGS keine Unterschiede gegenüber der gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich erhobener psychischer Parameter wie Ängsten, Depressionen und psychischem Wohlbefinden. Männer mit AGS zeigten diesbezüglich lediglich bei Ängsten im Allgemeinen signifikant höhere Werte.

Das AGS Patienten sogar eine bessere Lebensqualität als Gesunde zu haben scheinen, zeigte eine Studie von Jääskeläinen et al [107] aus 2000. Jeweils 16 Männer

und Frauen wurden dabei mit gesunden Kontrollgruppen verglichen. Da jedoch nur gut 33% der angeschriebenen Patienten an dieser Studie teilnahmen, mögen zufriedene und motivierte Patienten überrepräsentiert sein. Diesen Ergebnissen entgegen steht nämlich eine Studie von Johannsen et al [108]. Die Arbeitsgruppe konnte bei 40 Frauen mit AGS eine deutlich reduzierte Lebensqualität ausmachen. Neben psychischen Aspekten wurde die Chronifizierung der Erkrankung als Ursache für den schlechten Gesundheitszustand vermutet. Auch bei uns zeigten die Patienten mit AGS insbesondere hinsichtlich der körperlichen Beschwerden signifikante Unterschiede zur jeweiligen Kontrollgruppe.

In dieser Arbeit wurde aufgezeigt, dass es Patienten mit einer primären NNR-Insuffizienz zum Teil deutlich schlechter geht, als gesunden Kontrollgruppen. Mit ursächlich für das Versagen ist die Tatsache, dass es bisher nicht gelungen ist, die Hormonsubstitution mit Glukokortikoiden dem physiologischen zirkadianen Rhythmus anzupassen. Auch bei Patienten mit AGS ist die Therapie unphysiologisch. Deshalb ließe sich annehmen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit AGS ähnlich reduziert sei, wie die Lebensqualität von Patienten mit einer primären NNR-Insuffizienz. Allerdings fanden sich zum Teil signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. So wiesen Männer mit AGS im Gegensatz zu PAI Männern eine eher der Normalbevölkerung entsprechende Schmerzwahrnehmung auf. AGS Frauen zeigten gegenüber PAI Frauen deutlich weniger Ängste, eine bessere soziale Funktionsfähigkeit sowie ein signifikant besseres psychisches Wohlbefinden. Diese Unterschiede beider Patientengruppen lassen vermuten, dass es neben der medikamentösen Therapie weitere Einflüsse auf die gesundheitsbezogenen Lebensqualität gibt. Dabei werden gerade AGS Patienten vergleichsweise häufiger mit Glukokortikoidpräparaten wie Dexamethason oder Prednisolon therapiert, die aufgrund ihrer längeren Halbwertszeit gegenüber Hydrocortison als unphysiologischer gelten [1]. Eine mögliche Erklärung ist, dass AGS Patienten durch die abendliche Einnahme von langwirksamen Glukokortikoide ein geringeres Defizit nach dem Aufstehen haben, als Patienten mit einer primären NNR-Insuffizienz. Doppelblindstudien könnten hierüber mehr Aufschluss geben.

Eine weitere Ursache dafür, dass erwachsene PAI Patienten eine niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität als AGS Patienten aufwiesen, mag am Mangel von adrenalen Androgenen, insbesondere bei weiblichen PAI Patienten liegen. So

konnten verschiedene Studien einen positiven Effekt einer DHEA Substitution bei weiblichen Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz belegen [59, 64, 109-111]. Adrenale Androgene können somit eine mögliche Ursache für die Unterschiede hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen weiblichen AGS und PAI Patienten sein. Bei Männern ließen sich entsprechende Unterschiede allerdings nicht auf einen Mangel von adrenalen Androgenen zurückführen. Zum einen übersteigt die Androgenproduktion im Hoden bei weitem die der NNR. Zum anderen ist nicht bekannt, wie viele der männlichen AGS Patienten an Hypogonadismus leiden. So wiesen Reisch et al. [112] in einer kleinen klinischen Studie bei allen 22 untersuchten männlichen AGS Patienten eine pathologische Spermienaktivität nach. Auch konnte durch eine mehrmonatige Substitution mit DHEA bei älteren Männern mit niedrigen DHEA-Werten kein Vorteil bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachgewiesen werden [113, 114]. Höhere Androgen-Werte scheinen sich somit lediglich bei Frauen mit AGS gegenüber PAI Patientinnen einen Einfluss auf die Lebensqualität zu haben. Allerdings haben unsere eigenen Daten bzgl. der Substitution von DHEA bei einer primären NNR-Insuffizienz im Vergleich zwischen Frauen mit und ohne DHEA keinen signifikanten Nutzen nachweisen können. Auf Einzelheiten wird aber im letzten Abschnitt der Diskussion weiter eingegangen.

Der unterschiedliche Zeitpunkt des Erkrankungsausbruchs mag eine weitere mögliche Ursache für die unterschiedliche gesundheitsbezogene Lebensqualität von AGS und PAI Patienten sein. So erkranken PAI Patienten in der Regel erst im Alter zwischen 30-50 Jahren, so dass sie bewusst eine Veränderung zwischen ihrem Gesundheitszustand vor und nach Krankheitsbeginn ausmachen können. Die bewusste Wahrnehmung der Verschlechterung der eigenen Lebensqualität könnte erklären, warum PAI Patienten gegenüber AGS Patienten eine zum Teil signifikant geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität haben. Patienten mit AGS wiederum leben in den meisten Fällen seit frühester Kindheit mit Ihrer Krankheit. Ein Vergleich zum Zustand vor dem Erkrankungsbeginn ist somit oft gar nicht möglich.

5.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der Berliner Kohorte

Die Ergebnisse unserer Studie belegen, dass primäre und sekundäre Patienten mit einer NNR-Insuffizienz trotz Substitutionstherapie unter einem signifikant reduzierten subjektiven Gesundheitszustand leiden, der sich bis in ihr Berufsleben

bemerkbar macht. Die hohe Anzahl der Patienten mit Begleiterkrankungen konnte nicht darüber hinwegtäuschen, dass auch Patienten mit NNR-Insuffizienz aber ohne Begleiterkrankungen eine signifikant schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität aufwiesen. Eine mögliche Erklärung dafür, dass selbst Patienten mit isolierter NNR-Insuffizienz unter einem reduzierten subjektiven Gesundheitszustand litten, mag in der unphysiologischen Substitutionstherapie von Glukokortikoiden liegen. Auf diesen letzten Punkt wird im zweiten Teil der Diskussion genauer eingegangen.

5.2 Einfluss von Glukokortikoiden auf die Lebensqualität von Patienten mit NNR-Insuffizienz

Patienten mit primärer und sekundärerer NNR-Insuffizienz erhalten zur medikamentösen Therapie Glukokortikoid-Präparate [1]. Die Medikamente verhindern das Auftreten von lebensbedrohlichen adrenergen Krisen und ermöglichen dem Patienten eine, wenn auch wie oben beschrieben eingeschränkte, überwiegend normale Lebensweise. Bislang ist es Ärzten nicht gelungen, mit den momentan zur Verfügung stehenden Medikamenten, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen auf das Maß eines Gesunden anzuheben [66].

Unsere Studie umfasst zusammen mit den Daten aus Würzburg [65] Werte von insgesamt 427 Patienten. Dabei zeigte sich, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen den mit Hydrocortison, Prednisolon und Cortisonacetat therapierten Patienten sich nur vereinzelt voneinander unterschied. Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede der Medikamente hatten unseren Ergebnissen zufolge keinen Einfluss auf das mittels Fragenbogen erhobene subjektive Gesundheitsempfinden der Patienten.

Unterschiede fanden sich bei der Kohorte insgesamt, sowie speziell bei primär NNR-Insuffizienten und bei Frauen lediglich hinsichtlich der Schmerzwahrnehmung. Dabei zeigten die Patienten unter einer Prednisolon-Therapie eine höhere Schmerzwahrnehmung. Allerdings entsprach die Schmerzwahrnehmung der mit Prednisolon substituierten Patienten damit eher der Schmerzwahrnehmung der normalen Bevölkerung. Es ist fraglich, ob eine stark verminderte Schmerzwahrnehmung, wie bei mit Hydrocortison und Cortisonacetat therapierten Patienten, wirklich von Vorteil ist. In diesem Zusammenhang wurde bereits oben die

Hypothese aufgestellt, nach der eine reduzierte Schmerzwahrnehmung bei primär NNR-Insuffizienten Ursache erhöhter POMC-Werte sei. Eine mögliche Senkung von POMC aufgrund der längeren Halbwertszeit von Prednisolon mag eine mögliche Erklärung für die beobachteten Differenzen sein.

Die jeweils substituierten Patientengruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede bzgl. ihres BMI. Es fanden sich somit keine Anzeichen, dass die unterschiedlichen Glukokortikoidpräparate in den gegebenen Dosierungen einen Einfluss auf das Gewichtsverhalten der Patienten hatten.

Zwar waren die mit Prednisolon behandelten Patienten unserer Studie zum Teil deutlich älter als anders substituierte Patienten. Dieser Faktor konnte jedoch durch die Berechnung von z-Werten und alters- und geschlechtsbereinigten Kontrollgruppen für die Fragebögen SF-36, GBB-24 und HADS ausgeglichen werden. Die wesentlich längere Krankheitsdauer der Prednisolon-Patienten im Vergleich zu Hydrocortison-Patienten ließ sich allerdings nicht korrigiert berechnen. Dennoch unterschied sich das subjektive Gesundheitsempfinden zwischen den unterschiedlich substituierten Patientengruppen nicht wesentlich voneinander.

Insgesamt konnte die Studie zeigen, dass Prednisolon bzgl. des subjektiven Gesundheitsempfindens als Substitutionstherapie bei einer NNR-Insuffizienz ebenso geeignet ist wie Hydrocortison bzw. Cortisonacetat. Damit stehen die Ergebnisse konträr zur allgemeinen Ansicht, dass langwirksame Glukokortikoid-Präparate dem physiologischen Hydrocortison unterlegen sind und deshalb möglichst nicht in der Therapie eingesetzt werden sollten [1, 53, 115]. Zum Teil wird Prednisolon als medikamentöse Therapie von NNR-Insuffizienten gar nicht mit aufgeführt [20, 48]. Weder in der 1996 veröffentlichten Übersichtsarbeit zur NNR-Insuffizienz von Oelkers [20], noch in der Publikation zur Therapie von NNR-Insuffizienz von Quinkler et al [48] aus 2002 wird Prednisolon als mögliches Substitutionspräparat erwähnt. Arlt rät von Prednisolon und anderen langwirksamen Glukokortikoiden wegen der Gefahr unerwünschter nächtlicher hoher Cortisolspiegel sogar ab [1]. In der Würzburger Studie von Hahner et al [65] zur gesundheitsbezogener Lebensqualität von AI Patienten wurden Patienten mit Prednisolon zwar nicht ausgeschlossen. Allerdings fand sich unter den 210 untersuchten Patienten lediglich eine einzige Patientin, während in der Berliner Kohorte von 216 Patienten 60 mit Prednisolon therapiert werden.

Eine mögliche Ursache für dieses Ungleichgewicht in der Verwendung von Prednisolon zwischen der Berliner und Würzburger Kohorte in der Therapie chronischer NNR-Insuffizienz mag geschichtlich bzw. politisch bedingt sein. So war im Gegensatz zur Bundesrepublik Deutschland (BRD) zu Zeiten der innerdeutschen Teilung Hydrocortison als Medikament in der Deutschen Demokratischen Republik (DDR) nicht erhältlich. AI Patienten in der DDR wurden zwangsläufig mit Prednisolon therapiert, während Patienten in der BRD Hydrocortison erhielten.

Gemäß unseren Daten wirkt sich Prednisolon in nahezu gleicher Weise wie Hydrocortison und Cortisonacetat auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten aus. Dennoch ist bei unserer Studie darauf hinzuweisen, dass es sich hierbei um eine Querschnittsstudie handelt. Die Studie stellt lediglich eine Momentaufnahme dar. So wurden beispielsweise keine Langzeiteffekte anhand anderer Werte, beispielsweise der Gesamtüberlebenszeit oder Nebenwirkungen wie z.B. Osteoporose beurteilt. Auch ist nicht auszuschließen, dass mögliche Unterschiede zwischen den Medikamenten aufgrund einer zu geringen Teilnehmerzahl nicht beobachtet werden konnten. Jedoch gibt es auch vereinzelt andere Studien, die Prednisolon nicht im Nachteil zu Hydrocortison sehen. So untersuchte eine kleine spanische Studie bei 30 Patienten mit PAI bereits 1994 die Knochenmarksdichte von NNR-insuffizienten Patienten mit Prednisolon und Hydrocortison [116]. Bei zwei im Abstand von 12 Monaten durchgeführten Röntgenuntersuchungen im Lumbalbereich der Wirbelsäule fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen Hydrocortison und Prednisolon. Zudem erfolgt die Medikamenten-Einnahme bei Prednisolon in der Regel nur einmal täglich am Morgen im Gegensatz zur zwei- oder dreimal täglichen Einnahme von Hydrocortison. Für Patienten ist eine Therapie mit Prednisolon somit weniger aufwendig und die Compliance oft besser. Fundierte Ergebnisse ließen sich allerdings am ehesten mittels einer prospektiven Langzeitstudie erheben.

Unsere Studie belegt, dass Prednisolon sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ebenbürtig mit Hydrocortison zeigt. Dieses darf allerdings nicht darüber hinwegtäuschen, dass es den Patienten, ganz gleich welche medikamentöse Therapie angewandt wurde, signifikant schlechter ging als deren Kontrollgruppen. Gründe für dieses verminderte subjektive Gesundheitsempfinden lassen sich in der letztendlich doch unphysiologischen Substitution von

Glukokortikoiden vermuten. So erfolgt bei Gesunden die Kortisolsekretion im zirkadianen Rhythmus mit einem frühmorgendlichen Maximum kurz vor dem Aufwachen [117, 118]. Die Substitutionstherapie unterscheidet sich hiervon erheblich. Insbesondere durch die Tatsache, dass Patienten durch die Insuffizienz der NNR morgens zunächst mit niedrigen Kortisolwerten aufwachen und primär NNR-Insuffiziente dadurch bedingt erhöhte ACTH-Konzentrationen aufweisen. Dies erklärt auch die Ergebnisse unserer Studie, wonach Patienten wesentlich stärker erschöpft waren, als Gesunde. Dieser Misstand kann erst verzögert durch die Medikamenteneinnahme nach dem Aufstehen ausgeglichen werden, sodass das Leistungsniveau von Gesunden schwer erreicht werden kann.

Eine englische Studie konnte 2008 diesbezüglich erstmals zeigen, dass sich der physiologische Kortisolspiegel mittels Glukokortikoidpräparaten nachahmen läßt [119]. Newell-Price et al untersuchten bei sechs gesunden Männern die Reproduzierbarkeit des physiologischen nächtlichen Kortisolanstiegs mittels Glukokortikoidpräparaten. Zunächst wurde mittels Dexamethason die endogene Kortisolsekretion unterdrückt, anschließend um 22 Uhr ein Glukokortikoid-Präparat mit verzögerter Freisetzung verabreicht. Im Ergebnis unterschied sich die medikamentös gesteuerte Kortisolmenge nicht von den Kontrollwerten [119].

Unterstützt wird dieses Ergebnis durch eine kürzlich durchgeführte Pilotstudie mit sieben Patienten mit einer primären NNR-Insuffizienz [120]. Die Probanden erhielten dabei eine kontinuierliche Hydrocortison-Infusion subkutan. Diese Methode ermöglichte den Patienten einen nahezu physiologischen Kortisolspiegel, wodurch auch die sonst erforderliche Dosis reduziert werden konnte. Die Behandlung wurde nicht nur von den Probanden gut toleriert, sondern verbesserte auch deren subjektives Gesundheitsempfinden [120].

Zudem wurden kürzlich Präparate von Prednisolon mit verzögerter Freisetzung, die abends genommen und in den frühen Morgenstunden freigesetzt werden bei 288 Patienten mit rheumatoider Arthritis getestet [121]. Diese 12-wöchige Doppelblindstudie belegt, dass sich die Krankheit mit der Freisetzung von Glukokortikoiden kurz vor bzw. in der Aufwachphase signifikant besser therapierten ließ, als das es mit morgendlichen Dosen Prednisolon nach dem Aufstehen bisher möglich war.

In der hier beschriebenen Untersuchung zeigte sich insgesamt, dass Hydrocortison und Cortisonacetat das subjektive Gesundheitsempfinden der Patienten

ebenso gut bzw. schlecht wie Prednisolon beeinflussen. Die untersuchten Medikamente unterschieden sich diesbezüglich wenig. Unsere Ergebnisse verdeutlichen jedoch, dass die momentan zur Verfügung stehenden Medikamente nicht ausreichen, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf das Niveau von Gesunden anzuheben. Es besteht daher Bedarf an der Erforschung neuer Substitutionstechniken, um einen normalen Gesundheitszustand der Patienten wiederherzustellen.

Oben erwähnte Studien zeigen, dass sich die medikamentöse Therapie wohl wesentlich verbessern ließe. Noch lassen sich diese Ansätze in der Praxis nicht umsetzen, so dass der Arzt mit den momentanen Behandlungsmöglichkeiten in der Dosierung vorlieb nehmen muss. Diese werden am Beispiel von Hydrocortison im Folgenden diskutiert.

5.3 Hydrocortison-Dosierung und -Schema

Wenn ein Patient mit NNR-Insuffizienz trotz medikamentöser Therapie keine oder nur eine geringer Besserung der klinischen Symptome zeigt, bleibt dem Arzt in der Regel nur die Option einer Dosiserhöhung. Alternativ kann versucht werden durch ein verändertes Einnahmeschema den Krankheitszustand des Patienten zu verbessern. So kann der Arzt die Therapie von einer zweimal täglichen Einnahme auf eine dreimal tägliche umstellen. Beide Aspekte wurden von uns in dieser Studie bei Patienten mit Hydrocortison untersucht.

Wir verglichen fünf Patientengruppen, die entsprechend ihrer täglichen HC-Dosis aufgeteilt wurden. Dabei orientierten wir uns bei der Größe der Gruppe an der kleinsten Doseinheit von einer halben Tablette HC (5 mg). Dosisunterschiede aufgrund von Gewichtsdifferenzen glichen wir durch Umrechnung auf die individuelle Körperoberfläche (KÖF) wieder aus. In der Gruppe mit der niedrigsten Dosierung erhielten die Patienten 10-15 mg HC täglich. Alle Patienten, die mehr als 30 mg HC am Tag zu sich nahmen, wurden einer gemeinsamen Gruppe zugeteilt.

Zwischen Patienten, die täglich 15-20 mg HC, 20-25 mg HC bzw. 25-30 mg HC verschrieben bekommen haben, verglichen wir in einem weiteren Schritt die Gruppen untereinander mit einer zweimal und einer dreimal täglichen Doseinnahme.

5.3.1 Hydrocortison-Dosierung

Patienten mit Hydrocortison (HC) Dosen von mehr als 30 mg pro Tag, ging es signifikant schlechter als Patienten mit niedrigeren Dosierungen von HC. Die Ergebnisse deuten an, dass mit der „Cushing-Schwelle“ von 30 mg HC auch bei NNR-Insuffizienten eine Grenzdosis erreicht zu sein scheint. Patienten mit einer höheren täglichen Dosierung wiesen eine signifikant reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität auf.

Bei den Patienten, deren Einnahme bei über 30 mg HC am Tag lag, fanden sich zwar keine Anzeichen eines Hyperkortisolismus. So war beispielsweise der BMI bei diesen Patienten im Vergleich zu den anderen Gruppen nicht wesentlich verändert. Allerdings war der subjektive Gesundheitszustand gegenüber Patientengruppen mit niedrigeren Dosierungen wesentlich reduziert. Auch waren die Patienten erschöpfter und wiesen einen deutlich erhöhten Gesamtbeschwerdedruck auf.

Frühe Annahmen, demzufolge eine Dosishöhe von 30 mg HC anzustreben sei [58, 122], konnte unser Studie somit nicht bestätigen. Daten einer amerikanischen Laborstudie [56] vermuteten schon 1991, dass die tägliche Menge an produzierten Kortisol geringer als bisher angenommen sei. Statt der gemäß Esteban et al [56] üblichen 12-15 mg/m² Kortison pro Tag, läge die physiologische Kortisolsekretion lediglich zwischen 5.7-9.9 mg/m². Dieses entspräche bei einer durchschnittlichen KÖF von ungefähr 1,7 m² in etwa 10-17 mg Hydrocortison.

Unsere Studienergebnisse lassen jedoch nicht den Rückschluss zu, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten aufgrund der hohen Dosis deutlich reduziert war. Genauso wäre es möglich, dass es den Patienten schon vor der Dosiserhöhung signifikant schlechter ging und ihre Dosis deshalb vom Arzt auf diesem hohen Niveau angepasst wurde. Die Frage nach Ursache und Folge könnte demnach nur mit einer Langzeitstudie statt der durchgeführten Querschnittsstudie geklärt werden.

Keine signifikanten Differenzen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gab es zwischen den einzelnen Gruppen, deren tägliche Dosierung unter 30 mg HC betrug. Die subjektiven Gesundheitszustände der Patienten mit 10-15 mg HC, 15-20 mg HC, 20-25 mg HC und 25-30 mg HC unterschieden sich somit nicht wesentlich voneinander. Es zeigte sich zudem, dass, auch nach Unterteilung in primäre

und sekundäre NNR-Insuffizienz, höhere Dosen HC genauso gut verträglich waren wie niedrigere Tagesdosen HC. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass bei täglichen Dosierungen von bis zu 30 mg HC die entsprechende Höhe individuell den Bedürfnissen der Patienten angepasst werden kann, ohne dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität darunter in Mitleidenschaft gezogen wird.

Gleichwohl ist bei der Interpretation unserer Daten zu beachten, dass die Querschnittsstudie z. B. langfristige metabolische Risiken nur bedingt berücksichtigen kann. Um aussagekräftigere Ergebnisse zu gewinnen, wäre eine Langzeitstudie zwischen unterschiedlichen Dosishöhen notwendig.

Die Daten unserer Studie bestätigen jedoch die Ergebnisse anderer Forschungsgruppen [49, 115, 123], wonach Patienten häufig überdosiert sind.

Filipsson et al [115] veröffentlichte 2006 eine große Vergleichsstudie von 2424 SAI Patienten mit unterschiedlichen Glukokortikoid-Präparaten, die alle zusätzlich einen Wachstumshormonmangel aufwiesen. In dieser Studie wurden unter anderem Werte für totales Cholesterin, Triglyceride und HbA1c erhoben. Es zeigte sich, dass sich Dosen von über 20 mg Hydrocortison negativ auf die Stoffwechsellage, insbesondere des Fettstoffwechsels auswirkten. Demnach läge die maximale Dosishöhe bei lediglich 20 mg HC. Ob jedoch Dosen von lediglich 20 mg HC einen ausreichend hohen Kortisolspiegel erreichen, wurde im Rahmen dieser Studie nicht geklärt. Ebenso wenig wurde geprüft, ob diejenigen Patienten mit Dosen über 20 mg HC bei einer Reduzierung immer noch ausreichend substituiert wären.

Gemessene Urin- und Serumkortisolwerte von 32 Patienten einer Studie aus Sheffield zeigten [49], dass bei 75% der Probanden die ursprüngliche Kortisondosis von knapp 30 mg Hydrocortison zu hoch oder unangemessen eingestellt war. Nach Umstellung auf 20 mg HC wiesen die Patienten bessere Laborwerte auf, als zuvor mit knapp 30 mg HC [49]. Allerdings wurden auch in dieser Studie keine klinischen Symptome der Patienten beurteilt.

Die Studie von Howlett et al [123] aus Leicester untersuchte freies Kortisol im 24-Stunden Urin und verglich die Ergebnisse von 65 AI Patienten mit einer zweimal täglichen Gabe Hydrocortison gegen 109 AI Patienten mit einer dreimal täglichen Einnahme. Dabei zeigte sich, dass die gemessene Menge an freiem Kortisol im Urin bei einer Substitution mit täglich 20 mg HC am ehesten der von Gesunden entsprach. 66% der Patienten mit einer Dosis von 20 mg HC erreichten hierbei optimale Kortisolwerte im

Urin [123]. Jedoch wurden auch bei jedem zweiten Patienten mit 25 mg HC gesunde Kortisolwerte im Urin gemessen, während es nur 10% der Patienten mit 30 mg HC waren. Allerdings geht aus der Studie von Howlett et al nicht klar hervor, ob die Verbesserung der Kortisolwerte der niedrigeren Hydrocortison-Dosis oder dem Einnahmezyklus zu verdanken war.

Gemäß unseren Daten gibt es keine ideale Einheitsdosis. Die Therapie richtet sich vielmehr nach den individuellen Bedürfnissen und Umständen der Patienten. Somit mag eine Dosis von 20 mg HC für den einen Patienten ausreichend sein, für den anderen aber nicht, z.B. bedingt durch ein anderes Körpergewicht oder eine andere Empfindlichkeit der Glukokortikoid-Rezeptoren.

Aus den drei Studien geht nicht hervor, ob die Dosisreduzierung von HC auch die Gesundheit und Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst. Anhand gemessener Kortisolwerte lassen sich nicht zwangsläufig Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand der Patienten ziehen. So zeigten Arlt et al [124] 2006 in einer Studie an 23 PAI und 23 SAI Patienten auf, dass Serumkortisolwerte nur eingeschränkt geeignet sind, das klinische Bild der Patienten wiederzugeben. Eine adäquate Kortisoleinstellung ließe sich bis zu heutigen Zeitpunkt somit nicht mittels Laborwerten vornehmen. Die Beurteilung der für den Patienten erforderlichen Glukokortikoid-Dosis ist vom Arzt folglich nur anhand klinischer Symptome möglich. Die oben genannten Studien [49, 115, 123] unterstützen zwar die Annahme, dass Patienten mit HC-Dosen von 30 mg überdosiert sind. Fraglich bleibt, ob sich bei Patienten, deren Dosis auf unter 30 mg HC oder gar auf unter 20 mg HC reduziert wird, klinisch Symptome einer Unterdosierung zeigen würden. Patienten mit täglichen Einnahmen von über 30 mg HC mögen überdosiert sein. Vielleicht ist es neben der Überdosierung auch eine Therapieresistenz, deren genaue Ursache bislang nicht geklärt werden konnte. Das mangelnde Ansprechen auf die Standardtherapie einer NNR-Insuffizienz ist mit ursächlich dafür, dass z. B. Arlt et al PAI Frauen zusätzlich mit DHEA substituiert und untersucht hat [59].

5.3.2 Hydrocortison-Schema

Beim Vergleich zwischen zwei- und dreimal täglichen Einnahmen gaben die Ergebnisse keine wesentlichen Unterschiede wieder. Somit scheint sich in Abhängigkeit

von der Anzahl der täglichen Einnahmen die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht signifikant zu verbessern. Tendenziell zeigte sich zwar, dass Patienten mit einer zweimaligen Dosis bessere Werte erreichten. Signifikante Unterschiede fanden sich aber nicht.

Auch nach primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz getrennt betrachtet, zeigten sich keine deutlichen Unterschiede zwischen der Anzahl an Dosiseinnahmen. Demnach ließe sich die Medikamentendosierung auf unterschiedliche Bedürfnisse der Patienten gezielt einstellen.

Zwar sprechen sich Groves et al [58] in ihrer Studie von 1988 für eine auf drei Einnahmen verteilte tägliche Dosis aus. Auch bei ihm finden sich jedoch keine signifikanten sondern nur tendenzielle Unterschiede zwischen beiden Einnahmeoptionen. Vielmehr berufen sich Groves et al auf ihre klinische Erfahrung. Zudem erhielten alle sieben getesteten Patienten zwischen 30-50 mg HC täglich. Nach heutigem Standard würden diese Patienten als überdosiert gelten. Es verwundert somit nicht, dass eine Reduzierung der Einzeldosis den Gesundheitszustand verbesserte.

Dem ungeachtet findet sich in der Literatur ein großer Konsens, dass dreimal tägliche Dosiseinnahmen zu geringeren Schwankungen der Kortisolwerte führen und somit vor allem Phasen des Hypokortisolismus verkürzt werden können [123, 125-129]. Daher mag eventuell auch unser Studiendesign ursächlich dafür sein, dass die Ergebnisse unserer Studie keinen Vorteil zugunsten einer dreimal täglichen Dosis zeigten. Unsere Patienten wurden lediglich mittels Fragebogen zu Ihrem Einnahmeverhalten gefragt. Eine Kontrolle erfolgte jedoch nicht. So ist nicht auszuschließen, dass Patienten, sei es aus Vergesslichkeit, sei es aus Bequemlichkeit, statt der angegebenen und vorgesehen dreimaligen Einnahme teilweise nur zweimal täglich HC zu sich nahmen. Allerdings ließ sich diese Annahme nicht im Rahmen dieser Studie überprüfen. Hierfür wäre eine klinisch kontrollierte Langzeitstudie nötig.

5.4 Einfluss von DHEA auf die Lebensqualität von Frauen mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz

Die Behandlung des Ausfalls der Zona reticularis mittels DHEA ist in Deutschland momentan nicht zugelassen. Jedoch kann ein Therapieversuch bei Versagen der Standardtherapie in Zusammenarbeit mit dem Arzt durchgeführt werden [63]. Bei der Analyse der Daten ist somit zu beachten, dass in unserer Studie vor allem die Patientinnen zusätzlich mit DHEA substituiert wurden, bei denen eine Standardtherapie

nicht zur adäquaten Stabilisierung des Gesundheitszustandes geführt hat. Dieses ist bei der Evaluation der Ergebnisse unserer Studie zu berücksichtigen.

Die Daten zeigen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit zusätzlicher DHEA-Therapie im Vergleich zu Frauen, die kein DHEA verschrieben bekamen, zum Teil signifikant reduziert war.

Die Patientinnen waren deutlich erschöpfter, litten deutlich mehr unter Depressionen, gaben eine geringere allgemeine Gesundheitswahrnehmung an und waren auch in Ihrer Vitalität, sozialen Funktionsfähigkeit sowie psychischen Wohlbefinden wesentlich stärker beeinträchtigt. In jeder Dimension des SF-36, des HADS und GBB-24 wiesen Frauen mit einer DHEA-Therapie schlechtere Werte auf.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine norwegische randomisierte Doppelblindstudie [130]. Bei Lovas et al nahmen 19 AI Frauen über neun Monate hinweg täglich 25 mg DHEA. 20 AI Frauen erhielten entsprechend ein Placebo. Bzgl. des subjektiven Gesundheitszustandes und zur Sexualität fand sich bei AI Frauen kein nachgewiesener Vorteil einer DHEA-Therapie. Vielmehr wurden in 89% der Fälle unter der Therapie Nebenwirkungen wie zum Beispiel Schwitzen und Kopfjucken beobachtet [130].

Andere Studien wiesen wiederum positive Aspekte bezüglich des Gesundheitszustands bei der Einnahme von DHEA auf. In einer von der Universität Würzburg veröffentlichten Studie von 1999 [59] wurden 24 Frauen abwechselnd randomisiert für je vier Monate mit 50 mg DHEA und mit einem Placebo therapiert. Dabei verbesserten sich das individuelle Wohlbefinden und die Sexualität der AI Frauen signifikant unter der Einnahme von DHEA.

Die kontroversen Studienergebnisse geben Anlass dazu, statt einer wie teilweise geforderten flächendeckenden Standardtherapie [131], DHEA bei NNR-Insuffizienz nur sehr gezielt einzusetzen [63]. Auch unsere Studiendaten konnten keinen allgemeinen Vorteil der mit DHEA therapierten Frauen mit NNR-Insuffizienz belegen.

Aufgeteilt nach primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz zeigt sich in unseren Ergebnissen, dass vor allem primär erkrankte Frauen unter einer DHEA-Therapie einen zum Teil signifikant schlechteren subjektiven Gesundheitszustand aufwiesen. Auch hier finden sich sowohl Doppelblindstudien, die eine Verbesserung des Wohlbefindens und

der Sexualität nachwiesen [64], als auch solche, die keinen Anhalt auf eine positive Wirkung des DHEA liefern [132].

So zeigten Hunt et al [64], dass sich unter DHEA das Selbstbewusstsein sowie die Stimmung der Patienten verbesserten. 39 PAI Männern und Frauen wurden randomisiert je 12 Wochen 50 mg DHEA und 12 Wochen ein Placebo verabreicht. Insgesamt waren die Patienten, sowohl Männer wie auch Frauen, weniger erschöpft. Die Sexualität der Studienteilnehmer blieb jedoch unverändert.

Bei Libe et al [132] wurden bei einem viermonatigen Doppelblindversuch jedoch weder für Patienten mit PAI noch mit SAI Verbesserungen bzgl. der Sexualität und der subjektiven Gesundheit beobachtet. Und erste Ergebnisse einer in 2008 veröffentlichten Langzeitstudie über 12 Monate zeigten, dass es Patienten mit PAI unter einer ergänzenden DHEA-Therapie hinsichtlich ihres subjektiven Gesundheitsempfinden teilweise sogar signifikant schlechter ging als Gesunden [111]. 106 Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz, 44 Männer und 62 Frauen, erhielten dabei entweder täglich 50 mg DHEA oder ein Placebo. Gegenüber Patienten, die ohne DHEA therapiert wurden, wies die Gruppe mit DHEA nur ganz vereinzelt bessere Werte auf. Veränderungen hinsichtlich einer Verbesserung des sexuellen Interesses konnten nicht beobachtet werden.

Auch bei unseren sekundär an der NNR erkrankten Frauen zeigte sich zwischen den Patientinnen mit und ohne DHEA kein wesentlicher Unterschied bzw. Vorteil einer Substitution mit DHEA.

Ebenfalls fanden sich in einer 16-wöchigen Doppelblindstudie von van Thiel et al [133] an 15 bzw. 16 SAI Männern und Frauen keine wesentlichen Verbesserungen hinsichtlich der Lebensqualität unter einer DHEA-Therapie. Auch in einer 2006 veröffentlichten Londoner Studie [110] zeigte sich bei 26 bzw. 18 Frauen und Männern mit Panhypopituitarismus nur eine leichte Verbesserung des Wohlbefindens unter einer DHEA-Therapie.

In einer Göteborger Doppelblindstudie [109] konnte jedoch eine Zunahme des sexuellen Interesses unter einer DHEA-Therapie beobachtet werden. 38 Frauen mit Hypophysen-Insuffizienz wurden über sechs Monate untersucht, wobei die DHEA-Dosis altersentsprechend angepasst wurde. SAI Frauen unter 45 Jahre erhielten 30 mg DHEA täglich, SAI Frauen mit 45 oder älter wurde 20 mg DHEA verordnet. Die in dieser Studie beobachteten dosis- bzw. altersabhängigen Unterschiede bzgl. des sexuellen

Interesses unterstützen die These, dass eine DHEA-Therapie nur individuell zum Einsatz kommen sollte [63].

Unsere Ergebnisse sprechen ebenfalls gegen eine Standardtherapie von DHEA bei Frauen mit NNR-Insuffizienz. Es ist bei der Interpretation unserer Daten jedoch zu beachten, dass es sich um einen Querschnittsstudie handelt. Somit ist im Rahmen dieser Studie nicht nachweisbar, ob es den Frauen unter DHEA-Therapie nicht auch schon vorher deutlich schlechter ging, als Frauen ohne DHEA. DHEA ist Deutschland nicht zur Standardtherapie einer NNR-Insuffizienz zugelassen. Es wird vornehmlich bei Therapieversagen von Frauen über einen Zeitraum von einigen Monaten eingesetzt. Es ist nicht auszuschließen, dass unserer Analyse ein systemischer Fehler zugrunde liegt. Ein Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor und nach einer mehrmonatigen Einnahme von DHEA wäre notwendig, um diesen Fehler ausschließen zu können. Insgesamt lassen sich aus den Veröffentlichungen jedoch keine klaren Therapierichtlinien ablesen. Die bisherigen Studien könnten allerdings einen Anhalt dafür liefern, dass DHEA nur sehr selektiv zum Einsatz kommen sollte [134]. Ergebnisse längerfristig ausgelegter Studien wären notwendig, um einen sicheren adäquaten Therapieeinsatz von DHEA vornehmen zu können.

6 Zusammenfassung

Thema der Arbeit

Diese Arbeit evaluierte die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Menschen mit chronischer NNR-Insuffizienz in Deutschland.

Fragestellung

Ziele dieser Studie waren zum einen die Erfassung von wesentlichen Patientendaten, um gezielte Kategorisierungen vornehmen zu können. Gezielt wurde analysiert ob die gesundheitliche Lebensqualität sich bei Männern und Frauen, bei primär und sekundär an der NNR erkrankten Menschen, sowie bei Menschen mit adrenogenitalem Syndrom von der von gesunden Kontrollgruppen unterschied. In einem weiteren Schritt wurden die verschieden zurzeit in der Therapie eingesetzten Glukokortikoidpräparate (Hydrocortison, Prednisolon, Cortisonacetat) miteinander in Bezug auf die gesundheitliche Lebensqualität evaluiert. Ausgewertet wurde zudem, ob die tägliche Dosismenge vom Standardmedikament Hydrocortison und die Anzahl der täglichen Einnahmen an Tabletten Einfluss auf die körperlichen und physischen Beschwerden der Patienten hatten. In einem letzten Schritt wurde die Wirkung von DHEA auf die Lebensqualität bei Frauen mit NNR-Insuffizienz zu Frauen, die ohne DHEA therapiert wurden, verglichen.

Methodik

Mittels eines selbst entworfenen Fragebogens haben wir erwachsene Patienten, die überwiegend an den Universitätskliniken in Berlin und Würzburg betreut wurden, hinsichtlich Alter, Geschlecht, Symptome, Nebenerkrankungen, Medikamenteneinnahme und weiteren Fragen zur eigenen Person und dem Krankheitsbild schriftlich interviewt. Die Patienten erhielten ferner drei standardisierte Fragebögen (SF-36, GBB-24, HADS) zur Erfassung ihrer körperlichen und psychischen Verfassung. Die Ergebnisse wurden mit Kontrollwerten zur Normalbevölkerung verglichen. Insgesamt wurden Daten von 427 Patienten mit chronischer, also länger als ein Jahr bestehender NNR-Insuffizienz erhoben.

Ergebnisse und Diskussion

Insgesamt wurden 232 Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz (58 Männer und 174 Frauen) und 195 Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz (79 Männer und 116 Frauen) untersucht. Sowohl Patienten mit primärer wie sekundärer NNR-Insuffizienz zeigten bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wesentlich schlechtere Werte als geschlechts- und altersangepassten Kontrollgruppen. Oft mussten Patienten mehrere Ärzte aufsuchen, bevor ihnen die richtige Diagnose gestellt wurde. Nicht selten wurden dabei die Symptome zunächst als psychische und/oder gastrointestinale Krankheiten fehldiagnostiziert. Die Daten geben Hinweise darauf, dass eine frühzeitige Diagnostik einen wesentlichen positiven Einfluss auf den subjektiven Gesundheitsstatus hat, der sich auch noch nach Jahren unter Therapie zeigt. Die Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes war dabei weitgehend unabhängig von zusätzlichen endokrinen und nicht-endokrinen Begleiterkrankungen. Frauen ging es dabei insgesamt noch schlechter als Männern. Auch Menschen mit einem adrenogenitalen Syndrom wiesen in vielen Aspekten einen reduzierten subjektiven Gesundheitszustand auf.

Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass die momentanen Behandlungsmöglichkeiten Patienten mit NNR-Insuffizienz nur unzureichend therapieren. Es gab weiterhin kaum Unterschiede bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Abhängigkeit vom jeweils verwendeten Glukokortikoidpräparat. Patienten mit Prednisolon ging es dabei ebenso gut bzw. schlecht wie Patienten mit Hydrocortison und Cortisonacetat. Befriedigende Werte fanden sich jedoch für keines der gegenwärtig zur Verfügung stehenden Präparate. Dieses Ergebnis zeigt, dass neue Therapiemöglichkeiten notwendig sind, z.B. Retardpräparate.

Unsere Ergebnisse legen zudem nahe, dass die ideale Dosishöhe für Hydrocortison auf jeden Fall unter 30 mg pro Tag liegt. Allen Patientengruppen mit 10-30 mg HC täglich ging es ähnlich gut bzw. schlecht, so dass hier eine individuelle Anpassung an das Wohlbefinden des Patienten vorgenommen werden kann. Patienten mit Dosen von 30 mg HC und mehr wiesen einen deutlich schlechteren Gesundheitszustand auf. Kein Unterschied fand sich zwischen Patienten mit zwei- bzw. dreimal täglicher HC-Einnahme.

Auch eine zusätzliche Substitution mit DHEA brachte den Patienten keine Verbesserung in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Unsere Ergebnisse stützen die These, dass DHEA nur sehr selektiv zum Einsatz kommen sollte.

Trotz physiologischer Hormonersatztherapie ist es bisher also nicht gelungen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auf das Niveau von Gesunden bzw. das der Normalbevölkerung anzugleichen. Es besteht also im Sinne der Patienten der dringende Bedarf, neue Substitutionstherapien zu entwickeln.

7 Literaturverzeichnis

1. Arlt, W. and B. Allolio, *Adrenal insufficiency*. Lancet, 2003. 361(9372): p. 1881-93.
2. Quinkler, M., J. Lepenies, and S. Diederich, [*Diagnosis of adrenal cortex insufficiency*]. Dtsch Med Wochenschr, 2003. 128(11): p. 556-61.
3. Dunlop, D., *Eighty-Six Cases of Addison's Disease*. Br Med J, 1963. 2(5362): p. 887-91.
4. Mason, A.S., et al., *Epidemiological and clinical picture of Addison's disease*. Lancet, 1968. 2(7571): p. 744-7.
5. Nerup, J., *Addison's disease - a review of some clinical, pathological and immunological features*. Dan Med Bull, 1974. 21(6): p. 201-17.
6. Kong, M.F. and W. Jeffcoate, *Eighty-six cases of Addison's disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 1994. 41(6): p. 757-61.
7. Laureti, S., et al., *Is the prevalence of Addison's disease underestimated?* J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84(5): p. 1762.
8. Lovas, K. and E.S. Husebye, *High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway*. Clin Endocrinol (Oxf), 2002. 56(6): p. 787-91.
9. Willis, A.C. and F.P. Vince, *The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK*. Postgrad Med J, 1997. 73(859): p. 286-8.
10. Regal, M., et al., *Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain*. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. 55(6): p. 735-40.
11. Nilsson, B., et al., *Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival, and mortality*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(4): p. 1420-5.
12. Tomlinson, J.W., et al., *Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group*. Lancet, 2001. 357(9254): p. 425-31.
13. Bates, A.S., et al., *The effect of hypopituitarism on life expectancy*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. 81(3): p. 1169-72.
14. Reimondo, G., et al., *Secondary hypoadrenalism*. Pituitary, 2008. 11(2): p. 147-54.
15. Dorin, R.I., C.R. Qualls, and L.M. Crapo, *Diagnosis of adrenal insufficiency*. Ann Intern Med, 2003. 139(3): p. 194-204.
16. Bergthorsdottir, R., et al., *Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(12): p. 4849-53.
17. Thomsen, A.F., et al., *The risk of affective disorders in patients with adrenocortical insufficiency*. Psychoneuroendocrinology, 2006. 31(5): p. 614-22.
18. Betterle, C., et al., *Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction*. Endocr Rev, 2002. 23(3): p. 327-64.
19. Neufeld, M., N.K. Maclaren, and R.M. Blizzard, *Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes*. Medicine (Baltimore), 1981. 60(5): p. 355-62.
20. Oelkers, W., *Adrenal insufficiency*. N Engl J Med, 1996. 335(16): p. 1206-12.
21. Soule, S., *Addison's disease in Africa--a teaching hospital experience*. Clin Endocrinol (Oxf), 1999. 50(1): p. 115-20.
22. Betterle, C., et al., *Adrenal-cortex autoantibodies and steroid-producing cells autoantibodies in patients with Addison's disease: comparison of immunofluorescence and immunoprecipitation assays*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84(2): p. 618-22.
23. Nagamine, K., et al., *Positional cloning of the APECED gene*. Nat Genet, 1997. 17(4): p. 393-8.

24. *An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains.* Nat Genet, 1997. 17(4): p. 399-403.
25. Vaidya, B., S. Pearce, and P. Kendall-Taylor, *Recent advances in the molecular genetics of congenital and acquired primary adrenocortical failure.* Clin Endocrinol (Oxf), 2000. 53(4): p. 403-18.
26. Donner, H., et al., *Codon 17 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene in Hashimoto's thyroiditis and Addison's disease.* J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(12): p. 4130-2.
27. Kemp, E.H., et al., *A cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphism is associated with autoimmune Addison's disease in English patients.* Clin Endocrinol (Oxf), 1998. 49(5): p. 609-13.
28. Forster, G., et al., *[Polyglandular autoimmune syndrome type II: epidemiology and forms of manifestation].* Dtsch Med Wochenschr, 1999. 124(49): p. 1476-81.
29. Ten, S., M. New, and N. Maclaren, *Clinical review 130: Addison's disease 2001.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(7): p. 2909-22.
30. Bornstein, S.R., *Predisposing factors for adrenal insufficiency.* N Engl J Med, 2009. 360(22): p. 2328-39.
31. Knape, P., et al., *[Treatment of adult men with congenital adrenal hyperplasia syndrome due to 21-hydroxylase deficiency].* Dtsch Med Wochenschr, 2008. 133(19): p. 1025-9.
32. Merke, D.P. and S.R. Bornstein, *Congenital adrenal hyperplasia.* Lancet, 2005. 365(9477): p. 2125-36.
33. New, M.I., *An update of congenital adrenal hyperplasia.* Ann N Y Acad Sci, 2004. 1038: p. 14-43.
34. Freda, P.U. and J.P. Bilezikian, *The hypothalamus-pituitary-adrenal axis in HIV disease.* AIDS Read, 1999. 9(1): p. 43-50.
35. Robinson, B.G., et al., *The effect of o,p'-DDD on adrenal steroid replacement therapy requirements.* Clin Endocrinol (Oxf), 1987. 27(4): p. 437-44.
36. Allolio, B., et al., *Long-term etomidate and adrenocortical suppression.* Lancet, 1983. 2(8350): p. 626.
37. de Jong, F.H., et al., *Etomidate suppresses adrenocortical function by inhibition of 11 beta-hydroxylation.* J Clin Endocrinol Metab, 1984. 59(6): p. 1143-7.
38. Grinspoon, S.K. and B.M. Biller, *Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 1994. 79(4): p. 923-31.
39. Sonksen, P.H., *Replacement therapy in hypothalamo-pituitary insufficiency after childhood: management in the adult.* Horm Res, 1990. 33 Suppl 4: p. 45-51.
40. Andrioli, M., F.P. Giraldi, and F. Cavagnini, *Isolated corticotrophin deficiency.* Pituitary, 2006. 9(4): p. 289-95.
41. Kasperlik-Zaluska, A.A., et al., *Secondary adrenal insufficiency associated with autoimmune disorders: a report of twenty-five cases.* Clin Endocrinol (Oxf), 1998. 49(6): p. 779-83.
42. Annane, D., et al., *Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock.* Am J Respir Crit Care Med, 2006. 174(12): p. 1319-26.
43. Marik, P.E. and G.P. Zaloga, *Adrenal insufficiency during septic shock.* Crit Care Med, 2003. 31(1): p. 141-5.
44. Reincke, M., et al., *The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness: response to dexamethasone and corticotropin-releasing hormone.* J Clin Endocrinol Metab, 1993. 77(1): p. 151-6.
45. Wood, J.B., et al., *A Rapid Test of Adrenocortical Function.* Lancet, 1965. 1(7379): p. 243-5.

46. Stewart, P.M., et al., *A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis*. Lancet, 1988. 1(8596): p. 1208-10.
47. Baulieu, E.E., *Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth?* J Clin Endocrinol Metab, 1996. 81(9): p. 3147-51.
48. Quinkler, M., J. Lepenies, and S. Diederich, *[Therapy of adrenal cortex insufficiency]*. Dtsch Med Wochenschr, 2003. 128(12): p. 617-8.
49. Peacey, S.R., et al., *Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter?* Clin Endocrinol (Oxf), 1997. 46(3): p. 255-61.
50. Zelissen, P.M., et al., *Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease*. Ann Intern Med, 1994. 120(3): p. 207-10.
51. Derendorf, H., et al., *Pharmacokinetics and oral bioavailability of hydrocortisone*. J Clin Pharmacol, 1991. 31(5): p. 473-6.
52. Heazelwood, V.J., et al., *Plasma cortisol delivery from oral cortisol and cortisone acetate: relative bioavailability*. Br J Clin Pharmacol, 1984. 17(1): p. 55-9.
53. Reisch, N. and W. Arlt, *Fine tuning for quality of life: 21st century approach to treatment of Addison's disease*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2009. 38(2): p. 407-18, ix-x.
54. Kerrigan, J.R., et al., *Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. 76(6): p. 1505-10.
55. Kraan, G.P., et al., *The daily cortisol production reinvestigated in healthy men. The serum and urinary cortisol production rates are not significantly different*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83(4): p. 1247-52.
56. Esteban, N.V., et al., *Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry*. J Clin Endocrinol Metab, 1991. 72(1): p. 39-45.
57. Brandon, D.D., et al., *Cortisol production rate measurement by stable isotope dilution using gas chromatography-negative ion chemical ionization mass spectrometry*. Steroids, 1999. 64(6): p. 372-8.
58. Groves, R.W., et al., *Corticosteroid replacement therapy: twice or thrice daily?* J R Soc Med, 1988. 81(9): p. 514-6.
59. Arlt, W., et al., *Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency*. N Engl J Med, 1999. 341(14): p. 1013-20.
60. Miller, K.K., et al., *Androgen deficiency in women with hypopituitarism*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(2): p. 561-7.
61. Parker, C.R., Jr., et al., *Aging alters zonation in the adrenal cortex of men*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(11): p. 3898-901.
62. Young, J., et al., *Panhypopituitarism as a model to study the metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(8): p. 2578-85.
63. Allolio, B., W. Arlt, and S. Hahner, *DHEA: why, when, and how much--DHEA replacement in adrenal insufficiency*. Ann Endocrinol (Paris), 2007. 68(4): p. 268-73.
64. Hunt, P.J., et al., *Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(12): p. 4650-6.
65. Hahner, S., et al., *Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(10): p. 3912-22.
66. Lovas, K., J.H. Loge, and E.S. Husebye, *Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 2002. 56(5): p. 581-8.

67. Wilson, I.B. and P.D. Cleary, *Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes*. *Jama*, 1995. 273(1): p. 59-65.
68. Nemeth, G., *Health related quality of life outcome instruments*. *Eur Spine J*, 2006. 15 Suppl 1: p. S44-51.
69. Woodend, A.K., R.C. Nair, and A.S. Tang, *Definition of life quality from a patient versus health care professional perspective*. *Int J Rehabil Res*, 1997. 20(1): p. 71-80.
70. Riedel, M., et al., *Quality of life in patients with Addison's disease: effects of different cortisol replacement modes*. *Exp Clin Endocrinol*, 1993. 101(2): p. 106-11.
71. Kauppinen-Makelin, R., et al., *Quality of life in treated patients with acromegaly*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(10): p. 3891-6.
72. Anderson, R.T., et al., *A review of the progress towards developing health-related quality-of-life instruments for international clinical studies and outcomes research*. *Pharmacoeconomics*, 1996. 10(4): p. 336-55.
73. Kurth, B.M. and U. Ellert, *The SF-36 questionnaire and its usefulness in population studies: results of the German Health Interview and Examination Survey 1998*. *Soz Praventivmed*, 2002. 47(4): p. 266-77.
74. Horowitz, E., et al., *[Assessment of health related quality of life--part 2--health state measures]*. *Harefuah*, 2008. 147(10): p. 820-4, 836.
75. Ellert, U. and B.M. Bellach, *[The SF-36 in the Federal Health Survey--description of a current normal sample]*. *Gesundheitswesen*, 1999. 61 Spec No: p. S184-90.
76. Radoschewski, M. and B.M. Bellach, *[The SF-36 in the Federal Health Survey--possibilities and requirements for application at the population level]*. *Gesundheitswesen*, 1999. 61 Spec No: p. S191-9.
77. Coons, S.J., et al., *A comparative review of generic quality-of-life instruments*. *Pharmacoeconomics*, 2000. 17(1): p. 13-35.
78. Schroeder, P.R., et al., *A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(3): p. 878-84.
79. Saxena, S., D. Carlson, and R. Billington, *The WHO quality of life assessment instrument (WHOQOL-Bref): the importance of its items for cross-cultural research*. *Qual Life Res*, 2001. 10(8): p. 711-21.
80. Robert Koch Institut, B., *Bundesgesundheits Survey 1998*, P.u.f.B. 98, Editor. 2000.
81. Brahler, E., J. Schumacher, and C. Brahler, *[First all-Germany standardization of the brief form of the Gissen Complaints Questionnaire GBB-24]*. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 2000. 50(1): p. 14-21.
82. Hinz, A. and R. Schwarz, *[Anxiety and depression in the general population: normal values in the Hospital Anxiety and Depression Scale]*. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 2001. 51(5): p. 193-200.
83. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. *Med Care*, 1992. 30(6): p. 473-83.
84. McHorney, C.A., J.E. Ware, Jr., and A.E. Raczek, *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs*. *Med Care*, 1993. 31(3): p. 247-63.
85. Zigmond, A.S. and R.P. Snaith, *The hospital anxiety and depression scale*. *Acta Psychiatr Scand*, 1983. 67(6): p. 361-70.
86. Snaith, R.P. and A.S. Zigmond, *The hospital anxiety and depression scale*. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986. 292(6516): p. 344.

87. Hinz A, S.R., *Angst und Depression in der Allgemeinbevölkerung- Eine normierungsstudie zur Hospital Anxiety and Depression Scale*. PPM Psychosom. med. Psychol., 2000. 51: p. 193-200.
88. Boccardi, L. and M. Verde, *Gender differences in the clinical presentation to the emergency department for chest pain*. Ital Heart J, 2003. 4(6): p. 371-3.
89. Rollman, G.B., et al., *Does past pain influence current pain: biological and psychosocial models of sex differences*. Eur J Pain, 2004. 8(5): p. 427-33.
90. Helms, J.E. and C.P. Barone, *Physiology and treatment of pain*. Crit Care Nurse, 2008. 28(6): p. 38-49; quiz 50.
91. Rhudy, J.L. and A.E. Williams, *Gender differences in pain: do emotions play a role?* Gend Med, 2005. 2(4): p. 208-26.
92. Bird, S., *Failure to diagnose: Addison disease*. Aust Fam Physician, 2007. 36(10): p. 859-61.
93. Torrejon, S., et al., *Long-lasting subclinical Addison's disease*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2007. 115(8): p. 530-2.
94. Johannsson, G., et al., *Long-acting hydrocortisone for glucocorticoid replacement therapy*. Horm Res, 2007. 68 Suppl 5: p. 182-8.
95. Shulman, D.I., M.R. Palmert, and S.F. Kemp, *Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood*. Pediatrics, 2007. 119(2): p. e484-94.
96. Munver, R. and I.A. Volfson, *Adrenal insufficiency: diagnosis and management*. Curr Urol Rep, 2006. 7(1): p. 80-5.
97. Anglin, R.E., P.I. Rosebush, and M.F. Mazurek, *The neuropsychiatric profile of Addison's disease: revisiting a forgotten phenomenon*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2006. 18(4): p. 450-9.
98. Thomsen, A.F., et al., *[The risk of affective disorders among patients with adrenocortical insufficiency: secondary publication]*. Ugeskr Laeger, 2007. 169(16): p. 1473-5.
99. Vissers, K.C., et al., *Adrenalectomy affects pain behavior of rats after formalin injection*. Life Sci, 2004. 74(10): p. 1243-51.
100. Bogdanov, A.I. and N.I. Yarushkina, *Mechanisms of the effects of adrenocorticotrophic hormone on pain sensitivity in rats*. Neurosci Behav Physiol, 2003. 33(8): p. 795-8.
101. Lariviere, W.R. and R. Melzack, *The role of corticotropin-releasing factor in pain and analgesia*. Pain, 2000. 84(1): p. 1-12.
102. Deutschland, B.f.G.u.S.S.i. 2005.
103. Rentenversicherung, D., *Statistik der Deutschen Rentenversicherung-"Rentenbestand"*. 2006.
104. Kuhnle, U., M. Bullinger, and H.P. Schwarz, *The quality of life in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia: a comprehensive study of the impact of genital malformations and chronic disease on female patients life*. Eur J Pediatr, 1995. 154(9): p. 708-16.
105. Kuhnle, U., et al., *Partnership and sexuality in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia. First results of a cross-sectional quality-of-life evaluation*. J Steroid Biochem Mol Biol, 1993. 45(1-3): p. 123-6.
106. Nordenskjold, A., et al., *Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93(2): p. 380-6.
107. Jaaskelainen and R. Voutilainen, *Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life*. Acta Paediatr, 2000. 89(2): p. 183-7.
108. Johannsen, T.H., et al., *Quality of life in 70 women with disorders of sex development*. Eur J Endocrinol, 2006. 155(6): p. 877-85.

109. Johannsson, G., et al., *Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(5): p. 2046-52.
110. Brooke, A.M., et al., *Dehydroepiandrosterone improves psychological well-being in male and female hypopituitary patients on maintenance growth hormone replacement*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(10): p. 3773-9.
111. Gurnell, E.M., et al., *Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93(2): p. 400-9.
112. Reisch, N., et al., *High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. 94(5): p. 1665-70.
113. Hofbauer, L.C., B. Allolio, and W. Arlt, *Dehydroepiandrosterone supplementation in elderly men: the role of estrogens versus androgens on the male skeleton*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(8): p. 4009; author reply 4009.
114. Arlt, W., et al., *Dehydroepiandrosterone supplementation in healthy men with an age-related decline of dehydroepiandrosterone secretion*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(10): p. 4686-92.
115. Filipsson, H., et al., *The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(10): p. 3954-61.
116. Valero, M.A., et al., *Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment*. Bone Miner, 1994. 26(1): p. 9-17.
117. Chrousos, G.P., *Ultradian, circadian, and stress-related hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity--a dynamic digital-to-analog modulation*. Endocrinology, 1998. 139(2): p. 437-40.
118. Krieger, D.T., et al., *Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels*. J Clin Endocrinol Metab, 1971. 32(2): p. 266-84.
119. Newell-Price, J., et al., *Modified-release hydrocortisone for circadian therapy: a proof-of-principle study in dexamethasone-suppressed normal volunteers*. Clin Endocrinol (Oxf), 2008. 68(1): p. 130-5.
120. Lovas, K. and E.S. Husebye, *Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease*. Eur J Endocrinol, 2007. 157(1): p. 109-12.
121. Buttgereit, F., et al., *Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial*. Lancet, 2008. 371(9608): p. 205-14.
122. Besser, G.M. and W.J. Jeffcoate, *Endocrine and metabolic diseases. Adrenal diseases*. Br Med J, 1976. 1(6007): p. 448-51.
123. Howlett, T.A., *An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy*. Clin Endocrinol (Oxf), 1997. 46(3): p. 263-8.
124. Arlt, W., et al., *Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements*. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. 64(4): p. 384-9.
125. Maguire, A.M., et al., *Prolonged hypocortisolemia in hydrocortisone replacement regimens in adrenocorticotrophic hormone deficiency*. Pediatrics, 2007. 120(1): p. e164-71.
126. Bliesener, N., et al., *Dose distribution in hydrocortisone replacement therapy has a significant influence on urine free cortisol excretion*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2003. 111(7): p. 443-6.
127. Jeffcoate, W., *Assessment of corticosteroid replacement therapy in adults with adrenal insufficiency*. Ann Clin Biochem, 1999. 36 (Pt 2): p. 151-7.

128. Laureti, S., A. Falorni, and F. Santeusanio, *Improvement of treatment of primary adrenal insufficiency by administration of cortisone acetate in three daily doses*. J Endocrinol Invest, 2003. 26(11): p. 1071-5.
129. Mah, P.M., et al., *Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. 61(3): p. 367-75.
130. Lovas, K., et al., *Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: no benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(3): p. 1112-8.
131. Oelkers, W., S. Diederich, and V. Bahr, *Therapeutic strategies in adrenal insufficiency*. Ann Endocrinol (Paris), 2001. 62(2): p. 212-6.
132. Libe, R., et al., *Effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on hormonal, metabolic and behavioral status in patients with hypoadrenalism*. J Endocrinol Invest, 2004. 27(8): p. 736-41.
133. van Thiel, S.W., et al., *Effects of dehydroepiandrostenedione, superimposed on growth hormone substitution, on quality of life and insulin-like growth factor I in patients with secondary adrenal insufficiency: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(6): p. 3295-303.
134. Lovas, K. and E.S. Husebye, *Replacement therapy for Addison's disease: recent developments*. Expert Opin Investig Drugs, 2008. 17(4): p. 497-509.

8 Danksagung

Mein Dank gilt:

allen Patienten, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

In diesem Rahmen möchte ich

der deutschen Selbsthilfeorganisation „Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenrindenerkrankungen e.V.“,

der endokrinologischen Arbeitsgruppe um Dr. med. Stefanie Hahner und

Prof. Dr. med Bruno Alolio von der Universitätsklinik Würzburg

sowie den niedergelassenen Berliner Endokrinologen PD Dr. med. Reinhard

Finke, Prof. Dr. med. Ulrich Bogner und PD Dr. med. Sven Diederich

für die Unterstützung durch die Teilnahme vieler ihrer Patienten an dieser Studie danken.

Bei meiner Oma, meiner Mutter und meinem Vater möchte ich mich für die allmonatlichen Erkundigungen nach dem Stand meiner Arbeit bedanken. Obwohl die Nachfragen spätestens ein halbes Jahr nach Beginn der Arbeit auch immer mit dem Unverständnis verbunden waren, warum ich denn noch nicht fertig sei und wann ich denn endlich gedenke, die Arbeit einzureichen. Bei meinen Geschwistern Caroline und David bedanke ich mich dafür, dass sie genau das nicht getan, mich aber dennoch immer unterstützt haben.

Meiner Freundin Sabine Schust und ihrem kleinen Hund Mini möchte ich für die viele Geduld und das Zuhören danken. Ich hatte immer beider uneingeschränkte Unterstützung und durch sie den Glauben, das Richtige zu tun.

Ganz besonders möchte ich aber meinem Doktorvater Marcus Quinkler Danke sagen. Ihm habe ich dank seiner fachlich sehr engagierten und guten Betreuung meinen Spaß an dieser Arbeit zu verdanken. Ich wurde von ihm nicht nur gefordert, sondern durch die Teilnahme an vielen Kongressen mit Präsentationen und kleinen Vorträgen für meine Arbeit belohnt. Für mich ist aus der jahrelangen Zusammenarbeit auch eine Freundschaft entstanden.

9 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Benjamin Bleicken, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit chronischer Nebennierenrinden-Insuffizienz in Deutschland* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 20. September 2009

Benjamin Bleicken

10 Lebenslauf

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

11 Publikationsliste

Folgende Arbeiten wurden von Benjamin Bleicken bislang veröffentlicht.

Originalarbeiten

- 1 Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Decker O, Allolio B, Quinkler M. Influence of hydrocortisone dosage scheme on health related quality of life in patients with adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Mar 28. []
- 2 Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Allolio B, Quinkler M. Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens. Eur J Endocrinol. 2008 Dec;159(6):811-7. Epub 2008 Sep 26.

Abstracts

- 1 Bleicken B, Reisch N, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Allolio B & Quinkler M. Quality of life (QoL) in male and female patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH) compared to healthy subjects and patients with primary adrenal insufficiency. 52. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 2009 in Gießen, Deutschland. PS1-06-10
- 2 Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Allolio B & Quinkler M. Health related quality of life differs between three replacement therapies in adrenal insufficiency. 10th European Congress of Endocrinology 2008 in Berlin, Deutschland. 16 P7
- 3 Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Allolio B & Quinkler M. Differences in quality of life between twice and thrice daily application of hydrocortisone in adrenal insufficiency. 10th European Congress of Endocrinology 2008 in Berlin, Deutschland. 16 P8
- 4 Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Ventz M, Quinkler M & Allolio B. Adrenal crisis in primary and secondary adrenal insufficiency: frequency and causes. 10th European Congress of Endocrinology 2008 in Berlin, Deutschland. 16 P55

- 5 Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Ventz M, Quinkler M & Allolio B. Nebennierenkrisen bei Patienten mit primärer und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz – Häufigkeiten, Ursachen und Risikofaktoren. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin DGIM 2008 in Wiesbaden, Deutschland. PS301
- 6 Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Allolio B & Quinkler M. Unterschiede in der Lebensqualität bei drei verschiedenen Glukokortikoid-Substitutionstherapien bei Patienten mit Nebennieren-Insuffizienz. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin DGIM 2008 in Wiesbaden, Deutschland. PS302
- 7 Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Allolio B & Quinkler M. Differences in quality of life between three replacement therapies in adrenal insufficiency. Society for Endocrinology - British Endocrine Societies 2008 in Harrogate, UK. 15 P312
- 8 Bleicken B, Ventz M, Strasburger CJ, Quinkler M. Glucocorticoid therapy in adrenal insufficiency: Hydrocortisone or prednisolone – which is better? – preliminary results. 51. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie gemeinsam mit der 12. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel 2007 in Salzburg, Österreich. P02-052
- 9 Bleicken B, Ventz M, Strasburger CJ, Quinkler M. Medical treatment in adrenal insufficiency: Does the patient's quality of life differ depending on which glucocorticoid is given? Society for Endocrinology - British Endocrine Societies 2007 in Birmingham, UK. 13 P51

Vorträge

- 1 Bleicken B, Reisch N, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Allolio B & Quinkler M. Quality of life (QoL) in male and female patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH) compared to healthy subjects and patients with primary adrenal insufficiency . Society for Endocrinology - British Endocrine Societies 2009 in Harrogate, UK. 19 OC8
- 2 Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Allolio B & Quinkler M. Auswirkungen der gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der medikamentösen Therapie von Nebennierenrindeninsuffizienzen. Gemeinsame Jahrestagung Sektion

Angewandte Endokrinologie der DGE und Deutsche Gesellschaft für Angewandte Endokrinologie 2008 in Köln, Deutschland

- 3 Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Allolio B & Quinkler M. Subjective health status in patients with adrenal insufficiency - dependency on different forms of replacement therapy. 8. Deutsche Nebennierenkonferenz und Tagung der Sektion Nebenniere, Hypertonie und Steroide der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 2007 in München, Deutschland

12 Anhang

i Abbildungsverzeichnis des Anhangs

	Seite
Abb. A 1: Dauer der Beschwerden der Patienten vor Diagnosestellung aufgeteilt nach primär und sekundär NNR-Insuffizienten	A 5
Abb. A 2: Dauer der Beschwerden der Patienten vor Diagnosestellung aufgeteilt nach primär NNR-insuffizienten Männern und Frauen	A 5
Abb. A 3: Dauer der Beschwerden der Patienten vor Diagnosestellung aufgeteilt nach sekundär NNR-insuffizienten Männern und Frauen	A 6
Abb. A 4: Anzahl der von weiblichen NNR-Insuffizienten Patienten aufsuchten Ärzte, bevor Ihnen die richtige Diagnose gestellt wurde	A 6
Abb. A 5: Anzahl der von männlichen NNR-Insuffizienten Patienten aufsuchten Ärzte, bevor Ihnen die richtige Diagnose gestellt wurde	A 6
Abb. A 6: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen der Beschwerdezeit vor Diagnosestellung; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 7
Abb. A 7: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen primär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 15
Abb. A 8: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen sekundär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 17
Abb. A 9: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Männer im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 19
Abb. A 10: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 21
Abb. A 11: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse; HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten primär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 22
Abb. A 12: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse; HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten sekundär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	A 23
Abb. A 13: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse; HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Männer im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 24
Abb. A 14: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse; HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 25
Abb. A 15: Fludrocortison dosis im mg/Tag (y-Achse) der Patienten mit PAI, aufgegliedert nach Geschlecht	A 26

- Abb. A 16: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der HADS-Daten NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen unterschiedlichen HC-Tagesdosierungen; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand A 28
- Abb. A 17: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen primär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen unterschiedlichen HC-Tagesdosierungen; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand A 29
- Abb. A 18: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen sekundär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen unterschiedlichen HC-Tagesdosierungen; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand A 30
- Abb. A 19: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse; HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten primär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen unterschiedlichen HC-Tagesdosierungen; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand..... A 31
- Abb. A 20: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte der (GBB-24: x-Achse; HADS: y-Achse) GBB-24 und HADS-Daten sekundär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen unterschiedlichen HC-Tagesdosierungen; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand A 32
- Abb. A 21: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen primär NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand A 37
- Abb. A 22: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen sekundär NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedriger Werte = schlechterer Gesundheitszustand A 38
- Abb. A 23: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse; HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten primär NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand A 39
- Abb. A 24: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse; HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten sekundär NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand A 40

ii Tabellenverzeichnis des Anhangs

	Seite
Tab. A 1: Ergebnisse des SF-36-Fragebogens NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen der Beschwerdezeit vor Diagnosestellung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 7
Tab. A 2: Ergebnisse der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen unterschiedlich langer Beschwerdedauer vor Diagnosestellung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	A 8
Tab. A 3: Ergebnisse des SF-36 Fragebogens NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen unterschiedlich langer Beschwerdedauer vor Diagnosestellung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	A 9
Tab. A 4: Ergebnisse des SF-36-Fragebogens NNR-insuffizienter Männer im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 10
Tab. A 5: Ergebnisse des SF-36-Fragebogens NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 10
Tab. A 6: Ergebnisse der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Männer im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	A 11
Tab. A 7: Ergebnisse der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	A 11
Tab. A 8: Ergebnisse des SF-36-Fragebogens NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen PAI und SAI ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	A 12
Tab. A 9: Ergebnisse des SF-36-Fragebogens NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen isolierter PAI und SAI; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 12
Tab. A 10: Ergebnisse der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen PAI und SAI ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	A 13
Tab. A 11: Ergebnisse der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen isolierter PAI und SAI; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 13
Tab. A 12: SF-36-Dimensionen primär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 14
Tab. A 13: SF-36-Dimensionen sekundär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 16
Tab. A 14: SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Männer im Vergleich zwischen HC, CA und PR; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	A 18
Tab. A 15: SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen HC, CA und PR; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	A 20
Tab. A 16: GBB-24 und HADS-Daten primär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 22
Tab. A 17: GBB-24 und HADS-Daten sekundär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 23
Tab. A 18: GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Männer im Vergleich zwischen HC, CA und PR; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 24
Tab. A 19: GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen HC, CA und PR; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 25
Tab. A 20: Alter, Krankheitsdauer und BMI der Patienten (PAI + SAI) mit unterschiedlicher HC-Dosishöhe/Tag.....	A 27

Tab. A 21: SF-36-Dimensionen von PAI Patienten mit unterschiedlicher HC-Dosishöhe/Tag; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	A 29
Tab. A 22: SF-36-Dimensionen von SAI Patienten mit unterschiedlicher HC-Dosishöhe/Tag; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand.....	A 30
Tab. A 23: GBB-24 und HADS Ergebnisse von PAI Patienten mit unterschiedlicher HC-Dosishöhe/Tag; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 31
Tab. A 24: GBB-24 und HADS Ergebnisse von SAI Patienten mit unterschiedlicher HC-Dosishöhe/Tag; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 32
Tab. A 25: SF-36-Dimensionen von PAI Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an HC-Dosen/Tag bei gleicher HC Gesamtdosis; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand...	A 33
Tab. A 26: SF-36-Dimensionen von SAI Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an HC-Dosen/Tag bei gleicher HC Gesamtdosis; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand...	A 34
Tab. A 27: GBB-24 und HADS-Daten von PAI Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an HC-Dosen/Tag bei gleicher HC Gesamtdosis; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 35
Tab. A 28: GBB-24 und HADS-Daten von PAI Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an HC-Dosen/Tag bei gleicher HC Gesamtdosis; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 36
Tab. A 29: SF-36-Dimensionen von primär NNR-insuffizienten Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 37
Tab. A 30: SF-36-Dimensionen von sekundär NNR-insuffizienten Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 38
Tab. A 31: GBB-24 und HADS-Daten von primär NNR-insuffizienten Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 39
Tab. A 28: GBB-24 und HADS-Daten von primär NNR-insuffizienten Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand	A 40

12.1 Darstellung des Berliner Patientenkollektivs von Patienten mit NNR-Insuffizienz

12.1.1 Allgemeine Daten der Berliner Kohorte

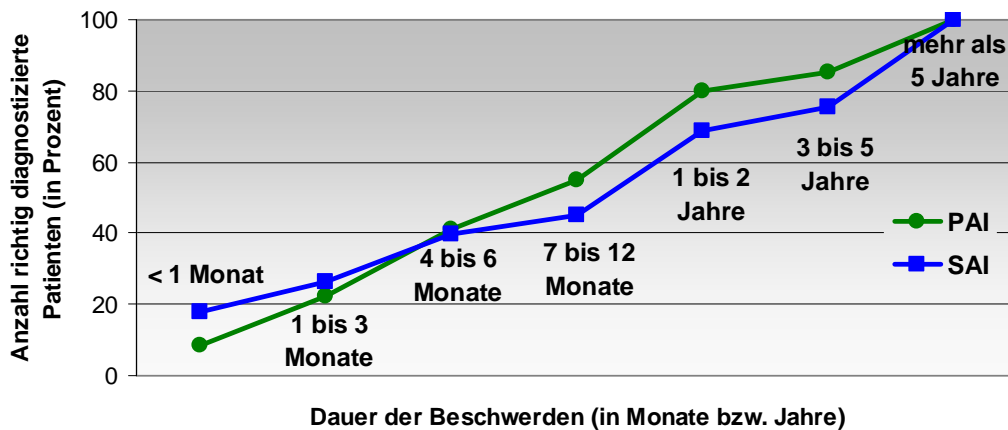


Abb. A 1: Dauer der Beschwerden der Patienten vor Diagnosestellung aufgeteilt nach primär und sekundär NNR-Insuffizienten
(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz)

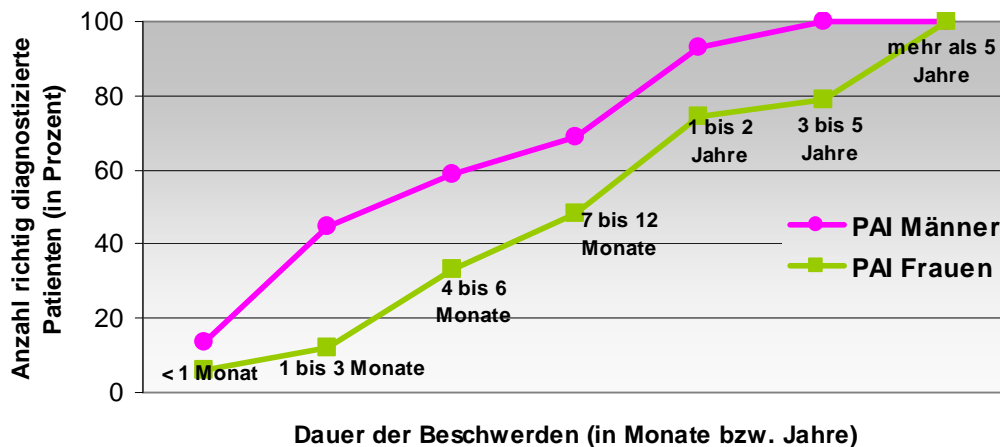


Abb. A 2: Dauer der Beschwerden der Patienten vor Diagnosestellung aufgeteilt nach primär NNR-insuffizienten Männern und Frauen
(PAI: primäre adrenale Insuffizienz)

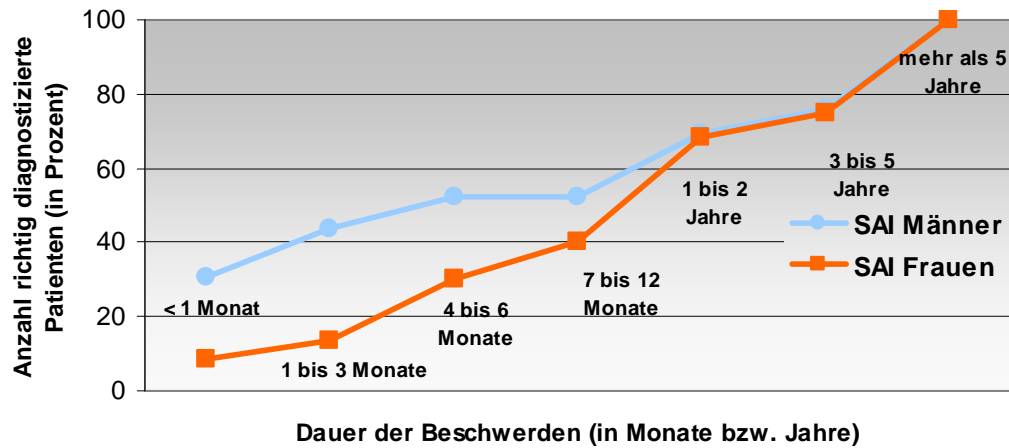


Abb. A 3: Dauer der Beschwerden der Patienten vor Diagnosestellung aufgeteilt nach sekundär NNR-insuffizienten Männern und Frauen (SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz)

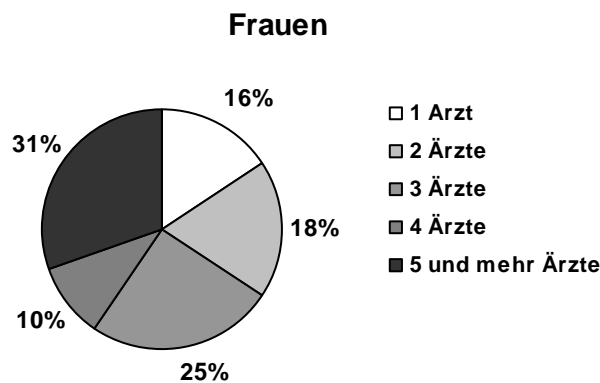


Abb. A 4: Anzahl der von weiblichen NNR-Insuffizienten Patienten aufsuchten Ärzte, bevor Ihnen die richtige Diagnose gestellt wurde

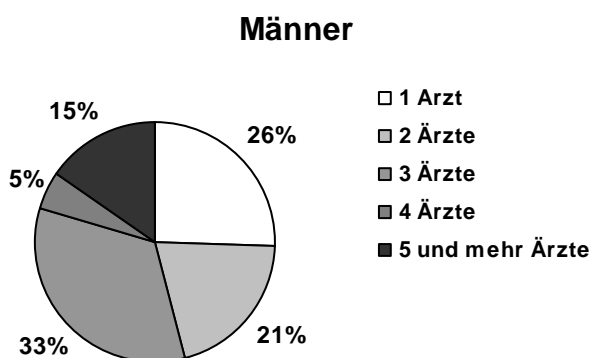


Abb. A 5: Anzahl der von männlichen NNR-Insuffizienten Patienten aufsuchten Ärzte, bevor Ihnen die richtige Diagnose gestellt wurde

12.1.2 Ergebnisse des SF-36, GBB-24 und HADS Fragebogens bzgl. der Beschwerdezeit

Tab. A 1: Ergebnisse des SF-36-Fragebogens NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen der Beschwerdezeit vor Diagnosestellung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$ versus „ ≤ 3 Monate“; # = $p < 0,05$ versus „1-5 Jahre“; + = $p < 0,05$ versus „4-12 Monate“

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
< = 3 Monate (n=64)								
Mittelwert \pm SEM	67,5 \pm 3,4	66,8 \pm 5,3	74,0 \pm 3,5	54,2 \pm 2,5	51,7 \pm 2,7	81,1 \pm 3,3	70,4 \pm 5,5 #	72,6 \pm 2,3
4-12 Monate (n=51)								
Mittelwert \pm SEM	70,7 \pm 3,2	62,2 \pm 5,9	71,8 \pm 3,6	50,6 \pm 3,0	49,8 \pm 2,8	76,9 \pm 3,3	78,7 \pm 4,9	66,9 \pm 2,5
1-5 Jahre (n=61)								
Mittelwert \pm SEM	71,4 \pm 3,6	61,0 \pm 5,6	69,4 \pm 3,7	49,2 \pm 2,8	47,3 \pm 2,7	75,0 \pm 2,8	75,3 \pm 5,3	66,3 \pm 2,4
> 5 Jahre (n=40)								
Mittelwert \pm SEM	66,8 \pm 4,2	55,8 \pm 6,3	66,9 \pm 4,7	46,0 \pm 3,6	44,9 \pm 3,1	67,9 \pm 4,2 *	59,0 \pm 6,9 # +	63,6 \pm 2,9

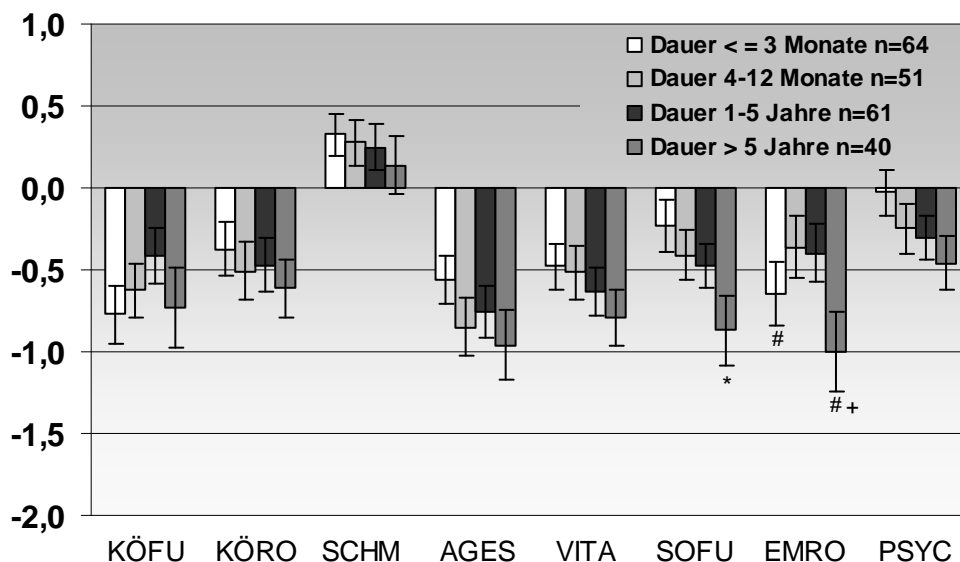


Abb. A 6: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen der Beschwerdezeit vor Diagnosestellung; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$ versus „ ≤ 3 Monate“; # = $p < 0,05$ versus „1-5 Jahre“; + = $p < 0,05$ versus „4-12 Monate“

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; SEM: Standardfehler)

Tab. A 2: Ergebnisse der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen unterschiedlich langer Beschwerdedauer vor Diagnosestellung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,005$, *** = $p < 0,001$

(GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
< = 3 Monate (n=64) Normal vs Kontrolle								
Mittelwert±SEM	4,8±0,4	4,8±0,5	Mittelwert±SEM	9,0±0,7 ***	3,4±0,4	7,3±0,6	3,9±0,5	23,5±1,9 ***
Mittelwert±SEM	4,8±0,1	5,1±0,2	Mittelwert±SEM	4,1±0,1	2,1±0,1	5,7±0,2	2,5±0,1	14,6±0,5
4-12 Monate (n=51) Normal vs Kontrolle								
Mittelwert±SEM	7,0±0,6 ***	5,0±0,5	Mittelwert±SEM	10,0±0,8 ***	4,6±0,7	9,4±0,7 ***	4,6±0,6 **	28,6±2,1 ***
Mittelwert±SEM	4,8±0,1	4,9±0,2	Mittelwert±SEM	4,3±0,2	2,3±0,1	5,8±0,3	2,2±0,2	14,8±0,6
1-5 Jahre (n=61) Normal vs Kontrolle								
Mittelwert±SEM	6,7±0,4 **	5,5±0,5	Mittelwert±SEM	9,9±0,7 ***	4,4±0,4 *	9,9±0,7 **	4,7±0,6	28,9±1,9 ***
Mittelwert±SEM	4,9±0,1	5,1±0,2	Mittelwert±SEM	4,4±0,1	2,3±0,1	6,4±0,2	2,6±0,1	15,7±0,5
> 5 Jahre (n=40) Normal vs Kontrolle								
Mittelwert±SEM	6,9±0,6 *	5,5±0,6	Mittelwert±SEM	10,2±0,8 ***	5,2±0,7 *	9,8±0,9 ***	5,8±0,6 ***	30,9±2,5 ***
Mittelwert±SEM	5,0±0,1	5,3±0,2	Mittelwert±SEM	4,4±0,2	2,3±0,1	6,4±0,3	2,6±0,2	15,7±0,6

Tab. A 3: Ergebnisse des SF-36 Fragebogens NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen unterschiedlich langer Beschwerdedauer vor Diagnosestellung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,005$, *** = $p < 0,001$

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
< = 3 Monate (n=64) Normal vs Kontrolle								
Mittelwert±SEM	67,5±3,4 *	66,8±5,3	74,0±3,5*	54,2±2,5 ***	51,7±2,7 **	81,1±3,3	70,4±5,5 **	72,6±2,3
Mittelwert±SEM	82,0±1,1	81,4±0,9	68,6±0,6	63,4±0,7	61,5±0,3	88,3±0,3	91,1±0,4	75,1±0,4
4-12 Monate (n=51) Normal vs Kontrolle								
Mittelwert±SEM	70,7±3,2 *	62,2±5,9	71,8±3,6	50,6±3,0 ***	49,8±2,8 **	76,9±3,3	78,7±4,9 **	66,9±2,5
Mittelwert±SEM	81,6±1,5	82,1±1,1	66,2±0,7	65,0±0,8	60,0±0,3	87,6±0,3	88,9±0,6	72,7±0,4
1-5 Jahre (n=61) Normal vs Kontrolle								
Mittelwert±SEM	71,4±3,6	61,0±5,6	69,4±3,7	49,2±2,8 ***	47,3±2,7 ***	75,0±2,8	75,3±5,3 ***	66,3±2,4
Mittelwert±SEM	79,5±1,1	78,7±0,8	65,0±0,5	62,3±0,6	60,0±0,3	86,8±0,3	88,3±0,4	72,8±0,4
> 5 Jahre (n=40) Normal vs Kontrolle								
Mittelwert±SEM	66,8±4,2 **	55,8±6,3	66,9±4,7	46,0±3,6 ***	44,9±3,1 ***	67,9±4,2 **	59,0±6,9	63,6±2,9 *
Mittelwert±SEM	79,4±1,5	79,6±1,0	65,6±0,7	62,9±0,8	60,1±0,4	87,1±0,3	88,1±0,6	73,0±0,4

12.1.3 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für Männer und Frauen

Tab. A 4: Ergebnisse des SF-36-Fragebogens NNR-insuffizienter Männer im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
alle Berliner Männer (n = 82)								
Mittelwert±SEM	73,3±3,0	71,4±4,4	77,0±2,9	55,3±2,4	54,1±2,2	81,5±2,5	75,8±4,5	71,7±2,0
median (25/75)	84(55/95)	100(50/100)	84(52/100)	52(40/72)	55(40/70)	94(63/100)	100(67/100)	56(76/84)
Kontrollgruppe (n = 82)								
Mittelwert±SEM	83,4±0,9	82,2±0,8	70,6±0,4	62,9±0,6	63,0±0,2	89,3±0,2	92,8±0,2	77,1±0,2
median (25/75)	80(80/92)	79(79/91)	70(67/74)	60(58/69)	64(63/64)	89(88/91)	92(92/95)	78(77/78)
<i>p-Wert</i>	0,387	0,218	0,084	<0,001	0,006	0,387	<0,001	0,466

Tab. A 5: Ergebnisse des SF-36-Fragebogens NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
alle Berliner Frauen (n = 134)								
Mittelwert±SEM	66,7±2,2	56,5±3,7	67,2±2,5	47,5±1,8	45,5±1,8	72,5±2,2	69,2±3,6	65,5±1,6
median (25/75)	70(50/90)	75(0/100)	72(41/100)	47(35/62)	43(30/60)	75(63/100)	100(33/100)	68(56/80)
Kontrollgruppe (n = 134)								
Mittelwert±SEM	79,1±0,8	79,4±0,6	63,9±0,3	63,7±0,4	58,9±0,1	86,4±0,1	87,0±0,2	71,2±0,1
median (25/75)	78(73/86)	77(75/81)	63(60/66)	60(60/66)	59(59/630)	86(85/87)	86(86/87)	71(71/77)
<i>p-Wert</i>	<0,001	0,037	0,031	<0,001	<0,001	<0,001	0,006	0,029

12.1.4 Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für Männer und Frauen

Tab. A 6: Ergebnisse der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Männer im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

(GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
alle Berliner Männer (n = 82)								
Mittelwert±SEM	5,3±0,4	5,0±0,4	Mittelwert±SEM	8,1±0,6	3,7±0,4	7,7±0,6	4,2±0,5	23,7±1,7
median (25/75)	5(2/8)	5(2/7)	median (25/75)	8(4/12)	3(1/6)	8(3/12)	3(0/8)	22(11/37)
Kontrollgruppe (n = 82)								
Mittelwert±SEM	4,4±0,1	5,2±0,1	Mittelwert±SEM	3,6±0,1	2,3±0,1	5,6±0,2	2,4±0,1	13,9±0,5
median (25/75)	5(4/5)	6(5/6)	median (25/75)	4(3/4)	2(2/3)	6(4/6)	3(1/3)	16(10/16)
<i>p-Wert</i>	0,387	0,564	<i>p-Wert</i>	<0,001	0,564	0,030	0,387	<0,001

Tab. A 7: Ergebnisse der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

(GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
alle Berliner Frauen (n = 134)								
Mittelwert±SEM	6,8±0,3	5,3±0,3	Mittelwert±SEM	10,6±0,5	4,7±0,4	9,7±0,4	4,9±0,4	30,0±1,3
median (25/75)	6(4/10)	5(2/8)	median (25/75)	11(7/15)	4(2/7)	10(6/13)	4(1/7)	28(20/41)
Kontrollgruppe (n = 134)								
Mittelwert±SEM	5,1±0,0	5,1±0,1	Mittelwert±SEM	4,7±0,1	2,2±0,0	6,5±0,1	2,5±0,1	15,9±0,3
median (25/75)	5(5/5)	5(4/6)	median (25/75)	5(4/5)	2(2/2)	7(6/8)	3(2/3)	16(13/19)
<i>p-Wert</i>	<0,001	0,570	<i>p-Wert</i>	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001

12.1.5 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens zwischen PAI- und SAI-Patienten

Tab. A 8: Ergebnisse des SF-36-Fragebogens NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen PAI und SAI ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Berliner Patienten mit PAI ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen (n = 58)								
Mittelwert±SEM	79,4±2,5	71,5±4,9	82,3±2,8	56,2±3,0	54,4±2,9	80,3±3,0	79,9±4,4	68,7±2,6
Berliner Patienten mit SAI ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen (n = 54)								
Mittelwert±SEM	77,0±3,3	71,7±5,0	76,3±3,6	56,6±2,8	50,2±2,5	83,4±3,0	72,4±5,7	67,5±2,6
<i>p-Wert</i>	0,610	0,506	0,185	0,590	0,294	0,548	0,366	0,558

Tab. A 9: Ergebnisse des SF-36-Fragebogens NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen isolierter PAI und SAI; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Berliner Patienten mit isolierte PAI (n = 26)								
Mittelwert±SEM	79,0±3,8	75,0±6,7	82,8±4,1	56,0±5,4	52,3±4,2	77,6±4,6	80,8±6,2	64,2±3,8
Berliner Patienten mit SAI ohne Begleiterkrankungen (n = 45)								
Mittelwert±SEM	78,5±3,6	76,1±5,3	77,9±3,9	56,3±3,1	51,3±2,8	85,9±3,2	78,8±5,6	68,6±2,8
<i>p-Wert</i>	0,427	0,555	0,324	0,837	0,891	0,103	0,826	0,299

12.1.6 Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für PAI- und SAI-Patienten

Tab. A 10: Ergebnisse der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen PAI und SAI ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
Berliner Patienten mit PAI ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen (n = 58)								
Mittelwert±SEM	6,9±0,5	4,3±0,5	Mittelwert±SEM	9,2±0,8	3,5±0,4	9,0±0,7	4,5±0,6	26,1±2,0
Berliner Patienten mit SAI ohne nicht-endokrine Begleiterkrankungen (n = 54)								
Mittelwert±SEM	5,9±0,5	5,3±0,6	Mittelwert±SEM	8,4±0,8	3,4±0,5	7,3±0,7	3,3±0,5	22,5±2,1
<i>p-Wert</i>	0,319	0,234	<i>p-Wert</i>	0,509	0,262	0,084	0,028	0,118

Tab. A 11: Ergebnisse der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen isolierter PAI und SAI; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
Berliner Patienten mit isolierte PAI (n = 26)								
Mittelwert±SEM	7,6±0,9	4,9±0,8	Mittelwert±SEM	9,0±1,2	3,0±0,5	7,8±1,0	4,4±0,9	24,3±2,9
Berliner Patienten mit SAI ohne Begleiterkrankungen (n = 45)								
Mittelwert±SEM	5,7±0,5	5,0±0,6	Mittelwert±SEM	8,1±0,9	3,0±0,5	6,8±0,6	3,1±0,6	21,1±2,1
<i>p-Wert</i>	0,102	0,948	<i>p-Wert</i>	0,646	0,470	0,384	0,131	0,223

12.2 Einfluss von Glukokortikoiden auf die Lebensqualität von Patienten mit NNR-Insuffizienz

12.2.1 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für PAI-Patienten

Tab. A 12: SF-36-Dimensionen primär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; PAI: primäre adrenale Insuffizienz, HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon, SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
PAI + HC (n=199)								
Mittelwert±SEM	76,1±1,6	64,1±2,7	75,7±1,9	53,4±1,5	50,4±1,4	76,0±1,7	74,6±2,5	66,8±1,3
Median (25/75)	85(65/95)	75(25/100)	100(52/100)	52(37/70)	50(35/65)	75(63/100)	100(33/100)	68(52/84)
PAI + CA (n=12)								
Mittelwert±SEM	77,4±1,6	64,8±2,9	77,0±2,0	53,4±1,6	50,4±1,4	76,6±1,7	74,0±2,7	66,6±1,3
Median (25/75)	90(56/99)	100(31/100)	100(88/100)	62(29/86)	63(30/70)	100(56/100)	100(50/100)	80(50/88)
PAI + PR (n=21)								
Mittelwert±SEM	63,8±6,8	52,6±10,6	56,7±5,7	49,8±5,0	47,4±5,1	67,7±6,4	77,2±8,5	66,3±3,6
Median (25/75)	38(70/90)	50(0/100)	52(41/74)	47(39/60)	40(35/70)	75(50/97)	100(33/100)	68(56/80)
p (HC vs PR)	0,863	0,972	0,006	0,834	0,646	0,293	0,273	0,974
p (HC vs CA)	0,446	0,459	0,335	0,395	0,365	0,528	0,922	0,470
p (CA vs PR)	0,512	0,640	0,008	0,553	0,465	0,226	0,555	0,361

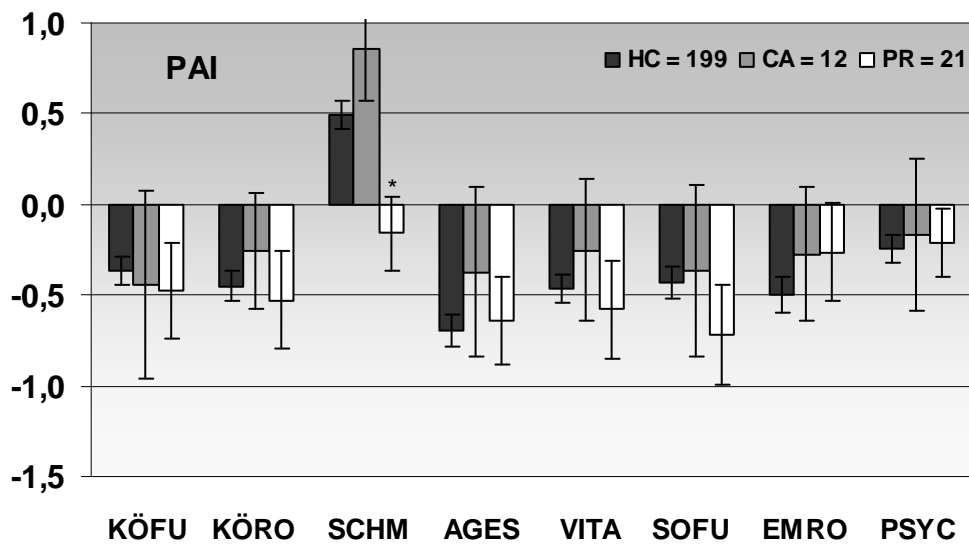


Abb. A 7: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen primär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$ versus HC and CA

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; PAI: primäre adrenale Insuffizienz, HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon, SEM: Standardfehler)

12.2.2 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für SAI-Patienten

Tab. A 13: SF-36-Dimensionen sekundär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz, HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon, SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
SAI + HC (n=148)								
Mittelwert±SEM	69,4±1,8	60,6±3,1	69,1±2,1	49,9±1,5	48,1±1,4	74,6±1,9	69,2±3,1	67,1±1,3
Median (25/75)	75(55/90)	75(25/100)	72(51/100)	47(35/67)	48(35/65)	75(50/100)	100(33/100)	72(56/80)
SAI + CA (n=7)								
Mittelwert±SEM	71,0±2,0	60,6±3,4	69,6±2,3	49,8±1,8	48,0±1,6	75,5±2,1	69,9±3,5	67,3±1,5
Median (25/75)	50(25/85)	0(0/100)	41(12/100)	47(15/57)	40(25/45)	25(50/88)	100(0/100)	48(44/72)
SAI + PR (n=40)								
Mittelwert±SEM	66,0±4,1	63,9±7,5	70,1±4,6	52,5±3,3	50,1±3,4	74,9±3,8	68,5±7,2	68,8±3,2
Median (25/75)	75(45/89)	100(0/100)	69(41/100)	52(38/70)	50(35/70)	63(75/100)	100(0/100)	70(57/84)
p (HC vs PR)	0,610	0,190	0,873	0,123	0,650	0,677	0,534	0,552
p (HC vs CA)	0,501	0,716	0,360	0,527	0,186	0,149	0,461	0,085
p (CA vs PR)	0,324	0,564	0,394	0,232	0,131	0,237	0,711	0,091

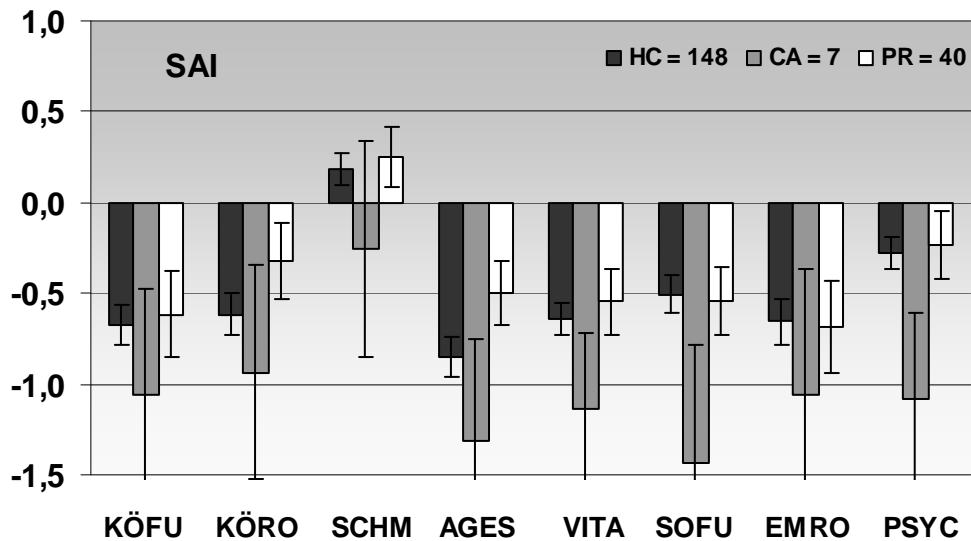


Abb. A 8: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen sekundär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
 (KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz, HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon, SEM: Standardfehler)

12.2.3 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für Männer

Tab. A 14: SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Männer im Vergleich zwischen HC, CA und PR; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon, SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Männer + HC (n=103)								
Mittelwert±SEM	77,2±2,4	69,5±3,9	77,5±2,6	53,9±2,3	53,5±2,0	80,6±2,3	73,9±4,0	71,2±1,8
Median (25/75)	80(60/95)	88(31/100)	79(51/100)	52(35/75)	55(39/70)	94(63/100)	100(42/100)	72(60/84)
Männer + CA (n=9)								
Mittelwert±SEM	74,4±11,1	72,2±14,7	84,0±9,3	58,8±7,9	58,3±8,2	80,7±10,2	92,6±7,4	71,6±7,7
Median (25/75)	75(63/88)	50(25/75)	71(56/85)	54(52/55)	53(39/66)	69(60/78)	100(100/100)	58(53/63)
Männer + PR (n=25)								
Mittelwert±SEM	64,0±6,3	73,9±8,9	73,8±5,8	56,4±4,0	56,9±3,7	78,7±4,3	83,4±7,5	73,5±3,7
Median (25/75)	80(45/85)	100(75/100)	100(62/100)	52(42/72)	55(45/70)	88(63/100)	100(83/100)	76(64/84)
p (HC vs PR)	0,431	0,158	0,840	0,217	0,315	0,752	0,043	0,601
p (HC vs CA)	0,309	0,427	0,379	0,331	0,237	0,300	0,020	0,744
p (CA vs PR)	0,211	0,913	0,557	0,777	0,598	0,357	0,365	0,871

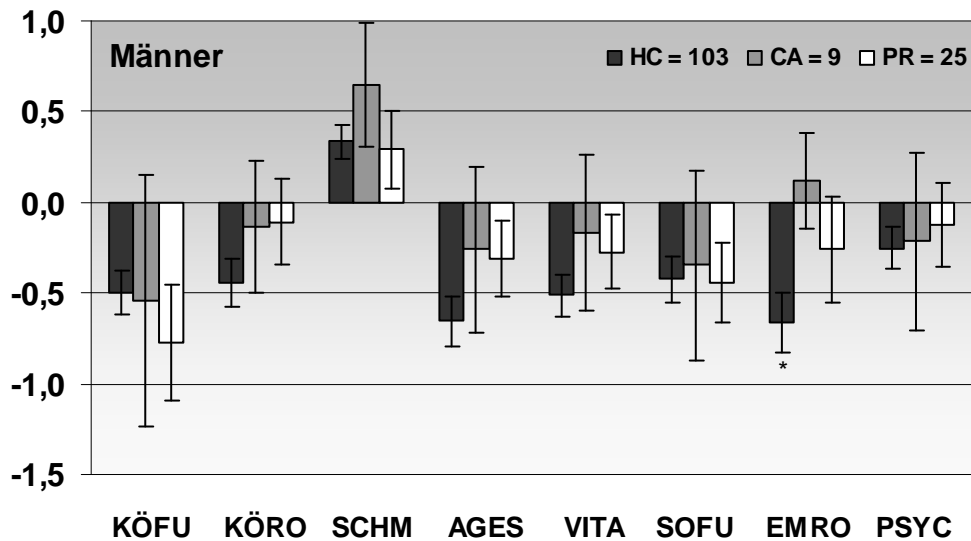


Abb. A 9: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Männer im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$ versus PR and CA

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon, SEM: Standardfehler)

12.2.4 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für Frauen

Tab. A 15: SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen HC, CA und PR; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon, SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Frauen + HC (n=244)								
Mittelwert±SEM	72,3±1,4	58,9±2,5	70,6±1,7	50,5±1,3	46,9±1,2	73,0±1,5	70,0±2,4	64,7±1,1
Median (25/75)	80(60/95)	75(25/100)	74(51/100)	50(35/67)	45(35/60)	75(63/100)	100(33/100)	64(52/80)
Frauen + CA (n=10)								
Mittelwert±SEM	65,2±8,8	50,0±15,4	67,7±13,3	44,0±9,9	41,0±7,4	61,4±11,7	53,3±15,9	65,4±7,9
Median (25/75)	71(44/90)	0(50/100)	100(20/100)	36(15/76)	43(24/50)	69(25/100)	67(0/100)	58(40/80)
Frauen + PR (n=36)								
Mittelwert±SEM	66,1±4,1	50,8±8,0	59,7±4,5	48,4±3,6	44,0±3,7	68,0±4,6	63,7±7,5	64,3±3,1
Median (25/75)	70(45/90)	50(0/100)	62(41/74)	47(37/62)	40(30/55)	75(50/100)	100(0/100)	68(56/80)
p (HC vs PR)	0,638	0,798	0,030	0,727	0,277	0,403	0,990	0,960
p (HC vs CA)	0,522	0,681	0,856	0,515	0,193	0,380	0,309	0,286
p (CA vs PR)	0,416	0,621	0,477	0,385	0,585	0,680	0,345	0,436

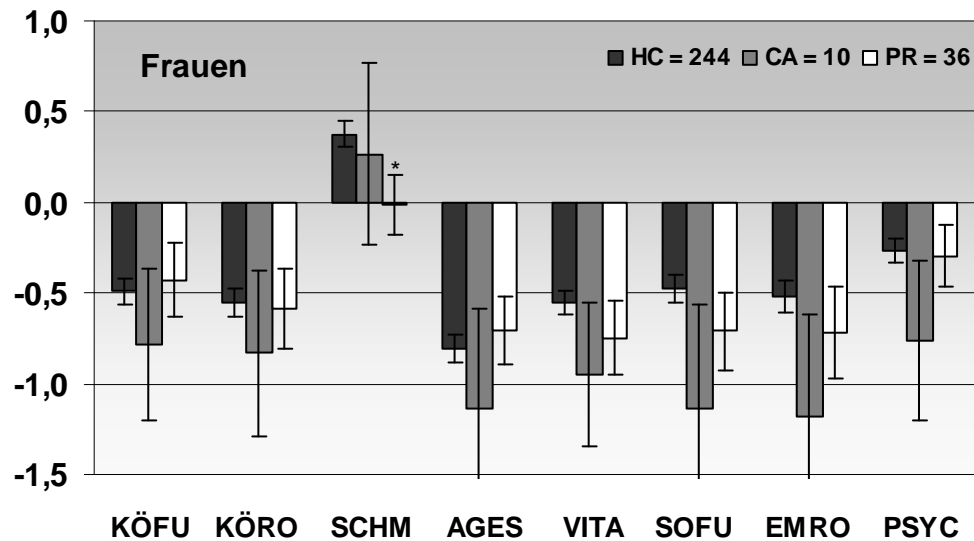


Abb. A 10: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$ versus HC

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon, SEM: Standardfehler)

12.2.5 Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für PAI-Patienten

Tab. A 16: GBB-24 und HADS-Daten primär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
PAI + HC (n=199)			PAI + HC (n=199)					
Mittelwert±SEM	6,6±0,3	4,5±0,3	Mittelwert±SEM	9,8±0,4	3,8±0,3	8,5±0,4	4,5±0,3	26,5±1,1
Median (25/75)	6(4/9)	4(2/7)	Median (25/75)	10(6/14)	3(1/6)	8(4/12)	4(1/7)	25(15/36)
PAI + CA (n=12)			PAI + CA (n=12)					
Mittelwert±SEM	6,8±1,5	5,1±1,6	Mittelwert±SEM	9,0±1,5	4,0±1,3	6,0±1,6	4,8±1,5	23,8±4,9
Median (25/75)	6(3/12)	3(1/9)	Median (25/75)	9(5/13)	2(0/7)	3(2/11)	4(1/9)	15(13/40)
PAI + PR (n=21)			PAI + PR (n=21)					
Mittelwert±SEM	6,6±0,8	4,5±0,5	Mittelwert±SEM	10,4±1,3	5,0±1,1	10,3±1,2	5,4±0,9	31,0±3,7
Median (25/75)	4(6/9)	4(3/6)	Median (25/75)	10(4/16)	3(2/4)	10(5/15)	5(2/9)	27(12/43)
p (HC vs PR)	0,477	0,322	p (HC vs PR)	0,627	0,761	0,652	0,968	0,835
p (HC vs CA)	0,916	0,565	p (HC vs CA)	0,594	0,720	0,112	0,885	0,350
p (CA vs PR)	0,600	0,764	p (CA vs PR)	0,866	0,587	0,144	0,822	0,525

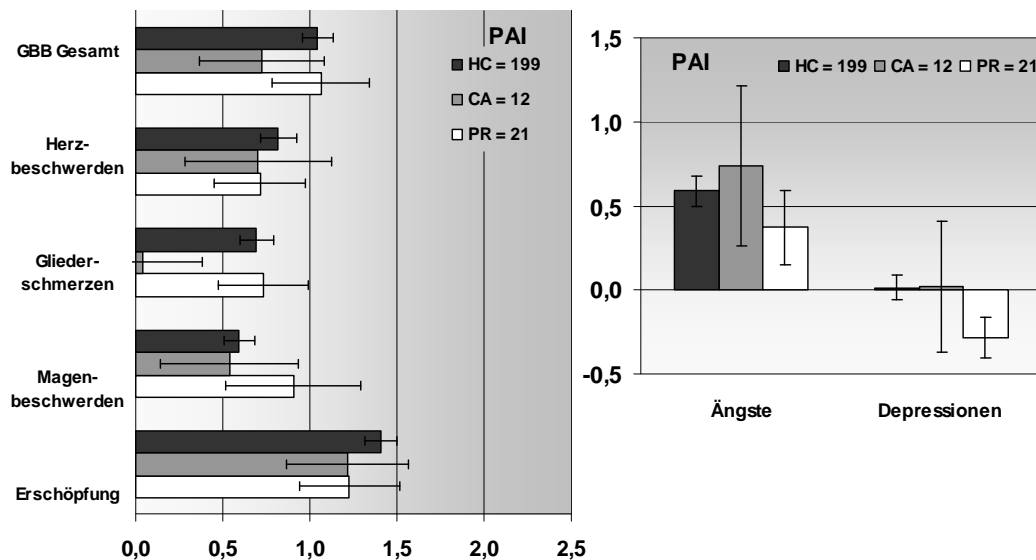


Abb. A 11: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse; HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten primär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

12.2.6 Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für SAI-Patienten

Tab. A 17: GBB-24 und HADS-Daten sekundär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

(SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
SAI + HC (n=148)			SAI + HC (n=148)					
Mittelwert±SEM	6,2±0,3	6,0±0,3	Mittelwert±SEM	9,8±0,4	4,2±0,3	8,8±0,5	4,3±0,3	27,0±1,2
Median (25/75)	6(3/9)	6(3/8)	Median (25/75)	9(6/14)	3(1/7)	9(4/12)	4(1/7)	27(15/37)
SAI + CA (n=7)			SAI + CA (n=7)					
Mittelwert±SEM	8,0±2,6	7,0±2,6	Mittelwert±SEM	13,6±2,5	4,1±1,4	11,7±1,5	7,3±1,4	36,4±5,2
Median (25/75)	4(3/15)	3(3/12)	Median (25/75)	15(10/20)	3(2/4)	12(9/16)	8(4/9)	35(25/49)
SAI + PR (n=40)			SAI + PR (n=40)					
Mittelwert±SEM	5,7±0,6	5,6±0,6	Mittelwert±SEM	8,8±0,8	4,1±0,7	8,3±0,8	4,0±0,6	25,2±2,4
Median (25/75)	6(2/8)	5(2/8)	Median (25/75)	9(5/12)	2(1/6)	8(4/12)	3(1/7)	23(15/37)
p (HC vs PR)			p (HC vs PR)			p (HC vs PR)		
	0,234	0,116		0,138	0,444	0,198	0,171	0,174
p (HC vs CA)			p (HC vs CA)			p (HC vs CA)		
	0,880	0,682		0,201	0,972	0,258	0,103	0,279
p (CA vs PR)			p (CA vs PR)			p (CA vs PR)		
	0,550	0,788		0,064	0,428	0,103	0,030	0,107

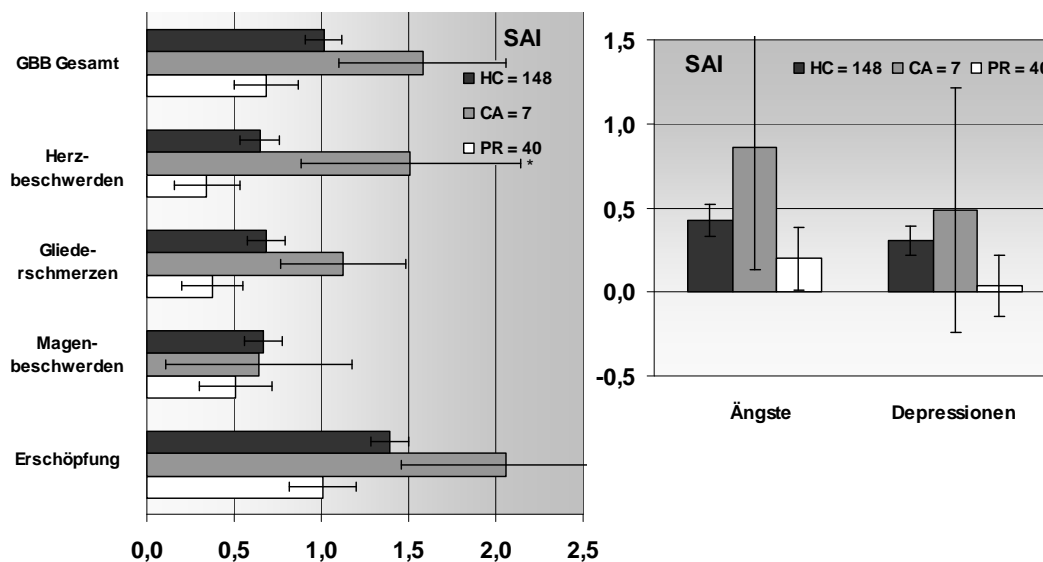


Abb. A 12: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse; HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten sekundär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$ versus PR

(SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

12.2.7 Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für Männer

Tab. A 18: GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Männer im Vergleich zwischen HC, CA und PR; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
Männer + HC (n=103)			Männer + HC (n=103)					
Mittelwert±SEM	5,4±0,4	5,1±0,4	Mittelwert±SEM	8,5±0,5	3,3±0,3	7,5±0,5	4,0±0,4	23,3±1,5
Median (25/75)	5(2/8)	5(2/7)	Median (25/75)	9(5/12)	3(0/5)	7(3/12)	3(0/7)	22(11/34)
Männer + CA (n=9)			Männer + CA (n=9)					
Mittelwert±SEM	5,2±1,6	4,2±1,7	Mittelwert±SEM	7,4±2,0	4,0±1,6	5,7±1,7	3,8±1,1	20,9±5,5
Median (25/75)	4(3/7)	3(1/7)	Median (25/75)	6(3/12)	2(1/8)	3(2/10)	3(1/7)	15(11/32)
Männer + PR (n=25)			Männer + PR (n=25)					
Mittelwert±SEM	4,8±0,7	4,8±0,7	Mittelwert±SEM	8,2±1,1	3,5±0,8	7,6±1,0	3,7±0,8	23,0±3,2
Median (25/75)	5(2/8)	5(2/7)	Median (25/75)	8(4/12)	2(1/5)	6(4/11)	2(0/7)	17(9/39)
p (HC vs PR)	0,250	0,279	p (HC vs PR)	0,370	0,685	0,601	0,252	0,387
p (HC vs CA)	0,696	0,147	p (HC vs CA)	0,317	0,966	0,195	0,949	0,292
p (CA vs PR)	0,891	0,598	p (CA vs PR)	0,785	0,769	0,204	0,458	0,784

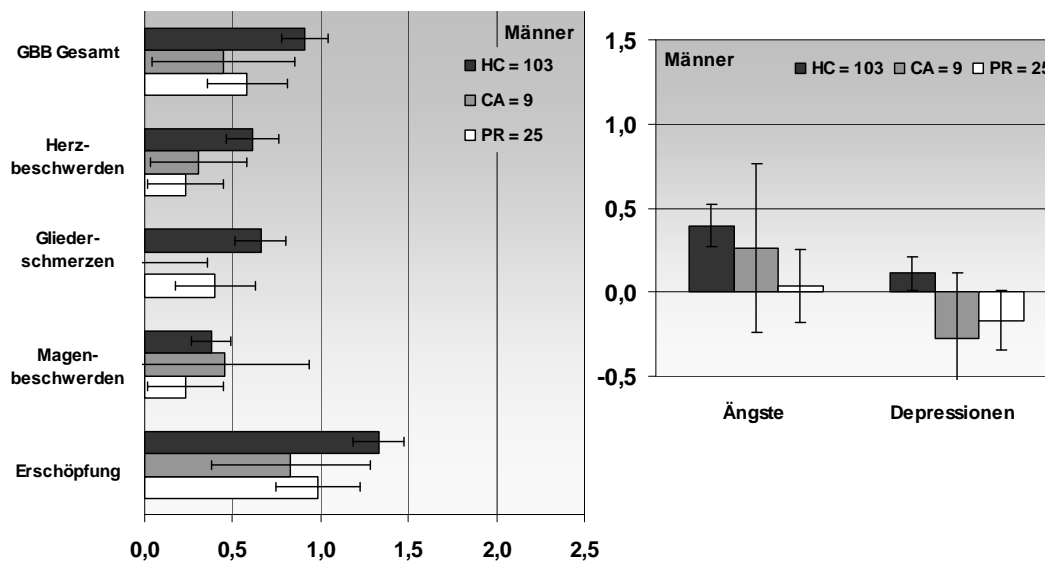


Abb. A 13: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse; HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Männer im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

12.2.8 Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für Frauen

Tab. A 19: GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen HC, CA und PR; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
(HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
Frauen + HC (n=244)			Frauen + HC (n=244)					
Mittelwert±SEM	6,9±0,2	5,1±0,2	Mittelwert±SEM	10,4±0,3	4,3±0,2	9,1±0,4	4,6±0,3	28,2±0,9
Median (25/75)	7(4/9)	8(5/10)	Median (25/75)	10(6/14)	3(1/7)	9(5/13)	4(1/7)	27(17/38)
Frauen + CA (n=10)			Frauen + CA (n=10)					
Mittelwert±SEM	9,1±2,0	7,2±2,1	Mittelwert±SEM	13,6±1,4	4,1±1,1	10,3±1,7	7,4±1,7	35,2±4,5
Median (25/75)	9(3/14)	5(2/13)	Median (25/75)	14(10/17)	4(2/6)	11(8/15)	8(3/11)	38(22/44)
Frauen + PR (n=36)			Frauen + PR (n=36)					
Mittelwert±SEM	6,8±0,6	5,5±0,6	Mittelwert±SEM	10,2±0,9	5,0±0,8	9,9±0,9	5,1±0,7	30,1±2,6
Median (25/75)	6(4/10)	6(2/9)	Median (25/75)	10(6/15)	3(1/8)	11(6/14)	3(1/8)	29(19/43)
p (HC vs PR)	0,403	0,281	p (HC vs PR)	0,230	0,962	0,728	0,577	0,739
p (HC vs CA)	0,317	0,695	p (HC vs CA)	0,080	0,892	0,496	0,117	0,185
p (CA vs PR)	0,241	0,689	p (CA vs PR)	0,039	0,790	0,324	0,096	0,196

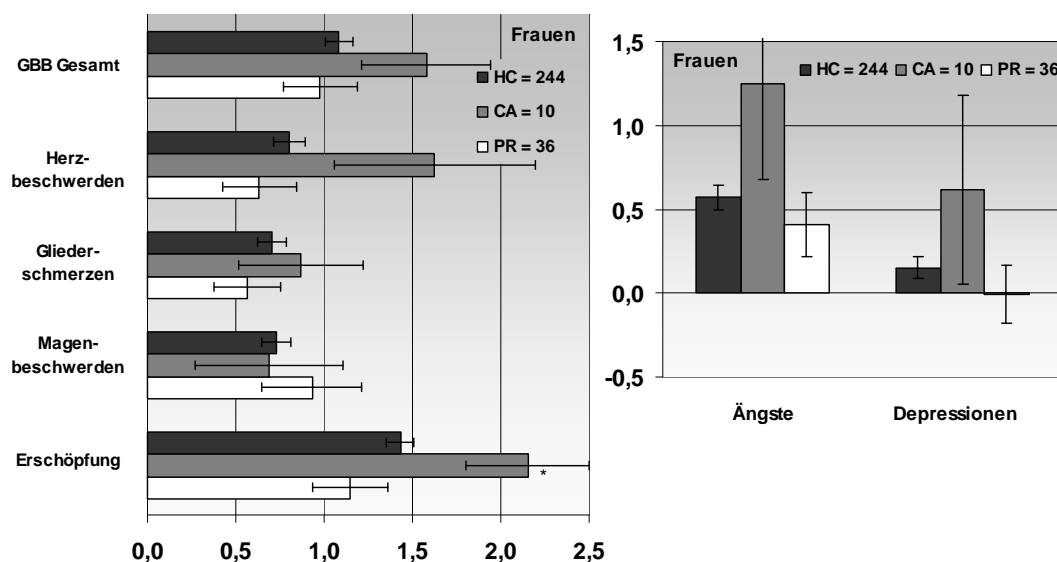


Abb. A 14: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse; HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen HC, CA und PR; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
* = p<0,05 versus PR

(HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

12.2.9 Fludrocortison dosis für Männer und Frauen mit PAI

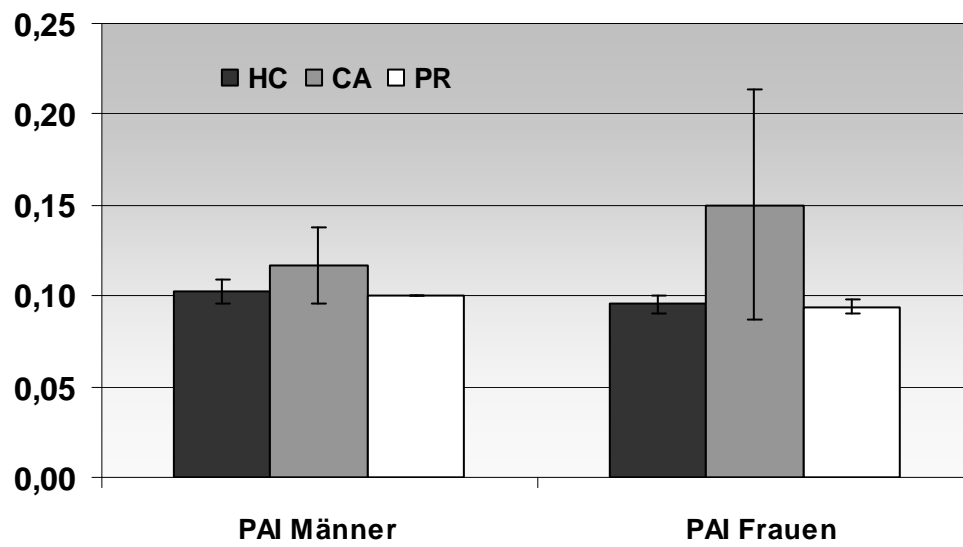


Abb. A 15: Fludrocortison dosis im mg/Tag (y-Achse) der Patienten mit PAI, aufgegliedert nach Geschlecht
(PAI: primäre adrenale Insuffizienz, HC: Hydrocortison, CA: Cortisonacetat, PR: Prednisolon)

12.3 Hydrocortison-Dosierung und -Schema

Tab. A 20: Alter, Krankheitsdauer und BMI der Patienten (PAI + SAI) mit unterschiedlicher HC-Dosishöhe/Tag

* = $p < 0,05$; ** = $0,005$; *** = $p < 0,001$;

* versus 10-15mg; # versus 15-20mg; % versus 20-25mg; \$ versus 25-30mg; ? versus > 30mg

(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; BMI: Body Mass Index; SD: Standardabweichung)

		10-15mg	15-20mg	20-25mg	25-30mg	>30mg
Gesamt	n =	35	110	113	53	23
Alter (Jahre)	Mittelwert±SD (min-max)	53 ± 14 (24-76)	51 ± 15 (22-81)	49 ± 14 (20-80)	48 ± 15 (20-76)	47 ± 14 (23-70)
Krankheitsdauer (Jahre)	Mittelwert±SD (min-max)	13 ± 9 (2-36)	10 ± 9 (1-41)	12 ± 10 (1-57)	11 ± 10 (1-43)	8 ± 6 (1-24) *
BMI	Mittelwert±SD (min-max)	25,8 ± 3,6 (18,9-34,2)	26,9 ± 4,6 (16,6-40,4)	24,6 ± 4,5 (17,5-44,5) ###	23,3 ± 3,6 ** (17,3-32,0) ###	24,9 ± 5,9 (19,6-46,8)
PAI	n =	13	49	77	40	15
Alter (Jahre)	Mittelwert±SD (min-max)	50 ± 15 (31-73)	47 ± 15 (22-78)	47 ± 13 (20-80)	47 ± 15 (20-76)	49 ± 14 (23-70)
Krankheitsdauer (Jahre)	Mittelwert±SD (min-max)	13 ± 11 (2-36)	10 ± 10 (1-41)	11 ± 9 (1-40)	13 ± 11 (1-43)	7 ± 6 (1-20) \$
BMI	Mittelwert±SD (min-max)	23,7 ± 3,3 (18,8-29,4)	26,1 ± 4,3 (19,1-37,2)	23,5 ± 3,9 (17,4-36,0) ###	22,7 ± 3,5 (17,3-32,0) ###	24,0 ± 3,6 (19,7-30,5)
SAI	n =	22	61	36	13	8
Alter (Jahre)	Mittelwert±SD (min-max)	54 ± 14 (24-76)	54 ± 15 (23-81)	53 ± 14 (30-80)	51 ± 17 (25-76)	44 ± 14 (23-61)
Krankheitsdauer (Jahre)	Mittelwert±SD (min-max)	13 ± 7 (3-31)	9 ± 8 (1-34) *	13 ± 12 (2-57)	5 ± 4 (1-16) ***, %%%	10 ± 7 (1-24)
BMI	Mittelwert±SD (min-max)	27,1 ± 3,2 (21,1-34,2)	27,5 ± 4,7 (16,6-40,4)	27,0 ± 4,9 (19,8-44,5)	24,8 ± 3,5 (20,3-30,1)	26,6 ± 9,0 (19,6-46,8)

12.3.1 Vergleich unterschiedlicher HC-Dosishöhen pro Tag

12.3.1.1 Ergebnisse des HADS Fragebogens für AI-Patienten

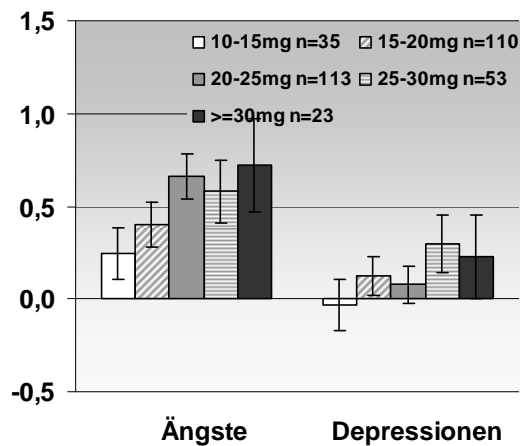


Abb. A 16: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der HADS-Daten NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen unterschiedlichen HC-Tagesdosierungen; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

12.3.1.2 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für PAI-Patienten

Tab. A 21: SF-36-Dimensionen von PAI Patienten mit unterschiedlicher HC-Dosishöhe/Tag; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$ versus „>30mg“

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; PAI: primäre adrenale Insuffizienz, SEM: Standardfehler)

PAI SF-Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
10-15mg (n=13)								
Mittelwert±SEM	76,5 ± 5,2	75,0 ± 8,5	81,0 ± 6,7	47,9 ± 3,8	55,8 ± 3,7	83,8 ± 5,0 *	89,8 ± 4,4	69,5 ± 4,5
15-20mg (n=49)								
Mittelwert±SEM	78,8 ± 3,4	67,3 ± 5,4	77,4 ± 4,5	55,6 ± 3,2	49,6 ± 2,8	76,9 ± 3,9	76,9 ± 4,9	69,2 ± 2,6
20-25mg (n=77)								
Mittelwert±SEM	79,1 ± 2,6	70,1 ± 4,5 *	79,1 ± 3,0	54,7 ± 2,6 *	52,3 ± 2,1	77,6 ± 2,5	74,0 ± 4,4	66,5 ± 2,0
25-30mg (n=40)								
Mittelwert±SEM	77,3 ± 3,7	56,9 ± 6,8	74,1 ± 4,6	54,7 ± 3,8	48,9 ± 3,8	75,8 ± 4,3	67,5 ± 6,8	63,9 ± 3,4
>30mg (n=15)								
Mittelwert±SEM	72,0 ± 5,9	43,3 ± 11,3	75,8 ± 7,1	41,7 ± 5,3	47,3 ± 5,4	70,2 ± 5,9	64,5 ± 12,4	66,9 ± 5,5

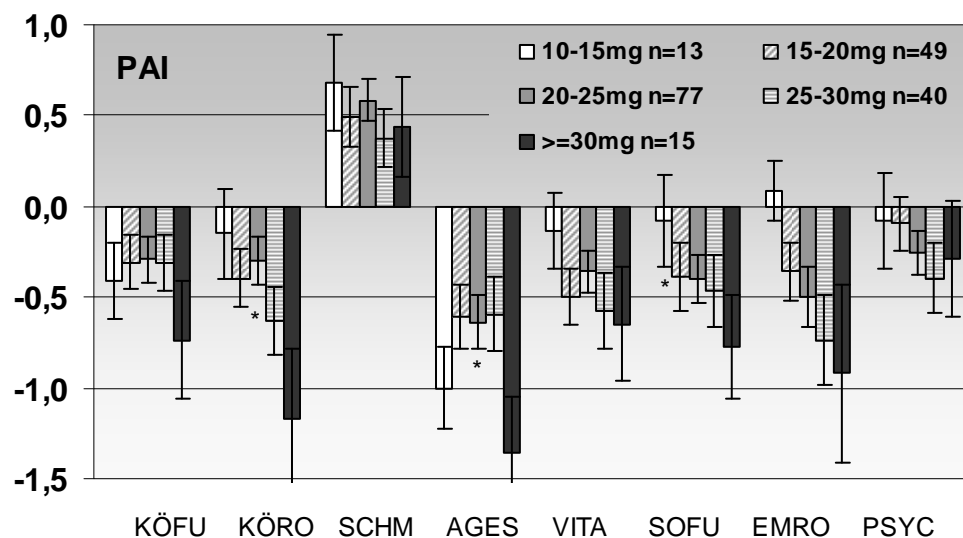


Abb. A 17: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen primär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen unterschiedlichen HC-Tagesdosierungen; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$ versus „>30mg“

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; PAI: primäre adrenale Insuffizienz, SEM: Standardfehler)

12.3.1.3 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für SAI-Patienten

Tab. A 22: SF-36-Dimensionen von SAI Patienten mit unterschiedlicher HC-Dosishöhe/Tag; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$ versus „>30mg“

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; PAI: primäre adrenale Insuffizienz, SEM: Standardfehler)

SAI SF-Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
10-15mg (n=22)								
Mittelwert±SEM	71,7 ± 6,0	71,3 ± 8,2	77,9 ± 5,3	57,6 ± 5,3 *	54,5 ± 3,8 *	79,6 ± 4,4	63,4 ± 9,6	68,2 ± 3,8
15-20mg (n=61)								
Mittelwert±SEM	69,7 ± 3,5	56,4 ± 5,5	65,8 ± 4,0	47,9 ± 2,7 *	48,5 ± 2,7 *	74,5 ± 3,6	68,9 ± 5,7	66,2 ± 2,5
20-25mg (n=36)								
Mittelwert±SEM	74,1 ± 3,1	65,3 ± 6,6	70,9 ± 4,3	52,4 ± 3,5 *	46,8 ± 3,0 *	73,4 ± 4,0	74,1 ± 6,7	65,7 ± 2,8
25-30mg (n=13)								
Mittelwert±SEM	66,9 ± 6,3	59,6 ± 11,5	67,1 ± 7,0	50,0 ± 5,8	47,8 ± 6,5	80,8 ± 7,1	74,4 ± 12,0	75,5 ± 3,5
>30mg (n=8)								
Mittelwert±SEM	68,8 ± 8,0	40,6 ± 14,9	60,6 ± 8,6	34,3 ± 4,8	33,1 ± 4,0	59,6 ± 11,5	66,6 ± 16,7	65,0 ± 6,9

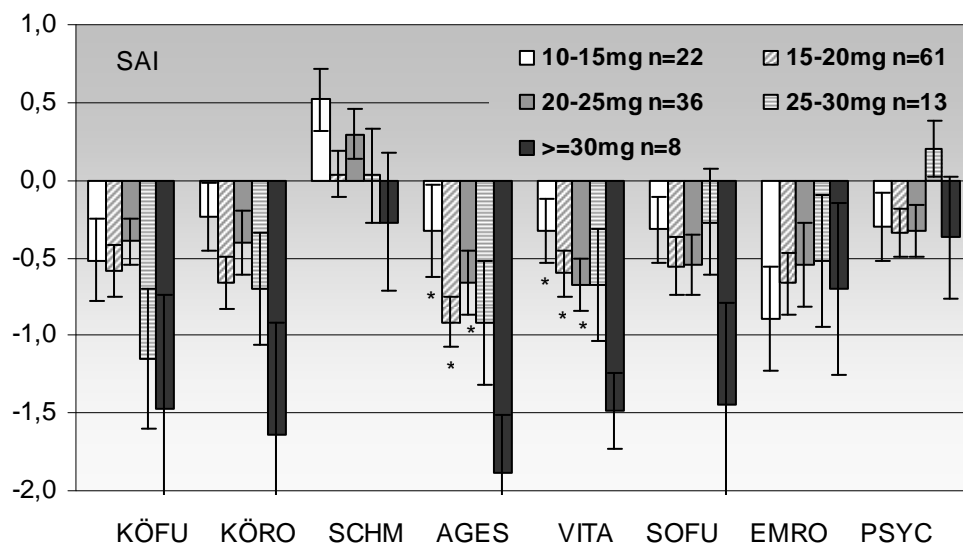


Abb. A 18: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen sekundär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen unterschiedlichen HC-Tagesdosierungen; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$ versus „>30mg“

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; PAI: primäre adrenale Insuffizienz, SEM: Standardfehler)

12.3.1.4 Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für PAI-Patienten

Tab. A 23: GBB-24 und HADS Ergebnisse von PAI Patienten mit unterschiedlicher HC-Dosishöhe/Tag; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
 * = p<0,05 versus „>30mg“

(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

PAI HADS Werte	Ängste	Depressionen	PAI GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
10-15mg (n=13)			10-15mg (n=13)					
Mittelwert±SEM	5,7 ± 0,7	4,3 ± 0,8	Mittelwert±SEM	8,5 ± 1,0	3,8 ± 0,6	8,9 ± 0,6	3,8 ± 1,0 *	25,0 ± 2,0
15-20mg (n=49)			15-20mg (n=49)					
Mittelwert±SEM	6,2 ± 0,6	4,2 ± 0,5	Mittelwert±SEM	8,9 ± 0,7	3,9 ± 0,6	8,7 ± 0,9	4,2 ± 0,7 *	25,5 ± 2,3
20-25mg (n=77)			20-25mg (n=77)					
Mittelwert±SEM	6,9 ± 0,4	4,2 ± 0,4	Mittelwert±SEM	9,8 ± 0,6	3,2 ± 0,3 *	8,0 ± 0,6	4,1 ± 0,4 *	24,8 ± 1,5 *
25-30mg (n=40)			25-30mg (n=40)					
Mittelwert±SEM	6,9 ± 0,7	5,3 ± 0,7	Mittelwert±SEM	10,4 ± 0,9	4,1 ± 0,6	9,2 ± 1,0	4,6 ± 0,7 *	28,3 ± 2,7
>30mg (n=15)			>30mg (n=15)					
mean±SEM	7,5 ± 0,9	5,1 ± 1,0	Mittelwert±SEM	11,9 ± 1,6	5,3 ± 0,7	9,3 ± 1,6	8,2 ± 1,4	34,7 ± 4,2

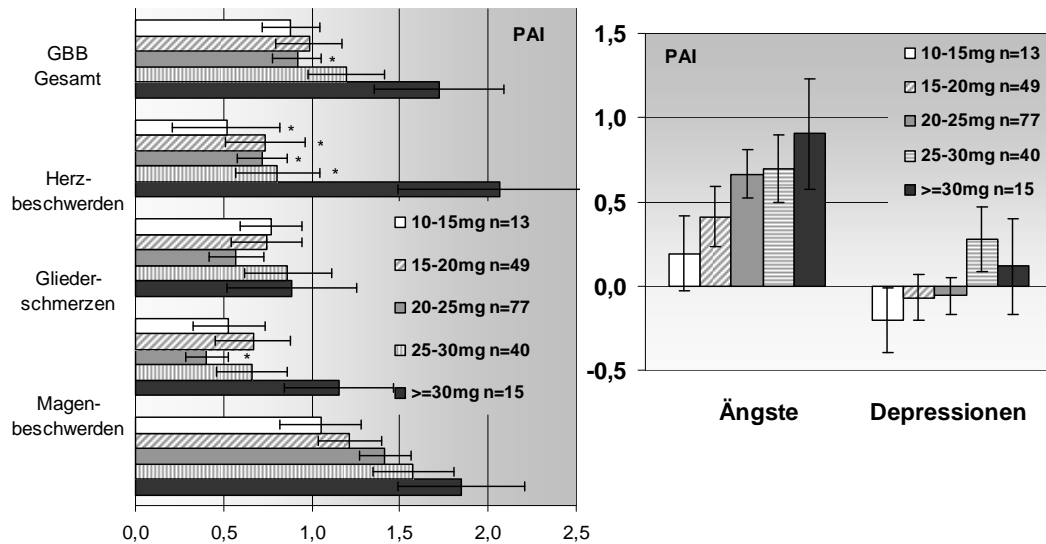


Abb. A 19: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse; HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten primär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen unterschiedlichen HC-Tagesdosierungen; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
 * = p<0,05 versus „>30mg“

(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

12.3.1.5 Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für SAI-Patienten

Tab. A 24: GBB-24 und HADS Ergebnisse von SAI Patienten mit unterschiedlicher HC-Dosishöhe/Tag; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
 * = p<0,05 versus „>30mg“

(SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

SAI HADS Werte	Ängste	Depressionen	SAI GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
10-15mg (n=22)	10-15mg (n=22)							
Mittelwert±SEM	5,6 ± 0,6	5,2 ± 0,7	Mittelwert±SEM	8,4 ± 0,9 *	3,7 ± 0,7	8,1 ± 1,0	3,6 ± 0,6 *	23,9 ± 2,6 *
15-20mg (n=61)	15-20mg (n=61)							
Mittelwert±SEM	6,1 ± 0,5	6,0 ± 0,5	Mittelwert±SEM	10,1 ± 0,7	4,3 ± 0,5	9,2 ± 0,8	4,5 ± 0,6	27,9 ± 2,1
20-25mg (n=36)	20-25mg (n=36)							
Mittelwert±SEM	7,3 ± 0,8	6,4 ± 0,8	Mittelwert±SEM	9,9 ± 0,9	4,5 ± 0,7	9,1 ± 0,9	4,6 ± 0,7	27,8 ± 2,5
25-30mg (n=13)	25-30mg (n=13)							
Mittelwert±SEM	5,5 ± 0,9	5,7 ± 0,7	Mittelwert±SEM	8,9 ± 3,8	3,8 ± 1,4	6,2 ± 1,1 *	3,0 ± 0,9 *	22,0 ± 4,2
>30mg (n=8)	>30mg (n=8)							
Mittelwert±SEM	5,6 ± 1,0	5,9 ± 1,3	Mittelwert±SEM	12,9 ± 1,5	5,3 ± 1,0	10,6 ± 1,1	6,1 ± 0,9	34,9 ± 3,8

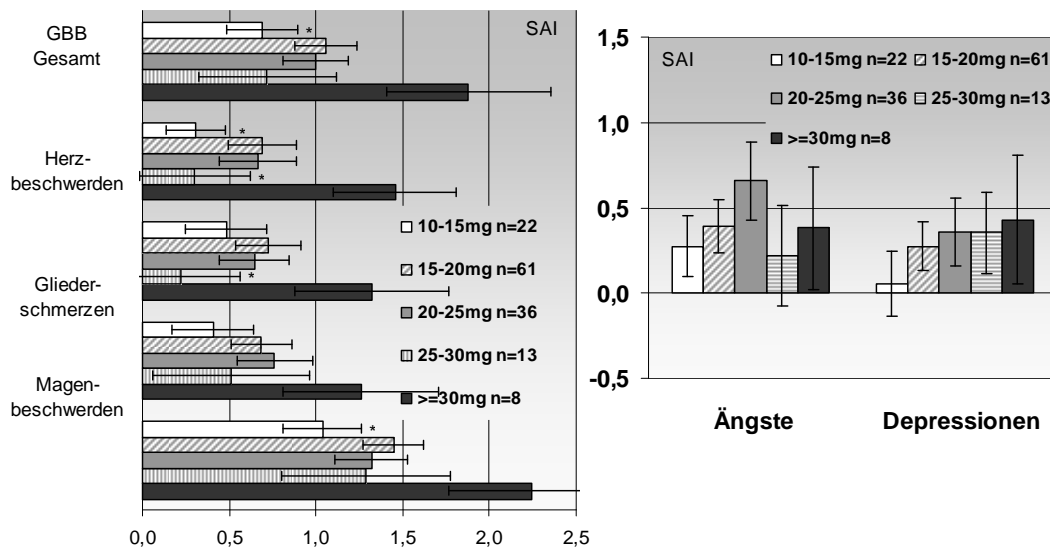


Abb. A 20: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte der (GBB-24: x-Achse; HADS: y-Achse) GBB-24 und HADS-Daten sekundär NNR-insuffizienter Patienten im Vergleich zwischen unterschiedlichen HC-Tagesdosierungen; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
 * = p<0,05 versus „>30mg“

(SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

12.3.2 Vergleich zwischen HC-Dosenanzahl pro Tag

12.3.2.1 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für PAI-Patienten

Tab. A 25: SF-36-Dimensionen von PAI Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an HC-Dosen/Tag bei gleicher HC Gesamtdosis; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$ versus „3E“

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; PAI: primäre adrenale Insuffizienz, SEM: Standardfehler)

PAI SF-Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
2E 15-20mg (n=36)								
Mittelwert±SEM	77,9 ± 4,2	65,3 ± 6,7	74,3 ± 5,9	57,1 ± 3,6	50,1 ± 3,3	78,2 ± 4,5	76,9 ± 6,1	70,0 ± 3,1
3E 15-20mg (n=9)								
Mittelwert±SEM	81,1 ± 6,0	69,4 ± 10,0	87,6 ± 6,5	48,3 ± 5,5	46,1 ± 6,1	69,7 ± 9,5	81,4 ± 9,8	66,7 ± 4,5
2E 20-25mg (n=49)								
Mittelwert±SEM	84,5 ± 2,9 *	75,0 ± 5,0	82,3 ± 3,6	53,5 ± 3,2	52,3 ± 2,7	77,2 ± 3,5	74,1 ± 5,8	66,8 ± 2,6
3E 20-25mg (n=27)								
Mittelwert±SEM	68,5 ± 4,6	60,2 ± 8,8	72,3 ± 5,3	56,0 ± 4,3	52,0 ± 3,4	78,5 ± 3,5	72,9 ± 6,9	66,0 ± 3,4
2E 25-30mg (n=18)								
Mittelwert±SEM	82,8 ± 4,4	59,7 ± 9,8	77,1 ± 6,7	61,9 ± 4,9	55,0 ± 5,6	78,6 ± 5,5	74,1 ± 9,6	65,8 ± 5,0
3E 25-30mg (n=21)								
Mittelwert±SEM	72,6 ± 5,8	56,0 ± 9,9	72,0 ± 6,7	50,3 ± 5,3	45,2 ± 5,1	75,1 ± 6,5	65,0 ± 9,6	63,8 ± 4,8

12.3.2.2 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für SAI-Patienten

Tab. A 26: SF-36-Dimensionen von SAI Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an HC-Dosen/Tag bei gleicher HC Gesamtdosis; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand

* = $p < 0,05$ versus „3E“

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz, SEM: Standardfehler)

SAI SF-Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
2E 15-20mg (n=45)								
Mittelwert±SEM	69,1 ± 3,9	59,1 ± 6,6	64,1 ± 4,7	48,6 ± 3,1	50,3 ± 3,3	78,8 ± 4,1 *	69,0 ± 6,7	66,9 ± 3,0
3E 15-20mg (n=12)								
Mittelwert±SEM	77,1 ± 7,9	52,3 ± 11,9	78,2 ± 8,1	48,9 ± 6,8	42,9 ± 4,4	64,7 ± 6,7	75,0 ± 11,7	64,7 ± 4,5
2E 20-25mg (n=17)								
Mittelwert±SEM	72,3 ± 4,2	70,6 ± 9,9	68,1 ± 6,4	55,7 ± 4,7	51,4 ± 4,2	78,9 ± 5,3	74,6 ± 9,3	65,0 ± 4,0
3E 20-25mg (n=15)								
Mittelwert±SEM	75,3 ± 5,4	60,0 ± 9,7	69,9 ± 6,8	48,1 ± 6,2	42,0 ± 4,9	68,5 ± 6,9	73,3 ± 10,9	65,3 ± 4,9
2E 25-30mg (n=7)								
Mittelwert±SEM	64,3 ± 8,2	64,3 ± 18,0	68,1 ± 9,6	51,9 ± 6,4	45,3 ± 10,1	82,1 ± 10,5	66,7 ± 17,8	78,4 ± 3,5
3E 25-30mg (n=4)								
Mittelwert±SEM	62,5 ± 14,9	43,8 ± 21,3	58,3 ± 14,1	45,0 ± 12,3	41,3 ± 5,5	75,3 ± 15,2	75,0 ± 25,0	63,0 ± 4,4

12.3.2.3 Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für PAI-Patienten

Tab. A 27: GBB-24 und HADS-Daten von PAI Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an HC-Dosen/Tag bei gleicher HC Gesamtdosis; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

PAI HADS Werte	Ängste	Depress- ionen	PAI 24 Skalen	GBB- 24 Skalen	Erschöp- fung	Magenbe - schwerden	Glieder- schmerzen	Herzbe- schwerden	GBB Gesamt
2E 15-20mg (n=36)			2E 15-20mg (n=36)						
Mittelwert±SEM	5,6 ± 0,6	3,9 ± 0,5	Mittelwert±SEM	8,7 ± 0,8	3,5 ± 0,6	8,6 ± 1,1	4,3 ± 0,8	24,7 ± 2,6	
3E 15-20mg (n=9)			3E 15-20mg (n=9)						
Mittelwert±SEM	7,9 ± 1,8	5,0 ± 1,2	Mittelwert±SEM	9,2 ± 1,8	5,1 ± 1,0	8,7 ± 1,7	3,7 ± 0,8	26,7 ± 4,8	
2E 20-25mg (n=49)			2E 20-25mg (n=49)						
Mittelwert±SEM	6,5 ± 0,6	3,9 ± 0,4	Mittelwert±SEM	9,7 ± 0,7	3,3 ± 0,4	7,4 ± 0,7	3,7 ± 0,5	24,1 ± 1,9	
3E 20-25mg (n=27)			3E 20-25mg (n=27)						
Mittelwert±SEM	7,5 ± 0,6	4,8 ± 0,6	Mittelwert±SEM	10,0 ± 1,0	3,1 ± 0,6	9,4 ± 0,9	4,8 ± 0,7	26,5 ± 2,5	
2E 25-30mg (n=18)			2E 25-30mg (n=18)						
Mittelwert±SEM	6,6 ± 1,0	4,2 ± 1,0	Mittelwert±SEM	10,7 ± 1,2	4,6 ± 1,1	9,2 ± 1,3	4,9 ± 1,1	29,3 ± 3,6	
3E 25-30mg (n=21)			3E 25-30mg (n=21)						
Mittelwert±SEM	6,8 ± 0,9	5,7 ± 1,0	Mittelwert±SEM	9,7 ± 1,4	3,6 ± 1,5	8,6 ± 1,5	4,1 ± 1,0	25,9 ± 3,9	

12.3.2.4 Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für SAI-Patienten

Tab. A 28: GBB-24 und HADS-Daten von PAI Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an HC-Dosen/Tag bei gleicher HC Gesamtdosis; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
(SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); SEM: Standardfehler)

SAI HADS Werte	Ängste	Depress- ionen	SAI 24 Skalen	GBB- 24	Erschöp- fung	Magenbe- schwerden	Glieder- schmerzen	Herzbe- schwerden	GBB Gesamt
2E 15-20mg (n=45)			2E 15-20mg (n=45)						
Mittelwert±SEM	5,7 ± 0,6	5,9 ± 0,7	Mittelwert±SEM	9,5 ± 0,8	4,1 ± 0,6	9,6 ± 0,9	4,4 ± 0,7	27,4 ± 2,7	
3E 15-20mg (n=12)			3E 15-20mg (n=12)						
Mittelwert±SEM	6,7 ± 1,0	6,0 ± 0,6	Mittelwert±SEM	10,3 ± 1,4	5,3 ± 1,0	6,0 ± 1,2	4,2 ± 1,1	25,8 ± 3,0	
2E 20-25mg (n=17)			2E 20-25mg (n=17)						
Mittelwert±SEM	6,6 ± 0,8	6,7 ± 1,3	Mittelwert±SEM	8,1 ± 1,2	4,6 ± 1,0	8,4 ± 1,4	4,5 ± 0,9	25,2 ± 3,5	
3E 20-25mg (n=15)			3E 20-25mg (n=15)						
Mittelwert±SEM	7,9 ± 1,6	5,9 ± 1,0	Mittelwert±SEM	11,9 ± 1,4	4,0 ± 1,0	9,7 ± 1,5	5,1 ± 1,4	30,7 ± 4,4	
2E 25-30mg (n=7)			2E 25-30mg (n=7)						
Mittelwert±SEM	5,3 ± 1,3	6,0 ± 1,0	Mittelwert±SEM	8,6 ± 2,0	3,7 ± 1,8	7,3 ± 1,4	3,4 ± 1,4	23,0 ± 5,0	
3E 25-30mg (n=4)			3E 25-30mg (n=4)						
Mittelwert±SEM	7,0 ± 1,3	6,8 ± 0,8	Mittelwert±SEM	11,3 ± 3,8	5,3 ± 3,6	7,0 ± 2,0	3,5 ± 1,9	27,0 ± 10,0	

12.4 Einfluss von DHEA auf die Lebensqualität von Frauen mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz

12.4.1 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für PAI-Patienten

Tab. A 29: SF-36-Dimensionen von primär NNR-insuffizienten Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; PAI: primäre adrenale Insuffizienz, DHEA: Dehydroepiandrosteron; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
PAI Frauen + DHEA (n=56)								
Mittelwert±SEM	72,9±3,2	55,5±5,6	69,1±4,3	48,1±3,2	43,0±2,5	67,0±3,4	72,0±5,1	60,2±2,6
Median (25/75)	78(60/95)	50(6/100)	74(41/100)	47(31/62)	43(30/55)	50(63/88)	100(33/100)	62(48/76)
PAI Frauen ohne DHEA (n=95)								
Mittelwert±SEM	78,5±2,3	67,0±4,1	78,4±2,8	55,5±2,1	52,7±2,0	80,3±2,4	74,1±3,9	68,2±1,8
Median (25/75)	85(70/95)	75(25/100)	100(62/100)	60(42/72)	55(40/70)	88(63/100)	100(67/100)	72(56/84)
p (DHEA vs ohne DHEA)	0,345	0,330	0,304	0,078	0,002	0,002	0,860	0,018

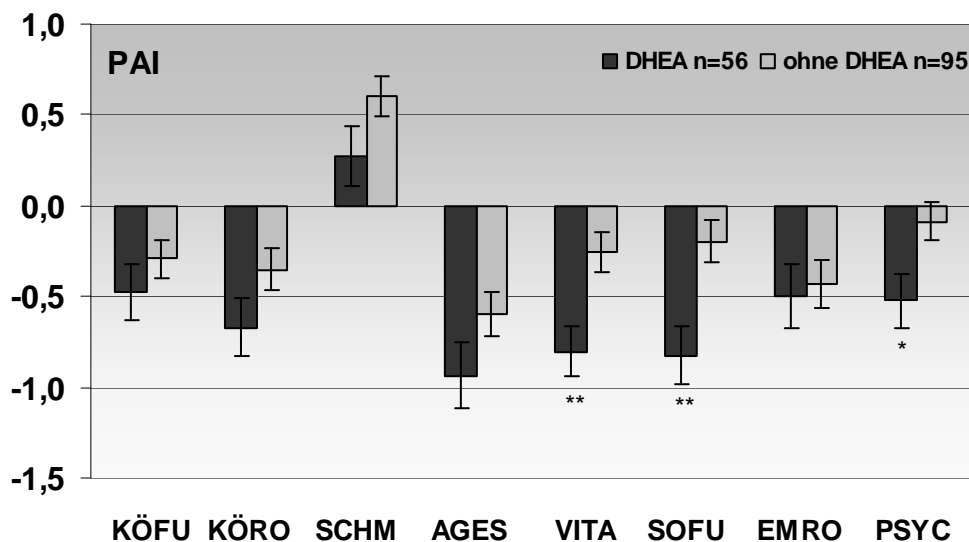


Abb. A 21: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen primär NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
* = p<0,05, ** = p<0,005

(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; PAI: primäre adrenale Insuffizienz, DHEA: Dehydroepiandrosteron; SEM: Standardfehler)

12.4.2 Ergebnisse des SF-36 Fragebogens für SAI-Patienten

Tab. A 30: SF-36-Dimensionen von sekundär NNR-insuffizienten Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; niedrigere Werte = schlechterer Gesundheitszustand
(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz, DHEA: Dehydroepiandrosteron; SEM: Standardfehler)

SF-36 Dimensionen	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
SAI Frauen + DHEA (n=26)								
Mittelwert±SEM	75,8±4,5	60,0±7,5	71,0±5,7	45,1±4,1	46,5±3,4	73,2±5,5	71,8±8,4	63,4±3,8
Median (25/75)	85(66/95)	75(25/100)	73(51/100)	40(29/62)	48(35/56)	75(60/100)	100(25/100)	66(50/80)
SAI Frauen ohne DHEA (n=64)								
Mittelwert±SEM	65,8±3,1	56,3±5,3	65,3±3,5	49,6±2,6	45,3±2,5	71,8±3,3	68,3±5,5	65,7±2,2
Median (25/75)	50(25/85)	0(0/100)	41(12/100)	47(15/57)	40(25/45)	25(50/88)	100(0/100)	48(44/72)
p (DHEA vs ohne DHEA)	0,708	0,446	0,492	0,098	0,665	0,660	0,657	0,760

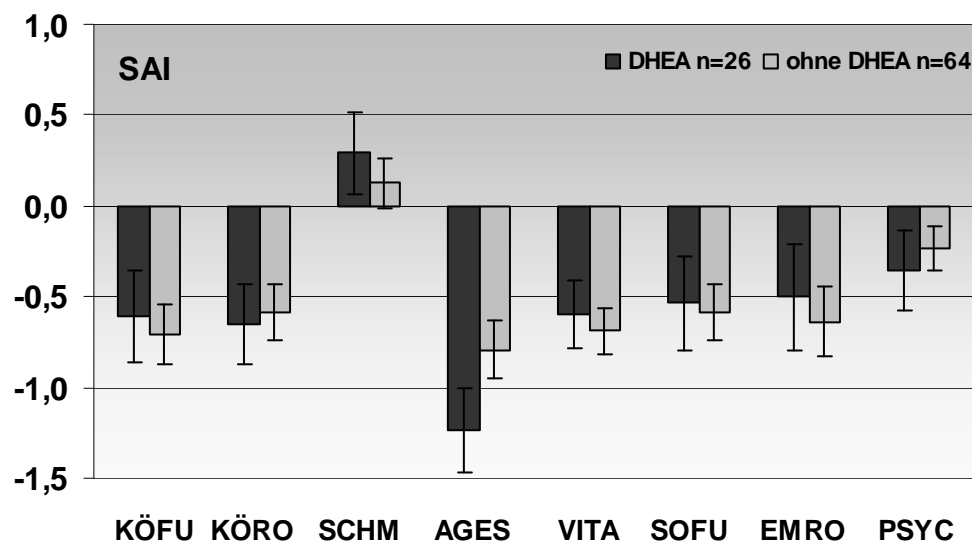


Abb. A 22: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (y-Achse) der SF-36-Dimensionen sekundär NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; Null-Linie = Normalbevölkerung; niedriger Werte = schlechterer Gesundheitszustand
(KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCHM: körperliche Schmerzen; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz, DHEA: Dehydroepiandrosteron; SEM: Standardfehler)

12.4.3 Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für PAI-Patienten

Tab. A 31: GBB-24 und HADS-Daten von primär NNR-insuffizienten Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (PAI: primäre adrenale Insuffizienz; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); DHEA: Dehydroepiandrosteron; SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
PAI Frauen + DHEA (n=56)			PAI Frauen + DHEA (n=56)					
Mittelwert±SEM	7,7±0,5	5,8±0,5	Mittelwert±SEM	11,7±0,7	4,8±0,6	10,3±0,9	5,6±0,6	32,1±2,2
Median (25/75)	7(5/10)	5(3/9)	Median (25/75)	12(9/15)	4(1/7)	10(5/16)	4(2/9)	30(19/46)
PAI Frauen ohne DHEA (n=95)			PAI Frauen ohne DHEA (n=95)					
Mittelwert±SEM	6,5±0,4	3,8±0,3	Mittelwert±SEM	9,3±0,5	3,8±0,3	7,9±0,5	3,8±0,4	24,6±1,3
Median (25/75)	6(4/9)	3(1/6)	Median (25/75)	9(6/13)	3(1/6)	8(4/12)	3(1/6)	25(14/33)
p (DHEA vs ohne DHEA)	0,108	0,002	p (DHEA vs ohne DHEA)	0,007	0,206	0,113	0,062	0,021

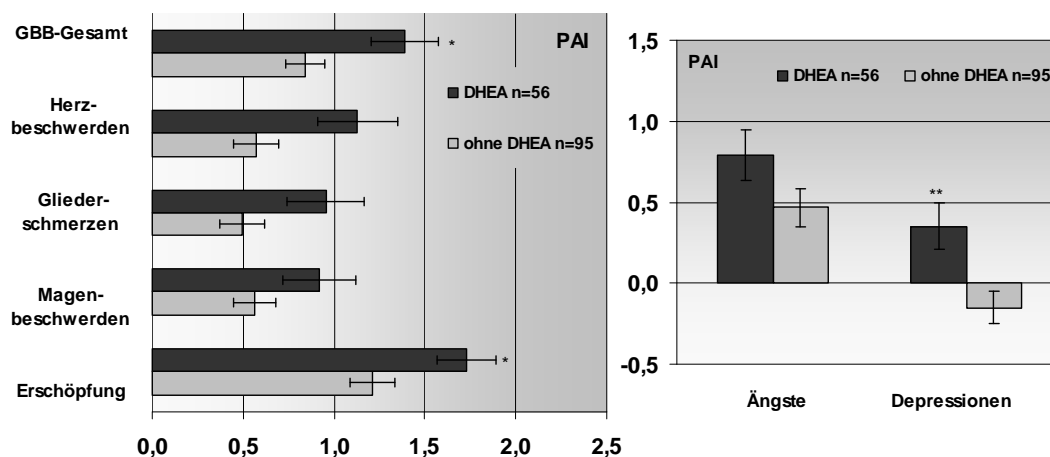


Abb. A 23: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse; HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten primär NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand * = p < 0,05, ** = p < 0,005

(PAI: primäre adrenale Insuffizienz; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); DHEA: Dehydroepiandrosteron; SEM: Standardfehler)

12.4.4 Ergebnisse des GBB-24 und HADS Fragebogens für SAI

Tab. A 32: GBB-24 und HADS-Daten von primär NNR-insuffizienten Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); DHEA: Dehydroepiandrosteron; SEM: Standardfehler)

HADS Werte	Ängste	Depressionen	GBB-24 Skalen	Erschöpfung	Magenbeschwerden	Gliederschmerzen	Herzbeschwerden	GBB Gesamt
SAI Frauen + DHEA (n=26)			SAI Frauen + DHEA (n=26)					
Mittelwert±SEM	7,0±0,7	6,6±0,8	Mittelwert±SEM	10,4±1,1	3,6±0,6	7,9±1,0	3,9±0,7	25,4±2,8
Median (25/75)	8(4/9)	6(5/7)	Median (25/75)	11(6/15)	2(1/6)	8(3/12)	3(1/6)	24(15/36)
SAI Frauen ohne DHEA (n=64)			SAI Frauen ohne DHEA (n=64)					
Mittelwert±SEM	6,8±0,5	5,9±0,5	Mittelwert±SEM	10,6±0,6	4,9±0,5	10,3±0,6	5,2±0,5	31,0±1,8
Median (25/75)	6(4/10)	5(2/9)	Median (25/75)	10(7/14)	4(2/8)	10(7/13)	4(1/8)	30(21/39)
p (DHEA vs ohne DHEA)	0,395	0,150	p (DHEA vs ohne DHEA)	0,694	0,357	0,205	0,571	0,363

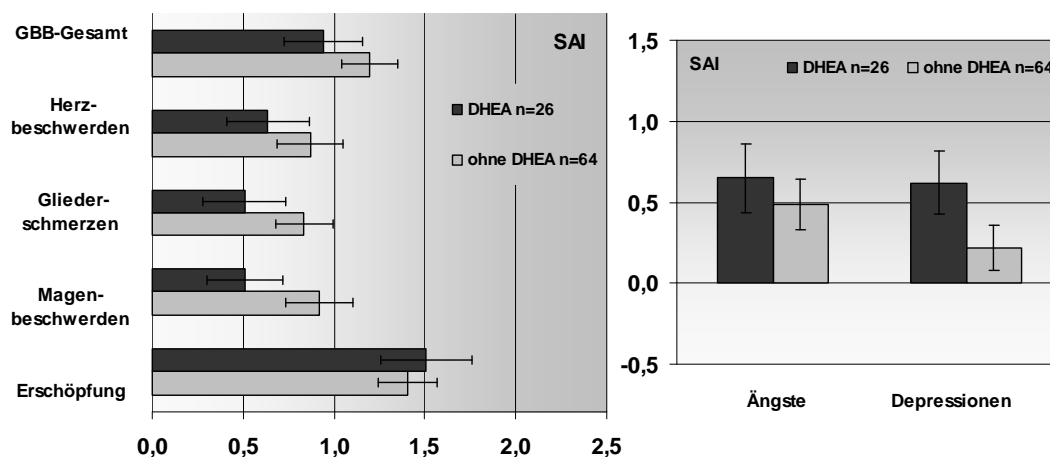


Abb. A 24: Alters- und geschlechtsspezifische z-Werte (GBB-24: x-Achse; HADS: y-Achse) der GBB-24 und HADS-Daten sekundär NNR-insuffizienter Frauen im Vergleich zwischen zusätzlicher DHEA- und ohne DHEA-Therapie; Null-Linie = Normalbevölkerung; höhere Werte = schlechterer Gesundheitszustand (SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz; GBB Gesamt: kumulierter Wert des Giessener Beschwerde-Bogens (Beschwerdedruck); DHEA: Dehydroepiandrosteron; SEM: Standardfehler)

12.5 Patientenanschreiben

CHARITÉ · D-10098 BERLIN

Bereich Klinische Endokrinologie
(Prof. Dr. Christian J. Strasburger)
Medizinische Klinik m.S.
Gastro-, Hepatologie und
Endokrinologie
(Direktor: Prof. Dr. H. Lochs)

Sekr.: Gabriele Schillinger
Telefon (030) 450 514152
Telefax (030) 450 514952
Email: christian.strasburger@charite.de

Berlin, Oktober 2006

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie um Ihre Mithilfe bitten.

Die endokrinologischen Abteilungen der Medizinischen Universitätskliniken Würzburg und Berlin (Charité Campus Mitte) führen die Studie „Erhebung zur Nebennierenrindeninsuffizienz in Deutschland“ durch und würde Sie gerne kurz über das Vorhaben sowie die Zielsetzung der Studie informieren und Sie zur aktiven Teilnahme einladen.

Mit dieser Studie soll eine Erhebung unter Patienten mit primärer und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz in Deutschland durchgeführt werden.

Obwohl etwa 20000-33000 Personen in Deutschland unter dieser Erkrankung leiden, wird die Krankheit oft verkannt und bedeutet für die Betroffenen häufig einen langen Leidensweg von Arzt zu Arzt bis schließlich die richtige Diagnose gestellt wird.

Weiterhin treten ca. 1000 Fälle einer lebensbedrohlichen Addison-Krise pro Jahr in Deutschland auf.

Es sollen durch diese Studie aktuelle Daten zur Nebennierenrindeninsuffizienz in Deutschland gewonnen werden und insbesondere auf die Häufigkeit und Ursachen von Nebennierenkrisen, die Lebensqualität, die Qualität der Hormonersatztherapie und die Häufigkeit der DHEA-Einnahme eingegangen werden, um Rückschlüsse auf die Güte der Behandlung und Auswirkungen der unterschiedlichen Behandlungsstrategien zu ziehen und Ansatzpunkte für Verbesserungsmöglichkeiten in der Therapie und in der Vermeidung akuter Addison-Krisen zu finden.

Hierzu erhalten Sie, wenn Sie zur Studienteilnahme bereit sind, einen Bogen mit spezifisch auf Ihre Nebennierenerkrankung abzielenden Fragen sowie drei allgemein etablierte psychologische Testbögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugesandt.

Die zurückgesandten Bögen werden in den endokrinologischen Abteilungen der Universitäten Berlin und Würzburg ausgewertet. Es ist für Sie bei Teilnahme an dieser Studie nicht notwendig, persönlich zwecks Untersuchungen vorstellig zu werden. Die Bögen können zuhause ausgefüllt und dann an uns zurückgesandt werden.

Wenn Sie zur Teilnahme an der Studie prinzipiell bereit sind, bitten wir Sie, den beiliegenden Umschlag mit den Fragebögen zu öffnen, die Bögen zu bearbeiten und anschließend in dem beigefügten frankierten Rückumschlag an uns zurückzusenden. Andernfalls möchten wir Sie bitten, den Umschlag mit den Bögen an uns zurückzusenden oder zu entsorgen.

Durch die Teilnahme als Proband können Sie aktiv einen wertvollen Beitrag leisten das Bewusstsein des medizinischen Personals und der Umwelt für diese seltene, oft leidvolle Krankheit zu erhöhen und eine Verbesserung im Umgang und in der Therapie der Nebennierenrindeninsuffizienz zu erreichen, um zukünftigen Generationen von Betroffenen, sowie natürlich Ihnen selbst, weitere tragische Erfahrungen zu ersparen und die Lebensqualität nachhaltig zu verbessern.

Aus diesem Grund möchten wir Sie nochmals um Ihre Teilnahme an dieser Studie bitten und hoffen, das Sie sich dazu entschließen können, als Proband aktiv zum Gelingen der Erhebung mitzuwirken.

Falls Sie weitere die Studie betreffende Fragen haben, können Sie sich gerne unter der Telefonnummer 030-450-514152 oder 0931-201-36508 mit uns in Verbindung setzen.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. M. Ventz

PD Dr. M. Quinkler

Prof. Dr. B. Allolio

Universitätsmedizin Berlin
Charité Campus Mitte
Klinische Endokrinologie
Leiter: Prof. Dr. C.J. Strasburger
Schumannstr. 20/21
D-10117 Berlin
Fax: 030-450-514952
Tel: 030-450-514152

Medizinische Universitätsklinik Würzburg
Schwerpunkt
Endokrinologie, Diabetologie
und Rheumatologie
Leiter: Prof. Dr. B. Allolio
Josef-Schneider-Str.2
D-97080 Würzburg
Fax: 0931-201-36283
Tel: 0931-201-36788

Einverständniserklärung

Nach ausführlicher Aufklärung und Kenntnisnahme der Patienteninformation sind mir alle dazu entstehenden Fragen geklärt worden.

Ich erkläre mich zu Teilnahme an der Studie:

„ Erhebung zur Nebennierenrindeninsuffizienz in Deutschland „

sowie der damit verbundenen Speicherung und Weiterverarbeitung meiner Daten zu wissenschaftlichen Zwecken bereit.

Ich stimme einer vertraulichen Sammlung der Daten nach Datenschutzbestimmungen zu.

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. Personenbezogene Daten werden vertraulich behandelt und gelangen nicht in die Öffentlichkeit.

Ich erkläre mich bereit, dass ggf. Daten (wie z.B. Arztbriefe, Laborbefunde) über meine NNR-Erkrankung von meinem betreuenden Arzt eingeholt werden dürfen.

Ich wurde darauf aufmerksam gemacht, dass diese Einwilligung freiwillig ist und jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann.

Name, Vorname und Geburtsdatum

Ort, Datum

Berlin, Oktober 2006

Ort, Datum

Unterschrift

Unterschrift des Arztes

Name und Adresse des behandelnden Arztes:

Priv.-Doz. Dr. med. Marcus Quinkler
Bereich Klinische Endokrinologie
Campus Mitte, Charité - Universitätsmedizin Berlin
Schumannstr. 20/21, 10117 Berlin

Probandeninformation

Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer,

Wir freuen uns, dass Sie sich bereiterklärt haben, an der Studie „**Erhebung zur Nebennierenrindeninsuffizienz in Deutschland**“ der Endokrinologischen Abteilungen der Universität Würzburg und der Charité Campus Mitte mitzuwirken.

Die Teilnahme an der Studie ist selbstverständlich freiwillig. Jeder Teilnehmer kann jederzeit sein Einverständnis zur Teilnahme widerrufen, ohne dass ihm dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.

a. Zweck der Untersuchung

Die Nebennierenrindeninsuffizienz ist eine relativ seltene Krankheit. In Deutschland leiden etwa 20000-33000 Personen daran. Trotz der Vielzahl an Beschwerden ist aufgrund der unspezifischen Symptome der Zeitraum zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung häufig noch lang und bedeutet für die Betroffenen einen langen Leidensweg.

Obwohl mit der Substitution von Glukokortikoiden eine wirksame Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht, gibt es relativ wenige Daten, die einen ausreichenden Hinweis bezüglich Verträglichkeit und Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Substitutionstherapie ermöglichen. Ziel dieser Studie ist es nun, unter anderem, ein allgemeines Bild über die Güte der Substitution, Dosishöhen, Verträglichkeit und die genauen Beschwerden der Patienten zu erlangen, um eine Therapieoptimierung für Menschen, die an einer Nebennierenrindeninsuffizienz leiden, zu erreichen.

Des Weiteren soll die bisher mangelhafte Datenlage bezüglich der Lebensqualität und Befindlichkeit sowie der Einschränkungen, welche

die Betroffenen durch die Erkrankung in ihrem bisherigen Lebensumfeld verspüren erweitert werden. Ebenso ist ein weiteres Ziel der Studie die Erfassung der Häufigkeit von Addison-Krisen sowie deren Auslöser.

Dadurch verspricht man sich Verbesserungsmöglichkeiten im Umgang mit Betroffenen und deren Therapie.

a. Ablauf / Vertraulichkeit

Der diesem Schreiben beigelegte Fragebogen wird, nachdem Sie ihn ausgefüllt und in dem beigelegtem frankiertem Rückumschlag an die Abteilung für Klinische Endokrinologie der Charité Campus Mitte zurückgesendet haben, anhand der o. g. wissenschaftlichen Fragestellungen ausgewertet.

Die im Zusammenhang mit der Erfassung und Auswertung erhobenen Daten werden nur von wissenschaftlichen Mitarbeitern eingesehen, die ausnahmslos der Schweigepflicht unterliegen.

Personenbezogene Informationen werden absolut vertraulich behandelt, gelangen nicht in die Öffentlichkeit und unterliegen den allgemeinen Bestimmungen des Datenschutzes. Die weitere Bearbeitung der Daten erfolgt anonymisiert.

In diese Studie eingeschlossen werden Patienten, die an einer primären oder sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz leiden.

Da es uns im Rahmen dieser Studie nicht möglich ist eine nochmalige Diagnosestellung mittels Laboruntersuchungen (wie z.B. ACTH-Kurztest) durchzuführen, möchten wir Sie um die Zustimmung bitten, bei Ihrem behandelnden Arzt die zur Diagnosesicherung notwendigen Arztbriefe von ihm anfordern und einsehen zu dürfen

Für Sie besteht durch die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie keinerlei Risiko.

12.6 Anschreiben an die Ethikkommission

CHARITÉ · D-10098 BERLIN

Charité Universitätsmedizin Berlin
Ethikkommission
GESCHÄFTSSTELLE
Schumannstr. 20/21
10117 Berlin

Bereich Klinische Endokrinologie
(Prof. Dr. Christian J. Strasburger)
Medizinische Klinik m.S.
Gastro-, Hepatologie und
Endokrinologie
(Direktor: Prof. Dr. H. Lochs)

Sekr.: Gabriele Schillinger
Telefon (030) 450 5141 52
Telefax (030) 450 514952
Email: christian.strasburger@charite.de

Berlin, 13.03.2006

Sehr geehrte Damen und Herren,

Hiermit beantragen wir ein Ethikvotum für die Studie

„Erhebung zur Nebennierenrindeninsuffizienz in Deutschland“,

der am 19.09.2004 bereits ohne Einschränkungen ein positives Ethikvotum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg erteilt wurde.

Patienten mit primärer und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz, die sich in stationärer oder unserer ambulanten Betreuung befinden, werden auf freiwilliger Basis gebeten einen Fragebogen bezüglich ihrer Erkrankung, ihrer Medikation und Krankheitsepisoden auszufüllen. Ergänzt wird die Befragung durch die Fragebögen SF-36, GBB (Gießener Beschwerdebogen) und HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. C. Strasburger Priv. Doz. Dr. M. Quinkler Priv. Doz. Dr. M. Ventz

Anlagen:

- 12-facher Antrag
- 12-faches Studienprotokoll
- 12-fache Kopie des positives Ethikvotum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg vom 19.09.2004 ohne Einschränkungen
- 12-faches Patienten-Anschreiben
- 12-fache Patienteninformation und Einwilligungserklärung
- 12-fache Befragungsbögen, SF-36, GBB, HADS-D

Studienleitung, Protokoll und Koordination:

Priv. Doz. Dr. M. Quinkler

und

Priv. Doz. Dr. M. Ventz

Abteilung für Klinische Endokrinologie

Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Charité Campus Mitte

Finanzierung:

Die Studie wird derzeit über Hausmittel (Anschubfinanzierung) finanziert.

12.7 Ethikantrag

ANTRAG ZUR BEURTEILUNG EINES BIOMEDIZINISCHEN FORSCHUNGSVORHABENS AM MENSCHEN durch die Ethik-Kommission der Charité Berlin

(Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen in der gestellten Reihenfolge. Kurze Antworten bitte direkt in das Antragsformular. Soweit bei einzelnen Fragen (z. B. bei II 1; II 6a; II 7; II 8) ausführliche Antworten erforderlich sind, bitte auf gesondertem Beiblatt, z. B.: „zu II 6a: ...“).

I.

1. Datum der Antragstellung:	März 2006
2. Bezeichnung des Vorhabens:	Erhebung zur Nebennierenrindeninsuffizienz in Deutschland
3. Hauptuntersucher/verantwortlicher Projektleiter:	PD Dr. M. Quinkler
3.a) Ort u. Zeitpunkt der Erteilung der Approbation als Arzt:	Berlin, 1999
3.b) Zeitpunkt der Erteilung der Berufsausübungsgenehmigung (gilt vor allem bei Ausländern):	1999
4. Sonstige Untersucher: 4.a) (s. 3.a) 4.b) (s. 3.b)	PD Dr. M. Ventz, Klinische Endokrinologie, Charité Campus Mitte
5. Institut, Klinik, Abteilung, wo das Vorhaben durchgeführt werden soll:	Klinische Endokrinologie, Charité Campus Mitte, Schumannstr. 20/21, 10117 Berlin
6. Direktor des/der Instituts, Klinik und Abteilung:	Prof. Dr. CJ Strasburger
7. Finanzierung durch:	Hausmittel

II. Beschreibung des Vorhabens:

1. Zweck des Vorhabens: Bedeutung für die Heilkunde:	Mit dieser Studie soll eine Erhebung unter Patienten mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz in Deutschland durchgeführt werden. Trotz eines Rückgangs der tuberkulös bedingten primären NNR-Insuffizienzen in den Industrieländern kam es zu einem vor allem autoimmunbedingten Anstieg der Prävalenz. Betrachtet man die Prävalenz der Nebenniereninsuffizienz, zusammen mit der wesentlich häufiger in Erscheinung tretenden sekundären NNR-Insuffizienz, so leiden etwa 20000-33000 Personen in Deutschland an dieser Erkrankung. Trotz einer adäquaten Substitution von Mineral- und Glucocorticoiden ist die Lebensqualität oft beeinträchtigt. Weiterhin treten ca. 1000 Fälle einer lebensbedrohlichen Addison-Krise pro Jahr in Deutschland auf. Es sollen zum einen aktuelle epidemiologische Daten gewonnen werden und insbesondere auf die Häufigkeit und Ursachen von Nebennierenkrisen, die Lebensqualität, die Qualität der Substitutionstherapie und die Häufigkeit der DHEA-Substitution eingegangen werden, um Rückschlüsse auf die Güte der Behandlung und Auswirkungen der unterschiedlichen Behandlungsstrategien zu ziehen und Ansatzpunkte für Verbesserungsmöglichkeiten in der Therapie und in der Prävention akuter Addison-Krisen zu finden.
2.a) geplanter Beginn des Vorhabens:	Mai 2006
2.b) voraussichtliche Dauer des Vorhabens:	8 Monate
2.c) Zahl der Versuchspersonen:	Je nach Bereitschaft zur Studienteilnahme ca. 100-300 Patienten
2.d) Alter der Versuchspersonen:	Keine Einschränkung
2.e) Auswahlkriterien für die Versuchspersonen:	Einschlusskriterien: Vorliegen einer primären oder einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz. Ausschlusskriterien: NNR-Insuffizienz infolge eines NNR-Karzinoms. Anderweitige chronisch steroidpflichtige Erkrankung (z. B. systemischer Lupus)

2.e) Auswahlkriterien für die Versuchspersonen:	Einschlusskriterien: Vorliegen einer primären oder einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz. Ausschlusskriterien: NNR-Insuffizienz infolge eines NNR-Karzinoms. Anderweitige chronisch steroidpflichtige Erkrankung (z. B. systemischer Lupus Erythematodes, Asthma), die eine dauerhafte Glucocorticoidtherapie oberhalb der Cushing-Schwelle (7,5 mg Prednisonäquivalent/Tag) erwarten lässt.
2.f) Haben Versuchspersonen sich schon für andere Versuchsvorhaben zur Verfügung gestellt?	Nein
2.g) Wenn ja, wieviele und wie oft jede? (ggf. nähere Angaben)	Entfällt
3.a) Handelt es sich um diagnostische Prüfung?	Nein
3.b) Handelt es sich um eine therapeutische Prüfung?	Nein
3.c) eine Verträglichkeitsprüfung?	Nein
3.d) einen ausschließlich wissenschaftlichen Versuch?	Ja

(bei gemischten Vorhaben ggf. nähere Angaben)

4.a) Handelt es sich um einen Versuch, auf den das Arzneimittelgesetz Anwendung findet?	Nein
4.b) oder auf den die Strahlenschutzverordnung und/oder die Röntgenverordnung Anwendung findet?	Nein
4.c) oder um einen sonstigen Versuch?	Ja
5. a) Wenn das Arzneimittelgesetz Anwendung findet (4.a):	
(1) Sind nach Ansicht des Antragstellers sämtliche Voraussetzungen der §§ 40 und 41 dieses Gesetzes erfüllt bzw. werden noch erfüllt?	Entfällt
(2) Insbesondere: Könnte es sich - was die Voraussetzungen der §§ 40 I1, 41 II1 - um einen Grenzfall handeln?	Entfällt
(3) Wenn ja, warum?	Entfällt
5.b) Wenn die Strahlenschutzverordnung und/oder die Röntgenverordnung Anwendung findet, gesondertes Antragsformular fordern.	
5. c) Wenn ein sonstiger Versuch Vorliegt:	
(1) Steht nach Ansicht des Antragstellers das Vorhaben mit der revidierten Deklaration von Helsinki in der Fassung vom September 1989 (Hongkong) in Einklang?	Ja
(2) Insbesondere: Könnte in bestimmter Hinsicht ein Grenzfall gegeben sein?	Nein
(3) Wenn ja, warum	Entfällt

<p>6.a) Art und Weise der Durchführung sowie wissenschaftlicher Standort des Vorhabens:</p>	<p>Patienten mit bekannter primärer oder sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz werden aus dem Patientengut der Universitätsklinik Charité Campus Mitte rekrutiert. Zur Studienteilnahme bereiten Patienten werden ein Bogen mit spezifisch auf ihre Nebennierenerkrankung abzielenden Fragen sowie drei allgemein etablierte psychologische Testbögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Gießener Beschwerdebogen (GBB) und SF36) zugesandt. Die zurückgesandten Bögen werden in der Abteilung für Klinische Endokrinologie der Charité Campus Mitte ausgewertet.</p> <p>Standort: Klinische Endokrinologie, Charité Campus Mitte, Berlin</p>
<p>6.b) Sind alle anderen für Menschen ungefährliche Erprobungsmöglichkeiten ausgeschöpft?</p>	<p>Die Untersuchung stellt für Patienten keinerlei Gefahr da</p>
<p>6.c) Ist insbesondere eine dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende pharmakologisch-toxikologische Prüfung durchgeführt worden?</p>	<p>Entfällt</p>
<p>6.d) Sind die Unterlagen über eine solche Prüfung bei der zuständigen Bundesoberbehörde hinterlegt worden?</p>	<p>Entfällt</p>
<p>6.e) Ist der Leiter der klinischen Prüfung durch einen für die pharmakologisch-toxikologische Prüfung verantwortliche Wissenschaftler über die Ergebnisse dieser Prüfung und die voraussichtlich mit der klinischen Prüfung vorhandenen Risiken informiert worden?</p>	<p>Entfällt</p>
<p>6.f) (1) Sind bereits oder werden z. Zt. gleichartige oder ähnliche Vorhaben durchgeführt?</p>	<p>Nein</p>

<p>6.f) (2) Wenn ja, welche? (ggf. nähere Angaben)</p>	<p>Entfällt</p>
<p>7. Voraussichtlicher Nutzen des Vorhabens:</p>	
<p>7.a) für die Heilkunde:</p>	<p>Durch die Erfassung von Daten bezüglich Verlauf der Erkrankung, Befindlichkeit der Betroffenen, Krisenhäufigkeit sowie deren möglichen Auslöser wird eine Verbesserung der Datenlage und dadurch die Möglichkeit einer Verbesserung der Betreuung nebennierenrindeninsuffizienter Patienten angestrebt.</p>
<p>7.b) für die Versuchspersonen:</p>	<p>Für die Versuchspersonen ergeben sich im wesentlichen die gleichen Vorteile wie allgemein für die Heilkunde. Im Einzelfall ist auch ein unmittelbarer Nutzen durch Therapieoptimierung denkbar.</p>

8.a) Mögliche Komplikationen und Risiken für die Versuchspersonen, Abschätzbarkeit der Risiken:	Ein Risiko für die Patienten besteht nicht, Eingriffe werden an den Studienteilnehmern nicht vorgenommen und die anhand der Fragebögen erhobenen Daten werden nach den allgemeinen Datenschutzrichtlinien behandelt.
8b) Kontrollmöglichkeiten und Gegenmittel; Möglichkeiten der Früherkennung von Komplikationen:	Entfällt
9. Auf welche Art (schriftlich/mündlich) und in welchem Umfang (insb. über Art und Wahrscheinlichkeit der Risiken; Rücktrittsrecht) erfolgt die Aufklärung der Versuchspersonen (erforderlichenfalls: und/oder der gesetzlichen Vertreter) bzw. ist bereits erfolgt? (Formblätter)	Die Aufklärung erfolgt schriftlich mit Hilfe des beigefügten Patienteninformationsblattes.
10. Wie erfolgt die Einwilligung der Versuchspersonen (erforderlichenfalls: und/oder der gesetzlichen Vertreter)? (Formblätter)	Schriftlich durch beigefügte Einverständniserklärung s. Anlagen
11.a) Besteht eine Versicherung nach § 40 I Ziff. 8, III. Arzneimittelgesetz?	Entfällt
11.b) oder eine andere Versicherung (ggf. welcher Art)?	Entfällt

Mit der Durchführung des Forschungsvorhabens einverstanden:

Unterschrift:
(Direktor d. Klinik, Vorstand d. Instituts,
Leiter d. Abteilung)

Merkblatt
Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät
DER BAYERISCHEN JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

Rechtliche Grundlagen

Die Ethik-Kommission erfüllt innerhalb der Medizinischen Fakultät eine beratende Aufgabe für die Forschungstätigkeit am Menschen und mit Untersuchungsmaterial vom Menschen und nimmt dabei zugleich die Aufgabe nach § 1 Abs. 4 der Berufssordnung für die Deutschen Ärzte (DÄB1. 1988, S. 2547) wahr. Nach dieser Bestimmung muß sich ein Arzt vor der Durchführung klinischer Versuche am Menschen oder epidemiologischer Forschung mit personenbezogenen Daten durch eine bei der Ärztekammer oder einer Medizinischen Fakultät gebildeten Ethik-Kommission über die mit seinem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen.

Aufgaben

Die Tätigkeit der Ethik-Kommission hat folgende Aufgaben:

1. Den Schutz von Probanden und Patienten vor gefährlicher oder die Rechte der Betroffenen nicht genügend wahrer Forschung (z. B. mangelhafte Aufklärung oder Fehlen einer gültigen Einwilligung).
2. Den Schutz des Forschers davor, die Grenzen des ethisch und rechtlich Zulässigen zu überschreiten.
3. Die Bewahrung von Forschungseinrichtungen und ihrer Träger vor nachteiligen Folgen rechtlich und ethisch bedenklicher Forschung.

Maßstab für die Beurteilung der Ethik-Kommission sind besonders die §§ 40 und 41 Arzneimittelgesetz, die Strahlenschutzverordnung, die revidierte Deklaration von Helsinki in der Fassung vom September 1989 (Hongkong), das Embryonen-Schutzgesetz und die „Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln“ des Bundesministers für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit (Dezember 1987). Allgemein gilt der Grundsatz, daß das Wohl des Patienten oder Probanden Vorrang hat vor den Interessen der Allgemeinheit und der Wissenschaft.

Die Verantwortung des Versuchsleiters für das Forschungsvorhaben, die die Einhaltung datenschutzrechtlicher Vorschriften einschließt, wird durch das Votum der Ethik-Kommission nicht berührt.

Antragstellung

1. Das Votum der Ethik-Kommission sollte für alle klinischen Studien eingeholt werden, die an den Institutionen der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg durchgeführt werden. Das gilt auch für multizentrische Studien, für die bereits das Votum einer externen Ethik-Kommission vorliegt.
2. Formblätter für Anträge an die Ethik-Kommission werden vom Dekanat zur Verfügung gestellt. Diese Formblätter sollten nicht handschriftlich, sondern mit der Schreibmaschine oder PC ausgefüllt werden und vom Vorstand d. Instituts/Direktor d. Klinik/Leiter d. Abteilung der antragstellenden Institution/Klinik/Abteilung unterschrieben werden. Bei gesponsorten Studien sollte der Antrag die vollständige (möglichst deutsche) Adresse des Sponsors enthalten.
3. Die Anlagen zu den Anträgen sollten ein Studienprotokoll, die Patienten (Probanden)-Information und -Einverständniserklärung und eine Stellungnahme des Leiters der antragstellenden Institution zum Forschungsvorhaben enthalten und geordnet sowie geheftet eingereicht werden. Bei Übersetzungen aus dem Englischen sollte auf Plausibilität und Sinnhaftigkeit geachtet werden.
4. Anträge und Unterlagen werden im Interesse einer raschen Bearbeitung in 3-facher Ausfertigung beim Sekretär der Ethik-Kommission eingereicht.
5. Für die Versicherung der Patienten/Probanden nach § 40 AMG ist der Antragsteller verantwortlich.
6. Die Ethik-Kommission behält sich das Recht vor, den Antragsteller zu ihren Beratungen einzuladen.

12.8 ‚Arztbrief‘- Fragebogen

Name: _____
 Vorname: _____
 Alter: _____
 Geschlecht: weiblich männlich
 Adresse: _____

Auf welche der folgenden Ursachen ist Ihre Nebennierenerkrankung zurück zu führen?

Autoimmun	sekundäre NNR-Insuffizienz (Hypophysen-Insuffizienz)
Tuberkulose oder andere Infekte	Entfernung beider Nebennieren
Einblutung in die Nebennieren	Angeborene Nebennierenhyperplasie
nicht bekannt	andere (z.B. AGS) _____

Vor wie vielen Jahren wurde die Diagnose gestellt? _____

Wie alt waren Sie bei Diagnosestellung? _____

Wie lange hatten Sie bereits Beschwerden bevor die Diagnose gestellt wurde?

weniger als 1 Monat	1 bis 3 Monate
4 bis 6 Monate	7 bis 12 Monate
1 bis 2 Jahre	3 bis 5 Jahre
mehr als 5 Jahre	

Bei wie vielen Ärzten waren Sie vorstellig bis die richtige Diagnose gestellt wurde?

1 Arzt 2 Ärzte 3 Ärzte 4 Ärzte mehr als 4 Ärzte

Mussten Sie schon einmal aufgrund von Symptomen einer Nebennierenrinden-Insuffizienz stationär behandelt werden bevor die richtige Diagnose gestellt wurde?

nein einmal zweimal mehr als zweimal

Wurden Ihre Symptome zunächst anderen Krankheiten zugeordnet?

ja
nein

Wenn ja , welche ?

Gastroenteritis (Magen–Darm-Entzündung)
 Anorexia nervosa (Magersucht)
 Krebserkrankungen
 Sonstige, bitte angeben _____

Wurde Ihnen jemals durch einen Arzt gesagt, dass Ihre Symptome eine psychische Ursache haben?

ja nein

Welche der folgenden Symptome hatten Sie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung?

schwere Müdigkeit / Leistungsmangel	Verlust von Achsel und Schambehaarung
Bauchschmerzen	Appetitlosigkeit
Gewichtsverlust	Übelkeit
Erbrechen	Durchfall
Muskel und Gelenkschmerzen	Kopfschmerzen
niedriger Blutdruck	Salzhunger
Hauttrockenheit	Abnahme d. sexuellen Interesses
Hyperpigmentation	blasse Haut
andere , bitte benennen _____	

Welcher Arzt stellte die richtige Diagnose?

Allgemeinmediziner	Endokrinologe
Gastroenterologe	Kardiologe
Neurologe	Psychiater
Kinderarzt	anderer _____

Wie gut kommen Sie selbst mit Ihrer Erkrankung zurecht?

sehr gut	ganz gut
weder gut noch schlecht	ziemlich schlecht
miserabel	

Fühlen Sie sich durch die Erkrankung in Ihren Freizeitaktivitäten eingeschränkt?

ja nein

Welche der folgenden endokrinologischen Erkrankungen sind bei Ihnen des Weiteren festgestellt worden?

Hypothyreose (Schilddrüsenunterfunktion)
 Hyperthyreose (Schilddrüsenüberfunktion)
 Hypoparathyreodismus (Unterfunktion der Nebenschilddrüsen)
 Hyperparathyreodismus (Überfunktion der Nebenschilddrüsen)
 Diabetes mellitus Typ 1
 Diabetes mellitus Typ 2
 Diabetes insipidus

- Insuffizienz (Unterfunktion) der Eierstöcke (Ovarialinsuffizienz)
- Insuffizienz (Unterfunktion) der Hoden – Testosteronmangel
- Wachstumshormonmangel

In welcher Reihenfolge wurden die Erkrankungen festgestellt?

Leiden Sie an einer oder mehreren der folgenden Autoimmunerkrankungen?

Perniziöse Anämie	Sjögren-Syndrom	Glutensensitive Enteropathie
Arthritis psoriatica	Psoriasis vulgaris	Rheumatoide Arthritis
Alopecia	Asthma	Spondylarthritis ankylopoetica
Colitis ulcerosa	Morbus Crohn	Primäre biliäre Zirrhose
Lupus erythematodes	Multiple Sklerose	andere _____

Leiden Sie an sonstigen Erkrankungen?

ja, bitte benennen _____

nein

Nehmen Sie aufgrund einer anderen Erkrankung (z.B. Asthma) Cortison-Präparate ein?

ja, Name der Erkrankung _____
 Medikamentenname und Dosis in mg _____

nein

Leiden außer Ihnen weitere blutverwandte Familienmitglieder an endokrinen Erkrankungen?
 Falls dies zutrifft schreiben sie bitte die Nummer der Erkrankung hinter das betreffende Familienmitglied.

- | | | |
|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| 1. Morbus Addison | 2. Hypothyreose | 3. Hyperthyreose |
| 4. Hypoparathyreodismus | 5. Hyperparathyreodismus | 6. Diabetes mellitus Typ 1 |
| 7. Diabetes mell. Typ 2 | 8. Diabetes insipidus | 9. Ovarialinsuffizienz |
| 10. Insuffizienz der Hoden | 11. andere, bitte benennen _____ | |

- | | | |
|--------------------|-------------------|-------------------|
| a Mutter _____ | b Vater _____ | c Schwester _____ |
| d Bruder _____ | e Sohn _____ | f Tochter _____ |
| g Großmutter _____ | h Großvater _____ | i weitere _____ |

Wie würden Sie generell Ihre Gesundheit einschätzen?

- sehr gut ganz gut weder gut noch schlecht schlecht sehr schlecht

Wie würden Sie Ihre körperliche Belastbarkeit einschätzen?

- sehr gut ganz gut weder gut noch schlecht schlecht sehr schlecht

Ist Ihre Nebennierenerkrankung der Hauptgrund für Ihre Gesundheitsprobleme?

- ja nein

Bitte nennen Sie wie häufig jede der untenstehenden Beschwerden bei Ihnen auftritt.

	fast nie	gelegentlich	regelmässig	fast ständig
a Salzhunger			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b extremer Durst			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c Erbrechen oder Verlust des Appetits			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d Muskelschwäche			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e Muskelkrämpfe			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f Obstipation (Verstopfung)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g Diarrhoe (Durchfall)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h Hörverlust	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i Haarausfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j trockene Haut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k trockene Augen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l kalte Hände und Füße	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m Überempfindlichkeit gegenüber Wärme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
n Überempfindlichkeit gegenüber Kälte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
o Tendenz zum Gewichtsverlust	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p Tendenz zur Gewichtszunahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
q Depression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
r Ängste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
s Schlaflosigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
t Konzentrationsminderung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
u Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
v Abnahme des sexuellen Interesses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
w Schwierigkeiten morgens aus dem Bett zu kommen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Welchen Schulabschluss haben Sie erlangt?

- Hauptschulabschluss

- Realschulabschluss/Mittlere Reife
- Abitur

Welche Berufsausbildung / Studium haben Sie absolviert? _____

Welche berufliche Tätigkeit übten Sie vor Erkrankungsbeginn aus?

Hat sich eine Änderung der beruflichen Tätigkeit durch die Erkrankung ergeben?

- ja
- nein

Wenn ja , welche _____

- arbeite nicht mehr
- eingeschränkte Stundenzahl
- Berufswechsel , wenn ja welcher ?
- kein Schichtdienst mehr
- sonstige _____

Welches Cortisonpräparat nehmen Sie? Cortison Acetat (z.B. Cortison CIBA)
 Hydrocortison
 Prednisolon
 andere _____

In welcher Dosierung und zu welcher Uhrzeit nehmen Sie das Cortison/Hydrocortison/Prednisolon ein?

	Uhrzeit	Menge in mg
1. Dosis
2. Dosis
3. Dosis
Gesamtmenge (in mg) pro Tag : _____		

In welchen Situationen erhöhen Sie Ihre Cortisondosis?

- Fieber / Infekte
- beruflichem Stress
- vor Operationen
- vor sportlicher Betätigung
- nie
- andere _____

Haben Sie das Gefühl, dass Sie mit Ihrer jetzigen Dosis gut eingestellt sind

- ja
- nein, Dosis zu niedrig
- nein, Dosis zu hoch

Welche sonstigen Hormone nehmen Sie ein?

- Fludrocortison (Astonin H[®])
- DHEA (Dehydroepiandrosteron)

- L-Thyroxin (Schilddrüsenhormone)
- weibliche Hormonersatztherapie
- Minirin (Vasopressin -Analoga)
- Pille
- Testosteron
- Wachstumshormon

Wie sind Ihre Körpergröße und Ihr momentanes Gewicht? _____ cm
 _____ kg

Hat sich Ihr Gewicht in der letzten Zeit verändert? Gewichtszunahme
 Gewichtsabnahme
 unverändert

Welche weiteren Medikamente nehmen Sie aufgrund anderer Erkrankungen ein?

Bitte auflisten, einschließlich Tagesdosis _____

Besitzen Sie einen Notfallausweis? ja nein

Haben Sie eine Notfallausrüstung? ja nein
 z.B. Cortison-Zäpfchen
 Cortison-Spritze

Wie häufig haben Sie eine notfallmäßige Gabe von Cortisonpräparaten in Form einer Spritze oder Infusion bereits benötigt?

- noch nie
- dreimal
- einmal
- viermal oder häufiger
- zweimal

Wie oft haben Sie eine krisenhafte Entgleisung Ihrer Krankheit erlebt, die zu einer stationären Behandlung führte?

- nie
- dreimal
- einmal
- viermal oder häufiger
- zweimal

In welchen Situationen sind solche Krisen aufgetreten?

- Fieber
- Magen-Darm Infekt
- Absetzen der Medikamente durch einen Arzt
- Absetzen der Medikamente durch eigene Entscheidung
- sonstige Situationen, bitte näher benennen (z. B. bei Erstdiagnose) _____
- Operationen
- Unfall
- vergessen der Einnahme
- starke körperliche Aktivität
- nicht bekannt

Wer betreut Ihre Erkrankung hauptsächlich?

- Endokrinologe Internist Hausarzt andere _____
-

Wie häufig stellen Sie sich Ihrem betreuenden Arzt vor?

- weniger als einmal im Jahr 2-3 mal im Jahr
 einmal im Jahr 4 mal im Jahr oder häufiger
-

Wie häufig ist Ihnen geraten worden das Cortisonpräparat abzusetzen?

- noch nie einmal zweimal dreimal und mehr

Wer hat Ihnen diesen Rat gegeben?

- Freunde
 Angehörige
 Arzt
 andere: _____
-

Fühlen Sie sich selbst ausreichend geschult und informiert über Ihre Erkrankung?

- sehr gut gut mittelmäßig schlecht sehr schlecht
-

Würden Sie uns gestatten, im Falle weiterer Fragen bezüglich Ihrer Diagnose Sie nochmals kontaktieren zu dürfen?

- Ja Nein

Name: _____

E-Mail: _____

Telefon: _____

Adresse: _____

12.9 SF-36 Fragebogen

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.

	Ausgezeichnet	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. KG. Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten. Best.-Nr. 01 195 04

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

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen <i>in der vergangenen Woche</i> gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
Wie oft waren Sie <i>in der vergangenen Woche</i>						
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 <i>vergangenen Woche</i> Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

Inwieweit trifft <i>jede</i> der folgenden Aussagen auf Sie zu?	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
11.a Ich schein(e) 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.

12.10 GBB-24 Fragebogen

Name, Vorname: _____
 Geburtsdatum: _____

GBB 24

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

12.11 HADS Fragebogen

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 zutrifft. 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



HADS-D

Name, Vorname: _____
 Geburtsdatum: _____ Code-Nummer: _____
 Alter J. Geschlecht: m w Datum: _____

Auswertungshinweise:

Die Punktwerte aller Items werden entsprechend den nebenstehenden Zahlen ermittelt und hinter jedem Item vermerkt. Dann können durch Addition die beiden Subskalen-Rohwerte berechnet werden (HADS-D-Angstwert = Summe A1 bis A7; HADS-S-Depressivitätswert = Summe D1 bis D7). Maximal ein fehlendes Item je Subskala kann durch den gerundeten Mittelwert der sechs vorhandenen Items derselben Subskala geschätzt werden.

	Rohwert	neg. (0-7)	?? (8-10)	pos. (≥11)	T-Wert	Perzentil
HADS-D-Angstwert (=Summe A)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
HADS-D-Depressivitätswert (=Summe D)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

<input type="checkbox"/> → 3 <input type="checkbox"/> → 2 A 1: _____ <input type="checkbox"/> → 1 <input type="checkbox"/> → 0	<input type="checkbox"/> → 0 <input type="checkbox"/> → 1 A 5: _____ <input type="checkbox"/> → 2 <input type="checkbox"/> → 3
<input type="checkbox"/> → 0 <input type="checkbox"/> → 1 D 1: _____ <input type="checkbox"/> → 2 <input type="checkbox"/> → 3	<input type="checkbox"/> → 0 <input type="checkbox"/> → 1 A 5: _____ <input type="checkbox"/> → 2 <input type="checkbox"/> → 3
<input type="checkbox"/> → 3 <input type="checkbox"/> → 2 A 2: _____ <input type="checkbox"/> → 1 <input type="checkbox"/> → 0	<input type="checkbox"/> → 3 <input type="checkbox"/> → 2 D 5: _____ <input type="checkbox"/> → 1 <input type="checkbox"/> → 0
<input type="checkbox"/> → 0 <input type="checkbox"/> → 1 D 2: _____ <input type="checkbox"/> → 2 <input type="checkbox"/> → 3	<input type="checkbox"/> → 3 <input type="checkbox"/> → 2 A 6: _____ <input type="checkbox"/> → 1 <input type="checkbox"/> → 0
<input type="checkbox"/> → 3 <input type="checkbox"/> → 2 A 3: _____ <input type="checkbox"/> → 1 <input type="checkbox"/> → 0	<input type="checkbox"/> → 0 <input type="checkbox"/> → 1 D 6: _____ <input type="checkbox"/> → 2 <input type="checkbox"/> → 3
<input type="checkbox"/> → 0 <input type="checkbox"/> → 1 A 4: _____ <input type="checkbox"/> → 2 <input type="checkbox"/> → 3	<input type="checkbox"/> → 3 <input type="checkbox"/> → 2 A 7: _____ <input type="checkbox"/> → 1 <input type="checkbox"/> → 0 Σ A: _____
	<input type="checkbox"/> → 0 <input type="checkbox"/> → 1 D 7: _____ <input type="checkbox"/> → 2 <input type="checkbox"/> → 3 Σ D: _____

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

