

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Blutzuckerverlauf, hormonelle Gegenregulation und kognitive Leistungsfähigkeit  
unter definierter körperlicher Belastung bei Patienten mit Morbus Addison und  
Diabetes mellitus Typ 1**

**CANDI – Studie:  
Counterregulatory Hormone Production in Adrenal Insufficiency  
and Diabetes Type I**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Sabine Schubert  
aus Eiterfeld - Buchenau

Würzburg, Dezember 2015

**Referentin:** Prof. Dr. med. Stefanie Hahner

**Korreferent bzw. Korreferentin:** Prof. Dr. med. Nurcan Üçeyler

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 10.01.2017

**Die Promovendin ist Ärztin**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Die Nebenniere</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Nebennierenrinde .....	1
1.1.2 Nebennierenmark .....	3
<b>1.2. Das Pankreas</b> .....	<b>5</b>
1.2.1. Endokrines Pankreas .....	5
<b>1.3. Hormonelle Gegenregulation zur Erhaltung der Glukosehomöostase</b> .....	<b>7</b>
<b>1.4. Nebenniereninsuffizienz</b> .....	<b>8</b>
1.4.1 Primäre Nebenniereninsuffizienz .....	8
1.4.2 Sekundäre und tertiäre Nebenniereninsuffizienz .....	9
<b>1.5. Diabetes mellitus</b> .....	<b>10</b>
1.5.1 Diabetes mellitus Typ 1 .....	10
1.5.2. Diabetes mellitus Typ 2 .....	10
1.5.3. Andere spezifische Diabetes – Formen .....	10
<b>1.6. Polyglanduläre Autoimmunsyndrome</b> .....	<b>11</b>
1.6.1. Polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ 1 .....	11
1.6.2. Polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ 2 .....	12
<b>1.7. Hintergrund und Fragestellung der Arbeit</b> .....	<b>12</b>
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1. Probandengruppen</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2. Einschlusskriterien</b> .....	<b>15</b>
<b>2.3. Ausschlusskriterien</b> .....	<b>16</b>
<b>2.4. Studienablauf</b> .....	<b>17</b>
2.4.1. Untersuchungstag 1 .....	18
2.4.2 Untersuchungstag 2 .....	24
<b>2.5. Auswertung</b> .....	<b>27</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>28</b>
<b>3.1. Ergometrie</b> .....	<b>31</b>
3.1.1. Herzfrequenz und Blutdruck .....	31
3.1.2. Leistung am Fahrrad-Liegeergometer .....	36

<b>3.2 Laborwerte .....</b>	<b>40</b>
3.2.1. Laktat.....	40
3.2.2. Blutzucker .....	41
3.2.3. Adrenalin.....	49
3.2.4. Noradrenalin.....	52
3.2.5. Cortisol .....	55
3.2.6. Insulin.....	58
3.2.7. Wachstumshormon (hGH) .....	61
3.2.8. Glukagon .....	63
3.2.9. Copeptin .....	66
3.2.10. Urinanalyse.....	72
<b>3.3. Kognitionstests .....</b>	<b>75</b>
3.3.1. Stroop-Test.....	75
3.3.2. Kurzzeitgedächtnis-Test.....	79
3.3.3. Symptom-Rating-Skala .....	83
3.3.4. MFI – Fragebogen.....	85
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>86</b>
<b>5. Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>96</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>98</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A	Adrenalin
ADH	Anti-Diuretisches Hormon
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AIRE	Autoimmun-Regulator (Chromosom 21)
APS	Polyglanduläres Autoimmunsyndrom
APECED	Autoimmunes-Polyendokrinopathie-Kandidiasis-Ektodermales-Dystrophie-Syndrom
BE	Broteinheit
BPM	Beats per minute (Herzschläge pro Minute)
CANDI	Counterregulatory Hormone Production in Adrenal Insufficiency and Diabetes Type I
CAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
DHEAS	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DIASTOL	Diastolisch
DMT 1	Diabetes mellitus Typ 1
EKG	Elektrokardiogramm
GGF	Gegebenenfalls
GIP	Gastrointestinal peptide
GLP-1	Glucagon like peptide 1
GLUT	Glukosetransporter
HCl	Salzsäure
HF	Herzfrequenz
HRF	Herzfrequenzvariabilität
L	Liter
MAX	Maximal
MHC	Major Histocompatibility complex
MFI	Multiple fatigue inventory
MW	Mittelwert
NA	Noradrenalin

NB	Nach Belastung
NN	Nebenniere
OÄ	Oder ähnliches
PATHOLOG	Pathologisch
PNMT	Phenylethanolamin-N-Methyltransferase
RPE	Rating of Perceived Exertion
RQ	Respiratorischer Quotient ( $\text{VO}_2 / \text{VCO}_2$ )
SD	Standardabweichung
SYSTOL	Systolisch
UA	Unter anderem
VA	vor allem
VB	Vor Belastung
VGL	Vergleiche
$\text{VO}_2$	Sauerstoffaufnahme über die Lunge (l/min)
$\text{VCO}_2$	Kohlendioxidabgabe über die Lunge (l/min)

## **1. Einleitung**

### **1.1. Die Nebenniere**

Die Nebenniere ist ein paarig retroperitoneal den oberen Nierenpolen angelegtes, endokrines Organ. Sie besteht aus der Nebennierenrinde (Adrenokortex) und dem Nebennierenmark (Medulla).

#### **1.1.1 Nebennierenrinde**

Der Kortex macht ca. 90 % des Parenchymgewichtes aus und ist morphologisch in drei Schichten unterteilt. Aufgrund jeweils unterschiedlicher Enzymausstattung werden in den Schichten verschiedene Steroidhormone synthetisiert. [1]

Die direkt unterhalb der Nebennierenkapsel gelegene Zona glomerulosa dient der Produktion der Mineralkortikoide, insbesondere des Aldosterons. Aldosteron wirkt als Regulator des Wasserhaushalts, sowie der Natrium-Kalium-Homöostase. Es entfaltet seine Wirkung durch die Rückresorption von Natriumionen in den Verbindungstubuli und Sammelrohren der Niere. Gleichzeitig bewirkt es eine Senkung des Kaliumspiegels im zirkulierenden Blut durch Kaliumsekretion. Die Aldosteronsekretion erfolgt durch Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, sowie bei Hyperkaliämie.

In der sich anschließenden Zona fasciculata werden Glukokortikoide synthetisiert. Die Zona fasciculata umfasst ca. 70% des Adrenokortex.

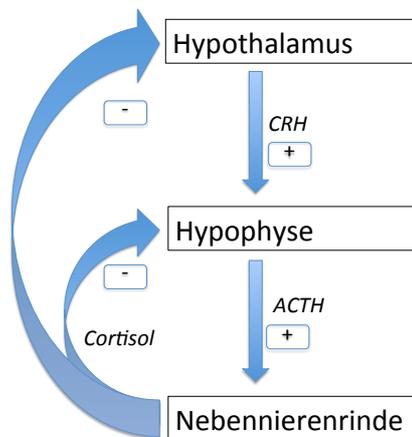
Die der Medulla am nächsten gelegene Zona reticularis ist der Syntheseort adrener Androgene (Dehydroepiandrosteron, Androstendion).

Cortisol spielt eine wichtige Rolle als Regulator des Intermediärstoffwechsels und als Modulator des Immunsystems. Die ubiquitäre Präsenz von Cortisolrezeptoren in praktisch allen Zellen des Organismus erklärt die Vielfalt der Wirkungen dieses Hormons. [2] Synergistisch mit Glukagon und den Katecholaminen wirkt Cortisol als Gegenspieler des Insulins bei der Regulation des Plasmaglukosespiegels. Während erstere schnell wirken, tritt die Wirkung von Cortisol langsamer ein, da eine Transkription von Genen für Enzyme der Gluconeogenese, sowie zur Suppression der Glykolyse notwendig ist. [2] Der Effekt kommt über eine Förderung der

Gluconeogenese und Glykogenolyse in der Leber und über die gleichzeitige Hemmung der Glukoseaufnahme und –utilisierung im peripheren Gewebe zustande.[1, 2]

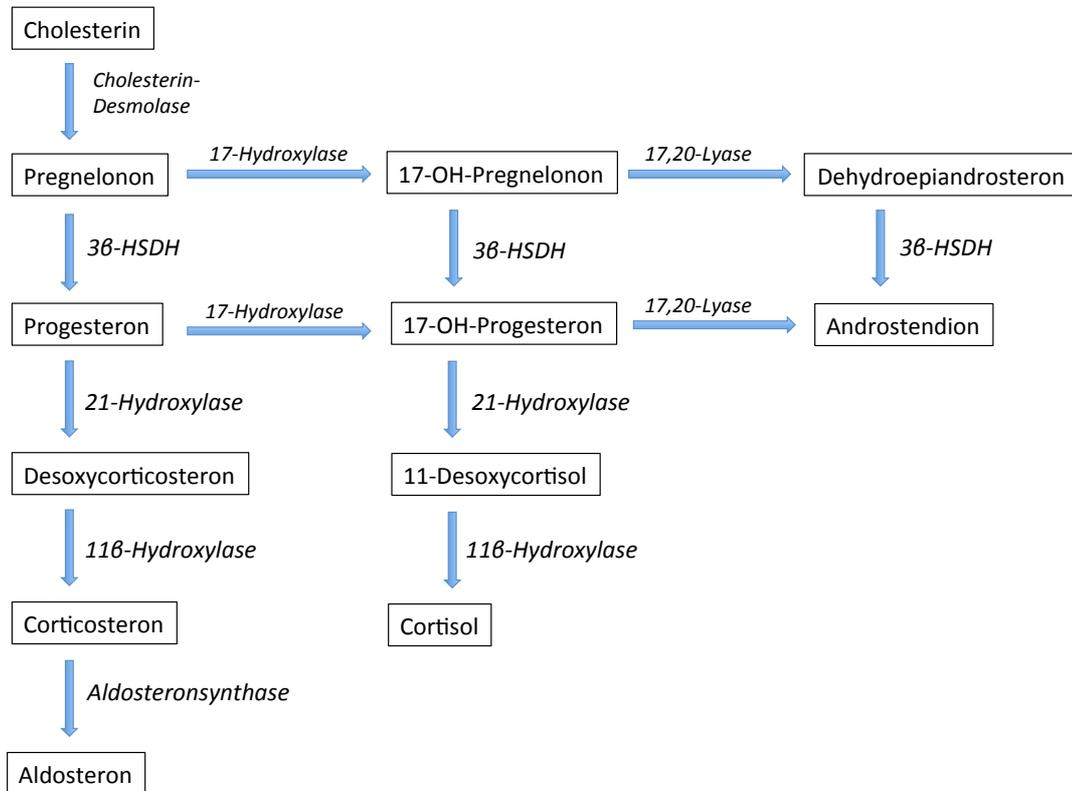
Darüber hinaus hat Cortisol u.a. katabole Effekte auf die Proteolyse in Haut, Muskulatur und Fettgewebe, es fördert die Freisetzung freier Fettsäuren durch Aktivierung der Lipolyse, entfaltet antiinflammatorische Wirkungen durch Unterdrückung immunologischer und entzündlicher Prozesse, wirkt katabol in Binde- und Knochengewebe, hat geringe mineralkortikoide Wirkung und beeinflusst das kardiovaskuläre System durch Erhöhung der kardialen Auswurfleistung, sowie des peripheren Gefäßwiderstands. [1, 2]

Die Glukokortikoidsekretion in der Nebenniere steht unter hypothalamisch-hypophysärer Kontrolle durch die Regulationshormone Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH) und Adreno-Corticotropem Hormon (ACTH) und unterliegt einer circadianen Rhythmik.



**Abbildung 1:** Regulation der Glukokortikoidsekretion CRH: Corticotropin-Releasing Hormone; ACTH: Adrenocorticotropes Hormon

Als Ausgangsmolekül der drei Steroidklassen dient Cholesterin:

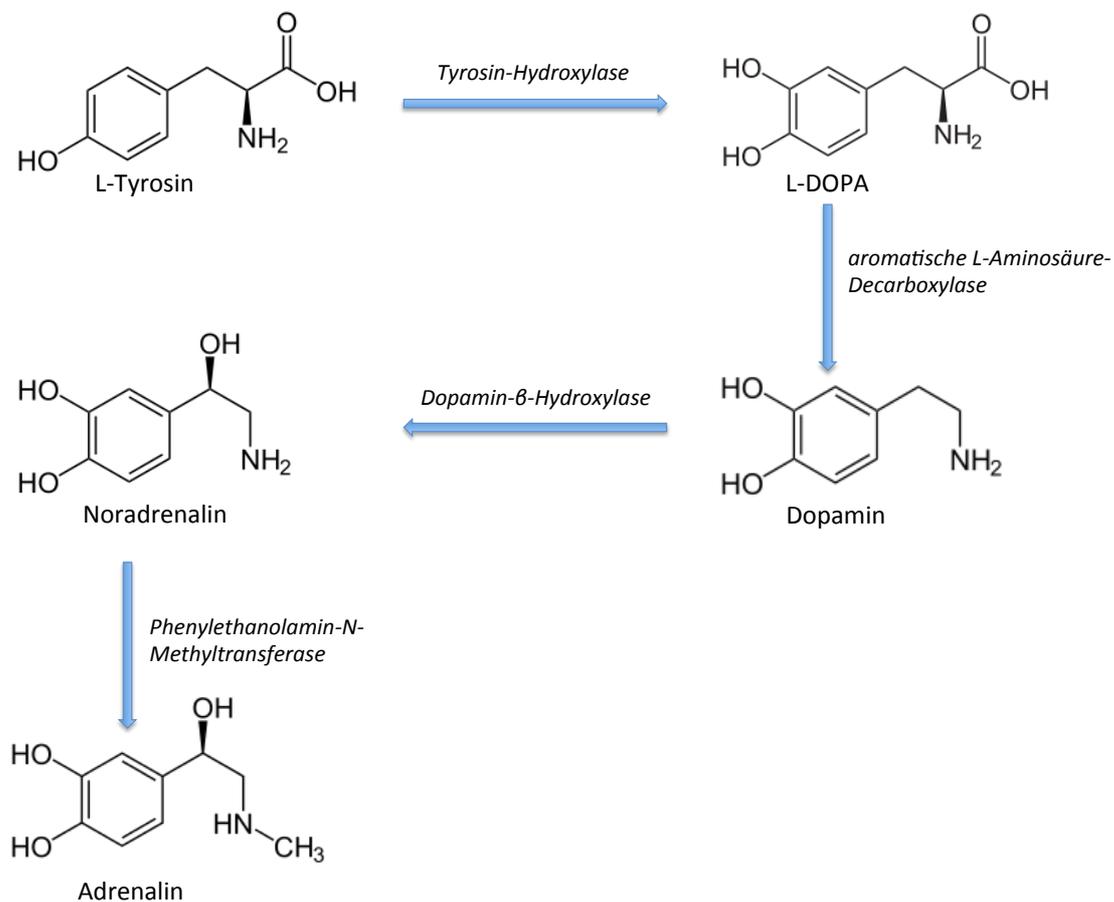


**Abbildung 2:** Biosynthese von Steroidhormonen in der Nebennierenrinde  
 3 $\beta$ -HSDH: 3-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase

### 1.1.2 Nebennierenmark

Das Nebennierenmark besteht aus hormonproduzierenden, chromaffinen Zellen. Hier werden die Hormone Adrenalin (80%) und Noradrenalin (20%) produziert. Das Nebennierenmark bildet zusammen mit den adrenergen Nervenendigungen das adrenerge System. Dieses wird bei körperlicher und psychischer Belastung aktiviert. Katecholamine wirken auf das kardiovaskuläre System, durch positive Ino- und Chronotropie, Vasodilatation der Koronarien, sowie Vasokonstriktion peripherer Gefäße mit Ausnahme der Skelettmuskulatur, deren Gefäße erweitert werden. [1, 2] Darüber hinaus entfalten sie metabolische Wirkungen in dem sie durch Stimulation von Glykogenolyse, Gluconeogenese, sowie Lipolyse zelluläre Energiespeicher mobilisieren.

Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin werden aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert. Über das Zwischenprodukt Dopa entsteht Dopamin und daraus durch Hydrolysierung Noradrenalin. Adrenalin entsteht aus Noradrenalin durch Anheftung einer Methylgruppe. Das hierfür verantwortliche Enzym ist die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT). Deren Regulation erfolgt über lokale Cortisolspiegel im Nebennierenmark. Hohe Cortisolspiegel im Nebennierenmark führen zu einer Induktion des Enzyms. [1-5]



**Abbildung 3:** Katecholaminbiosynthese

## 1.2. Das Pankreas

Das sekundär retroperitoneal gelegene Pankreas ist eine exokrine Drüse mit endokrinen Zellgruppen, den sogenannten Langerhans-Inseln. Sie wird anatomisch untergliedert in Caput, Corpus und Cauda. Das übrige, läppchenartig aufgebaute Pankreasparenchym ist eine exokrine seröse Drüse, welche täglich ca. 1,5 l Pankreassekret in den Ductus pancreaticus sezerniert.

### 1.2.1. Endokrines Pankreas

In den Langerhans-Inseln finden sich drei unterschiedliche Zelltypen, in denen folgende Hormone produziert werden:

$\alpha$  – Zellen:

- Ca. 20% der Inselzellen
- Glukagonbiosynthese

$\beta$  – Zellen:

- Ca. 70 - 80% der Inselzellen
- Insulinbiosynthese

$\delta$  – Zellen

- Max. 5% der Inselzellen
- Somatostatinbiosynthese

PP – Zellen:

- Max. 2% der Inselzellen
- Synthese des pankreatischen Polypeptids

Insulin:

Der physiologische Reiz zur Auslösung der Insulinsekretion aus der  $\beta$  – Zelle besteht in einer Erhöhung der extrazellulären Glukosekonzentration. [2] Verschiedene Moleküle modulieren die Antwort der  $\beta$  – Zellen auf den Glukose-Reiz, u.a. Aminosäuren, Fettsäuren und Ketonkörper. [2] Nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit stimulieren Enteroenzyme, insbesondere das gastroinhibitorische Peptid (GIP) die Insulinsekretion deutlich.[2]

Die Hemmung der Insulinsekretion erfolgt vor allem catecholaminabhängig. Adrenalin wird diesbezüglich die stärkste Wirkung nachgesagt. Die Aktivierung des  $\alpha_2$ -Adrenorezeptors auf der Oberfläche der Betazelle führt u.a. zu einer Verminderung des intrazellulären cAMP durch Inhibition der Adenylatcyclase.[2, 6] Aber auch von Noradrenalin sind verschiedene Signalwege zur Hemmung der Insulinsekretion bekannt. Hierzu gehören Hyperpolarisation der Beta-Zelle durch Aktivierung von Kalium-Kanälen, Inhibition der Adenylatcyclase, direkte Inhibition der Hormonexozytose und ein verzögertes Wiederauffüllen der intrazellulären Granula nach Insulinsekretion. [7, 8] Darüber hinaus hemmt das in den  $\delta$  – Zellen synthetisierte Somatostatin ebenfalls die Insulinsekretion.

Insulin ruft sowohl rasche, als auch langsame Stoffwechselwirkungen hervor. Zu den schnellen gehören u.a. die Steigerung des Glukosetransports in Skelettmuskel und Adipozyten, die Aktivierung der Glykogensynthese, die Steigerung der Lipogenese und der Proteinbiosynthese.[2] Langsame Wirkungen sind Induktion der Schlüsselenzyme zur Glycolyse und Hemmung der Gluconeogenese.[2] Insulin gehört zu den wichtigsten anabolen Hormonen des Organismus.

#### Glukagon:

Glukagon ist ein Peptidhormon, welches in den  $\alpha$  – Zellen der Langerhans-Inseln produziert wird. Stimulus zur Glukagonsekretion ist ein Abfall der extrazellulären Glukosekonzentration. Zudem fördern  $\beta$  – adrenerge Stimulation, sowie die Inkretine Gastrointestinal peptide (GIP) und Glucagon-like-peptide 1 (GLP-1) die Glukagonfreisetzung. [2]

Glukagon ist wesentlich an der Aufrechterhaltung normaler Blutglukosespiegel und der Korrektur von Hypoglykämien beteiligt.[2] Es steigert die hepatische Glykogenolyse, die Gluconeogenese und hemmt die Glycolyse. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Glukagonspiegel eine Stimulation der Cortisolsekretion aus der Nebennierenrinde bewirken kann. [2]

### 1.3. Hormonelle Gegenregulation zur Erhaltung der Glukosehomöostase

Die physiologischen Mechanismen zur Aufrechterhaltung eines normwertigen Blutzuckers beruhen hauptsächlich auf einem Zusammenspiel zwischen Insulin und Glukagon. Eine Erhöhung des Blutzuckers führt zu vermehrter Insulinsekretion, ein Blutzuckerabfall zu einer vermehrten Glukagonausschüttung. Vermehrter Stress aufgrund physischer oder auch psychischer Belastung führt zudem zu einer Ausschüttung von Katecholaminen, Cortisol und Wachstumshormon (human Growth Hormone = hGH). Hierdurch wird, antagonistisch zur Insulinwirkung, die Glykogenolyse in der Leber aktiviert, sowie als etwas langsamere Reaktion die Gluconeogenese induziert. [9-11]

#### Wachstumshormon:

Das Wachstumshormon wird aus der Adenohypophyse ausgeschüttet. Die Sekretion erfolgt pulsatil und unterliegt einem Tag-Nacht-Rhythmus mit Höchstwerten in der Nacht. Induktor der hGH-Ausschüttung ist das hypothalamische Growth-hormone-releasing-hormone (GHRH), welches wiederum auf  $\alpha$ -adrenerge Signale, Schlaf, Serotonin und Dopamin ausgeschüttet wird. Die GHRH-Sekretion wird gehemmt durch  $\beta$ -adrenerge Signale und Somatostatin.[2] Wachstumshormon hat direkte insulinantagonistische Effekte, in dem es zum einen die Gluconeogenese, Lipolyse und Ketogenese fördert und zum anderen die Aufnahme von Glukose in Adipozyten und wohl auch teils in Skelettmuskulatur hemmt. Die Vorgänge an Skelettmuskel und Adipozyten sind nicht umfassend geklärt. In Adipozyten scheint Wachstumshormon Einfluss auf die Regulation der Glukosetransporter GLUT 1 und 4 zu nehmen [2, 11-14]

#### Copeptin:

Copeptin entsteht nach proteolytischer Spaltung des Prohormons von Vasopressin (antidiuretisches Hormon = ADH) und wird zusammen mit Vasopressin in äquimolaren Mengen aus der Neurohypophyse in den Blutkreislauf sezerniert.

Aufgrund guter Plasmastabilität bei viel niedrigeren präanalytischen Anforderungen im Vergleich zum Vasopressin ist die Copeptin-Bestimmung im Blut ein mittlerweile etablierter Teil des diagnostischen Verfahrens bei Polydipsie-Polyurie-Syndromen. [15-

17] Darüber hinaus erfolgt eine vermehrte Sekretion des Copeptins im Rahmen akuter Stresssituationen des Körpers, insbesondere bei Myokardinfarkt, apoplektischem Insult und Sepsis. In diesen Fällen wird es bisweilen ebenfalls als diagnostischer Marker eingesetzt. [18, 19] Zudem konnte eine vermehrte Ausschüttung von Copeptin unter körperlicher Belastung, sowie während Hypoglykämie bei Diabetes mellitus Typ 1 – Patienten nachgewiesen werden. [20, 21]

#### **1.4. Nebenniereninsuffizienz**

Eine fehlende oder insuffiziente adrenale Steroidbiosynthese ist das Kennzeichen der Nebenniereninsuffizienz. Dies betrifft insbesondere die Cortisolproduktion, jedoch je nach Ursache auch die Mineralkortikoid- und Androgensynthese. Klassifiziert wird die Nebenniereninsuffizienz in eine primäre, sekundäre und tertiäre Form.

##### **1.4.1 Primäre Nebenniereninsuffizienz**

Die primäre Nebenniereninsuffizienz beruht auf einer intraadrenalen Störung. Dies kann mannigfaltige Ursachen haben. Die weitaus häufigste Ursache in den Industrieländern besteht in einer Autoimmun-Adrenalitis, dem sogenannten Morbus Addison. Hierbei sind Antikörper gegen die Nebennierenrinde und/oder gegen das Enzym 21 - Hydroxylase nachweisbar. Zudem finden sich infektiöse Ursachen bakterieller, viraler oder fungaler Art. Die tuberkulöse Adrenalitis ist die häufigste Ursache für eine Nebenniereninsuffizienz in den Entwicklungsländern. [22-24] In selteneren Fällen kann eine Nebenniereninsuffizienz durch Neoplasien, adrenale Hämorrhagien bzw. Thrombosierung, Organversagen im Rahmen einer Sepsis insbesondere Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, traumatische Schädigung und toxische Einflüsse, einschließlich der iatrogenen adrenolytischen Therapie, ausgelöst werden. [22] Darüber hinaus gibt es genetische Ursachen einer Nebenniereninsuffizienz, insbesondere das Adrenogenitale Syndrom. Dieses ist durch einen angeborenen Enzymdefekt der Steroidbiosynthese gekennzeichnet, beispielsweise der 21-Hydroxylase. Familiäre kongenitale adrenale Hypoplasie, Adrenoleukodystrophie, Triple A-Syndrom (adrenale Insuffizienz, Achalasie, Alakrimie) sind weitere Beispiele genetisch bedingter Nebenniereninsuffizienzen.[22]

Symptome einer Nebenniereninsuffizienz sind progrediente Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsverlust und gastrointestinale Beschwerden. Es zeigt sich bei primärer Nebenniereninsuffizienz oftmals eine zunehmende Hyperpigmentierung der Haut, auffällig insbesondere an der palmaren Hand, Schleimhäuten und der Mamillenregion. Verursacht wird dieses Symptom durch eine Zunahme der Sekretion des Prohormons Proopiomelanocortin (POMC), wodurch eine vermehrte Freisetzung des Melanozyten – stimulierenden Hormons (MSH) erfolgt. Arterielle Hypotonie und Elektrolytentgleisungen (Hyponatriämie, Hyperkaliämie) sind Folge des Mineralkortikoidmangels. Entsprechend entwickeln die Patienten einen zunehmenden Salzhunger. [1, 23, 24]

Ein Morbus Addison macht eine lebenslange Glukokortikoid-Substitution erforderlich. Dosisanpassung und –steuerung richten sich möglichst nach der physiologischen circadianen Cortisolausschüttung mit ihrem Maximum in den Morgenstunden und dem Minimum am Abend und in der Nacht. [22-26]

#### **1.4.2 Sekundäre und tertiäre Nebenniereninsuffizienz**

Die Ursache einer sekundären Nebenniereninsuffizienz liegt in einer insuffizienten ACTH-Sekretion. Die fehlende Stimulation der prinzipiell funktionstüchtigen Nebennierenrinde resultiert in einem sekundären Glukokortikoid- und DHEA – Mangel. Da die Synthese und Ausschüttung von Aldosteron fast ausschließlich der Regulation durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System unterliegt, wird dessen Sekretion bei der sekundären Nebenniereninsuffizienz nicht beeinträchtigt.

Ursächlich für eine unzureichende ACTH-Sekretion sind v.a. Tumoren im Bereich der Hypophyse, d.h. Hypophysenadenome, -karzinome, -metastasen, Craniopharyngeome und Meningeome. Darüber hinaus gibt es inflammatorische hypophysäre Schädigungen, beispielsweise bei der lymphozytären Hypophysitis, Sarkoidose, Histiocytose, sowie externe Schädigungen der Hypophyse durch Trauma, Radiatio und operative Eingriffe.

Ein angeborener ACTH-Mangel kann durch einen genetisch bedingten Enzymdefekt in der Proopiomelanocortin–Synthese hervorgerufen werden, sowie bei Hypopituitarismus infolge postpartaler Ischämie (Sheehan-Syndrom) auftreten. [1, 22, 23]

Eine tertiäre Nebenniereninsuffizienz wird verursacht durch eine Minderproduktion des hypothalamischen CRH bzw. durch längerfristige Glukokortikoidpharmako-Therapie bei anderen nicht-endokrinen Erkrankungen. [22]

## **1.5. Diabetes mellitus**

Beim Diabetes mellitus handelt es sich um ein Stoffwechselsyndrom heterogener Ursache mit dem Leitsymptom der Hyperglykämie. Dem zugrunde liegen entweder eine gestörte Insulinsekretion, eine unzureichende Insulinwirkung oder auch beides. [1, 27]

Die chronische Hyperglykämie führt über die diabetesspezifische Mikroangiopathie zu Folgeerkrankungen vorwiegend an Augen, Nieren und Nervensystem, und über die diabetesassoziierte Makroangiopathie zu Folgeerkrankungen vorwiegend an Herz, Gehirn und den peripheren Arterien. [27]

### **1.5.1 Diabetes mellitus Typ 1**

Eine Zerstörung der  $\beta$  - Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas führt zu einem absoluten Insulinmangel, der eine lebenslange Insulinsubstitution notwendig macht.

Typ A: immunologisch vermittelte Form mit Nachweis von Autoantikörpern: Inselzellantikörper, Insulinautoantikörper, Autoantikörper gegen die Glutamat – Decarboxylase der  $\beta$ -Zellen, Autoantikörper gegen Tyrosin-Phosphatase

Typ B: idiopathische Form ohne Nachweis von Autoantikörpern [1, 27]

### **1.5.2. Diabetes mellitus Typ 2**

Dieser Typ kann sich von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz erstrecken. Die Erkrankung ist häufig mit diätetischen Maßnahmen zur Gewichtsreduktion, vermehrter körperlicher Betätigung und der Einnahme oraler Antidiabetika in den Griff zu bekommen. Im Verlauf ist jedoch nicht selten die Notwendigkeit der Insulinsubstitution gegeben. [1, 27]

Er ist häufig assoziiert mit Problemen des metabolischen Syndroms. Dieses umfasst abdominelle Adipositas, eine pathologische Glukosetoleranz bzw. einen Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie und/oder Dyslipoproteinämie. [1]

### **1.5.3. Andere spezifische Diabetes – Formen**

Darüber hinaus gibt es noch andere Formen und Ursachen eines Diabetes mellitus. Diese sind beispielsweise der Gestationsdiabetes als erstmals während der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukosetoleranzstörung,

Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z. B. Pankreatitis, zystische Fibrose, Hämochromatose), Endokrinopathien (z. B. Cushing-Syndrom, Akromegalie, Phäochromozytom), medikamentös-chemisch induzierter Diabetes mellitus (z. B. durch Glukokortikoide, Neuroleptika, Alpha-Interferon, Pentamidin), genetische Defekte der  $\beta$  – Zell-Funktion (z. B. MODY-Formen) bzw. der Insulinwirkung, Infektionen und seltene Formen eines autoimmun vermittelten Diabetes mellitus, beispielsweise bei Vorliegen eines polyglandulären Autoimmunsyndroms. [27]

## **1.6. Polyglanduläre Autoimmunsyndrome**

Polyglanduläre Autoimmunsyndrome (APS) bezeichnen Erkrankungen, bei welchen aufgrund von Autoimmunphänomenen eine Unterfunktion verschiedener endokriner Organe besteht. Es kommt zu einer immunvermittelten Schädigung dieser Gewebe. Ein Polyglanduläres Autoimmunsyndrom kann zudem von autoimmunen Erkrankungen nicht-endokriner Organe, wie beispielsweise Myasthenia gravis oder Sjögren-Syndrom, begleitet sein. [1, 28]

### **1.6.1. Polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ 1**

Das Polyglanduläre Autoimmunsyndrom Typ 1 wird auch als Autoimmunes-Polyendokrinopathie-Kandidiasis-Ektodermales-Dystrophie-Syndrom (APECED) bezeichnet. Es ist durch das Vorliegen von mindestens zwei der drei typischen Krankheitskomponenten Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypoparathyreoidismus und mukokutane Kandidiasis gekennzeichnet. [28] Die Erkrankung beruht u.a. auf einem Defekt des als Autoimmun – Regulator (AIRE) bezeichneten Gens, welches sich auf Chromosom 21 befindet. AIRE wird nicht im Zielgewebe der immunologischen Zerstörung exprimiert, sondern insbesondere in verschiedenen Zellen des Thymus, in Lymphknoten, der Milz und der fetalen Leber. Dieses Expressionsmuster unterstützt die Hypothese, dass AIRE insbesondere eine Rolle in der Induktion und Erhaltung der Immuntoleranz spielt. [28] Die phänotypische Diversität des Syndroms und insbesondere die Unterschiede im Schweregrad der Erkrankung verschiedener Ethnien legen darüber hinaus weitere genetische Faktoren und auch Umweltfaktoren als beeinflussende Komponenten nahe. Es besteht keine Geschlechterwendigkeit.

### **1.6.2. Polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ 2**

Ursprünglich wurde das Polyglanduläre Autoimmunsyndrom Typ 2 (APS 2) als das Vorliegen einer Nebennierenrindeninsuffizienz kombiniert mit einer Immunthyreopathie (Schmidt – Syndrom) und/oder einem Diabetes mellitus Typ 1 (Carpenter – Syndrom) bezeichnet. [1] Nach neuem Verständnis ist das APS 2 nicht allein durch einen Morbus Addison definiert, sondern durch das gemeinsame Auftreten verschiedener Autoimmunerkrankungen gekennzeichnet. Beim APS 2 liegen insbesondere ein Diabetes mellitus, eine Nebennierenrindeninsuffizienz oder eine Immunthyreopathie vor, aber es können auch andere endokrine Autoimmunerkrankungen wie primärer Hypogonadismus, autoimmun bedingte Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Diabetes insipidus und nicht-endokrine Erkrankungen wie perniziöse Anämie, Vitiligo und Alopezie vorhanden sein. Diese Organmanifestationen können in verschiedener Kombination und Anzahl auftreten. [28] Die Ursache des APS 2 scheint in einer multifaktoriellen genetischen Disposition zu liegen. Diskutiert werden insbesondere Veränderungen in den Genstrukturen von MHC I und II. Im Gegensatz zum APS Typ 1 besteht eine Geschlechterwendigkeit. Frauen sind 1,5 – 3 – mal häufiger betroffen als Männer. [28]

### **1.7. Hintergrund und Fragestellung der Arbeit**

Patienten mit polyglandulärem Autoimmunsyndrom Typ 2 (APS 2), die sowohl an einem Morbus Addison als auch an einem Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt sind, berichten von einer verstärkten Hypoglykämieeigung während und im Anschluss an körperliche Aktivität mit verlängerter Erholungsphase. Die Probleme erscheinen ausgeprägter zu sein als bei Patienten, die ausschließlich an Diabetes mellitus Typ 1 leiden [29, 30]. Viele dieser Patienten klagen darüber hinaus über Konzentrationsschwierigkeiten insbesondere nach körperlicher Belastung oder bei psychischen Belastungssituationen. Zudem berichten vereinzelt auch Patienten, die ausschließlich an einer Nebenniereninsuffizienz leiden über Neuroglykopenie-ähnliche Symptome nach intensiverer körperlicher Aktivität.

Der aktivitätsbedingte muskuläre Glukoseverbrauch scheint durch hormonelle Gegenregulation nicht adäquat kompensiert zu werden. Ursache dieser unzureichenden hormonellen Gegenregulation könnte eine abgeschwächte oder aufgehobene Adrenalinfreisetzung während körperlicher Aktivität sein, wie sie bereits bei Patienten mit primärer oder sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz nachgewiesen wurde [31, 32]. Die Adrenalinsynthese in der Nebenniere erfordert hohe lokale Glukokortikoidspiegel zur Proteinbiosynthese des Enzyms Phenylethanolamin-N-Methyltransferase [4, 33, 34]. Diese hohen lokalen Glukokortikoidspiegel werden durch orale Substitution bei Nebennierenrindeninsuffizienz nicht erreicht. [34]

Da die Noradrenalinsynthese hiervon nicht betroffen ist, stellte sich die Frage, ob ein verminderter Adrenalinspiegel durch einen relativ erhöhten Noradrenalinspiegel eventuell nicht ausreichend kompensiert werden kann. Insbesondere im Hinblick auf eine ausreichende Gluconeogenese und Glykogenolyse.

Ziele dieser Arbeit bestanden in Entwurf und Durchführung einer klinischen Studie zur Messung des Plasmaglukoseverlaufs und des Verlaufs gegenregulatorischer Hormone während und nach standardisierter körperlicher Dauerbelastung bei Patienten mit Polyglandulärem Autoimmunsyndrom Typ 2, erkrankt sowohl an Morbus Addison als auch an Diabetes mellitus Typ 1, verglichen mit Probanden mit ausschließlich Morbus Addison, ausschließlich Diabetes mellitus Typ 1 und einer gesunden Kontrollgruppe. Zudem sollte die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden im Hinblick auf individuelle Unterschiede vor und nach körperlicher Betätigung untersucht werden.

Die drei Hauptfragestellungen lauteten:

(1) Wie verhält sich der Verlauf der Plasmaglukose unter definierter körperlicher Belastung bei Patienten mit und ohne begleitenden Diabetes mellitus Typ 1?

Hypothese: Patienten mit einer Nebenniereninsuffizienz weisen aufgrund des Glukokortikoid- und Adrenalindefizites einen Plasmaglukoseabfall unter körperlicher Belastung auf

(2) Wie sieht der Verlauf weiterer blutzuckerregulatorischer Hormone aus?

(3) Wie ist die kognitive Funktion vor und nach definierter körperlicher Belastung bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz im Vergleich zu nebennierengesunden Kontrollen?

Hypothese: Probanden mit Nebenniereninsuffizienz zeigen aufgrund des Adrenalindefizites und des vermuteten Absinkens des Blutzuckers weniger positive Effekte nach körperlicher Betätigung als die Kontrollprobanden

Als sekundäre Endpunkte sollten zudem die generelle körperliche Leistungsfähigkeit, Blutdruck- und Herzfrequenzantwort, Laktatverlauf, sowie die Katecholaminausscheidung im Urin der nebenniereninsuffizienten im Vergleich zu den nebennierengesunden Probandengruppen dokumentiert werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Probandengruppen**

Es wurden 4 Probandengruppen mit jeweils 10 Studienteilnehmern gebildet:

- Gruppe A: Probanden mit der Diagnose eines Morbus Addison
- Gruppe B: Probanden mit der Diagnose eines Polyglandulären Autoimmunsyndroms Typ 2 (M. Addison + Diabetes mellitus Typ 1)
- Gruppe C: Probanden mit der Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1
- Gruppe D: Gesunde Kontrollgruppe

Die Diagnosesicherung von Morbus Addison und Diabetes mellitus Typ 1 erfolgte anhand der Vorbefunde und der typischen Klinik. Bei fehlender Dokumentation eines ACTH – Tests bei den Probanden der Gruppen A und B wäre dies bei der Einschlussuntersuchung nachgeholt worden. (Cortisol 30 oder 60 min. nach Gabe von 250 µg Synacthen® < 20 µg/dl).

Zum Ausschluss einer Nebennierenrindeninsuffizienz wurde im Rahmen der Einschlussuntersuchung den Probanden von Gruppe C und D der DHEAS-Wert im Serum bestimmt. Bei pathologisch niedrigem Wert für das Serum-DHEAS wäre ein ACTH-Kurztest durchgeführt worden.

Zum Ausschluss einer diabetischen Stoffwechsellage wurden bei den Probanden der Gruppen A und D der HbA1c-Wert, sowie die C-Peptid-Konzentration bestimmt.

### **2.2. Einschlusskriterien**

- Polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ 2 mit kombiniertem Vorliegen eines Morbus Addison und eines Diabetes mellitus Typ 1 oder isolierter Diabetes mellitus Typ 1 oder isolierter Morbus Addison oder gesunde Kontrollperson ohne Vorliegen einer der oben genannten Erkrankungen
- Volljährigkeit
- Einwilligungsfähigkeit
- Physische Belastbarkeit mittels Ergometrie

### 2.3. Ausschlusskriterien

- Vorliegen von Kontraindikationen für die Durchführung einer ergometrischen Belastung nach Vorgabe der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung [35]:
  - Akuter Myokardinfarkt
  - Instabile Angina pectoris
  - Herzrhythmusstörungen mit Symptomatik und/oder eingeschränkter Hämodynamik
  - Symptomatische schwere Aortenstenose
  - Dekompensierte Herzinsuffizienz
  - Akute Lungenembolie
  - Akute Myokarditis
  - Akute Perikarditis
  - Akute Aortendissektion
  - Hauptstammstenose
  - Klappenerkrankungen mäßigen Schweregrades
  - Bekannte Elektrolytstörungen
  - Arterielle Hypertonie (RR > 200 mmHg systol., > 110 mmHg diastol.)
  - Tachyarrhythmie oder Bradyarrhythmie
  - Hypertrophe Kardiomyopathie und andere Formen der Ausflussbahnobstruktion
  - Höhergradige AV-Blockierungen
- Fieberhafter Infekt
- Diabetes mellitus Typ 2
- Erkrankungen oder Medikation, die einen Einfluss auf die Plasmakatecholaminspiegel haben (z. B. Phäochromozytom/Paragangliom, Medikation mit Antidepressiva, Levodopa)
- Glukokortikoid – Pharmakotherapie, abgesehen von Substitutionstherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz

## 2.4. Studienablauf

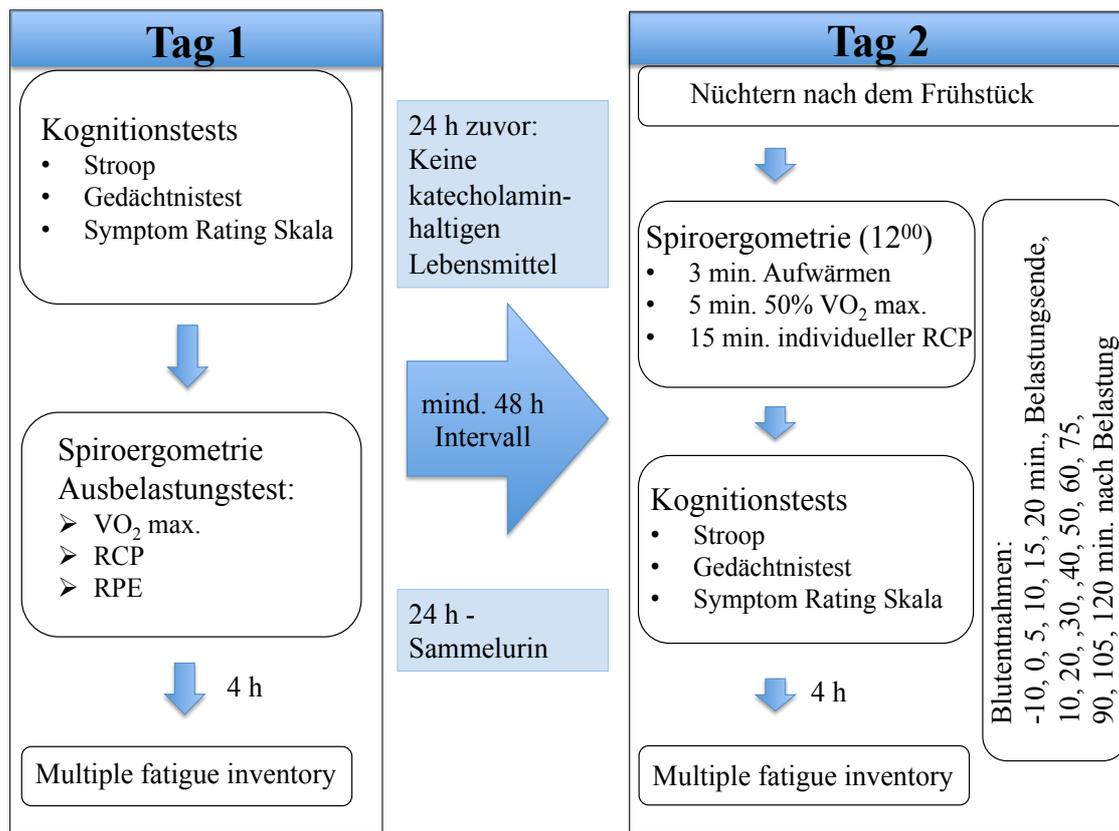
Die Probanden wurden auf einem Anstrengungsniveau belastet, welches bei gesunden Probanden eine physiologische Hormonantwort aktiviert (vgl. 1.3.) Um eine Vergleichbarkeit und Steuerung des individuellen Anstrengungsniveaus zu erreichen, wurden die Probanden mittels Spiroergometrie auf dem Fahrrad-Liege-Ergometer belastet. Hierfür waren zwei Testtage notwendig.

Am ersten Testtag wurde das körperliche Leistungsvermögen der einzelnen Probanden mittels spiroergometrischem Ausbelastungstest ermittelt. Anhand dieser Daten konnten die Probanden am zweiten Testtag auf jeweils vergleichbarem Anstrengungsniveau während eines Dauertests belastet werden.

Um die Unterschiede der kognitiven Leistungsfähigkeit vor und nach körperlicher Belastung messen zu können, wurden mit den Probanden Kognitionstests am ersten Testtag vor der Belastung, sitzend auf dem Fahrrad-Ergometer, und am zweiten Testtag 5 Minuten nach Ende des Dauertests ebenfalls sitzend auf dem Fahrrad-Ergometer durchgeführt. Für die Analyse relevant war die Differenz der Ergebnisse der einzelnen Probanden vor und nach der Belastung.

Der Studienablauf umfasste insgesamt zwei Untersuchungstage. Am ersten Untersuchungstag fanden das Aufklärungsgespräch, die Einschlussuntersuchung, die Durchführung der ersten Kognitionstests in Ruhe, sowie die erste spiroergometrische Belastung mit Messung von Plasmalaktat und -glukose statt.

Am zweiten Untersuchungstag erfolgten die spiroergometrische Dauerbelastung mit regelmäßigen Blutentnahmen und anschließend die Wiederholung der Kognitionstests, sowie Blutentnahmen bis zwei Stunden nach Ergometrieende.



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung des Ablaufs der 2 Versuchstage  
 VO<sub>2</sub>max: maximale Sauerstoffaufnahme (l/min);  
 RCP: Respiratory compensation point;  
 RPE: Rating of perceived Exertion

### 2.4.1. Untersuchungstag 1

Am ersten Testtag mussten die Probanden nicht nüchtern erscheinen, jedoch sollte mindestens eine Stunde Nahrungskarenz vor Beginn der Spiroergometrie eingehalten worden sein. Die Glukokortikoidsubstitution wurde nach üblichem Plan eingenommen, Insulin nach gewohntem Regime appliziert.

#### 2.4.1.1. Aufklärungsgespräch

Während des Aufklärungsgesprächs wurden die Probanden über den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden.

#### **2.4.1.2. Einschlussuntersuchung**

Die Einschlussuntersuchung umfasste:

1. Anamnese
2. Diagnosesicherung mit eventueller Veranlassung von Zusatzuntersuchungen (vgl. 2.1.2.2)
3. Körperliche Untersuchung
4. Dokumentation der körperlichen Aktivität,  
Frage nach sportlicher Betätigung (in Stunden/Woche):
  - a. Leicht = z.B. Spaziergänge, Golf
  - b. Moderat = z.B. Radfahren, Wandern, Nordic Walking
  - c. Anstrengend = z.B. Jogging, Schwimmen, Basketball, Squash
5. Medikamentenanamnese

#### **2.4.1.3. Kognitionstests**

Vor Beginn der ersten spiroergometrischen Belastung saßen die Probanden in Ruhe auf dem Fahrradergometer. Es wurden mit ihnen zwei Konzentrationstests durchgeführt, anschließend wurden sie gebeten einen Fragebogen auszufüllen.

##### **2.4.1.3.1. Stroop – Test**

Der Stroop – Test ist ein anerkanntes Testverfahren zur Evaluation der kognitiven Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit. [36] Er wird v.a. im Rahmen der Testdiagnostik bei hirnorganischen Störungen, Altersabbau oder Legasthenie eingesetzt, aber auch in der psychologischen Eignungsdiagnostik angewendet. Mittlerweile gibt es verschiedene Erweiterungen und Weiterentwicklungen des Testprinzips, insbesondere findet es Anwendung in der Emotionspsychologie. [36]

Der bei der CANDI – Studie verwendete Stroop – Test umfasste drei Testuntereinheiten:

Teil 1:

Im ersten Teil wurden die Probanden gebeten eine Liste mit schwarz gedruckten Wörtern zeilenweise möglichst schnell und fehlerfrei laut vorzulesen. Die dafür vorgegebene Zeit betrug 45 Sekunden. Notiert wurden die Anzahl der genannten Wörter und die Anzahl der Fehler.

Beispiel 1:

Blau	Blau	Rot	gelb	grün
Rot	Grün	Gelb	gelb	blau

Teil 2:

Im zweiten Teil wurden die Probanden gebeten die Farbe gedruckter Blöcke von Kreuzen zu benennen. Es waren jeweils vier Kreuze als Block in einer gemeinsamen Farbe abgedruckt. Notiert wurden die innerhalb von 45 Sekunden richtig benannten Blockfarben und die Anzahl der Fehler.

Beispiel 2:

XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX

Die ersten beiden Testteile dienten dazu eventuelle Lese- bzw. Farbsehschwächen der Probanden zu demaskieren. Diese hätten das Ergebnis des maßgeblichen Konzentrationstests verfälscht. Der eigentliche Konzentrationstest folgte im dritten Teil.

Teil 3:

Der dritte Teil bestand aus Wörtern, die in unterschiedlicher Farbe gedruckt waren und jeweils eine Farbe benannten. Die Probanden wurden gebeten die Druckfarbe zu benennen und nicht das Wort vorzulesen. Es wurden die Anzahl richtig genannter Druckfarben und die Anzahl der Fehler in einer Zeit von 45 Sekunden erfasst. Korrigierte sich der Proband selbst, wurde dies als korrekte Antwort gewertet.

Beispiel 3:

blau	blau	rot	gelb	grün
rot	grün	gelb	gelb	blau

#### 2.4.1.3.2. Kurzzeitgedächtnistest

Beim Kurzzeitgedächtnistest wurde den auf dem Ergometer sitzenden Probanden eine Liste von 30 Wörtern vorgelesen, von denen sich die Probanden möglichst viele merken und anschließend auf einem Zettel das Gemarkte ohne Zeitlimitation niederschreiben sollten.

Die Listen entstammten der Arbeitsgruppe um Dr. Johanna Klement, Schwerpunkt Endokrinologie des Universitätsklinikums Lübeck, welche sich in der Studie „High-Calorie Glucose-Rich Food Attenuates Neuroglycopenic Symptoms in Patients with Addison’s Disease“ mit der Auswirkung unterschiedlicher kalorischer Diät auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Addison-Patienten befasste. In dieser Studie wurde die kognitive Leistungsfähigkeit mit den gleichen Tests wie in der CANDI-Studie ermittelt.

Die Methode ist anerkannt als Indikator für hypoglykämische Symptome. [37]

Erfasst wurden die Anzahl richtiger und falscher Wortnennungen.

#### 2.4.1.3.3. Symptom – Rating – Skala

Ebenfalls von der Arbeitsgruppe um Dr. Klement freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde die im Anschluss an den Stroop - Test und den Kurzzeitgedächtnistest auszufüllende Symptom-Rating-Skala als Indikator für neuroglykopene Symptome.

Die Skala umfasste 27 Unterpunkte, zu denen die Probanden jeweils den Schweregrad des Symptoms auf einer Skala von 0 bis 9 (0 = schwach, 9 = stark) anhand ihres aktuellen subjektiven Empfindens ankreuzen sollten.

Im Rahmen der CANDI – Studie diente die Skala zum Vergleich des Erschöpfungsgrads der 4 Probandengruppen.

#### 2.4.1.4. Ausbelastungstest

Es erfolgte ein Ausbelastungstest am Fahrrad-Liege-Ergometer mittels Rampenprotokoll und Spiroergometrie zur Bestimmung der individuellen maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$  max.), sowie der Belastungsintensität am respiratorischen Kompensationspunkt (RCP) als Kenngröße des aerob – anaeroben Übergangs. [38]

Dieser ermittelt die Belastungsintensität, bei der eine laktatbedingte Azidose nur noch über ein deutlich gesteigertes Atemminutenvolumen mit Abatmung von Kohlendioxid kompensiert werden kann. [39]

Die Patienten nahmen auf dem Fahrrad-Ergometer Platz, EKG-Elektroden und Blutdruckmanschette wurden angelegt. Ein EKG wurde abgeleitet und auf Kontraindikationen bezüglich einer Ergometerbelastung kontrolliert (vgl. 2.3.) Nach Freigabe zur Ergometrie wurde eine Spirometrie-Messmaske angepasst und aufgesetzt. Den Probanden wurde eine venöse Verweilkanüle gelegt und es erfolgte eine dreiminütige Aufwärmphase auf dem Ergometer. Anschließend begann das Rampenprotokoll mit 25-50 Watt/min zu Beginn und anschließend minütlicher Steigerung um 25 Watt/min bei männlichen und 15 Watt/min bei weiblichen Probanden. Die Gesamtbelastungsdauer betrug ca. 8 – 12 Minuten.

Als Messgrößen wurden erhoben:

- Spiroergometrie zur Bestimmung der sympathikovagalen Aktivität [40]
  - Sauerstoffaufnahme =  $\text{VO}_2$
  - Kohlendioxidabgabe =  $\text{VCO}_2$
  - Respiratorischer Quotient =  $\text{VO}_2 / \text{VCO}_2$
  - EKG
  - Herzfrequenz
- Plasmalaktat und -glukose vor und unmittelbar nach der Belastung
- Rating of Perceived Exertion (RPE) = nummerierte Skala zur Kennzeichnung der subjektiven individuellen Ausbelastungssituation

Ausbelastungskriterien waren ein „leveling-off“ des  $\text{O}_2$ -Anstiegs ( $< 150 \text{ ml/min}$ ), das Erreichen der maximalen Werte der Herzfrequenz ( $\geq 85\%$  der altersadäquaten maximalen Herzfrequenz), die Zunahme des respiratorischen Quotienten als Zeichen des aerob-anaeroben Übergangs ( $\text{VO}_2 / \text{VCO}_2 \geq 1,10$ ), die subjektive Angabe der Obergrenze der Rating of Perceived Exertion ( $\geq 18$ ) und das Erreichen der Obergrenze des Atemäquivalents ( $\geq 30 \text{ l}$ ). Das Atemäquivalent bezeichnet die Menge eingeatmeter Luft, die notwendig ist, um einen Liter Sauerstoff in das Blut aufzunehmen.[41, 42]

Als Belastungsabbruchkriterium galt in erster Linie die individuelle periphere Muskelererschöpfung. Die Ergometrie wäre zudem bei EKG-Veränderungen (ST-Strecken-Senkungen oder –Hebungen), Angina-pektoris-Beschwerden, Blutdruckanstieg über 220 mmHg systolisch, 115mmHg diastolisch, Blutdruckabfall  $>10 \text{ mmHg}$  unter den Ausgangswert, ventrikulären Herzrhythmusstörungen, sowie

Signalen für Atemnot und Durchblutungsstörungen (Ataxie, Schwindel, Dyspnoe) abgebrochen worden. [35]

#### **2.4.1.5. MFI – 20 Fragebogen**

Die Probanden wurden gebeten 4 Stunden nach der Belastung einen Fragebogen zur Erfassung allgemeinen Müdigkeitsempfindens auszufüllen, den MFI-20 (Multiple Fatigue Inventory). Der MFI ist ein anerkanntes multidimensionales Verfahren zur Erfassung von Fatigue insbesondere bei chronisch kranken Patienten. Er umfasst Selbstauskünfte der Patienten zu 20 Fragen, die sowohl die Dimension der physischen als auch der mentalen Erschöpfung, Motivation und die subjektive Leistungsfähigkeit der Patienten erfassen. [43-46]

#### **2.4.1.6. 24 Stunden – Sammelurin**

Den Probanden wurde nach dem ersten Versuchstag ein Behältnis zur Asservierung eines 24h - Sammelurins mitgegeben. Sie wurden gebeten am Tag vor der zweiten Untersuchung für 24 Stunden Urin zu sammeln. Dieser wurde mit Salzsäure (HCl) angesäuert, welches mit dem Behälter ausgehändigt wurde.

Während des Sammelzeitraums bis zum Ende des zweiten Untersuchungstags wurde auf den Verzehr katecholamin- bzw. serotoninhaltiger Nahrungsmittel, explizit auf Kaffee, schwarzen Tee, Nüsse, Ananas, Bananen, sowie die Einnahme von Paracetamol verzichtet.

## **2.4.2 Untersuchungstag 2**

### **2.4.2.1. Vorbereitung**

Der Untersuchungsbeginn war um 12:00 Uhr. Die Probanden durften zuvor unter Beachtung des Verzichts auf katecholaminhaltige Nahrungsmittel (siehe 2.4.1.6.) frühstücken. Basalinsulin, morgendliches prandiales Insulin und die morgendliche Substitutionsdosis der Glukokortikoide bzw. Mineralkortikoide wurden wie üblich eingenommen. Danach blieben die Probanden nüchtern, an Getränken war ausschließlich Wasser erlaubt. Die Einnahme der mittäglichen Glukokortikoid- bzw. Mineralkortikoiddosis erfolgte erst nach Ende des Untersuchungszeitraums. Am Vortag sollten ausgeprägte körperliche Aktivität unterbleiben und darüber hinaus die Blutzuckereinstellung und Insulindosis inklusive der zu sich genommenen Kohlenhydrateinheiten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 genau dokumentiert sein (mindestens 7 Blutzuckermessungen). Hypoglykämien am Vortag sollten unbedingt vermieden werden, andernfalls hätte der Test verschoben werden müssen, da vorausgegangene Hypoglykämien bis 24 Stunden zuvor nachgewiesenermaßen die hormonelle Gegenregulation insbesondere des Adrenalins verschlechtern. [47]

Der mitgebrachte Sammelurin wurde unter Angabe von Uringesamtmenge zur Bestimmung von Epi-, Norepi-, sowie Meta- und Normetanephrinen asserviert. Vor Beginn der Fahrradergometrie wurden eine venöse Verweilkanüle gelegt und die Blutglukosekonzentration im Vollblut mittels HemoCue® bestimmt. Anschließend ruhten die Probanden in sitzender Position auf dem Fahrradergometer für mindestens 10 Minuten. Währenddessen wurden der Blutdruck gemessen, ein EKG geschrieben und auf Kontraindikationen für eine Ergometriebelastung untersucht (vgl. 2.3.) Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 war zusätzlich folgendes Procedere vorgesehen: Bei einem Blutglukosewert kleiner 100 mg/dl (gemessen mittels HemoCue®) war die Gabe einer langsam-resorbierbaren Broteinheit (1 Vollkorn-Brötchen) vorgesehen mit neuerlicher Bestimmung der Blutglukose nach einer Stunde. Im Fall eines Blutglukosewertes über 200 mg/dl war entsprechend der Korrekturregel IE/40mg/dl oberhalb des Zielzuckers von 200 mg/dl die Verabreichung eines kurzwirksamen Insulinanalogons vorgesehen mit neuerlicher Blutzuckermessung nach 1 Stunde. Im Fall eines Blutzuckerwertes zwischen 100 und 200 mg/dl konnte mit der körperlichen Belastung begonnen werden.

#### **2.4.2.2. Dauerbelastungstest**

Die Einschätzung der Belastungsintensität ergab sich aus den am Untersuchungstag 1 mittels Spiroergometrie ermittelten Werten. Im Vordergrund standen die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2\text{-max}$ ) und der individuelle Respiratorische Kompensationspunkt (RCP). Zudem wurden die Angaben zum subjektiven Erschöpfungsgrad (RPE), sowie die Laktatwerte herangezogen. Während der Belastung erfolgten die kontinuierliche EKG-Aufzeichnung mit Dokumentation, sowie 2 – minütliche Blutdruckmessungen. Begonnen wurde mit einer dreiminütigen Ergometerphase zum Aufwärmen, anschließend startete schrittweise die Dauerbelastung mit zunächst 5 Minuten bei 50% der zuvor individuell bestimmten  $VO_2\text{max}$ . Darauf folgten 15 Minuten mit der Belastungsintensität am individuell bestimmten Respiratorischen Kompensationspunkt als Kenngröße des aerob-anaeroben Überganges [38], um eine interindividuell vergleichbare Belastungsintensität oberhalb der Katecholaminschwelle sicher zu stellen [39].

Ein Abbruch der Belastung wäre gegebenenfalls bei peripherer Muskelerschöpfung oder den üblichen Abbruchkriterien (EKG-Veränderungen (ST-Strecken-Senkungen oder – Hebungen), Angina-pektoris-Beschwerden, Blutdruckanstieg über 220 mmHg systolisch, 115 mmHg diastolisch, Blutdruckabfall ( $>10$  mmHg) unter den Ausgangswert, ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, Signale für Atemnot und Durchblutungsstörungen (Ataxie, Schwindel, Dyspnoe)), sowie bei einem Abfall der Blutglukose unter 50 mg/dl (ermittelt über Hemocue®) erfolgt.

#### **Überwachung:**

Im Anschluss an die Belastung wurden die Probanden 20 Minuten auf dem Fahrradergometer bezüglich Herzfrequenz und Blutdruck überwacht. Danach erfolgte eine Nachbeobachtungszeit mit regelmäßigen Blutentnahmen ohne Messung der Kreislaufparameter bis 120 Minuten nach Belastungsende. Während der Nachbeobachtungszeit blieben die Probanden weiterhin nüchtern, Mineralwasser durfte getrunken werden. Vor Verlassen des Untersuchungsraums wurde die Blutglukose bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 erneut bestimmt und eventuell bei Werten unter 100 mg/dl eine schnellwirksame BE verabreicht.

#### **2.4.2.2. Blutentnahmen**

Blutentnahmen erfolgten zu den Zeitpunkten 10 Minuten vor Belastung (-10 Min.), direkt vor Ergometriebeginn (0 Min.), 5 Min., 10 Min., 15 Min, 20 Min. Ergometrie und bei Belastungsende (23 Min.). Nach Belastungsende wurden alle 10 Minuten innerhalb der ersten Stunde und alle 15 Minuten innerhalb der zweiten Stunde Proben entnommen. Die folgenden Laborparameter wurden bestimmt:

Plasmaglukose und -laktat (in Natrium-Fluorid), sowie Cortisol, Insulin und Wachstumshormon im Serum wurden bereits am Testtag mittels Immulite-Messverfahren (Siemens Immulite 2000®) bestimmt. Die Blutglukose wurde zur zeitnahen Abschätzung des Blutzuckerverlaufs parallel auch mittels HemoCue® gemessen.

Blutproben für Glukagon und Copeptin, jeweils EDTA-Plasma, sowie für Katecholamine in Lithium-Heparin-Plasma, wurden unmittelbar nach Entnahme direkt auf Eis gelegt und innerhalb einer Stunde gekühlt zentrifugiert. Anschließend wurde das Plasma bei -80°C gelagert.

Glukagon und Copeptin wurden im Verlauf mittels ELISA jeweils am Schwerpunkt Endokrinologie am Universitätsklinikum Würzburg mit einer Mess-Charge bestimmt.

Adrenalin- und Noradrenalin-Bestimmungen erfolgten in zwei Messzyklen mittels High Performance Liquochromatography am Schwerpunkt Endokrinologie am Universitätsklinikum Dresden.

#### **2.4.2.3. Kognitionstests nach der Belastung**

5 Minuten nach Belastungsende wurden die Kognitionstests, im Sitzen auf dem Fahrradergometer, gemäß der Reihenfolge des ersten Untersuchungstags wiederholt:

1. Stroop-Test Version 2
2. Kurzzeitgedächtnistest Version 2
3. Symptom-Rating-Skala

4 Stunden nach der Belastung wurden die Probanden gebeten erneut den MFI-20-Fragebogen des ersten Testtags auszufüllen und per Post zurück zu senden.

## 2.5. Auswertung

Die Testergebnisse und Inhalte der Fragebögen wurden in einer Datenbank pseudonymisiert erfasst. In dieser Datenbank wurden auch ebenfalls Laborbefunde und Befunde aus den vorliegenden Arztbriefen zu Ursachen und Verlauf der Nebennierenkrisen dokumentiert.

Die Analyse der Verläufe der einzelnen Messparameter über den gesamten Testzeitraum erfolgte hauptsächlich deskriptiv.

Aufgrund der geringen Anzahl der Probanden pro Testgruppe wurden zur statistischen Auswertung nichtparametrische Testverfahren angewandt. Die Mittelwerte der einzelnen Messparameter in den jeweiligen Gruppen zu bestimmten Messzeitpunkten wurden mittels Kruskal-Wallis-Test auf Signifikanz geprüft. Bei Vorliegen eines Signifikanzniveaus von  $p < 0,05$  erfolgten Mann-Whitney-U-Tests zwischen den Gruppen untereinander. Unterschiede wurden ab einem p-Wert kleiner 0,05 als signifikant betrachtet.

### 3. Ergebnisse

Die Verteilung von Geschlecht, Bodymass-Index, sowie Kortikoid- und Insulinsubstitution innerhalb der 4 Probandengruppen können den Tabellen 1 – 5 entnommen werden. Der Vergleich von Alter, Geschlecht, Bodymass-Index und regelmäßiger körperlicher Betätigung der Probandengruppen, sowie der männlichen und weiblichen Untergruppen war jeweils nicht statistisch signifikant.

**Tabelle 1:** Alters- und Geschlechterverteilung; Median (Spannweite)

<b>Jahre</b>	<b>gesamt</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
<b>M. Addison</b>	47 (20 – 66)	48 (20 – 66) n = 5	46 (29 – 61) n = 5
<b>APS 2</b>	44 (34 – 63)	44 (34 – 51) n = 8	50,5 (38 – 63) n = 2
<b>Diabetes mellitus Typ 1</b>	44 (25 – 54)	50 (34 – 54) n = 4	42,5 (25 – 47) n = 6
<b>Kontrolle</b>	39,5 (29 – 55)	49 (32 – 55) n = 5	31 (29 – 54) n = 5
<b>Nebennieren- insuffizient</b>	40,5 (20 – 59)	47 (20 – 66)	46 (29 – 63)
<b>Nebennieren- gesund</b>	42 (29 – 55)	49 (32 – 55)	40 (25 – 54)

<b>Tabelle 2:</b>		Body Mass Index (BMI); Median (Spannweite)		
<b>kg/m<sup>2</sup></b>	gesamt	Frauen	Männer	
<b>M. Addison</b>	24,8 (21,7 – 29,1)	24,2 (21,7 – 28,7)	25,6 (29,1 – 23,3)	
<b>APS 2</b>	21,4 (18,5 – 38,4)	20,6 (18,5 – 38,4)	22,6 (22,6 – 23,6)	
<b>Diabetes mellitus Typ 1</b>	24,6 (20,8 – 30,2)	25,4 (25 – 26,6)	24,1 (20,8 – 30,2)	
<b>Kontrolle</b>	24,8 (20,2 – 31,9)	23,1 (20,2 – 31,9)	25,2 (21,8 – 27,5)	
<b>Nebennieren- insuffizient</b>	24,0 (18,5 – 38,4)	21,8 (18,5 – 38,4)	24,2 (21,6 – 29,1)	
<b>Nebennieren- gesund</b>	24,6 (22,3 – 28,4)	25,1 (20,2 – 31,9)	24,3 (20,8 – 30,2)	

<b>Tabelle 3:</b>		Kortikoidsubstitution: Präparate und Tagesdosis; Median (Spannweite)			
<b>mg/d</b>	Hydrocortison	Fludrocortison	Prednisolon	Cortisonacetat	
<b>M. Addison</b>	25 (15 – 40) n = 10	0,1 (0,05 – 0,15) n=10			
<b>APS 2</b>	20 ( 10 – 40) n = 7	0,1 (0,05 – 0,1) n = 8	5 (2 – 5) n = 3	25 n=1	

**Tabelle 4:** Insulinsubstitution: Tagesdosis, Applikationsform;  
Median (Spannweite)

<b>IE</b>	prandial IE/ BE	prandial IE/d	Insulinpumpe	Basal IE/d
<b>APS 2</b>	4,5 (4 – 6) n = 3	24 n = 1	n = 6	18 (14 – 23) n = 3
<b>Diabetes mellitus Typ 1</b>	1,7 (1,5 – 2,5) n = 7	28 n = 1	n = 1	24,5 (11 – 28) n = 9

**Tabelle 5:** Regelmäßige sportliche Betätigung; Median (Spannweite)

<b>Stunden/Woche</b>	keine	leicht	moderat	anstrengend
<b>M. Addison</b>	n = 1	1 (1 – 3,5) n = 3	4 (2,5 – 6) n = 4	2,5 (2 – 3) n = 2
<b>APS 2</b>	n = 2	2,5 (2 – 3,5) n = 4	2,5 (2 – 8) n = 4	2,5 n = 1
<b>Diabetes mellitus Typ 1</b>	n = 2	4,25 (2 – 5) n = 4	2,5 (0,5 – 4,5) n = 3	4,5 (4 – 5) n = 2
<b>Kontrolle</b>	n = 2	2 (1 – 2) n = 3	1,75 (1 – 4,5) n = 4	1 n = 2

Sämtliche Probanden absolvierten den Dauerbelastungstest komplett bis zum vorgesehenen Belastungsende. Blutentnahmen und Kognitionstests erfolgten plangemäß. Die erhobenen Messparameter und deren Verläufe wurden im Folgenden hauptsächlich graphisch verdeutlicht. Aufgetragen wurden die jeweiligen Parameter als Mittelwerte mit Standardfehlern der Mittelwerte gegen die Zeit. Einzeldaten wurden in Blockdiagrammen dargestellt. Zudem wurden Mittelwerte und Standardabweichungen tabellarisch aufgeführt.

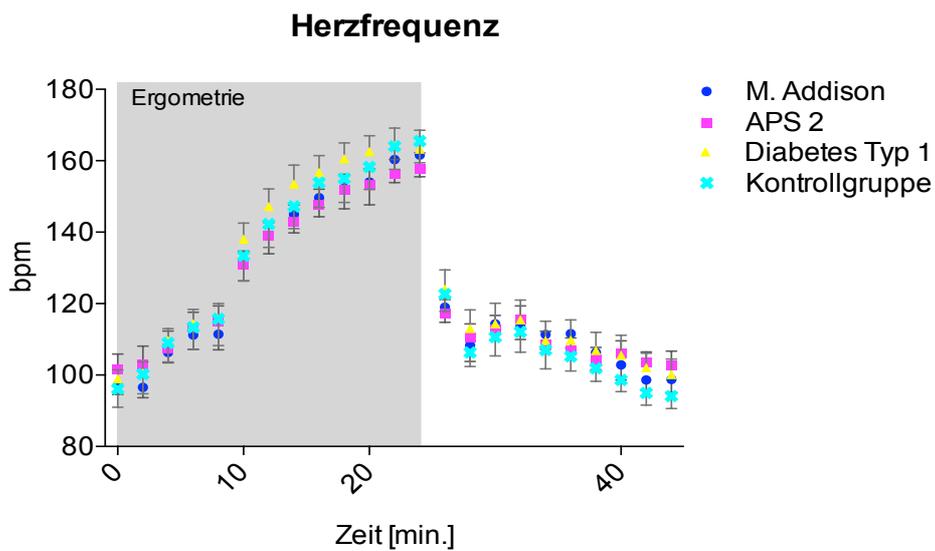
### **3.1. Ergometrie**

#### **3.1.1. Herzfrequenz und Blutdruck**

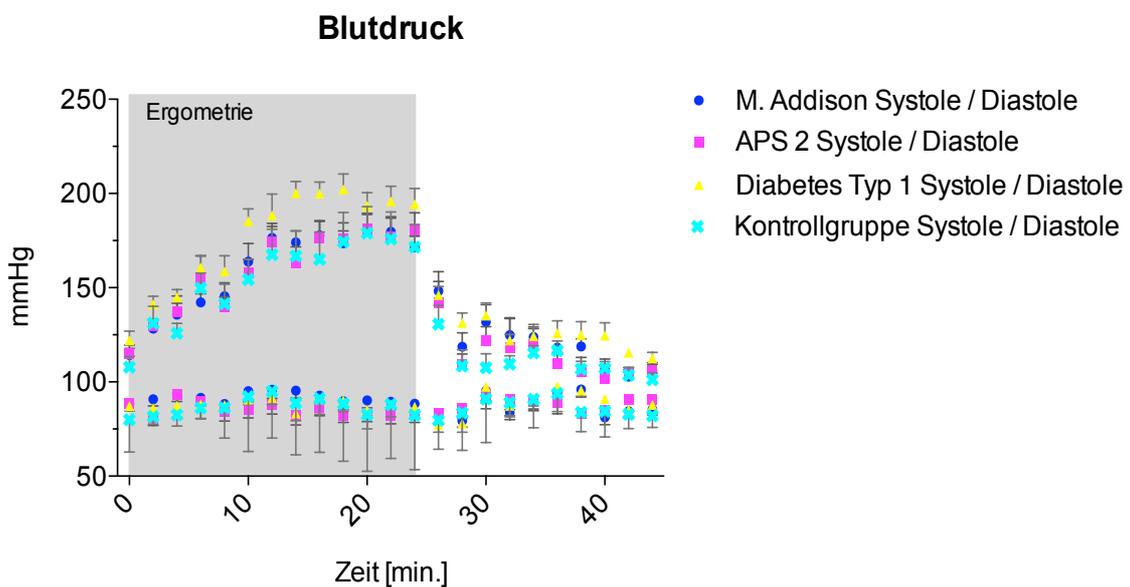
Alle 4 Probandengruppen begannen die Belastung am Fahrradergometer mit vergleichbarer Herzfrequenz. Der Anstieg und das ebenso rasche Absinken der Herzfrequenz während und nach der Ergometrie verliefen in allen 4 Probandengruppen nahezu exakt gleich. Die durchschnittlich höchsten Werte zum Ende der Belastung erreichte die Kontrollgruppe, die niedrigsten die APS 2 – Gruppe.

Ähnlich verhielt sich die Kurve des Blutdruckverlaufs. Die systolischen Ausgangswerte waren bei allen Gruppen normo- bis leicht hypoton. Die höchsten Ausgangswerte hatten die Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1, die niedrigsten die Kontrollgruppe. Der Anstieg des systolischen Blutdrucks verlief bei den Probandengruppen mit M. Addison, APS 2, sowie bei der Kontrollgruppe sehr ähnlich. Die Diabetes mellitus Typ 1 – Probanden erreichten im Schnitt ab Mitte bis zum Ende der Belastung etwas höhere systolische Spitzenwerte. Die M. Addison-, sowie die Kontrollgruppe erreichten die gleichen durchschnittlichen systolischen Höchstwerte, die APS 2 – Gruppe lag um ca. 10 mmHg darüber.

Bei der Betrachtung dieser Vitalparameter war von einem vergleichbaren Anstrengungsniveau der vier Probandengruppen auszugehen.



**Abbildung 5:** Verlauf der Herzfrequenzwerte (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)



**Abbildung 6:** Verlauf der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

**Tabelle 6:** Herzfrequenz während und bis 20 min. nach Ergometrie – Dauerbelastungstest (Mittelwerte + Standardabweichung)

<b>Herzfrequenz</b>	<b>M. Addison</b>		<b>APS 2</b>		<b>DMT 1</b>		<b>Kontrolle</b>	
	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>bpm</b>								
<b>0 min.</b>	97,2	8,5	101,7	13,4	99,0	7,4	96,1	16,2
<b>2 min.</b>	96,6	8,7	103,1	15,9	100,7	9,5	100,3	15,6
<b>4 min.</b>	106,3	8,7	107,6	15,1	109,7	9,9	109,0	16,0
<b>6 min.</b>	111,2	12,0	113,4	13,3	114,4	12,1	113,4	17,7
<b>8 min.</b>	111,4	13,1	115,0	13,8	115,8	12,8	115,8	21,2
<b>10 min.</b>	130,9	13,6	131,0	11,8	138,1	14,0	133,4	19,6
<b>12 min.</b>	139,1	15,6	138,9	12,0	147,2	15,6	142,3	18,5
<b>14 min.</b>	145,0	15,6	143,0	13,8	153,5	16,7	147,2	18,7
<b>16 min.</b>	149,7	16,0	147,6	14,1	156,8	14,7	153,9	19,8
<b>18 min.</b>	152,4	17,6	151,8	13,8	160,6	14,0	155,0	18,9
<b>20 min.</b>	154,0	19,3	153,3	14,2	162,6	14,0	158,3	17,8
<b>22 min.</b>	160,3	20,4	156,2	13,2	164,3	15,4	164,0	20,6
<b>Belastungsende</b>	161,6	19,1	157,7	14,4	163,3	16,6	165,5	19,2
<b>2 min n.B.</b>	119,0	13,3	117,1	12,2	124,1	17,0	122,7	15,5
<b>4 min n.B.</b>	108,3	14,3	110,6	11,4	113,1	16,4	106,3	12,5
<b>6 min n.B.</b>	114,3	14,5	112,7	12,6	114,4	18,1	110,6	16,8
<b>8 min n.B.</b>	113,6	11,5	115,5	12,3	115,5	17,3	112,1	18,0
<b>10 min n.B.</b>	111,4	13,2	108,5	12,0	109,7	17,2	107,0	16,6
<b>12 min n.B.</b>	111,6	12,9	107,0	10,7	109,8	17,9	105,2	13,1
<b>14 min n.B.</b>	106,3	15,2	104,5	10,4	106,9	16,0	101,9	11,4
<b>16 min n.B.</b>	102,9	12,8	106,2	10,8	105,6	16,7	98,6	10,4
<b>18 min n.B.</b>	98,6	9,4	103,6	9,1	102,1	12,1	95,0	10,8
<b>20 min n.B.</b>	98,8	11,3	102,7	12,6	100,2	13,7	94,1	11,0

**Tabelle 7:** Blutdruck Systole während und bis 20 min. nach Ergometrie-Dauerbelastungstest (Mittelwerte + Standardabweichung)

<b>RR systol.</b>	<b>M. Addison</b>		<b>APS 2</b>		<b>DMT 1</b>		<b>Kontrolle</b>	
	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>0 min.</b>	114,20	11,10	115,30	13,80	122,10	15,56	107,90	17,90
<b>2 min.</b>	128,22	14,58	129,86	8,69	141,22	12,94	131,14	23,89
<b>4 min.</b>	135,78	18,45	137,00	25,72	144,89	12,56	125,83	13,20
<b>6 min.</b>	142,22	13,70	155,00	37,39	160,67	19,32	149,83	19,87
<b>8 min.</b>	145,44	21,58	139,86	13,97	158,63	23,47	141,43	27,75
<b>10 min.</b>	163,86	25,62	157,88	20,05	185,30	20,87	154,38	30,57
<b>12 min.</b>	176,44	23,13	174,13	24,10	188,50	35,55	167,63	38,49
<b>14 min.</b>	174,00	18,51	163,14	22,96	200,20	19,61	166,78	39,91
<b>16 min.</b>	177,78	22,43	176,60	28,81	200,00	19,35	165,00	41,16
<b>18 min.</b>	173,67	19,79	176,00	25,47	202,20	25,72	174,38	43,97
<b>20 min.</b>	180,89	23,79	181,10	26,74	193,44	20,89	179,00	42,20
<b>22 min.</b>	179,67	21,86	176,67	33,04	195,90	25,34	175,88	40,70
<b>Belastungsende</b>	171,56	17,23	180,80	28,97	194,30	26,65	171,50	38,00
<b>2 min n.B.</b>	148,33	30,82	141,89	34,28	146,00	13,37	130,60	31,60
<b>4 min n.B.</b>	118,63	21,15	109,00	15,32	131,43	13,60	108,50	24,63
<b>6 min n.B.</b>	131,86	24,25	121,71	20,11	135,33	16,39	107,50	18,32
<b>8 min n.B.</b>	124,83	22,82	118,25	30,84	122,14	8,43	109,50	12,71
<b>10 min n.B.</b>	123,86	13,99	119,80	19,10	124,29	16,32	115,43	10,37
<b>12 min n.B.</b>	118,25	7,23	109,80	13,33	125,86	17,45	116,63	14,90
<b>14 min n.B.</b>	118,75	8,10	105,80	16,30	124,83	17,41	106,89	12,88
<b>16 min n.B.</b>	106,67	13,29	101,60	15,16	124,60	15,40	107,25	10,28
<b>18 min n.B.</b>	102,86	9,82	104,83	7,19	115,60	4,88	103,57	10,56
<b>20 min n.B.</b>	105,89	10,37	106,00	12,01	112,57	8,40	101,25	10,40

**Tabelle 8:** Blutdruck Diastole während und bis 20 min. nach Ergometrie-Dauerbelastungstest (Mittelwerte + Standardabweichung)

<b>RR diastol.</b>	<b>M. Addison</b>		<b>APS 2</b>		<b>DMT 1</b>		<b>Kontrolle</b>	
	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>0 min.</b>	88,50	7,37	88,70	6,90	87,20	8,63	80,00	17,15
<b>2 min.</b>	90,78	10,65	81,14	11,63	86,11	7,15	81,57	3,99
<b>4 min.</b>	93,67	12,12	93,33	36,54	87,33	9,38	82,50	5,92
<b>6 min.</b>	91,56	12,94	89,80	28,96	88,11	7,64	86,17	5,85
<b>8 min.</b>	88,33	10,67	84,57	14,18	87,75	7,83	86,29	16,02
<b>10 min.</b>	95,14	15,15	85,50	12,90	90,70	8,63	92,13	29,12
<b>12 min.</b>	95,89	14,08	88,00	14,05	91,50	11,40	95,00	24,70
<b>14 min.</b>	95,33	12,22	82,29	13,54	83,20	12,28	88,78	27,46
<b>16 min.</b>	92,78	12,00	86,20	13,21	90,80	25,13	91,13	28,50
<b>18 min.</b>	89,78	13,82	82,44	11,83	90,20	18,90	88,50	30,63
<b>20 min.</b>	90,22	12,02	83,30	13,82	85,11	30,55	82,67	30,03
<b>22 min.</b>	89,44	12,02	82,11	13,15	87,90	20,26	88,00	28,55
<b>Belastungsende</b>	88,44	12,10	82,70	13,00	86,80	18,66	82,30	28,92
<b>2 min n.B.</b>	82,00	12,87	83,14	14,75	77,25	11,22	79,67	15,45
<b>4 min n.B.</b>	79,38	9,84	86,14	13,87	78,00	12,61	83,63	19,99
<b>6 min n.B.</b>	95,29	25,33	93,29	8,79	97,50	21,61	91,00	23,15
<b>8 min n.B.</b>	83,83	9,56	90,75	10,97	87,43	13,67	89,00	7,62
<b>10 min n.B.</b>	90,29	12,41	90,00	12,23	91,43	10,88	90,88	15,22
<b>12 min n.B.</b>	94,38	7,15	89,20	13,59	97,71	8,16	93,86	9,70
<b>14 min n.B.</b>	96,00	8,04	83,40	5,59	95,50	7,66	83,89	10,28
<b>16 min n.B.</b>	81,17	9,58	84,80	3,56	91,00	5,20	84,38	13,63
<b>18 min n.B.</b>	84,43	9,50	90,83	4,17	85,40	7,96	82,86	7,58
<b>20 min n.B.</b>	85,44	8,83	90,75	4,06	87,88	6,60	82,13	6,31

### 3.1.2. Leistung am Fahrrad-Liegeergometer

Die Belastungsintensität in Watt/min beim Dauerbelastungstest des zweiten Versuchstags wurde anhand der spiroergometrischen Daten des Ausbelastungstests des ersten Versuchstags berechnet. Nach der 3 – minütigen Aufwärmphase folgte die 5 – minütige Belastung bei 50% der ermittelten maximalen Sauerstoffaufnahme, anschließend die 15 – minütige Dauerbelastung bei einer Belastung entsprechend dem ermittelten respiratorischen Kompensationspunkt. (vgl. 2.4.1.4, 2.4.2.2)

Der Vergleich der Arbeitsleistung der weiblichen Probanden innerhalb der einzelnen Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die Probandinnen mit ausschließlich Morbus Addison traten im Durchschnitt gegen den niedrigsten Ergometerwiderstand, die Kontrollgruppe gegen den höchsten.

Fasst man die Gruppen mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz (M. Addison und APS 2) und die Gruppen mit normaler Nebennierenrindenfunktion (ausschließlich Diabetes mellitus Typ 1 und Kontrollgruppe) zusammen, wurden die Probandinnen mit Nebennierenrindeninsuffizienz auf signifikant niedrigerem Niveau belastet ( $p < 0,05$ ).

#### Leistung am Fahrradergometer Versuchstag 2 Frauen

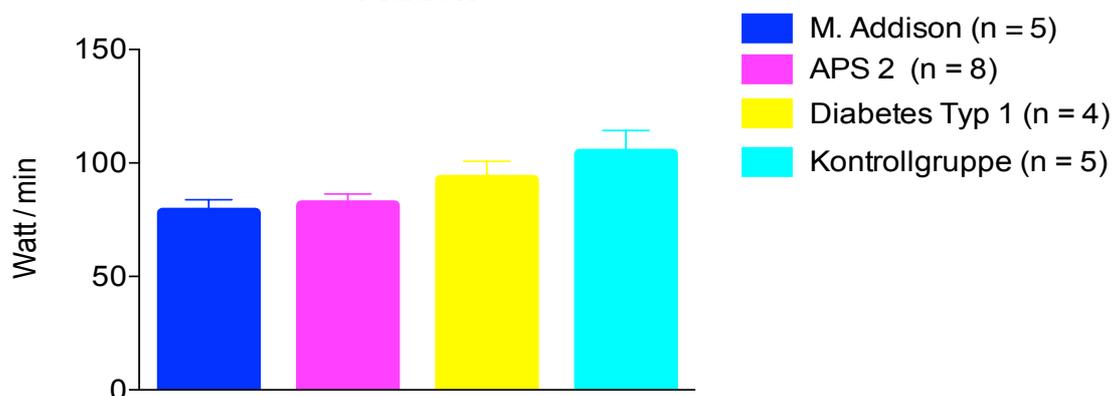
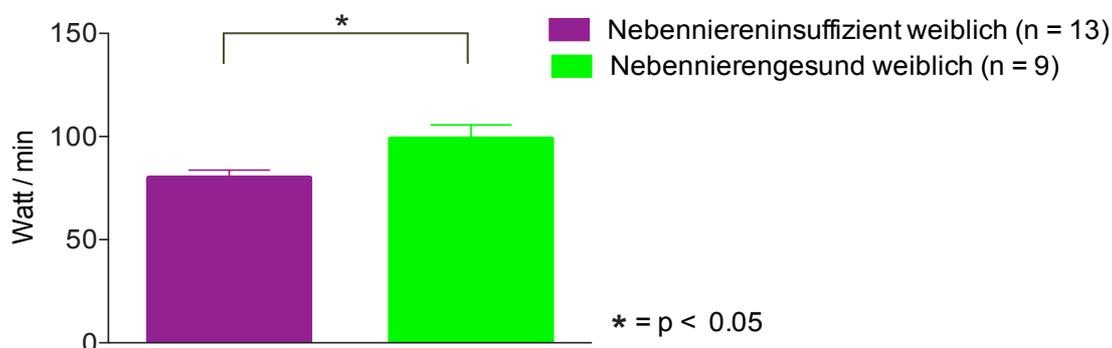


Abbildung 7: Leistung am Fahrradergometer Versuchstag 2 - Frauen (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

## Leistung am Fahrradergometer Versuchstag 2 Frauen



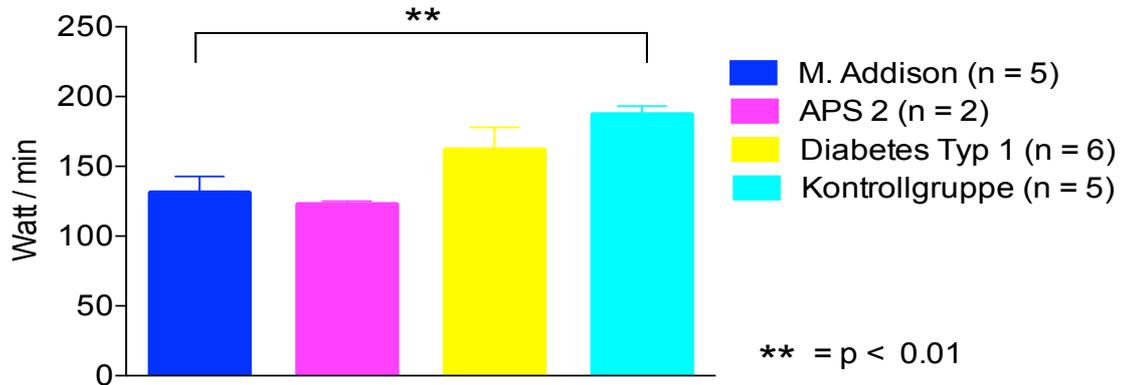
**Abbildung 8:** Leistung am Fahrradergometer Versuchstag 2 – Frauen nebenniereninsuffizient vs. nebennierengesund (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte) Mann-Whitney-U-Test: p < 0,05

Bei den Männern zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ) des Ergometerwiderstands zwischen den reinen Morbus Addison – Probanden und der gesunden Kontrollgruppe. Die Differenz der Mittelwerte von APS 2 – Gruppe und Kontrollgruppe war absolut noch etwas höher, erreichte jedoch aufgrund der niedrigen Anzahl männlicher Probanden in der APS 2 – Gruppe ( $n = 2$ ) keine Signifikanz.

Wie bei den Frauen traten die Männer mit Nebennierenrindeninsuffizienz eine signifikant niedrigere Wattleistung bei äquivalenten individuellem Anstrengungslevel (ermittelt an individuellen RCP- und  $VO_2$ .max-Werten, RPE, Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg) als die Probanden mit normaler Nebennierenrindenfunktion ( $p < 0,01$ ).

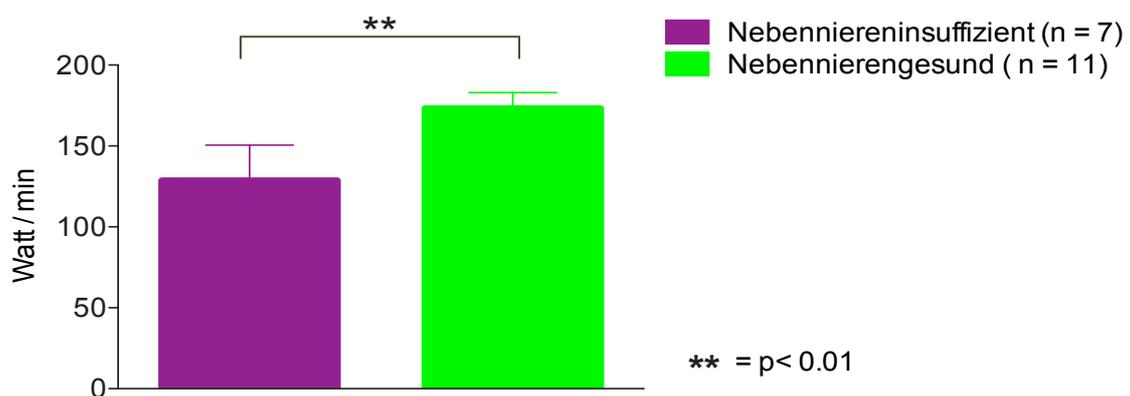
Zwischen den Probandengruppen mit und ohne Nebenniereninsuffizienz gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, BMI und regelmäßiger körperlicher Betätigung. Die Probandinnen mit Nebenniereninsuffizienz hatten im Median sogar einen etwas niedrigeren BMI als die nebennierengesunden Probandinnen.

### Leistung am Fahrradergometer Versuchstag 2 Männer



**Abbildung 9:** Leistung am Fahrradergometer Versuchstag 2 – Männer  
(Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)  
Mann-Whitney-U-Test M. Addison vs. Kontrollgruppe p < 0,01

### Leistung am Fahrradergometer Versuchstag 2 Männer



**Abbildung 10:** Leistung am Fahrradergometer Versuchstag 2 – Männer  
nebeniereninsuffizient vs. nebenierengesund  
(Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)  
Mann-Whitney-U-Test p < 0,01

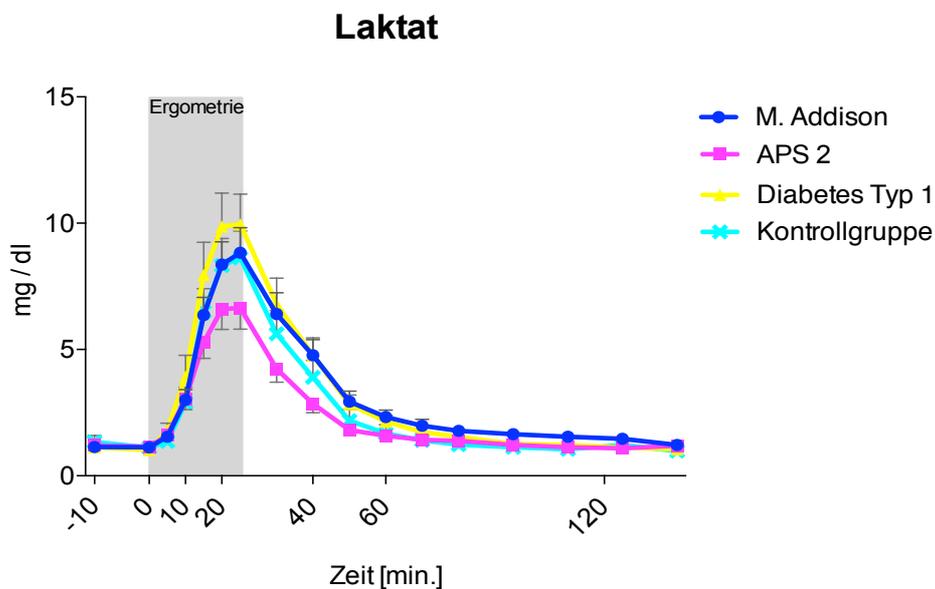
**Tabelle 9:** Leistung am Fahrradergometer Versuchstag 2  
(Mittelwerte + Standardabweichung)

<b>Leistung</b>	M. Addison		APS 2		DMT 1		Kontrolle	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>Frauen</b>	78,0	13,0	81,3	14,3	92,5	16,6	104,0	23,3
<b>Männer</b>	131,0	26,3	122,5	3,5	161,7	40,1	187,0	14,0
	Nebenniereninsuffizient				Nebennierengesund			
	MW		SD		MW		SD	
<b>Frauen</b>	80,0		13,4		98,9		20,3	
<b>Männer</b>	128,6		21,9		173,2		32,5	

## 3.2 Laborwerte

### 3.2.1. Laktat

Während der physischen Belastung zeigten sämtliche Probandengruppen einen erwartungsgemäßen Anstieg des Plasmalaktats und anschließend einen ebenso raschen Abfall. Die Probandengruppe mit Diabetes mellitus Typ 1 erreichte die höchsten Werte, die Gruppe mit Morbus Addison und die Kontrollgruppe nahezu identische Höchstwerte, im Mittel ca. 1 mg/dl niedriger. Die mittleren Laktat-Spitzenwerte der APS 2 – Gruppe waren etwas niedriger als die Werte der anderen Gruppen, lagen jedoch ebenfalls deutlich oberhalb der Schwelle des aerob-anaeroben Übergangs.



**Abbildung 11:** Verlauf der Plasma-Laktatwerte (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

**Tabelle 10:** Plasma-Laktat (Mittelwerte + Standardabweichung)

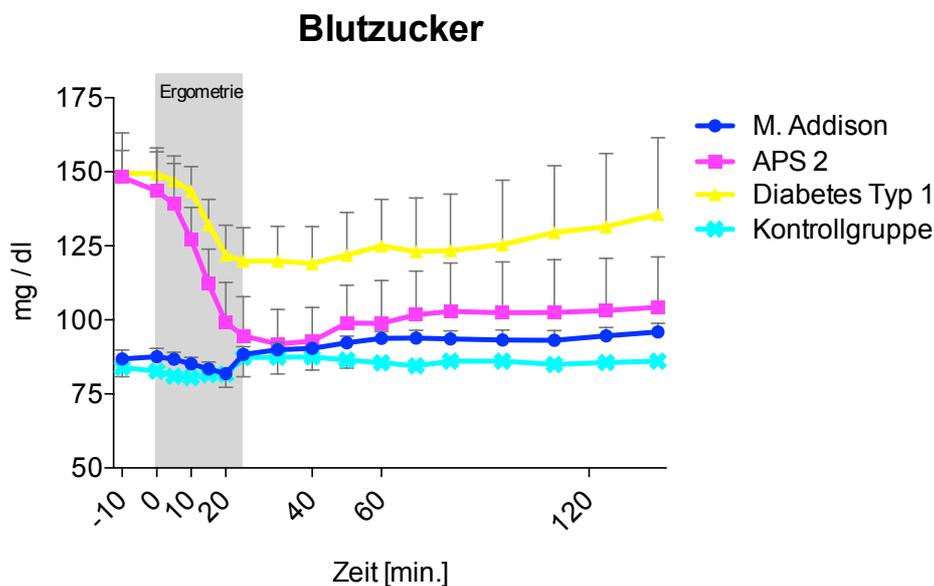
<b>Laktat</b>	<b>M. Addison</b>		<b>APS 2</b>		<b>DMT 1</b>		<b>Kontrolle</b>	
	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>mg/dl</b>								
<b>-10 min.</b>	1,14	0,15	1,20	0,09	1,13	0,08	1,34	0,26
<b>0 min.</b>	1,13	0,13	1,15	0,08	1,02	0,06	1,11	0,18
<b>5 min.</b>	1,55	0,19	1,61	0,17	1,82	0,26	1,36	0,19
<b>10 min.</b>	3,01	0,40	3,05	0,43	3,93	0,84	2,90	0,61
<b>15 min.</b>	6,36	0,71	5,28	0,63	7,96	1,30	6,50	0,92
<b>20 min.</b>	8,36	0,90	6,60	0,80	9,87	1,32	8,32	1,08
<b>Belastungsende</b>	8,83	1,00	6,64	0,85	9,95	1,20	8,63	1,07
<b>10 min. n.B.</b>	6,40	0,85	4,23	0,53	6,80	1,02	5,62	0,92
<b>20 min. n.B.</b>	4,77	0,62	2,85	0,36	4,77	0,70	3,90	0,67
<b>30 min. n.B.</b>	2,94	0,42	1,81	0,19	2,83	0,37	2,19	0,44
<b>40 min. n.B.</b>	2,33	0,28	1,59	0,11	2,15	0,25	1,68	0,35
<b>50 min. n.B.</b>	1,98	0,26	1,43	0,09	1,73	0,16	1,40	0,27
<b>60 min. n.B.</b>	1,78	0,20	1,38	0,11	1,55	0,12	1,23	0,15
<b>75 min. n.B.</b>	1,65	0,18	1,22	0,09	1,26	0,08	1,13	0,16
<b>90 min. n.B.</b>	1,55	0,14	1,13	0,08	1,22	0,08	1,05	0,14
<b>105 min. n.B.</b>	1,47	0,22	1,09	0,06	1,12	0,05	1,22	0,24
<b>120 min. n.B.</b>	1,22	0,10	1,19	0,09	1,05	0,07	0,98	0,13

### 3.2.2. Blutzucker

Voraussetzung für den Beginn des spiroergometrischen Dauerbelastungstests war ein Blutzuckerwert zwischen 100 und 200 mg/dl bei den Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1. Dieser wurde direkt vor Testbeginn mittels HemoCue® ermittelt. (vgl. 2.4.2.1.) Zudem wurde während des gesamten Untersuchungszeitraums parallel zu den Bestimmungen der Plasmaglukose jeweils der aktuelle Blutzucker mittels HemoCue® bestimmt. Diese Messungen zeigten allzeit normoglykämie, wenn auch bei einigen APS 2 – Probanden gegen Ende der Nachbeobachtungsphase niedrig normale Werte an. Bei einer APS 2 – Probandin wurden zwischen 75 und 120 Minuten post Ergometrie hypoglykämie Plasmaglukosewerte gemessen. Die Probandin selbst war, abgesehen von leichter Müdigkeit, dabei asymptomatisch.

Die Plasmaglukosewerte von Kontrollgruppe und Probandengruppe mit ausschließlich Morbus Addison, d.h. der Gruppen mit normaler Pankreasfunktion, hielten sich während der Belastung nahezu konstant. Zum Belastungsende und während der anschließenden Beobachtungsphase kam es zu einem leichten Anstieg des Plasmaglukosewertes bei der Morbus-Addison-Gruppe bei nur geringfügigem Blutglukoseanstieg bei der Kontrollgruppe.

Die mittleren Ausgangswerte der Plasmaglukose bei den Probandengruppen mit Typ 1 Diabetes mellitus und der APS 2 – Gruppe waren nahezu gleich. Bei beiden Probandengruppen fiel während und bis ca. 20 Minuten nach der Belastung der Blutzucker ab, wobei dies bei der APS 2 – Gruppe deutlich rascher und im Durchschnitt tiefer ausfiel als bei der Diabetes mellitus Typ 1 – Gruppe. Anschließend war die Plasmaglukose bei der APS 2 - Gruppe weitestgehend konstant, während es in der Gruppe der Diabetes mellitus Typ 1 – Probanden zu einem leichten Wiederanstieg kam.



**Abbildung 12:** Verlauf der Plasma-Glukosewerte (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

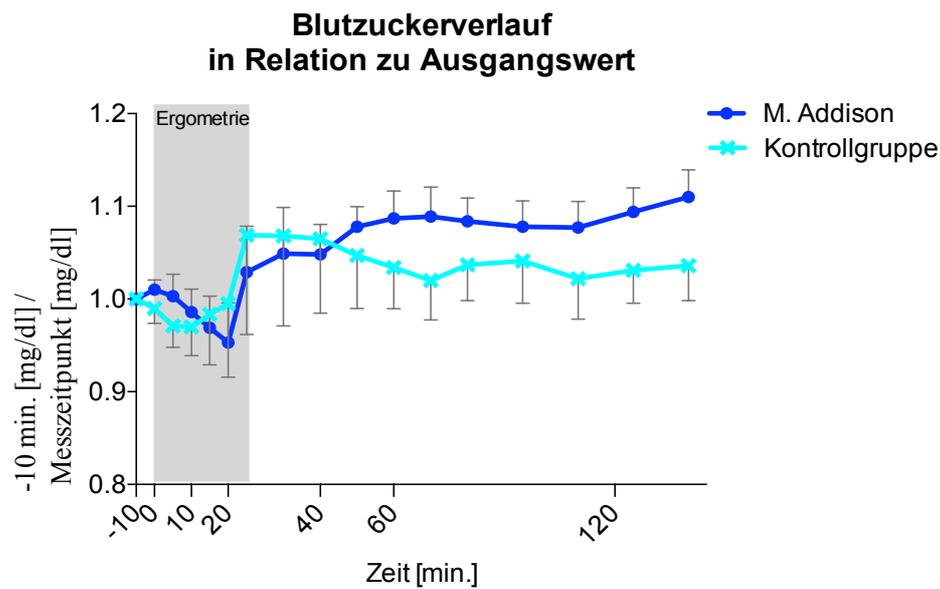
Aufgrund der sehr variablen Ausgangsblutzuckerwerte bei den Probandengruppen mit Typ 1 Diabetes mellitus (zwischen 100 und 200 mg/dl mittels HemoCue® ermittelt, siehe 2.4.2.1.), wurde der Blutzuckerverlauf in Relation zum Ausgangswert der einzelnen Probanden betrachtet. Der Ausgangswert wird als 1.0 gesetzt und die folgenden Blutzuckerwerte in Relation zu diesem Ausgangswert dargestellt, in dem man den Messwert des jeweiligen Messzeitpunkts durch den Ausgangswert dividiert.

Hier zeigte die Gruppe der Morbus Addison – Probanden einen etwas stärkeren Blutzuckeranstieg am Ende der und im Anschluss an die Belastung im Vergleich zur Kontrollgruppe, deren Blutzuckerkurve lediglich einen geringfügigen Anstieg kurz nach Belastung zeigte und sich im weiteren Verlauf wieder dem Ausgangswert näherte.

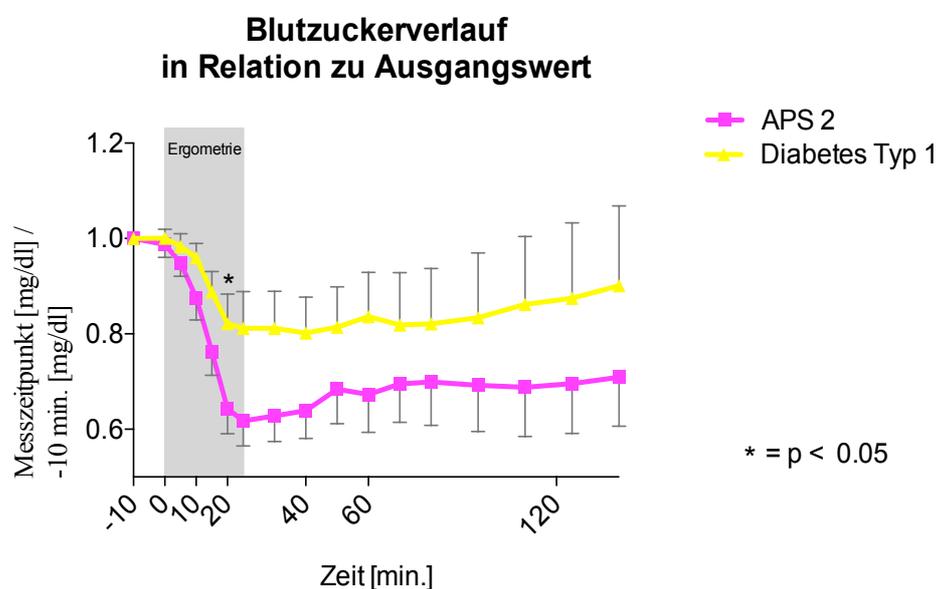
Der initiale Verlauf beider Kurven von APS 2 – und Diabetes mellitus Typ 1 – Gruppe bis 15 Minuten Ergometriebelastung war nahezu gleich, mit einem relativen Abfall der Plasmaglukose um ca. 10% verglichen mit dem Ausgangswert. Anschließend verlangsamte sich das Absinken des Blutzuckers bei den Diabetes mellitus Typ 1 – Probanden und erreichte ein Plateau bis 20 Minuten post Ergometrie, gefolgt von einem Wiederanstieg bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit.

Im Gegensatz dazu fiel die mittlere Plasmaglukose der APS 2 – Probanden in gleicher Weise weiter wie zu Ergometriebeginn und erreichte den tiefsten Wert von durchschnittlich 62 % ( $\pm 16\%$ ) des Ausgangswert nach 23 Minuten Ergometrie. Danach kam es zu einem leichten Wiederanstieg bis 30 Minuten Nachbeobachtungszeit mit anschließender Plateauphase bis zum Belastungsende.

Der Vergleich zwischen der APS 2 – Gruppe und der Diabetes mellitus Typ 1– Gruppe zum Zeitpunkt „20 Minuten Belastung“ war statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).



**Abbildung 13:** Verlauf der Plasmaglukosewerte in Relation zu Ausgangswert M. Addison vs. Kontrollgruppe (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)



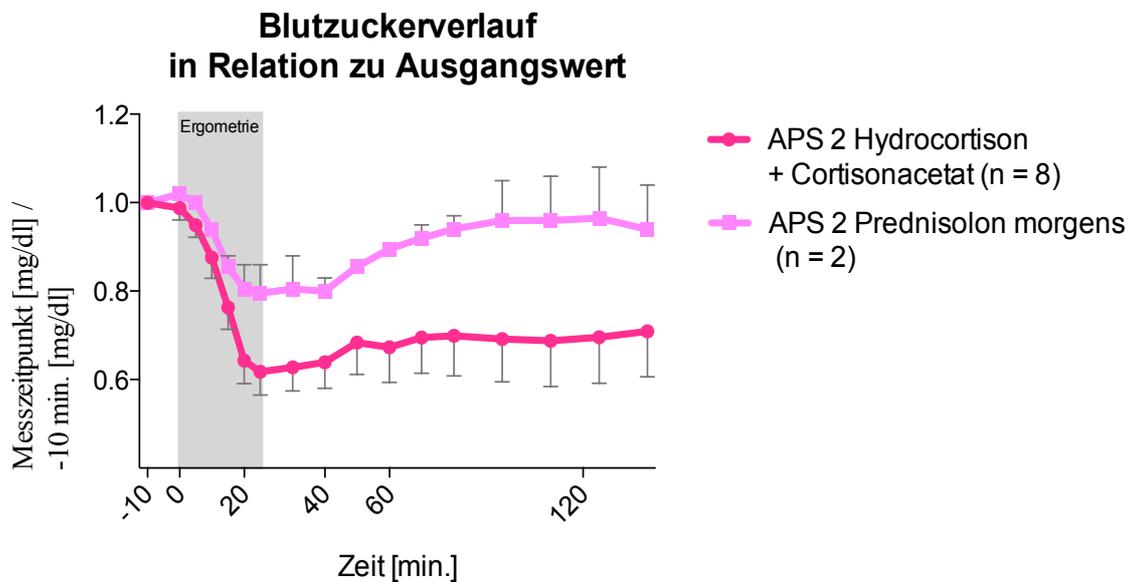
**Abbildung 14:** Verlauf der Plasma-Glukosewerte in Relation zu Ausgangswert APS 2 vs. Diabetes Typ 1 (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte) Mann-Whitney-U-Test Zeitpunkt „20 Minuten Belastung“ p < 0,05

Von den 10 APS 2 – Probanden nahmen am Morgen des Versuchstags 7 Probanden Hydrocortison, 1 Probandin Cortisonacetat und 2 Probanden Prednisolon ein. Vergleicht man den Verlauf der Plasmaglukosewerte der Probanden mit morgendlicher Einnahme eines kurzwirksamen mit denjenigen eines langwirksamen Glukokortikoid-Präparats, zeigte sich ein rapider Abfall des Blutzuckers bei den Hydrocortison- bzw. Cortisonacetat einnehmenden Probanden bis 23 Minuten Ergometrie (Belastungsende  $56 \pm 14\%$  des Ausgangswerts). Im direkten Anschluss kam es zu einem Wiederanstieg bis 30 Minuten Erholungsphase mit nachfolgendem Plateau.

Im Einzelvergleich zeigte von den 8 Probanden mit Einnahme eines kurzwirksamen Glukokortikoids ein Proband (P1-APS 2) einen Abfall der Plasmaglukose bis auf 75% des Ausgangswertes bis 20 Minuten post Belastung mit einem anschließenden Wiederanstieg auf Werte oberhalb des Ausgangswerts. Ein Proband (P3-APS 2) zeigte ebenfalls sinkende Glukosewerte bis 10 Minuten nach der Ergometrie mit folgendem raschen Wiederanstieg auf ein Plateau knapp unterhalb des Ausgangsniveaus. Die übrigen 6 Probanden zeigten einen noch steileren Plasmaglukoseabfall als der Gruppendurchschnitt während der Ergometrie und blieben in der Nachbeobachtungsphase bei  $\leq 75\%$  der Ausgangswerte, davon 3 Probanden  $\leq 50\%$ . Den niedrigsten Insulinspiegel dieser Untergruppe hatte Proband P7 - APS 2. Die eingestellte Basalrate seiner Insulinpumpe erzielte Insulinwerte am Unterrand des analytischen Messbereichs. Dennoch sank sein Blutzucker kontinuierlich bis 40 Minuten nach der Ergometrie auf minimal 57% des Ausgangswertes und stieg anschließend nur langsam auf 72% des Ausgangsniveaus am Ende der Nachbeobachtungszeit.

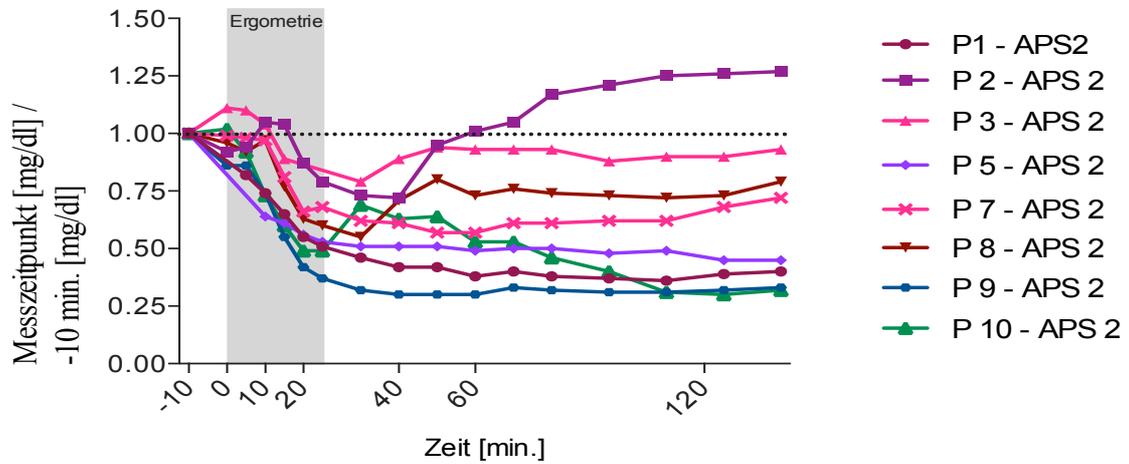
Unter den 2 Probanden mit morgendlicher Prednisoloneinnahme war der Proband (P4 - APS 2), welcher auf das Ausschalten seiner Insulinpumpe während des Versuchszeitraums bestand. Die eingestellte Basalrate der anderen Prednisolon einnehmenden Probandin (P 6 - APS 2) war so niedrig, dass bei beiden Probanden die Serum-Insulinkonzentrationen während des gesamten Untersuchungszeitraums an der unteren Nachweisgrenze blieben. Der Blutzucker des Probanden mit pausierter Insulinzufuhr fiel während und bis 20 Minuten nach der Belastung auf ca. 75% des Ausgangswertes ab. Anschließend kam es zu einem steilen Wiederanstieg auf Glukosewerte etwas oberhalb des Ausgangsniveaus.

Der Blutzucker der anderen Probandin sank auf minimal 83% des Ausgangswerts 20 Minuten nach Ergometrieende und schwankte während der weiteren Nachbeobachtungsphase nur geringfügig.



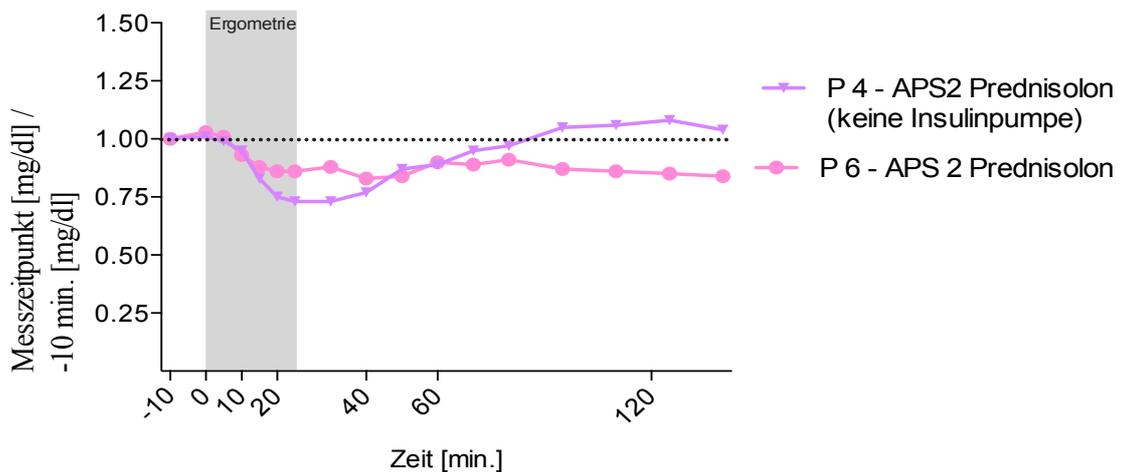
**Abbildung 15:** Verlauf der Plasmaglukosewerte in Relation zu Ausgangswert APS 2 Probanden mit morgendlicher Hydrocortison- bzw. Cortisonacetateinnahme vs. Prednisoloneinnahme (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

**Blutzuckerverlauf  
in Relation zu Ausgangswert  
APS 2 - Hydrocortison bzw. Cortisonacetat**



**Abbildung 16:** Verlauf der Plasmaglukosewerte in Relation zum Ausgangswert der APS 2 – Probanden mit morgendlicher Hydrocortison- bzw. Cortisonacetateinnahme

**Blutzuckerverlauf  
in Relation zu Ausgangswert  
APS 2 - Prednisolon**



**Abbildung 17:** Verlauf der Plasmaglukosewerte in Relation zum Ausgangswert der APS 2 – Probanden mit morgendlicher Prednisolon-Einnahme; Proband P4 mit ausgeschalteter Insulinpumpe

**Tabelle 11:** Plasmaglukose (Mittelwerte + Standardabweichung)

<b>Blutzucker</b>	<b>M. Addison</b>		<b>APS 2</b>		<b>DMT 1</b>		<b>Kontrolle</b>	
	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>mg/dl</b>								
<b>-10 min.</b>	86,80	9,53	148,20	47,10	149,60	24,02	83,90	10,01
<b>0 min.</b>	87,60	8,83	136,90	33,39	149,30	23,67	82,70	6,55
<b>5 min.</b>	86,70	7,54	133,30	33,62	147,00	26,37	81,00	6,15
<b>10 min.</b>	85,10	7,34	127,10	34,36	143,50	26,25	80,50	3,87
<b>15 min.</b>	83,50	7,41	112,20	37,26	132,20	27,09	81,50	5,58
<b>20 min.</b>	81,90	5,78	99,22	40,30	121,90	31,83	81,70	13,93
<b>Belastungsende</b>	88,30	8,45	94,67	39,71	119,90	35,64	87,30	20,53
<b>10 min n.B.</b>	89,90	7,84	91,90	36,93	119,90	37,33	87,40	17,89
<b>20 min. n.B.</b>	90,40	5,87	92,80	36,17	119,00	39,49	87,50	13,84
<b>30 min. n.B.</b>	93,30	8,19	98,90	40,59	121,80	45,96	86,50	8,73
<b>40 min. n.B.</b>	93,80	7,45	98,80	45,88	125,00	49,79	85,50	4,86
<b>50 min. n.B.</b>	93,90	8,54	101,80	46,61	123,10	57,55	84,50	5,15
<b>60 min. n.B.</b>	93,60	8,68	102,90	51,59	123,40	60,24	86,10	5,63
<b>75 min. n.B.</b>	93,20	10,64	102,40	54,24	125,40	68,82	86,10	5,95
<b>90 min. n.B.</b>	93,10	10,54	102,50	56,42	129,50	71,32	85,00	5,56
<b>105 min. n.B.</b>	94,60	9,05	103,20	56,00	131,50	78,16	85,60	4,79
<b>120 min. n.B.</b>	95,90	9,28	104,30	53,83	135,60	82,15	86,10	6,44

**Tabelle 12:** Plasmaglukose in Relation zu Ausgangswert  
(Mittelwerte + Standardabweichung)

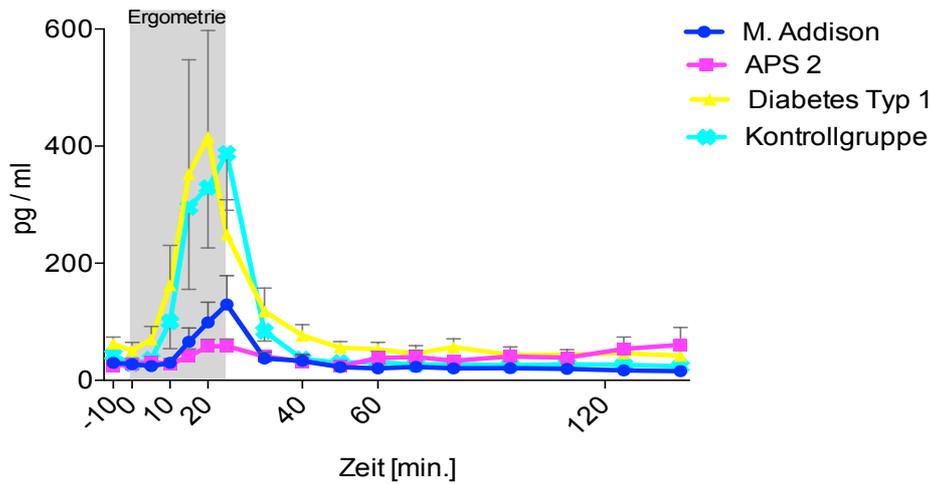
<b>Blutzucker</b>	<b>M. Addison</b>		<b>APS 2</b>		<b>DMT 1</b>		<b>Kontrolle</b>	
	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>Messzeitpunkt (mg/dl) /</b>								
<b>- 10 min. (mg/dl)</b>								
<b>-10 min.</b>	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00
<b>0 min.</b>	1,01	0,03	0,95	0,12	1,00	0,06	0,99	0,05
<b>5 min.</b>	1,00	0,07	0,92	0,12	0,98	0,08	0,97	0,07
<b>10 min.</b>	0,99	0,08	0,88	0,15	0,96	0,09	0,97	0,10
<b>15 min.</b>	0,97	0,11	0,76	0,16	0,89	0,14	0,98	0,16
<b>20 min.</b>	0,95	0,14	0,64	0,16	0,82	0,20	1,00	0,25
<b>Belastungsende</b>	1,03	0,16	0,62	0,16	0,81	0,24	1,07	0,34
<b>10 min n.B.</b>	1,05	0,16	0,63	0,17	0,81	0,25	1,07	0,31
<b>20 min. n.B.</b>	1,05	0,10	0,64	0,19	0,80	0,24	1,07	0,25
<b>30 min. n.B.</b>	1,08	0,07	0,68	0,23	0,81	0,27	1,05	0,18
<b>40 min. n.B.</b>	1,09	0,09	0,67	0,25	0,84	0,29	1,03	0,14
<b>50 min. n.B.</b>	1,09	0,10	0,70	0,25	0,82	0,35	1,02	0,13
<b>60 min. n.B.</b>	1,08	0,08	0,70	0,29	0,82	0,37	1,04	0,12
<b>75 min. n.B.</b>	1,08	0,09	0,69	0,31	0,83	0,43	1,04	0,14
<b>90 min. n.B.</b>	1,08	0,09	0,69	0,33	0,86	0,45	1,02	0,14
<b>105 min. n.B.</b>	1,09	0,08	0,70	0,33	0,88	0,50	1,03	0,11
<b>120 min. n.B.</b>	1,11	0,09	0,71	0,33	0,90	0,53	1,04	0,12

### 3.2.3. Adrenalin

Unter der körperlichen Belastung kam es bei den Probandengruppen mit normaler Nebennierenrindenfunktion zu einem deutlichen Anstieg der AdrenalinKonzentration und im direkten Anschluss an die Belastung zu einem ebenso raschen Abfall. Die Probandengruppe mit Typ 1 Diabetes mellitus erreichte den Spitzenspiegel nach 20 Minuten Dauerbelastung, danach fiel der Spiegel zum Belastungsende im Mittel wieder leicht ab. Der Spitzenwert der Kontrollgruppe wurde bei Abbruch der Belastung gemessen. Die mittlere Konzentration des Plasma-Adrenalins stieg bei den Probanden

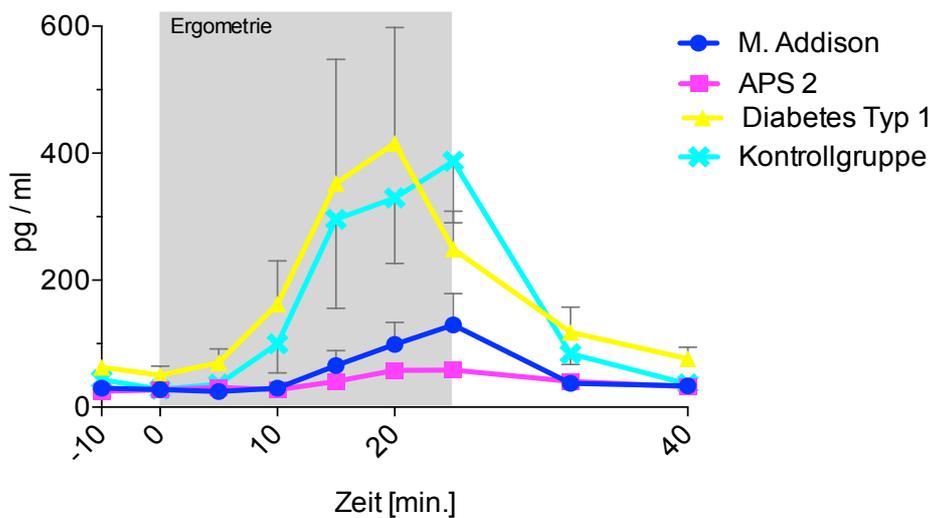
mit Morbus Addison zum Belastungsende nur geringfügig, die der APS – 2 Gruppe nur marginal. In der Nachbeobachtungsphase zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

### Adrenalin



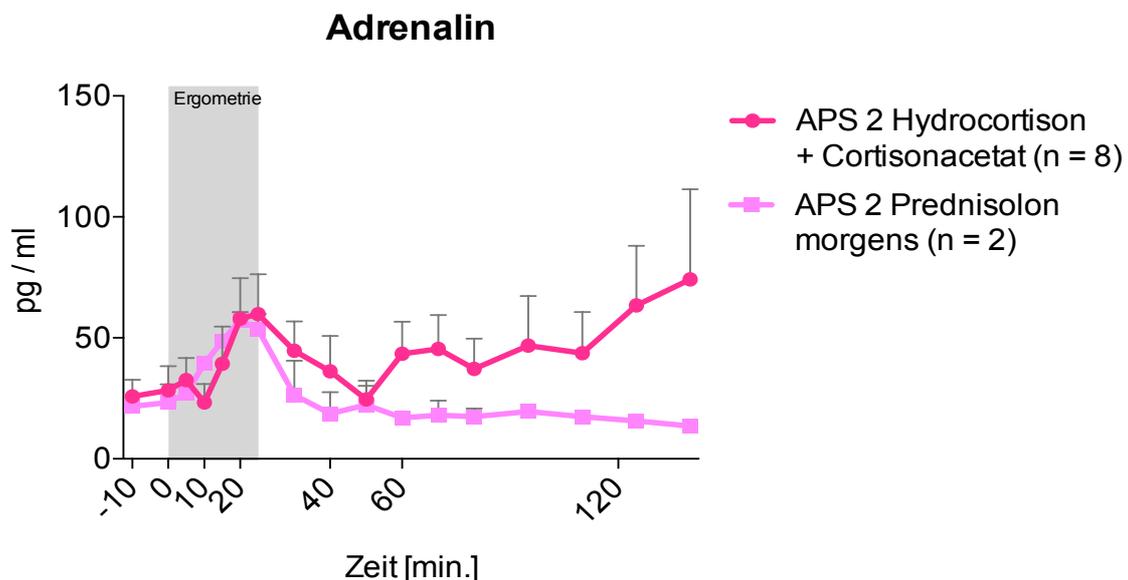
**Abbildung 18:** Verlauf der Plasma-Adrenalinwerte (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

### Adrenalin



**Abbildung 19:** Verlauf der Plasma-Adrenalinwerte bis 20 Minuten nach Belastung (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

Die APS 2 – Probanden, welche am Morgen des Versuchstags ein kurzwirksames Glukokortikoid eingenommen haben, zeigten verglichen mit denen, welche Prednisolon eingenommen haben, während der Ergometrie und bis 30 Minuten Erholungszeit einen nahezu gleichen Verlauf der Plasma – AdrenalinKonzentration. Bei beiden Untergruppen kam es zu einem leichten Anstieg mit einem Zwischenmaximum nach 23 Minuten Ergometrie. Die durchschnittlichen Höchstwerte zu diesem Zeitpunkt befanden sich unterhalb des mittleren Ausgangswertes der Diabetes mellitus Typ 1 – Gruppe und nur leicht oberhalb des mittleren Ausgangswertes der Kontrollgruppe. Nach 40 Minuten Nachbeobachtungszeit kam es bei den Hydrocortison bzw. Cortisonacetat einnehmenden Probanden zu einem leichten Wiederanstieg der mittleren Plasma – AdrenalinKonzentration, hervorgerufen durch die Werte der 3 Probanden mit den niedrigsten Plasmaglukosewerten in der Nachbeobachtungsphase. Die mit Abstand höchste AdrenalinKonzentration der APS 2 – Gruppe erreichte die Probandin, welche am Ende de Beobachtungszeitraums hypoglykämie Plasmaglukosewerte zu verzeichnen hatte. (120 min. n.B. 276,9 pg/ml). Während der Ergometrie selbst zeigte sich bei selbiger Probandin nur ein vergleichsweise niedriger Anstieg auf maximal 80,74 pg/ml.



**Abbildung 20:** Verlauf der Plasma-Adrenalinwerte der APS 2 Probanden mit morgendlicher Hydrocortison- bzw. Cortisonacetateinnahme vs. Prednisoloneinnahme (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

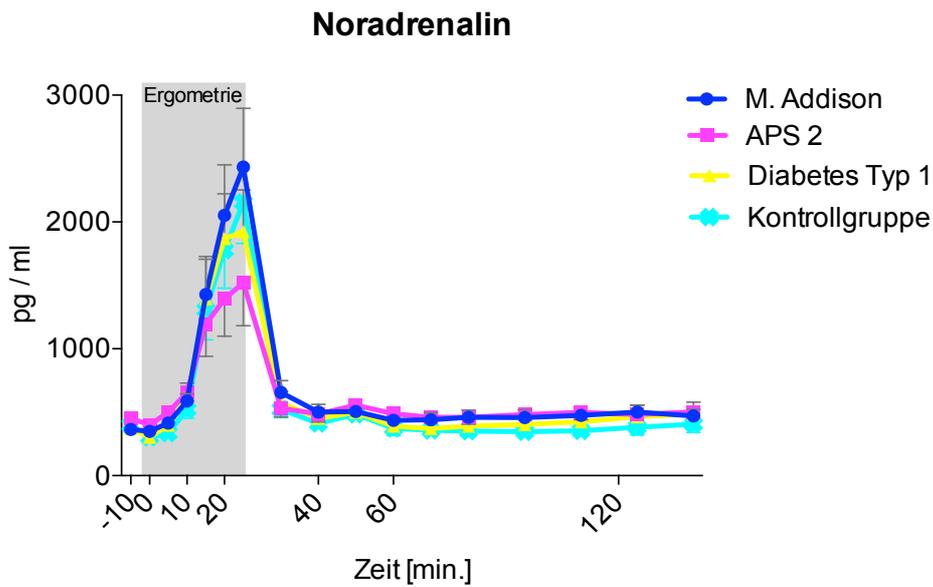
**Tabelle 13:** Plasma-Adrenalin (Mittelwerte + Standardabweichung)

<b>Adrenalin</b>	<b>M. Addison</b>		<b>APS 2</b>		<b>DMT 1</b>		<b>Kontrolle</b>	
	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>-10 min.</b>	29,95	8,69	24,95	5,53	62,81	11,23	43,39	15,10
<b>0 min.</b>	27,62	9,76	27,18	7,85	50,61	14,48	28,22	8,29
<b>5 min.</b>	24,53	7,82	31,51	7,30	70,21	22,05	36,21	9,68
<b>10 min.</b>	30,10	7,87	27,38	6,18	162,50	68,09	99,81	45,71
<b>15 min.</b>	65,74	23,56	40,64	13,12	352,81	195,23	295,75	140,10
<b>20 min.</b>	98,90	34,50	57,84	12,32	415,79	182,21	329,46	103,29
<b>Belastungsende</b>	129,56	49,41	58,25	12,20	249,11	59,74	387,39	97,16
<b>10 min. n.B.</b>	37,38	10,67	40,64	9,98	117,94	39,53	84,02	17,01
<b>20 min. n.B.</b>	33,46	10,61	32,30	11,53	76,40	18,53	36,62	7,07
<b>30 min. n.B.</b>	22,46	7,39	24,08	4,63	55,97	10,24	30,34	7,68
<b>40 min. n.B.</b>	20,38	7,17	38,17	11,06	53,04	12,17	31,45	6,01
<b>50 min. n.B.</b>	23,10	6,53	39,93	11,74	46,11	13,54	26,76	5,81
<b>60 min. n.B.</b>	20,27	6,06	33,24	10,21	56,71	14,13	27,47	4,83
<b>75 min. n.B.</b>	21,00	6,94	40,74	16,20	43,60	10,24	26,03	4,47
<b>90 min. n.B.</b>	19,81	6,54	38,40	13,91	43,84	9,32	27,45	4,79
<b>105 min. n.B.</b>	17,21	4,62	53,88	20,49	46,22	9,16	26,67	6,83
<b>120 min. n.B.</b>	15,57	4,31	60,74	29,81	41,85	9,03	23,84	6,04

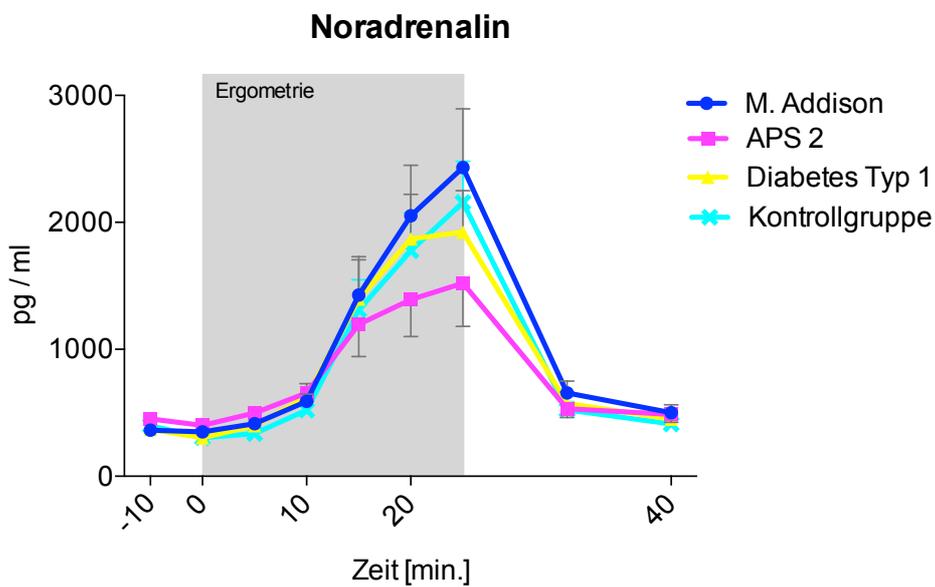
### 3.2.4. Noradrenalin

Der Verlauf der Plasma-Noradrenalinwerte war sehr ähnlich bei den vier Probandengruppen. Unter der Belastung kam es zu einem Anstieg mit Erreichen des Spitzenwerts am Belastungsende bei allen Probandengruppen.

Die Probandengruppen mit Morbus Addison, Diabetes mellitus Typ 1, sowie die Kontrollgruppe erreichten ähnlich hohe Spitzenspiegel, wobei die Morbus Addison – Gruppe den höchsten mittleren Spitzenspiegel erreichte. Die APS 2 – Gruppe lag im Mittel etwas, jedoch statistisch nicht signifikant, unter den drei übrigen Gruppen.



**Abbildung 21:** Verlauf der Plasma-Noradrenalinwerte (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)



**Abbildung 22:** Verlauf der Plasma-Noradrenalinwerte bis 20 Minuten nach Belastung (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

**Tabelle 14:** Plasma-Noradrenalin (Mittelwerte + Standardabweichung)

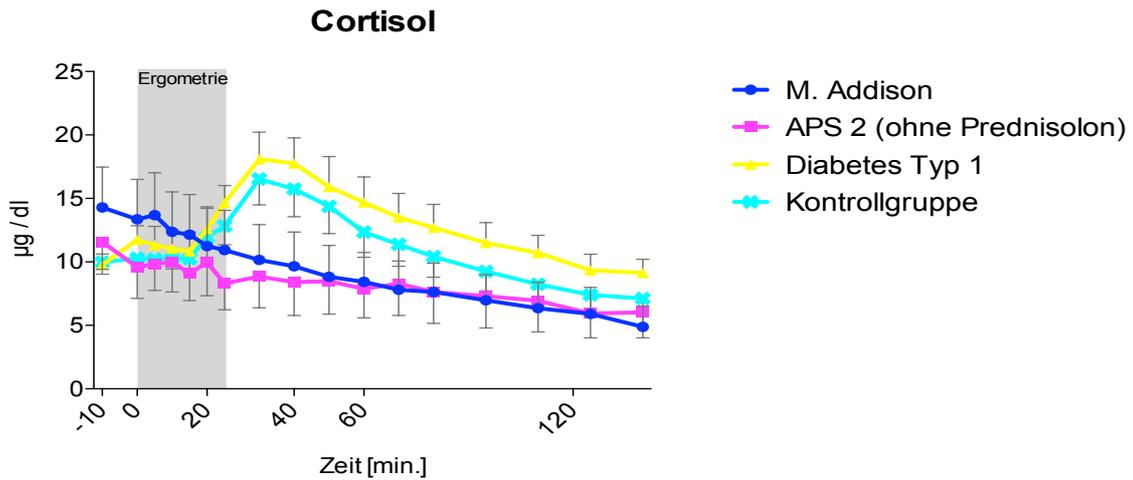
<b>Noradrenalin</b>	<b>M. Addison</b>		<b>APS 2</b>		<b>DMT 1</b>		<b>Kontrolle</b>	
	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MV</b>	<b>SD</b>	<b>MV</b>	<b>SD</b>
<b>pg/ml</b>								
<b>-10 min.</b>	364	132	452	96	370	148	399	173
<b>0 min.</b>	350	113	402	141	303	110	303	99
<b>5 min.</b>	415	142	499	145	399	166	336	124
<b>10 min.</b>	590	183	656	213	626	329	522	224
<b>15 min.</b>	1429	883	1196	719	1396	1057	1309	713
<b>20 min.</b>	2053	1261	1393	879	1870	1056	1778	953
<b>Belastungsende</b>	2433	1465	1521	1024	1924	984	2156	1028
<b>10 min. n.B.</b>	656	294	532	218	575	270	523	193
<b>20 min. n.B.</b>	501	197	487	199	451	150	411	129
<b>30 min. n.B.</b>	506	162	556	174	499	173	483	130
<b>40 min. n.B.</b>	436	145	488	129	391	166	373	177
<b>50 min. n.B.</b>	441	182	460	149	370	132	357	156
<b>60 min. n.B.</b>	460	180	461	173	391	189	351	154
<b>75 min. n.B.</b>	459	182	481	144	403	155	348	137
<b>90 min. n.B.</b>	474	164	499	183	425	239	354	137
<b>105 min. n.B.</b>	500	175	481	151	464	289	381	193
<b>120 min. n.B.</b>	470	167	503	138	487	302	405	209

### 3.2.5. Cortisol

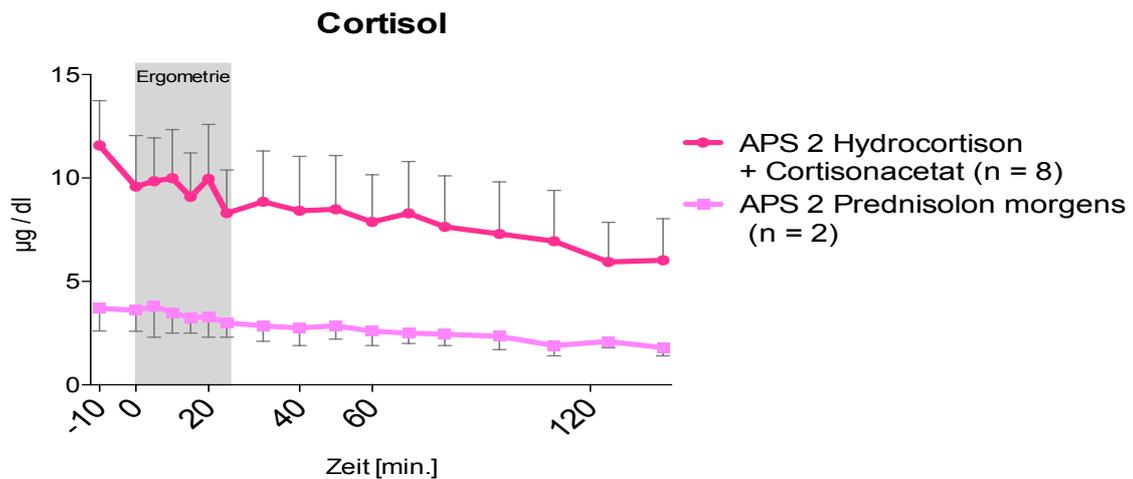
Die Probanden mit Nebennierenrindeninsuffizienz hatten jeweils am zweiten Versuchstag ihre morgendliche Glukokortikoid-Substitutionsdosis eingenommen. Die mittägliche Einnahme erfolgte erst im Anschluss an den Versuch. Die Morbus Addison – Probanden der Gruppe A nahmen allesamt Hydrocortison ein. Bei der APS 2 - Gruppe nahm eine Probandin morgens das ebenfalls kurzwirksame Cortisonacetat ein und zwei Probanden Prednisolon. Die übrigen 8 Probanden erhielten Hydrocortison. Die übliche mittägliche Prednisolon – Dosis der Probandin, welche am Morgen Cortisonacetat eingenommen hatte, war zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht eingenommen worden.

Zu Versuchsbeginn hatten die Probanden mit ausschließlich Morbus Addison einen im Schnitt um 5 µg/dl höheren Serum-Cortisol-Spiegel als die Vergleichsgruppe mit APS 2. Der Konzentrationsabfall war etwas rascher als bei den APS 2 – Probanden, so dass die beiden Gruppen nach ca. 60 Minuten annähernd gleiche mittlere Cortisolspiegel aufwiesen. Stellt man den Verlauf der Serum-Cortisolwerte der APS 2 – Probanden mit Hydrocortison- bzw. Cortisonacetateinnahme dem Verlauf der 2 Probanden mit Prednisoloneinnahme gegenüber, zeigt sich ein deutlich niedrigerer Ausgangswert bei den Probanden mit Prednisoloneinnahme (Prednisolon:  $3,7 \pm 1,6$  µg/dl; kurzwirksames Glukokortikoid  $11,6 \pm 6,1$  µg/dl). Die Probanden mit Hydrocortisoneinnahme, gemeinsam mit der Cortisonacetat substituierenden Probandin hatten gemeinsam nur minimal geringere Ausgangswerte als die Probanden mit ausschließlich Morbus Addison und zeigten auch einen nahezu identischen Kurvenverlauf. Die Serum-Cortisolspiegel der Prednisolon substituierenden Probanden fielen nur sehr langsam, was aufgrund der längeren Halbwertszeit des Prednisolons zu erwarten gewesen ist.

Die mittleren Ausgangswerte der Kontrollgruppe, sowie der Diabetes mellitus Typ 1 – Probanden waren gleich. Beide Gruppen zeigten unter der Belastung erwartungsgemäß einen steilen Anstieg der Serum-Cortisolkonzentration und anschließend ein langsames Absinken des Spiegels ungefähr auf Ausgangsniveau am Ende des Beobachtungszeitraums. Die Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 erreichten einen etwas höheren Cortisol-Spitzenpiegel als die Kontrollgruppe.



**Abbildung 23:** Verlauf der Serum-Cortisolwerte ohne Prednisolon einnehmende APS 2- Probanden (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)



**Abbildung 24:** Verlauf der Serum-Cortisol-Werte der APS 2 Probanden mit morgendlicher Hydrocortison- bzw. Cortisonacetateinnahme vs. morgendlicher Prednisoloneinnahme (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

**Tabelle 15:** Serum-Cortisol aller Probanden inklusive Prednisolon-Einnahme (Mittelwerte + Standardabweichung)

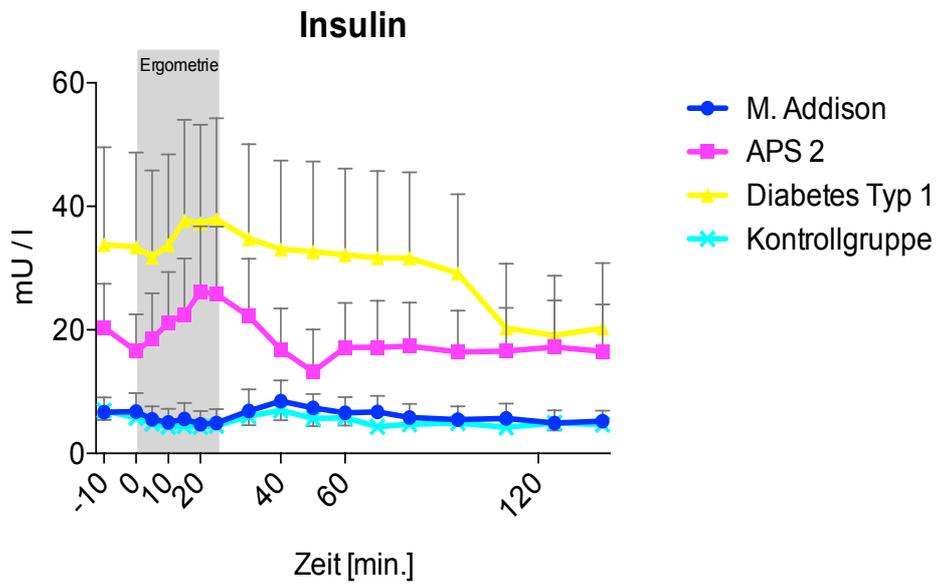
<b>Cortisol</b>	<b>M. Addison</b>		<b>APS 2</b>		<b>DMT 1</b>		<b>Kontrolle</b>	
	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>µg/dl</b>								
<b>-10 min.</b>	14,29	10,07	10,00	6,36	9,76	2,75	9,96	2,98
<b>0 min.</b>	13,35	9,97	8,39	6,66	11,75	3,49	10,29	2,04
<b>5 min.</b>	13,68	10,55	8,64	5,86	11,33	4,65	10,22	2,21
<b>10 min.</b>	12,37	9,92	8,69	6,50	11,05	4,66	10,29	2,70
<b>15 min.</b>	12,15	10,01	7,92	5,86	10,83	4,81	10,26	3,53
<b>20 min.</b>	11,25	9,80	9,31	7,25	12,60	5,17	11,93	4,99
<b>Belastungsende</b>	10,93	9,89	7,77	5,74	14,66	4,32	12,83	4,73
<b>10 min. n.B.</b>	10,16	8,79	7,65	6,65	18,10	6,77	16,53	6,48
<b>20 min. n.B.</b>	9,66	8,53	7,28	7,00	17,77	6,35	15,74	6,90
<b>30 min. n.B.</b>	8,82	7,85	7,68	7,27	15,92	7,56	14,38	6,81
<b>40 min. n.B.</b>	8,42	7,37	6,82	6,11	14,68	6,35	12,35	6,27
<b>50 min. n.B.</b>	7,81	7,19	7,13	6,73	13,51	5,97	11,38	5,49
<b>60 min. n.B.</b>	7,64	7,17	7,00	6,81	12,70	5,80	10,42	5,14
<b>75 min. n.B.</b>	6,98	6,43	6,31	6,63	11,51	5,05	9,26	4,84
<b>90 min. n.B.</b>	6,36	6,50	5,41	5,29	10,71	4,38	8,24	4,50
<b>105 min. n.B.</b>	5,91	6,30	5,70	6,34	9,35	4,03	7,40	3,66
<b>120 min. n.B.</b>	4,88	4,92	5,56	5,50	9,14	3,39	7,12	3,65

### 3.2.6. Insulin

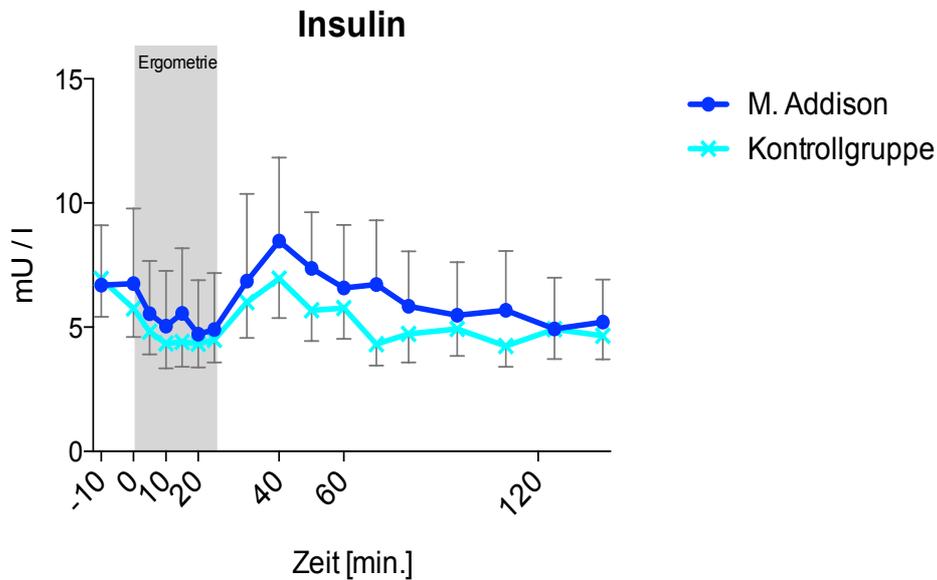
Die an Diabetes mellitus Typ 1 leidenden Probanden applizierten sich am Morgen des zweiten Versuchstags ihre übliche Dosis Basalinsulin, sowie zum Frühstück die entsprechende prandiale Dosis ihres kurzwirksamen Insulins. Eine mittägliche Dosis wurde aufgrund der Nüchternheit nicht gegeben. Die Probanden mit Insulinpumpe (APS 2: n = 4; DMT1 n = 1) ließen diese bis auf einen Probanden der APS 2 – Gruppe, welcher auf das Ausschalten während des Versuchs bestand, während des Untersuchungszeitraums auf der eingestellten Basalrate laufen.

Die Probanden der APS 2 - Gruppe hatten einen insgesamt niedrigeren Insulinausgangsspiegel als die Vergleichsgruppe mit ausschließlich Diabetes mellitus Typ 1. Davon waren drei Probanden mit sehr niedriger Basalrate ihrer Insulinpumpe und 1 Proband mit pausierter Insulinzufuhr während des kompletten Untersuchungszeitraums. Erst gegen Ende der Untersuchung näherten sich die Spiegel beider Gruppen aufgrund deutlich absinkender mittlerer Serum-Insulinkonzentration der Probandengruppe mit ausschließlich Diabetes mellitus Typ 1 an.

Die Probandengruppen mit ausschließlich Morbus Addison bzw. die Kontrollgruppe zeigten bei gleich niedrigem Ausgangslevel unter der Belastung ein vergleichbares Absinken der Serum-Insulinkonzentration. Die Probanden mit Morbus Addison zeigten anschließend einen dezent höheren Wiederanstieg als die Kontrollgruppe. Bis zum Beobachtungsende hatten beide Gruppen wieder einen nahezu gleichen Insulinspiegel.



**Abbildung 25:** Verlauf der Serum-Insulinwerte (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)



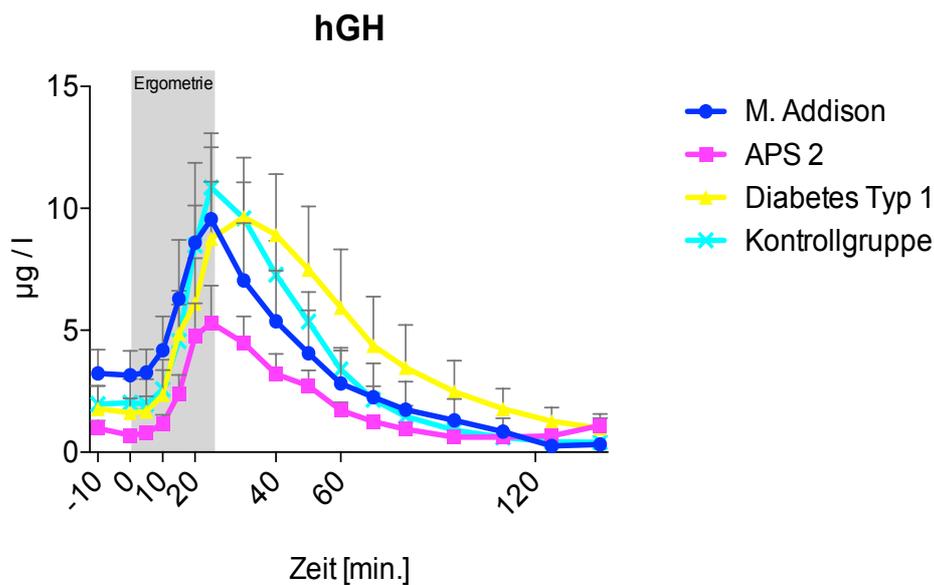
**Abbildung 26:** Verlauf der Serum-Insulinwerte M. Addison vs. Kontrollgruppe (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

**Tabelle 16:** Serum-Insulin (Mittelwerte + Standardabweichung)

<b>Insulin</b>	<b>M. Addison</b>		<b>APS 2</b>		<b>DMT 1</b>		<b>Kontrolle</b>	
	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>mU/l</b>								
<b>-10 min.</b>	6,70	7,67	20,38	22,48	33,85	49,92	6,94	4,84
<b>0 min.</b>	6,76	9,56	16,58	18,84	33,41	48,36	5,76	3,66
<b>5 min.</b>	5,54	6,73	18,51	23,38	31,78	44,38	4,82	2,88
<b>10 min.</b>	5,05	7,05	21,18	25,99	33,77	46,27	4,35	3,18
<b>15 min.</b>	5,56	8,32	22,48	28,85	37,72	51,63	4,41	3,18
<b>20 min.</b>	4,72	6,89	26,21	31,67	37,33	50,29	4,33	3,02
<b>Belastungsende</b>	4,91	7,19	25,77	32,94	37,93	51,65	4,49	2,91
<b>10 min n.B.</b>	6,85	11,11	22,23	29,47	34,78	48,41	6,01	4,57
<b>20 min. n.B.</b>	8,47	10,62	16,83	21,02	33,10	45,52	6,96	5,05
<b>30 min. n.B.</b>	7,37	7,14	13,21	20,52	32,70	46,27	5,68	3,94
<b>40 min. n.B.</b>	6,58	8,03	17,18	22,74	32,17	44,18	5,77	3,93
<b>50 min. n.B.</b>	6,72	8,19	17,19	23,86	31,68	44,39	4,32	2,71
<b>60 min. n.B.</b>	5,84	7,01	17,36	22,38	31,61	43,99	4,73	3,62
<b>75 min. n.B.</b>	5,48	6,75	16,42	21,20	29,18	40,51	4,93	3,44
<b>90 min. n.B.</b>	5,68	7,54	16,57	22,19	20,27	31,40	4,24	2,67
<b>105 min. n.B.</b>	4,93	6,18	17,21	23,95	19,14	29,04	4,92	3,79
<b>120 min. n.B.</b>	5,21	5,16	16,52	22,85	20,26	31,66	4,65	3,03

### 3.2.7. Wachstumshormon (hGH)

Sämtliche Probandengruppen zeigten einen Anstieg des Wachstumshormonspiegels unter physischer Belastung und im Anschluss einen kontinuierlichen Abfall auf den Ausgangswert oder sogar darunter (M. Addison, Kontrollgruppe) bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Der durchschnittliche Ausgangswert war bei den Probanden der Gruppe mit ausschließlich Morbus Addison etwas höher als derjenige der übrigen Gruppen. Die Kontrollgruppe erreichte im Mittel die höchsten Spitzenwerte, während der durchschnittliche Maximalwert der APS 2 – Gruppe um ca. 5  $\mu\text{g/l}$  niedriger im Vergleich zu den drei anderen Gruppen lag. Die Probandengruppe mit Typ 1 Diabetes mellitus erreichte ihren Spitzenspiegel 10 Minuten nach Belastungsende.



**Abbildung 27:** Verlauf der Serum-hGH-Werte (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

**Tabelle 17:** Serum – hGH (Mittelwerte + Standardabweichung)

<b>hGH</b>	<b>M. Addison</b>		<b>APS 2</b>		<b>DMT 1</b>		<b>Kontrolle</b>	
	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>µg/l</b>								
<b>-10 min.</b>	3,24	3,10	0,98	0,99	1,78	2,96	1,96	2,39
<b>0 min.</b>	3,16	3,16	0,69	0,66	1,62	1,85	2,03	3,10
<b>5 min.</b>	3,27	3,01	0,78	0,78	1,67	1,99	1,97	3,27
<b>10 min.</b>	4,19	4,42	1,16	1,17	2,35	3,22	2,58	3,86
<b>15 min.</b>	6,30	7,66	2,40	2,47	4,87	5,53	4,55	4,75
<b>20 min.</b>	8,60	10,38	4,74	4,09	6,11	5,85	8,48	5,16
<b>Belastungsende</b>	9,55	11,17	5,31	4,61	8,76	7,39	10,86	5,23
<b>10 min n.B.</b>	7,04	7,43	4,48	3,43	9,65	7,70	9,59	4,66
<b>20 min. n.B.</b>	5,37	6,56	3,20	2,63	8,92	7,86	7,28	4,42
<b>30 min. n.B.</b>	4,05	5,59	2,72	1,94	7,50	8,18	5,35	3,85
<b>40 min. n.B.</b>	2,82	4,61	1,72	1,05	5,93	7,56	3,40	2,47
<b>50 min. n.B.</b>	2,26	4,38	1,25	0,69	4,37	6,39	2,15	1,75
<b>60 min. n.B.</b>	1,74	3,64	0,94	0,51	3,47	5,55	1,47	1,40
<b>75 min. n.B.</b>	1,30	2,78	0,62	0,34	2,48	4,05	0,90	1,01
<b>90 min. n.B.</b>	0,85	1,75	0,62	0,56	1,78	2,62	0,60	0,83
<b>105 min. n.B.</b>	0,26	0,24	0,67	0,77	1,27	1,78	0,43	0,58
<b>120 min. n.B.</b>	0,31	0,42	1,09	1,43	0,98	1,29	0,40	0,53

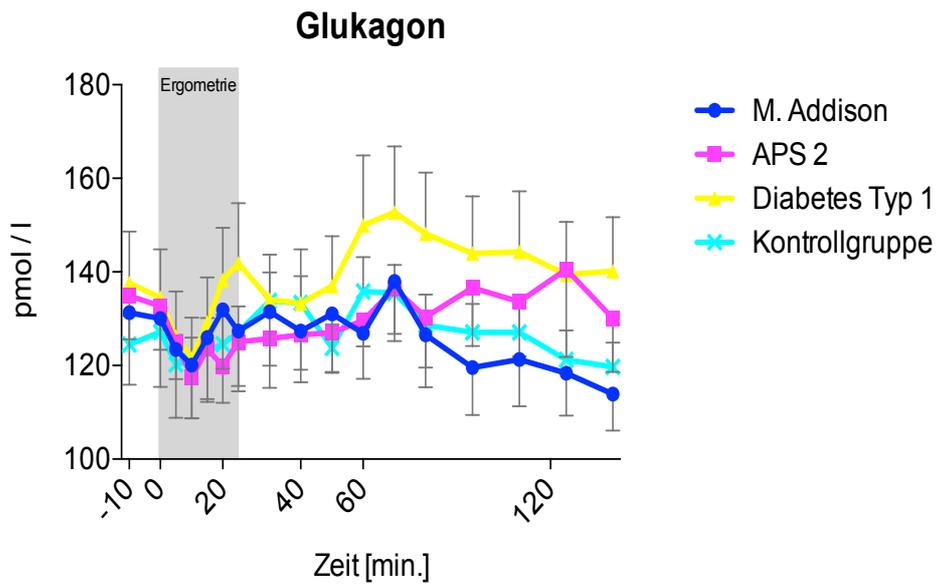
### 3.2.8. Glukagon

Die Messung des Plasma-Glukagons erbrachte insgesamt eine große Streuung der Messwerte mit entsprechend hohen Standardabweichungen. Prinzipiell zeigten alle 4 Versuchsgruppen einen ähnlichen Verlauf. Von Beginn bis 15 Minuten Dauerbelastung sank der mittlere Glukagonspiegel. Anschließend kam es in den Probandengruppen mit Morbus Addison, sowie in der Kontrollgruppe zu einem moderaten Anstieg des Glukagons und ca. 1 Stunde nach Belastungsende zu einem Abfall auf knapp unterhalb des Ausgangsniveaus.

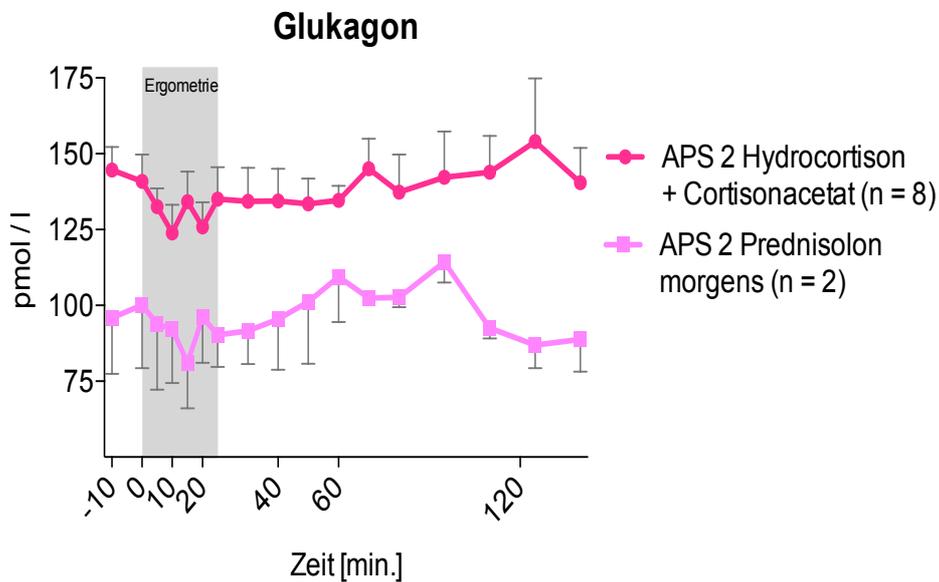
Die Diabetes mellitus Typ 1 – Probanden zeigten einen steilen Anstieg bis Belastungsende, anschließend einen geringen Abfall bis 40 Minuten Untersuchungszeit und daran anschließend einen erneuten Peak nach 60 Minuten post Ergometrieende. Die Glukagonspiegel am Ende des Beobachtungszeitraums waren etwas höher als zu Untersuchungsbeginn.

Der Glukagonanstieg bei der APS2 – Gruppe verlief vergleichsweise langsamer. Die Gesamtzahl der Probanden zeigte nur einen langsamen Wiederanstieg und erreichte erst ca. 1 Stunde nach Belastungsende das Ausgangsniveau. Der Verlauf des Plasma-Glukagons der APS 2 – Probanden, welche ein kurzwirksames Glukokortikoid substituierten, unterschied sich von dem der Prednisolon einnehmenden Probanden. Die Plasma-Glukagonwerte waren bei den Hydrocortison bzw. Cortisonacetat einnehmenden Probanden bereits zu Untersuchungsbeginn deutlich höher. Einem dem Ausmaß der anderen Probandengruppen entsprechendem Abfall schloss sich eine Plateauphase über nahezu den gesamten Untersuchungszeitraum an. Lediglich gegen Versuchsende zeigte sich ein minimaler Wiederanstieg auf die Anfangswerte.

Bei der Prednisolon – Untergruppe zeigte sich ebenfalls ein kurzes Absinken des Plasma-Glukagons, jedoch anschließend ein rascher Wiederanstieg bis 75 Minuten Erholungszeit und anschließend ein Absinken auf den Ausgangswert am Schluss des Untersuchungszeitraums.



**Abbildung 28:** Verlauf der Plasma-Glukagonwerte (Mittelwerte + Standardabweichung der Mittelwerte)



**Abbildung 29:** Verlauf der Plasma-Glukagonwerte der APS 2 - Probanden mit morgendlicher Hydrocortison- bzw. Cortisonacetateinnahme vs. morgendlicher Prednisoloneinnahme (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

**Tabelle 18:** Plasma-Glukagon (Mittelwerte + Standardabweichung)

<b>Glukagon</b>	<b>M. Addison</b>		<b>APS 2</b>		<b>DMT 1</b>		<b>Kontrolle</b>	
	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>pmol/l</b>								
<b>-10 min.</b>	131,3	48,6	134,9	29,4	137,6	34,9	124,5	19,3
<b>0 min.</b>	130,1	46,2	132,7	29,6	134,5	32,9	127,2	16,5
<b>5 min.</b>	123,4	46,1	124,8	24,5	126,2	30,5	120,3	19,1
<b>10 min.</b>	120,1	36,1	117,6	27,9	121,6	27,1	121,1	15,5
<b>15 min.</b>	125,9	43,5	123,6	34,0	129,3	30,4	123,2	22,0
<b>20 min.</b>	131,9	39,8	119,9	24,9	138,3	35,2	124,6	20,2
<b>Belastungsende</b>	127,4	37,0	125,1	31,6	141,8	40,6	127,2	17,2
<b>10 min. n.B.</b>	131,5	34,6	125,8	33,4	134,1	30,4	133,8	19,3
<b>20 min. n.B.</b>	127,4	26,2	126,6	32,2	133,3	36,5	133,3	18,1
<b>30 min. n.B.</b>	131,0	37,8	127,0	26,6	137,1	33,5	123,7	16,0
<b>40 min. n.B.</b>	126,9	30,9	129,6	17,6	149,9	47,3	135,8	23,2
<b>50 min. n.B.</b>	138,0	40,3	136,5	30,7	152,8	44,6	135,5	19,1
<b>60 min. n.B.</b>	126,6	35,4	130,4	34,3	148,2	41,3	128,6	20,8
<b>75 min. n.B.</b>	119,6	32,0	136,7	39,5	144,0	38,7	127,1	19,2
<b>90 min. n.B.</b>	121,3	31,6	133,6	36,9	144,3	41,0	127,1	20,2
<b>105 min. n.B.</b>	118,4	28,7	140,6	59,4	139,5	35,6	121,3	19,8
<b>120 min. n.B.</b>	113,9	24,7	130,1	36,3	140,1	36,5	119,7	16,5

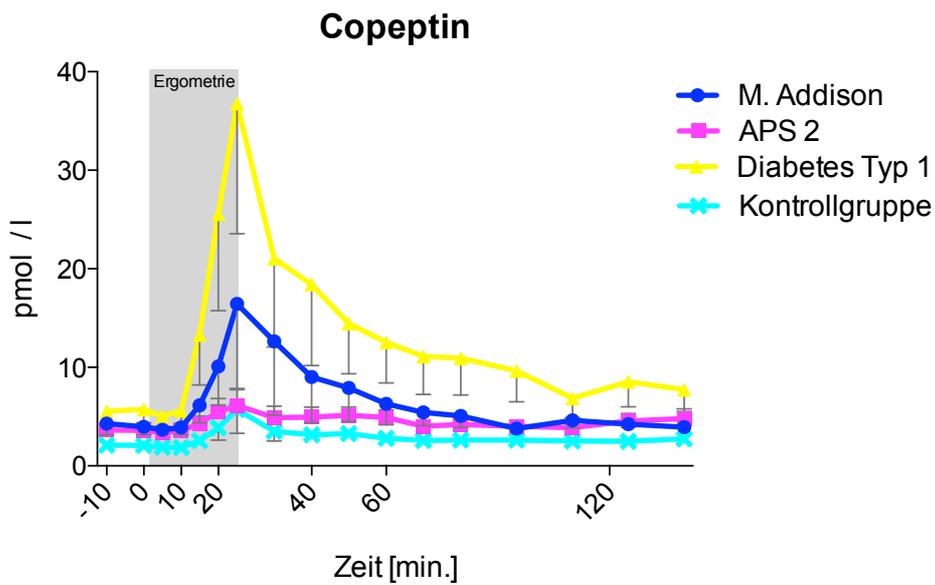
### 3.2.9. Copeptin

Die Analyse der Copeptin-Spiegel zeigte, ähnlich wie bei der Bestimmung des Glukagons, eine hohe Streuung der Messwerte. Die durchschnittlichen Ausgangswerte waren in sämtlichen Probandengruppen ähnlich. Die meisten Probanden zeigten einen Anstieg ab 10 Minuten Dauerbelastung, erreichten einen Spitzenwert am Ende der Belastung und anschließend einen unterschiedlich langsamen Abfall.

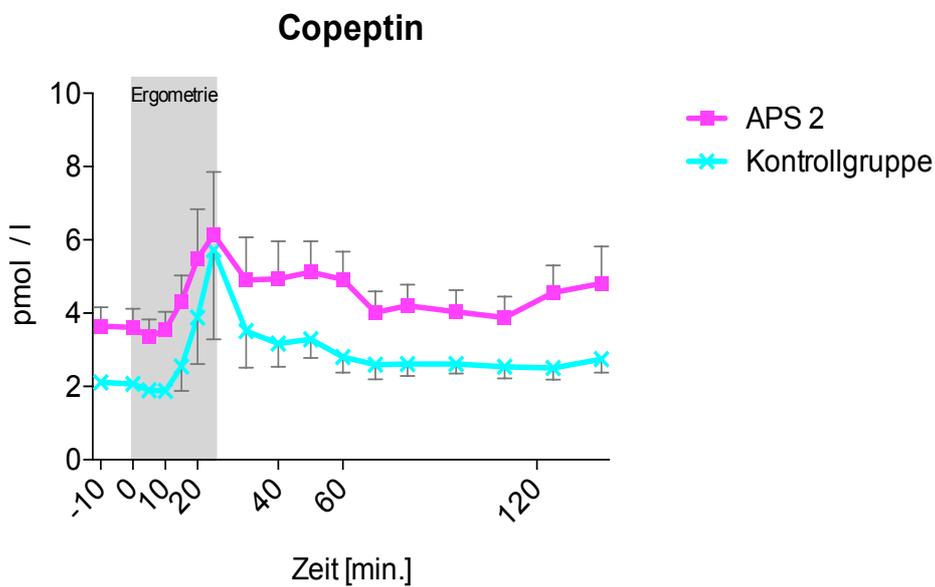
Die Probandengruppe mit Diabetes mellitus Typ 1 erreichte durchschnittlich die mit Abstand höchsten Maximalwerte. Darunter waren zwei Probanden mit Spitzenwerten > 100 pmol/l; Aber auch der Median der Copeptinspitzenpiegel war der mit Abstand höchste. (Median Belastungsende: M. Addison 8,6 pmol/l; APS 2 3,7; pmol/l; D.m.T1 17,5 pmol/l; Kontrolle 2,4 pmol/l) Entsprechend höher waren die Spiegel in der postinterventionellen Ruhephase bei den Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1, erreichten jedoch zum Ende des Beobachtungszeitraums den Ausgangsbereich.

Den zweithöchsten Peak erreichten die Probanden mit ausschließlich Morbus Addison. Die Copeptinspiegel in der Nachbelastungsphase sanken insgesamt schneller auf Ausgangsniveau zurück als bei der Probandengruppe mit Typ 1 Diabetes mellitus.

Der Copeptinanstieg verlief deutlich geringer bei den Probandengruppen mit APS 2 und bei der Kontrollgruppe. Die Ausgangswerte der APS 2 – Gruppe waren geringfügig höher als bei der Kontrollgruppe, die beiden Gruppen erreichten jedoch nahezu identische Spitzenwerte zum Belastungsende. Der Spiegel der Kontrollgruppe fiel im Anschluss an die Belastung rasch wieder ab und die ursprüngliche Differenz zwischen den beiden Gruppen verblieb.



**Abbildung 30:** Verlauf der Plasma-Copeptinwerte (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)



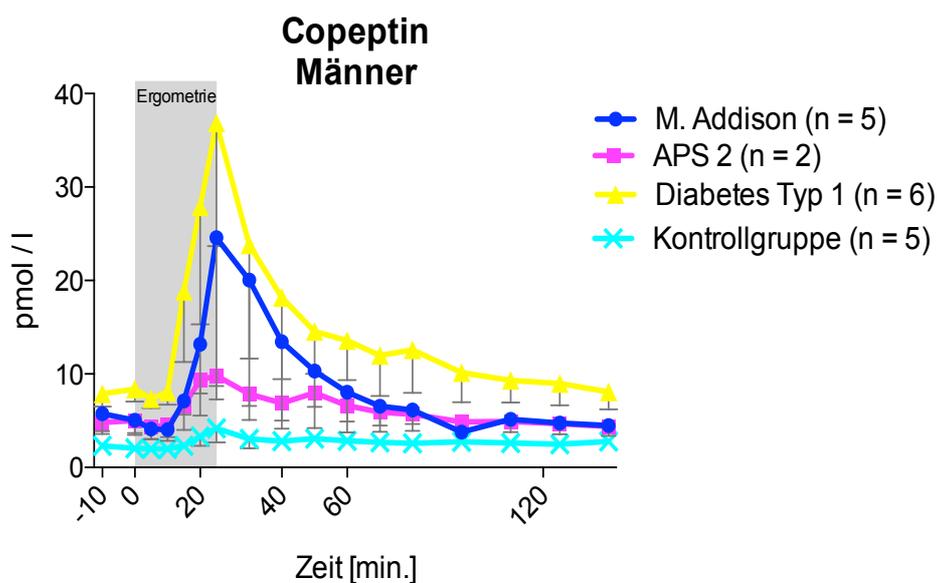
**Abbildung 31:** Verlauf der Plasma-Copeptinwerte APS 2 vs. Kontrollgruppe (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

Bei der Betrachtung der Copeptinspiegel ist eine Geschlechterdifferenzierung sinnvoll. Vorangegangene Untersuchungen haben gezeigt, dass Frauen im Durchschnitt niedrigere Copeptinspiegel aufweisen als Männer. [15, 18, 48, 49]

Betrachtete man im Folgenden den Verlauf des Plasma-Copeptins von Männern und Frauen getrennt, zeigte sich bei den Männern weiterhin der steilste Anstieg und der langsamste Abfall in der Diabetes mellitus Typ 1 – Gruppe. Die Probanden mit ausschließlich Morbus Addison erreichten ebenfalls einen deutlichen Peak. Die Werte sanken jedoch rascher auf das Ausgangsniveau ab als bei den Diabetes mellitus Typ 1 - Probanden.

In der APS 2 – Gruppe waren lediglich 2 männliche Probanden. Diese verdoppelten, verglichen mit dem Ausgangswert, im Mittel die Copeptinkonzentration am Belastungsende. Das Absinken des Copeptinspiegels im Anschluss an die Ergometrie war vergleichsweise langsam und erreichte erst 60 Minuten nach Belastungsende den Ausgangswert.

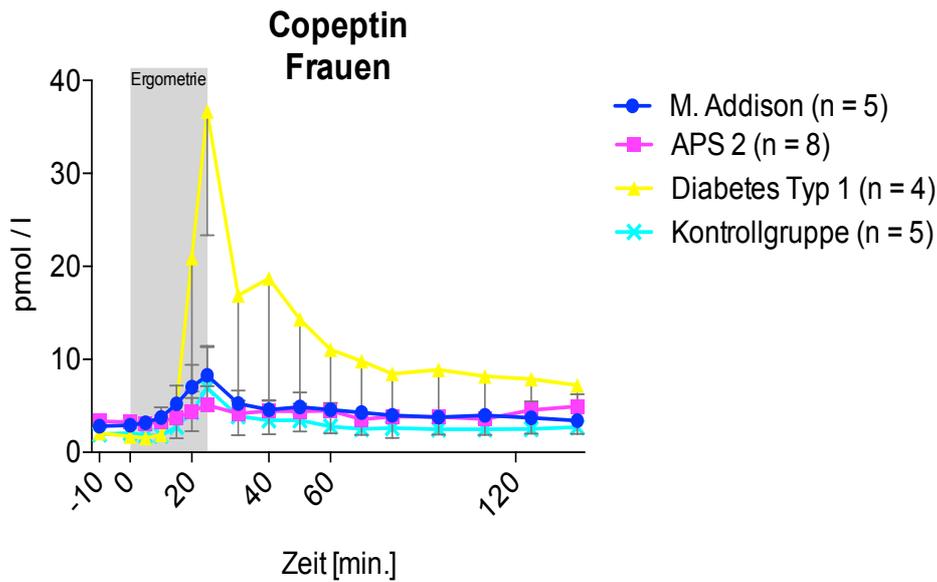
Die Männer der Kontrollgruppe zeigten lediglich einen minimalen Anstieg der Copeptinkonzentration zum Ende der Ergometrie und im Verlauf ein rasches Absinken auf den Ausgangswert.



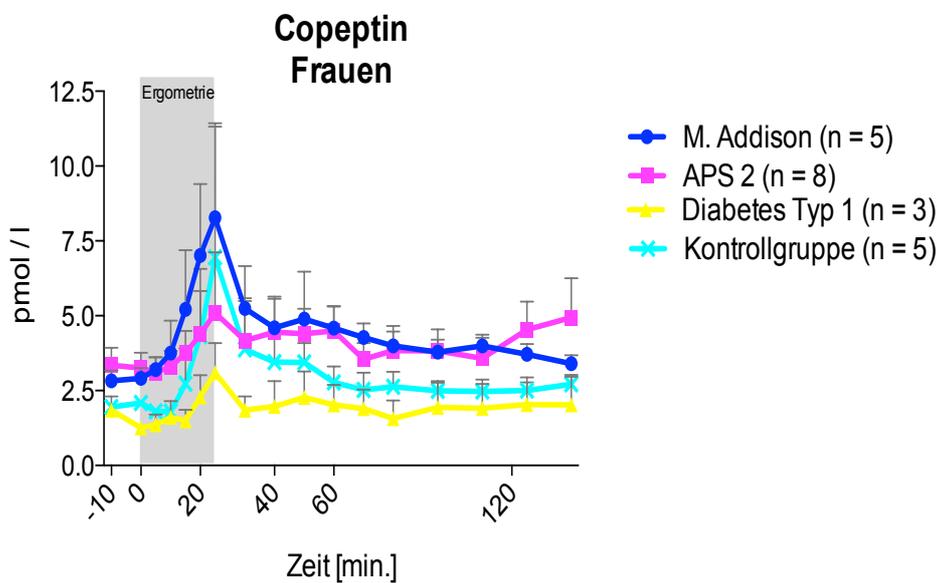
**Abbildung 32:** Verlauf der Plasma-Copeptinwerte der männlichen Probanden (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

Bei den Frauen zeigte sich ein sehr hoher mittlerer Plasma-Copeptin-Spitzen Spiegel der Probandinnengruppe mit Diabetes mellitus Typ 1, wohingegen bei den anderen drei Probandinnengruppen nur ein leichter Konzentrationsanstieg zum Belastungsende verzeichnet werden konnte.

Bei den 4 Probandinnen mit ausschließlich Diabetes mellitus Typ 1 fiel auf, dass drei von vier Probandinnen allenfalls einen minimalen Copeptinkonzentrationsanstieg zeigten ( $3,1 \pm 1,7$  pmol/l zum Belastungsende). Lediglich eine Probandin erreichte einen Spitzen Spiegel von 68,98 pmol/l. Zeichnet man die Ergebnisse der drei anderen Probandinnen separat auf, waren deren mittlere Copeptinwerte die niedrigsten aller 4 Probandinnengruppen. Die 5 Probandinnen mit Morbus Addison erreichten die durchschnittlich höchsten Copeptin-Spitzen Spiegel, jedoch deutlich unterhalb der männlichen Morbus Addison - Probanden. Die Frauen der Kontrollgruppe zeigten den zweithöchsten Copeptinanstieg. Im Gegensatz dazu war der Anstieg bei den Männern der geringste aller Probandengruppen gewesen. Die Probandinnen mit APS 2 zeigten einen leichten Konzentrationsanstieg bis zum Belastungsende und anschließend, wie bei den Männern, nur einen langsamen Abfall. Gegen Versuchsende kam es zu einem leichten Wiederanstieg. Der Wiederanstieg zum Ende der Nachbeobachtungsphase geht auf steigende Copeptinwerte der APS 2 – Probandin zurück, welche am Ende des Beobachtungszeitraums hypoglykämie Plasmaglukosewerte aufwies.



**Abbildung 33:** Verlauf der Plasma-Copeptinwerte der weiblichen Probanden (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)



**Abbildung 34:** Verlauf der Plasma-Copeptinwerte der weiblichen Probanden, ausgenommen Probandin PID 14 der Diabetes mellitus Typ 1 Gruppe (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

**Tabelle 19:** Plasma-Copeptin (Mittelwerte + Standardabweichung)

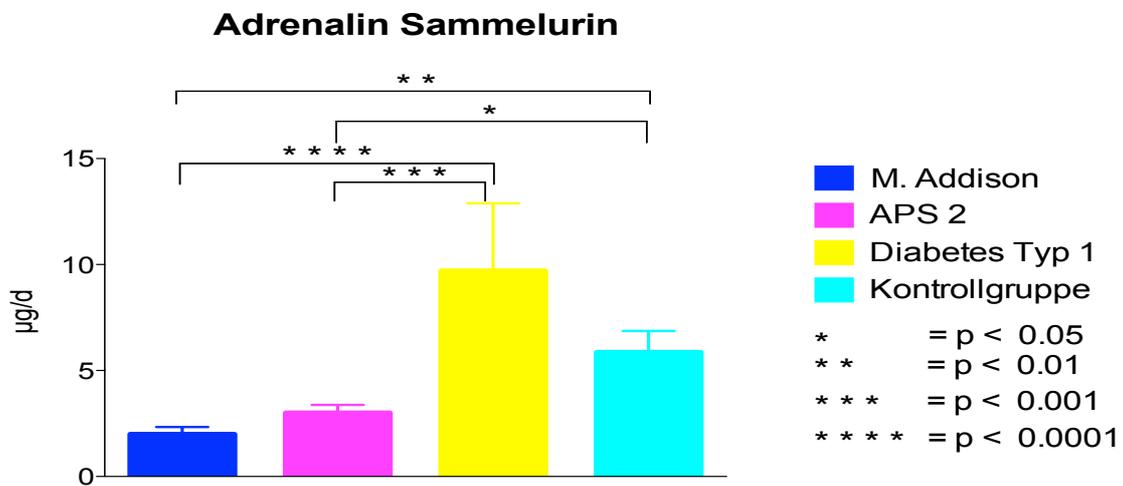
<b>Copeptin</b>	<b>M. Addison</b>		<b>APS 2</b>		<b>DMT 1</b>		<b>Kontrolle</b>	
	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>pmol/l</b>								
<b>-10 min.</b>	4,29	3,61	3,64	1,65	5,56	3,91	2,11	0,48
<b>0 min.</b>	3,98	2,63	3,61	1,61	5,73	4,26	2,07	0,23
<b>5 min.</b>	3,65	1,81	3,35	1,51	5,03	3,54	1,89	0,38
<b>10 min.</b>	3,90	2,41	3,54	1,55	5,60	4,11	1,88	0,30
<b>15 min.</b>	6,16	5,58	4,32	2,25	13,31	16,12	2,55	2,01
<b>20 min.</b>	10,11	12,38	5,49	4,05	25,57	29,40	3,88	3,80
<b>Belastungsende</b>	16,43	27,58	6,14	5,12	36,77	50,96	5,72	7,30
<b>10 min. n.B.</b>	12,65	23,71	4,91	3,70	21,04	28,43	3,51	3,02
<b>20 min. n.B.</b>	9,03	14,73	4,94	3,25	18,43	24,74	3,17	1,90
<b>30 min. n.B.</b>	7,91	10,25	5,12	2,68	14,47	16,21	3,29	1,52
<b>40 min. n.B.</b>	6,31	6,76	4,92	2,41	12,56	13,05	2,81	1,27
<b>50 min. n.B.</b>	5,42	4,30	4,02	1,82	11,11	12,18	2,60	1,21
<b>60 min. n.B.</b>	5,07	3,66	4,21	1,83	10,94	11,81	2,62	0,99
<b>75 min. n.B.</b>	3,78	1,11	4,04	1,87	9,65	9,96	2,61	0,78
<b>90 min. n.B.</b>	4,63	2,31	3,88	1,72	6,86	5,95	2,54	0,97
<b>105 min. n.B.</b>	4,22	1,97	4,57	2,35	8,54	8,06	2,50	0,90
<b>120 min. n.B.</b>	3,95	1,80	4,81	3,03	7,74	6,98	2,75	1,11

### 3.2.10. Urinanalyse

Die Probanden sammelten am Vortag bis zum Morgen des zweiten Testtags mit Salzsäure angereicherten Urin zur Analyse der Katecholamin-Ausscheidung über 24 Stunden. Während des Sammelzeitraums verzichteten sie auf den Verzehr katecholamin- und serotoninhaltiger Nahrungsmittel.

#### 3.2.10.1. Adrenalin

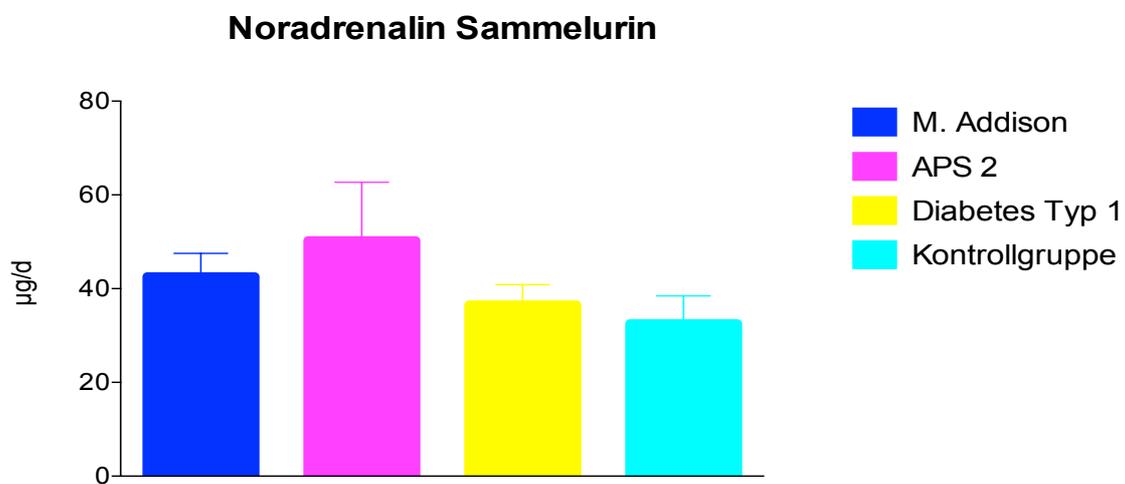
Die Probanden mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz hatten eine signifikant niedrigere Adrenalinausscheidung als die nebennierengesunden Probanden, wobei die Probanden mit ausschließlich Morbus Addison im Durchschnitt etwas niedrigere, aber nicht signifikante, Urin-Adrenalinkonzentration als die APS 2 – Gruppe aufwiesen. Die Probanden mit ausschließlich Diabetes mellitus Typ 1 erreichten, bei ebenfalls größter Streuungsbreite, die höchsten Urin - Adrenalinkonzentrationen.



**Abbildung 35:** Adrenalinausscheidung im 24 h – Sammelurin (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)  
Mann-Whitney-U-Tests: M. Addison vs. DMT 1 p < 0,0001  
M. Addison vs. Kontrolle p < 0,01  
APS 2 vs. DMT 1 p < 0,001  
APS 2 vs. Kontrolle p < 0,05

### 3.2.10.2. Noradrenalin

Bei der Analyse der Noradrenalinausscheidung im Urin zeigten sich bei den nebenniereninsuffizienten Probandengruppen erwartungsgemäß etwas höhere NoradrenalinKonzentrationen als bei den nebennierengesunden Gruppen. Die Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant. Die Probanden mit APS 2 erreichten die höchsten NoradrenalinKonzentrationen im Sammelurin, die Kontrollgruppe die im Durchschnitt niedrigste.

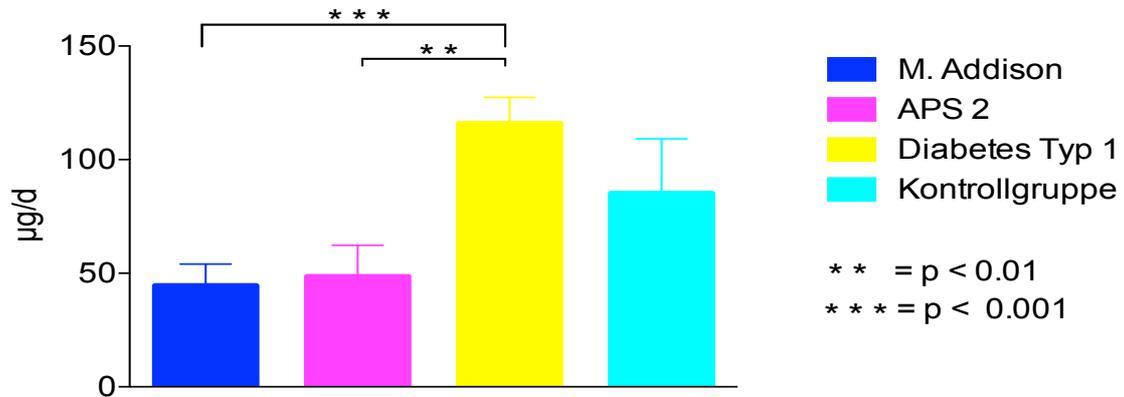


**Abbildung 36:** Noradrenalinausscheidung im 24 h – Sammelurin (Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte)

### 3.2.10.3. Metanephrin

Entsprechend den Messungen der Adrenalinausscheidung zeigten sich signifikant niedrigere Metanephrinkonzentrationen im 24 h – Sammelurin bei den Probandengruppen mit ausschließlich M. Addison und bei den APS 2 Probanden. Es zeigten sich erneut die höchsten Konzentrationen bei den Diabetes mellitus-Probanden.

### Metanephrin Sammelurin

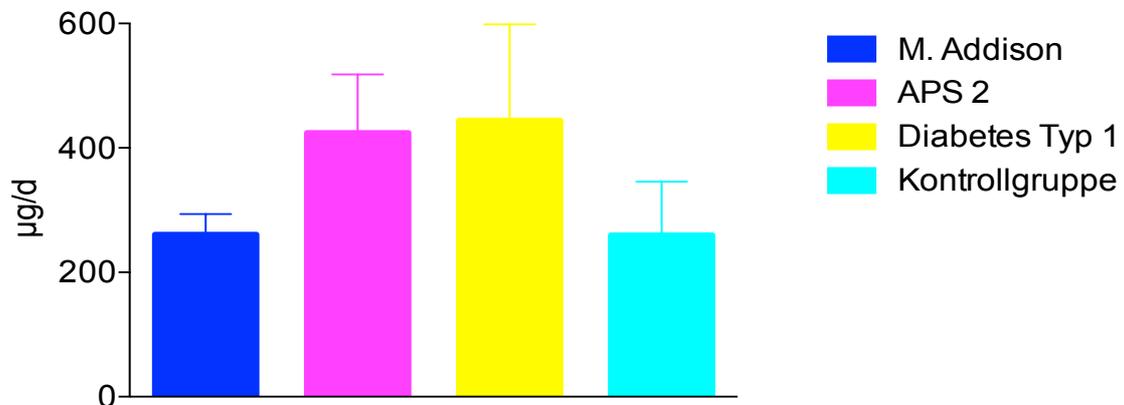


**Abbildung 37:** Metanephринаusscheidung im 24 h – Sammelurin (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)  
Mann-Whitney-U-Tests: M. Addison vs. DMT 1  $p < 0,001$   
APS 2 vs. DMT 1  $p < 0,01$

#### 3.2.10.4. Normetanephrin

Die Probanden mit M. Addison hatten die im Durchschnitt niedrigste Normetanephринаusscheidung pro Tag, gefolgt von der Kontrollgruppe. Die Normetanephринkonzentration im Sammelurin war bei den APS 2 - und den Diabetes mellitus Typ 1 – Probanden ähnlich hoch.

### Normetanephrin Sammelurin



**Abbildung 38:** Normetanephринаusscheidung im 24h-Sammelurin (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

**Tabelle 20:** Katecholaminausscheidung im 24 h – Sammelurin  
(Mittelwerte + Standardabweichung)

Sammelurin µg/d	M. Addison		APS 2		DMT 1		Kontrolle	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>Adrenalin</b>	2,00	1,05	1,07	9,70	10,08	5,86	2,67	3,45
<b>Noradrenalin</b>	42,60	15,61	50,30	39,20	36,60	13,54	32,57	25,63
<b>Metanephrin</b>	44,50	30,43	48,50	43,63	115,90	34,67	85,17	58,96
<b>Normetanephrin</b>	260,6	105,0	424,1	298,0	444,10	464,20	259,70	210,90

### 3.3. Kognitionstests

#### 3.3.1. Stroop-Test

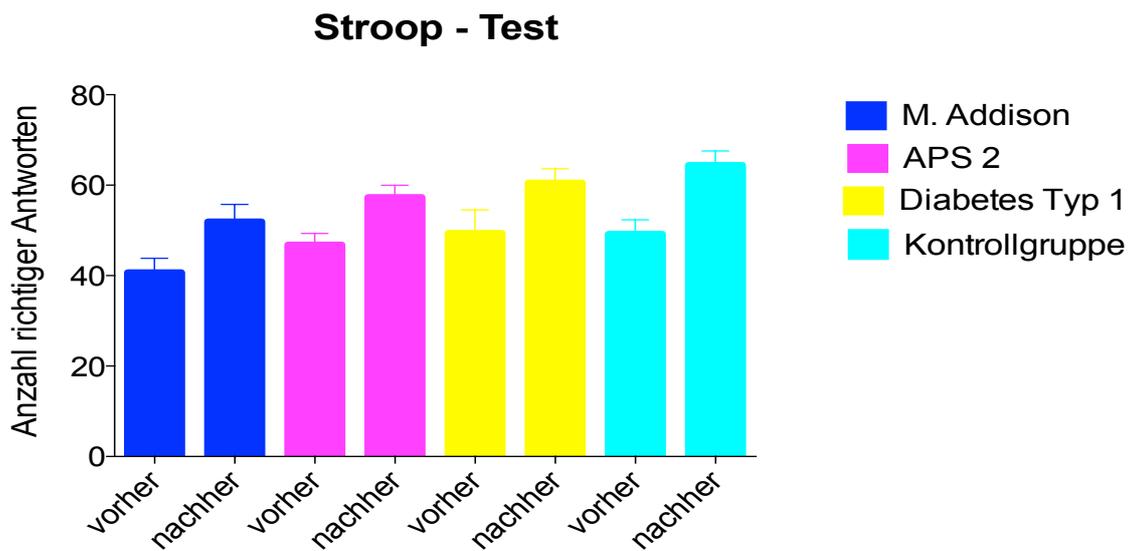
Sämtliche Probanden absolvierten die Vortests (Teil 1 + 2) zügig und nahezu fehlerfrei, so dass keine Hinweise auf das Vorliegen einer für dieses Testverfahren relevanten Lese- bzw. Farbsehschwäche vorlagen. Alle 4 Probandengruppen verbesserten erwartungsgemäß ihr Testergebnis am zweiten verglichen mit dem ersten Testtag.

Eine gewisse Verbesserung ist allein durch das den Probanden am zweiten Tag bekannte Testprinzip zu erklären und zu erwarten gewesen. Die Fragestellung der Studie lautete, ob sich eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit direkt nach körperlicher Belastung erzielen lässt. Es sollte keine Aussage über die kognitiven Fähigkeiten der einzelnen Probanden allgemein getroffen werden. Aus diesem Grund sind die Absolutwerte der Testergebnisse der einzelnen Probanden nicht relevant, sondern die Differenz der Ergebnisse zwischen beiden Testtagen. Alle Probandengruppen verbesserten ihre Ergebnisse im Stroop-Test.

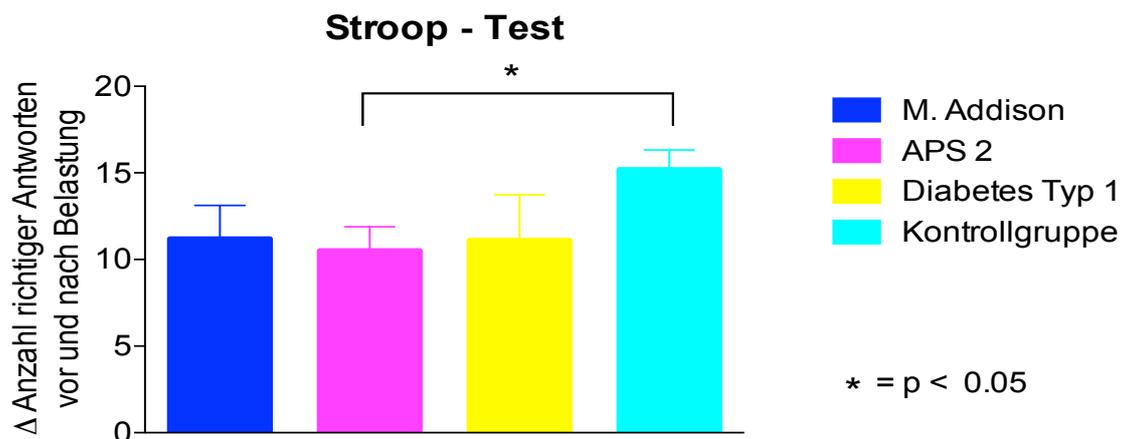
Die höchsten Delta-Werte erreichte die Kontrollgruppe, die niedrigsten die APS 2 – Gruppe. Der Unterschied zwischen Kontrollgruppe und APS 2 – Gruppe war statistisch signifikant. ( $p < 0,05$ )

Im Vergleich zwischen den Probandengruppen mit Nebenniereninsuffizienz und normaler Nebennierenfunktion hatten die Nebennierengesunden insgesamt bessere, jedoch statistisch nicht signifikante Ergebnisse.

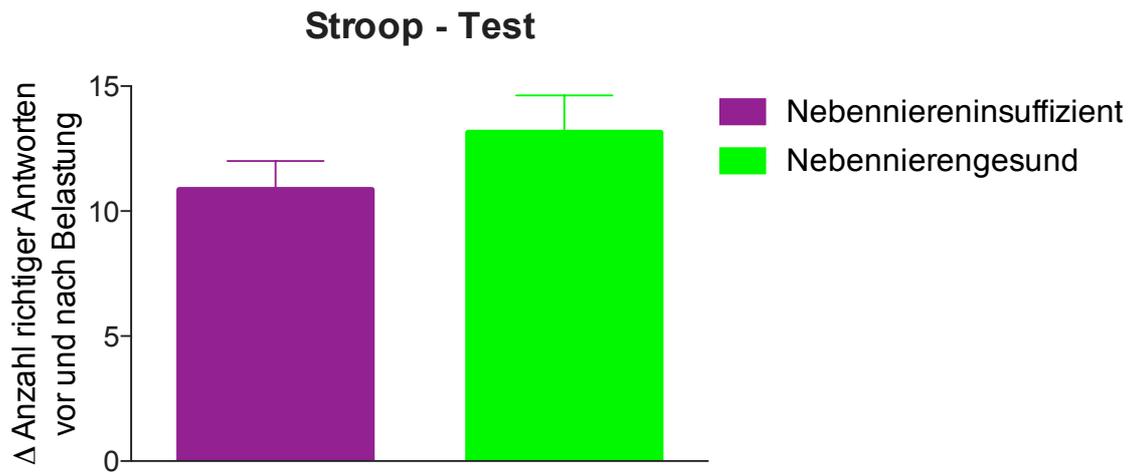
Die Anzahl der gemachten Fehler war bei allen Probanden an beiden Testtagen minimal. Die Unterschiede zeigten sich in der Anzahl richtiger Worte pro Minute, nicht in der Anzahl der Fehler. Die Gruppen mit pathologischer Nebennierenrindenfunktion machten minimal beim zweiten Testtag mehr Fehler, wohingegen die Probanden mit gesunder Nebennierenrinde im Durchschnitt weniger Fehler als beim ersten Test machten. Die Unterschiede waren jedoch jeweils nicht signifikant



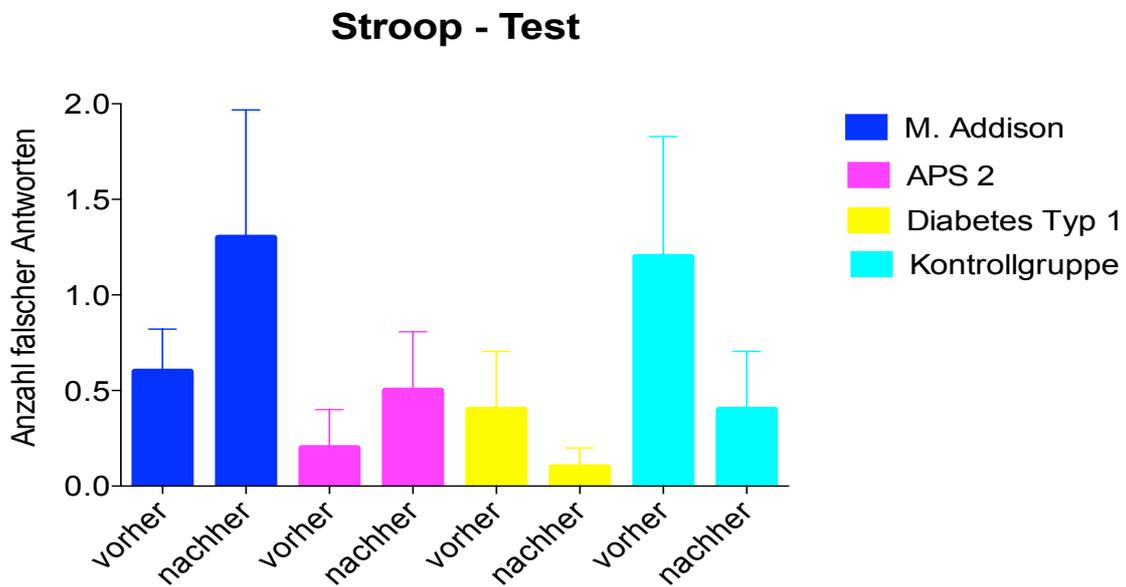
**Abbildung 39:** Stroop – Test richtige Antworten vor und nach Belastung (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)



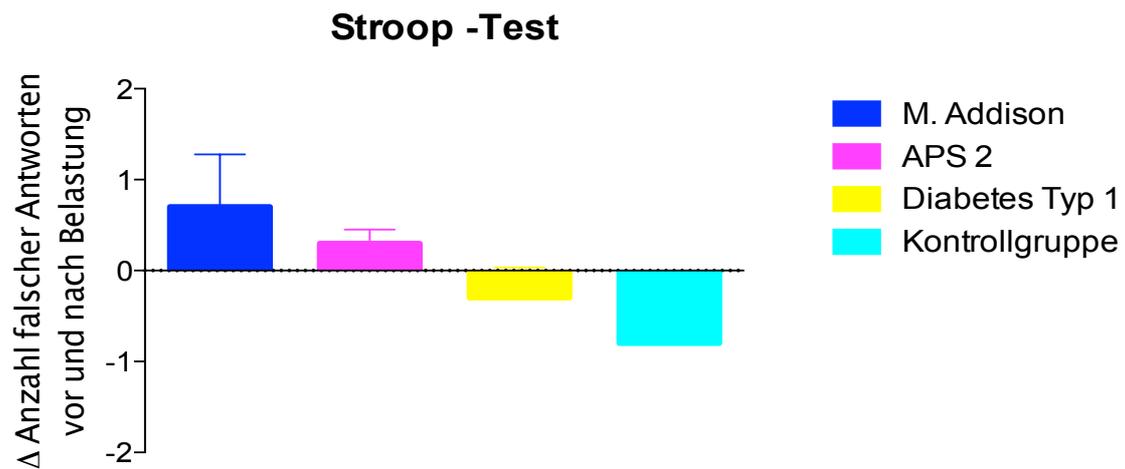
**Abbildung 40:** Stroop-Test Differenz richtiger Antworten vor und nach Belastung (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte) Mann-Whitney-U-Test APS 2 vs. Kontrolle: p < 0,05



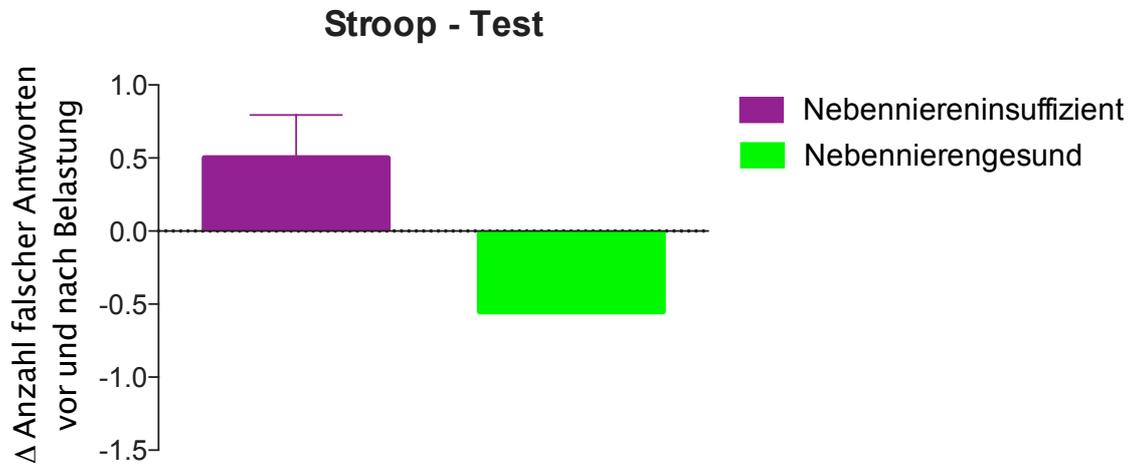
**Abbildung 41:** Stroop –Test Differenz richtiger Antworten vor und nach Belastung; nebenniereninsuffizient vs. nebennierengesund (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)



**Abbildung 42:** Stroop – Test Anzahl falscher Antworten (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)



**Abbildung 43:** Stroop – Test Differenz falscher Antworten vor und nach Belastung (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)



**Abbildung 44:** Stroop – Test Differenz falscher Antworten vor und nach Belastung; nebenniereninsuffizient vs. nebennierengesund (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

**Tabelle 21:** Stroop-Test (Mittelwerte + Standardabweichung)

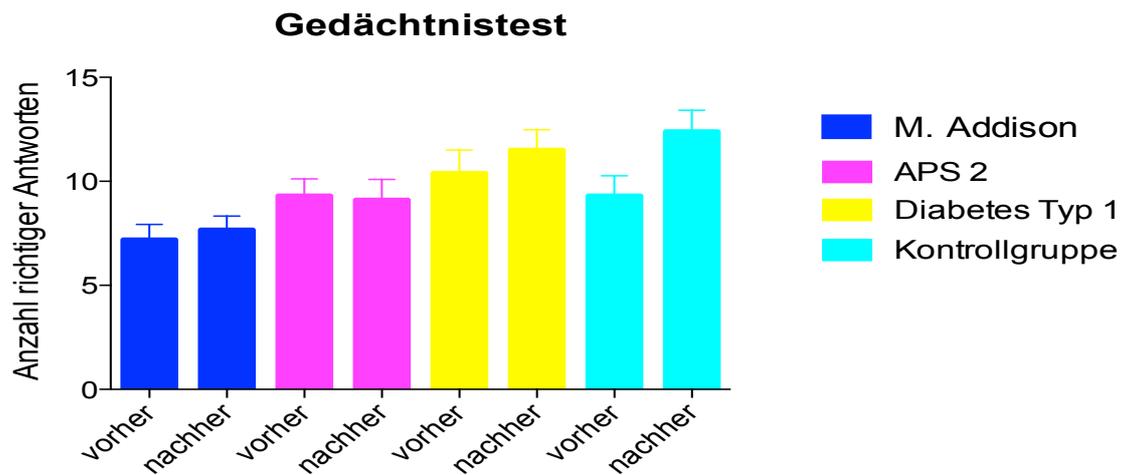
<b>Stroop-Test</b>	M. Addison		APS 2		DMT 1		Kontrolle	
<b>Anzahl richtiger Antworten</b>	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>vor Belastung</b>	40,70	9,99	46,80	7,96	49,40	16,20	49,20	9,91
<b>nach Belastung</b>	51,90	12,15	57,30	8,46	60,50	9,94	64,40	9,98
	M. Addison		APS 2		DMT 1		Kontrolle	
<b>Anzahl falscher Antworten</b>	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>vor Belastung</b>	0,60	0,70	0,20	0,63	0,40	0,97	1,20	1,99
<b>nach Belastung</b>	1,30	2,11	0,50	0,97	0,10	0,32	0,40	0,97

### 3.3.2. Kurzzeitgedächtnis-Test

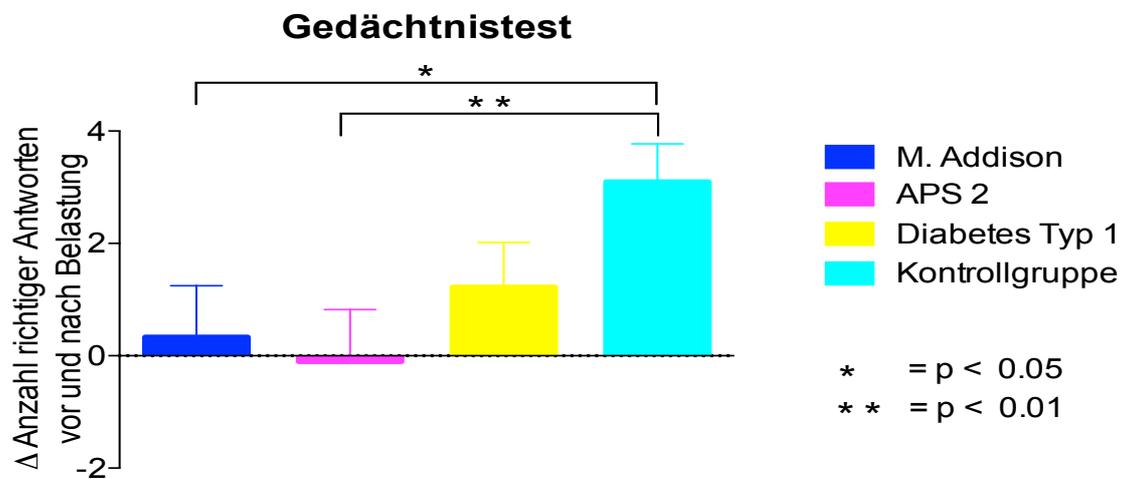
Bei der Auswertung des Gedächtnistests stand, wie beim Stroop-Test, der individuelle Vergleich der Testergebnisse vor und nach der Belastung und nicht das jeweilige Ergebnis als Absolutwert im Vordergrund.

Beim Kurzzeitgedächtnis-Test verbesserten sich im Durchschnitt die Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1, sowie die Kontrollgruppe. Die Probanden mit ausschließlich Morbus Addison erreichten ein im Mittel nahezu gleiches Ergebnis vor und nach der Belastung. Die APS 2 – Probanden erzielten durchschnittlich sogar minimal schlechtere Ergebnisse als vor der Belastung. Die Unterschiede zwischen APS 2 – Gruppe und Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ), sowie zwischen Morbus Addison – Gruppe und Kontrollgruppe ( $p < 0,05$ ) waren jeweils statistisch signifikant. Der Vergleich zwischen den nebenniereninsuffizienten und den nebennierengesunden Probanden war ebenfalls statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

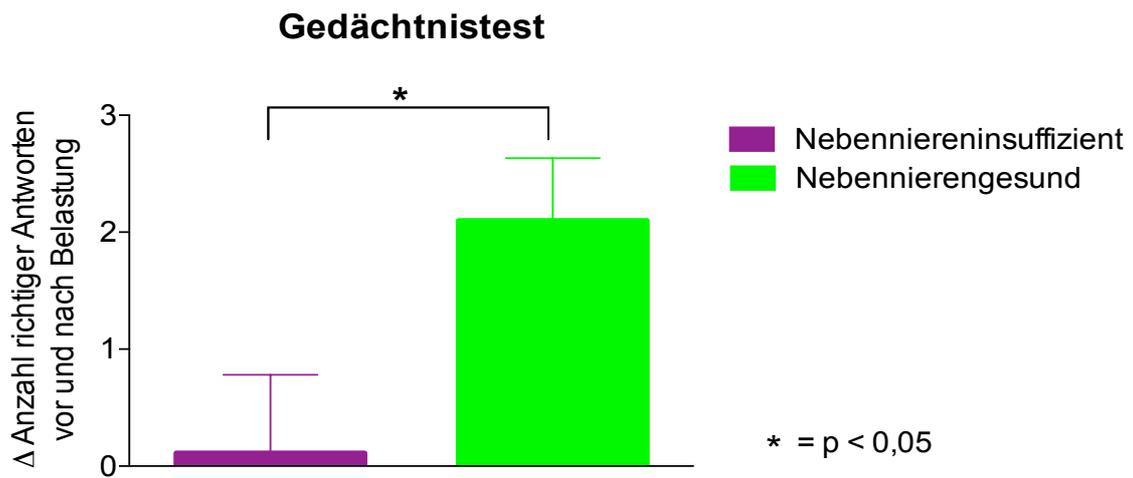
Sämtliche Probanden gaben nur minimal falsche Antworten. Tendenziell gaben die Probandengruppen mit APS 2, sowie die Kontrollgruppe etwas weniger falsche Antworten im Vergleich zum ersten Testtag. Die Probandengruppe mit ausschließlich Morbus Addison machte minimal mehr, die Gruppe mit ausschließlich Diabetes mellitus Typ 1 nahezu die gleiche Anzahl an Fehlern am zweiten im Vergleich zum ersten Testtag.



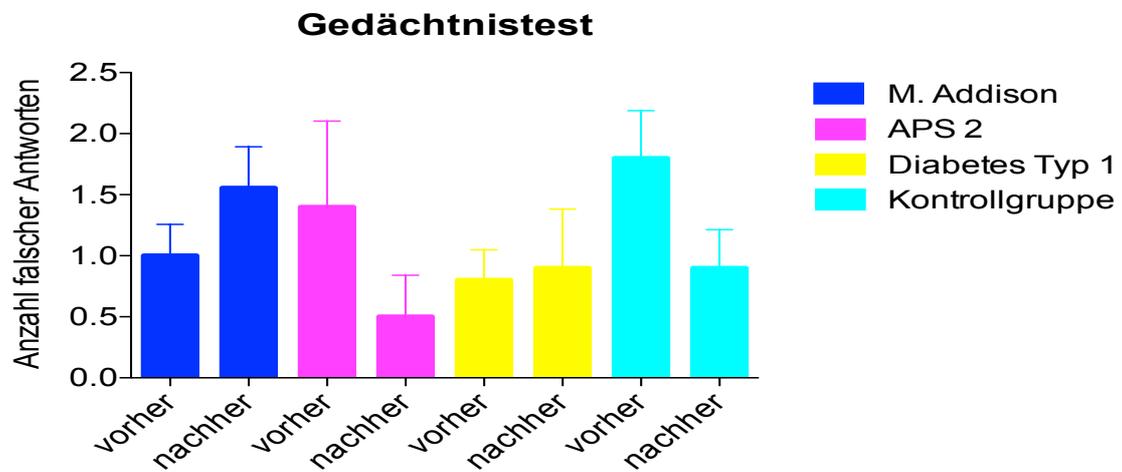
**Abbildung 45:** Gedächtnistest Anzahl richtiger Antworten vor und nach Belastung (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)



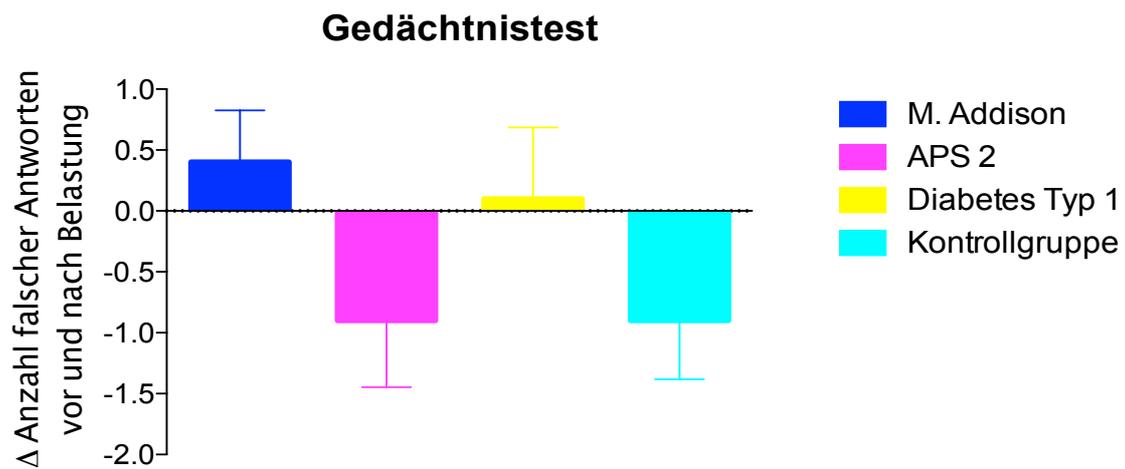
**Abbildung 46:** Gedächtnistest Differenz richtiger Antworten vor und nach Belastung (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)  
 Mann-Whitney-U-Test: APS 2 vs. Kontrolle  $p < 0,01$   
 M. Addison vs. Kontrolle  $p < 0,05$



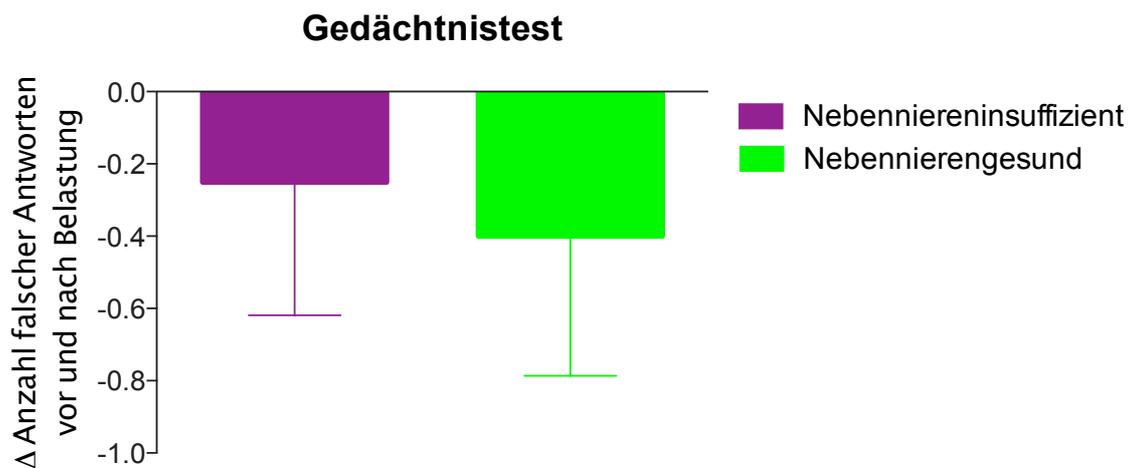
**Abbildung 47:** Gedächtnistest Differenz richtiger Antworten nebenniereninsuffizient vs. nebennierengesund (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte) Mann-Whitney-U-Test: p < 0,05



**Abbildung 48:** Gedächtnistest Anzahl falscher Antworten vor und nach Belastung (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)



**Abbildung 49:** Gedächtnistest Differenz falscher Antworten vor und nach Belastung (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)



**Abbildung 50:** Gedächtnistest Differenz falscher Antworten vor und nach Belastung (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

**Tabelle 22:** Gedächtnistest (Mittelwerte + Standardabweichung)

<b>Gedächtnistest</b>	M. Addison		APS 2		DMT 1		Kontrolle	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>Anzahl richtiger Antworten</b>								
<b>vor Belastung</b>	7,33	2,4	9,22	2,73	10,40	3,5	9,30	3,06
<b>nach Belastung</b>	7,67	2,0	9,11	2,93	11,50	3,10	12,40	3,20
<b>Anzahl falscher Antworten</b>								
<b>vor Belastung</b>	1,00	0,82	1,40	2,22	0,80	0,79	1,8	1,23
<b>nach Belastung</b>	1,56	1,01	0,50	1,08	0,90	1,52	0,9	0,99

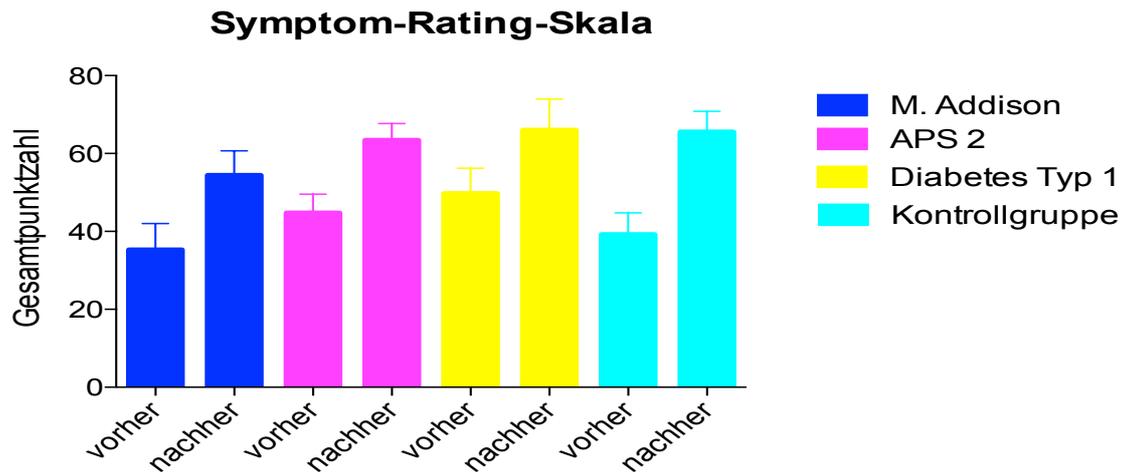
### 3.3.3. Symptom-Rating-Skala

Die Symptom-Rating-Skala wurde entwickelt zur Einschätzung neuroglykopenener Symptome. Es wurde die Gesamtpunktzahl der von den Probanden angekreuzten Skalenwerte ermittelt und verglichen. Die Probanden waren am ersten Testtag allseits normoglykäm. Die Einschätzung am ersten Testtag in Ruhe erbrachte bei den Probanden mit ausschließlich Diabetes mellitus Typ 1 und bei der APS 2 – Gruppe eine durchschnittlich etwas höhere, jedoch statistisch nicht signifikante Einschätzung als bei den Probanden mit gesunder Pankreasfunktion.

Für das jeweilige Testergebnis am zweiten Testtag relevante Items waren Aussagen über das Ausmaß von Schwitzen, Herzklopfen, Wärme, Schwäche und Durst. Da die Skala 5 Minuten nach ausgeprägter körperlicher Betätigung ausgefüllt wurde, wurde von den Probanden hier hohe Skalenwerte angekreuzt. Dies erhöhte entsprechend die Punktzahl bei allen Probandengruppen.

Die Probanden mit ausschließlich M. Addison erreichten durchschnittlich eine geringfügig niedrigere Punktzahl, jedoch ergaben ihre Angaben am ersten Versuchstag vor Belastung auch die durchschnittliche niedrigsten Gesamtpunktzahlen. Die übrigen Gruppen erreichten am zweiten Versuchstag nach Belastung nahezu identische Gesamtwerte.

In dieser Studie diente die Skala weniger zur Einschätzung eines neuroglykopenen Gefühls, als eher zur Einschätzung der subjektiven Anstrengung. Demzufolge fühlten sich die Probanden jeweils ähnlich erschöpft und physisch belastet, was als weiterer Hinweis auf ein vergleichbares Anstrengungsniveau der Probandengruppen diente.



**Abbildung 51:** Symptom-Rating-Skala Gesamtpunktzahl vor und nach Belastung (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

**Tabelle 23:** Symptom-Rating-Skala (Mittelwerte + Standardabweichung)

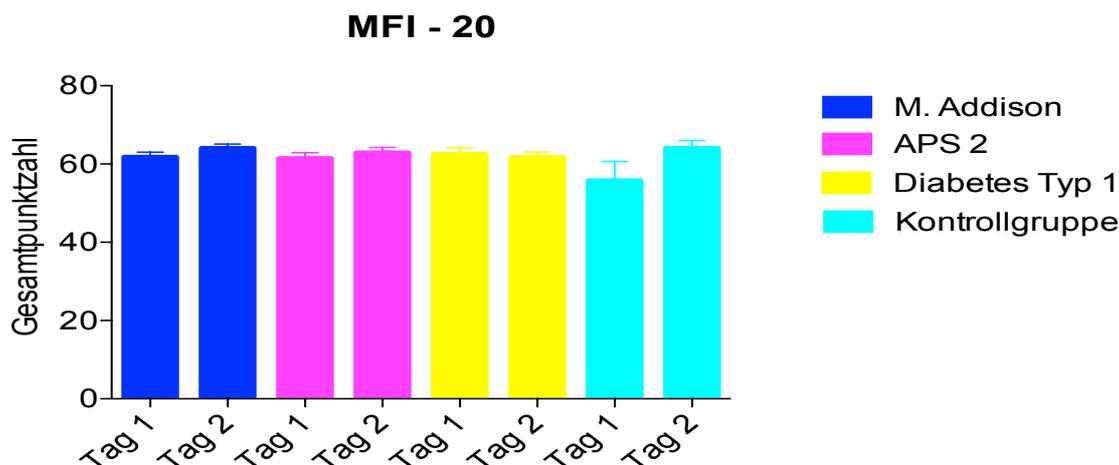
Symptom-Rating-Skala	M. Addison		APS 2		DMT 1		Kontrolle	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>Gesamtpunktzahl</b>								
<b>vor Belastung</b>	35,3	21,3	44,80	15,06	49,80	20,34	39,20	17,6
<b>nach Belastung</b>	54,4	20,0	63,44	12,76	62,56	24,02	65,60	16,6

### 3.3.4. MFI – Fragebogen

Der MFI - Fragebogen wurde von den Probanden zu Hause sowohl am ersten, als auch am zweiten Testtag ausgefüllt. Die erste Angabe diente zur Einschätzung des eher allgemeinen körperlichen und teils seelischen Befindens, wohingegen die zweite Angabe stark von den physischen und mentalen Anforderungen des zweiten Testtags beeinflusst wurde.

Die Probandengruppen mit M. Addison, APS 2, sowie Diabetes mellitus Typ 1 machten am ersten Testtag in der Summe nahezu identische Angaben. Die Kontrollgruppe erreichte statistisch nicht signifikant leicht geringere Werte.

Am zweiten Testtag erlangte die Kontrollgruppe eine höhere Gesamtsumme im Vergleich zum ersten Testtag, die übrigen Probandengruppen nur eine geringfügige Steigerung.



**Abbildung 52:** MFI - 20 Gesamtpunktzahl erster und zweiter Testtag (Mittelwerte + Standardfehler der Mittelwerte)

**Tabelle 24:** MFI - 20 Gesamtpunktzahl (Mittelwerte + Standardabweichung)

MFI-20	M. Addison		APS 2		DMT 1		Kontrolle	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>vor Belastung</b>	61,80	3,88	61,40	4,65	62,50	4,57	55,78	14,49
<b>nach Belastung</b>	64,00	3,32	62,89	4,04	61,67	4,39	64,00	5,66

#### 4. Diskussion

Bei der Betrachtung der im Rahmen dieser Studie ermittelten Daten und der durchgeführten statistischen Analysen ist grundsätzlich die Gruppengröße zu bedenken. Aufgrund der kleinen Gruppengröße mit jeweils nur 10 Probanden pro Gruppe ist die Power dieser Studie gering. Wenn auch zum Teil deutliche Unterschiede und Tendenzen beobachtet werden konnten, ist die Interpretation der Daten dennoch als spekulativ zu bezeichnen. Zur Überprüfung bedarf es weiterer Untersuchungen mit einem größeren Probandenkollektiv.

Bei der Einschlussuntersuchung machten die einzelnen Probanden der 4 unterschiedlichen Gruppen insgesamt sehr ähnliche Angaben zu ihrer wöchentlichen sportlichen Betätigung. Die Alters-, Geschlechts- und BMI-Verteilung war ebenfalls ähnlich (vgl. Tabellen 2 + 5). Dennoch wurden die Probanden mit Nebennierenrindeninsuffizienz mit niedrigerem Ergometerwiderstand im Dauerbelastungstest belastet als die Probanden mit normaler Nebennierenrindenfunktion. Das heißt sie erreichten bereits beim Ausbelastungstest entsprechend deutlich niedrigere Werte ihrer Ausbelastungsgrenze. Jedoch gab es keinen relevanten Unterschied der getretenen Wattzahl beim Dauerbelastungstest zwischen den Gruppen mit APS 2 und Morbus Addison. Die 8 Frauen mit APS 2 traten im Durchschnitt 3 Watt/min mehr als die 5 Frauen mit Morbus Addison. Die 2 Männer mit APS 2 traten im Durchschnitt 8 Watt/min weniger als die 5 Männer mit Morbus Addison.

Eine mögliche Erklärung für dieses geringere muskuläre Leistungsvermögen könnte eine cortisonbedingte Myopathie sein, welche durch eine dauerhafte Glukokortikoid-Überdosierung hervorgerufen wird. Die aktuellen Glukortikoidsstitutionsregime können die physiologische circadiane Cortisolsekretion nicht ausreichend imitieren. Die Verbesserung der Substitutionstherapie, beispielsweise durch Zwei-Phasen-Präparate oder Hydrocortison-Dauerinfusion, ist Gegenstand aktueller Forschung [25, 26, 50-54]. Das Anstrengungsniveau der physischen Belastung während des Dauerbelastungstests, gemessen anhand von Herzfrequenz, Blutdruck, Laktat, spiroergometrischen Daten, sowie subjektiver Einschätzung mittels RPE und Symptom-Rating-Skala, war vergleichbar bei allen 4 Probandengruppen. Die APS 2 – Probanden hatten allenfalls geringfügig niedrigere Laktatwerte, welche jedoch immer noch deutlich oberhalb der

anaeroben Schwelle lagen. Anhand dieser Gesamtdaten kann man von einer gleichwertigen und vergleichbaren körperlichen Belastung aller Probanden ausgehen.

Die Probanden mit ausschließlich Morbus Addison neigten nicht zu Hypoglykämien unter ausgeprägter, körperlicher Dauerbelastung mittlerer Länge. Der Blutzucker fiel bis 20 Minuten Ergometrie im Durchschnitt auf 95% des Ausgangslevels hinab, bei den Kontrollen auf minimal 97% nach 10 minütiger Belastung. Die Kontrollgruppe stieg mit dem Blutzucker nach 15 Minuten Belastung wieder an, bei der Morbus Addison-Gruppe erst zum Belastungsende. Dennoch kam es noch während der körperlich anstrengendsten Phase bereits zu einem tendenziellen Wiederanstieg der Plasmaglukosewerte. Nach Beendigung der Ergometrie stieg der Blutzucker bei den Morbus Addison-Probanden sogar noch höher als bei der Kontrollgruppe und erreichte etwas höhere Werte als das Ausgangslevel ( $111\% \pm 10\%$  des Ausgangswerts). In Anbetracht der gleichzeitig im Anschluss an die Ergometrie gemessenen höheren Serum-Insulinkonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe ist hier eine mögliche beginnende Insulinresistenz der Probanden mit Morbus Addison zu diskutieren. Diese ist bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz, welche Glukokortikoide über einen langen Zeitraum einnehmen müssen, eine häufige Nebenwirkung. Das Risiko für die Entwicklung einer pathologischen Glukosetoleranz bei zunehmender Insulinresistenz ist ab einer Hydrocortison-Tagesdosis von  $\geq 30$  mg/d deutlich erhöht, was mit ein Grund für die Reduktion der empfohlenen Hydrocortison-Tagesdosis von früher 30 mg/d auf aktuell 20 – 25 mg/d und weniger gewesen ist. Dennoch wurde eine pathologische Glukosetoleranz bei relativer Insulinresistenz auch bereits bei regelmäßiger Hydrocortisoneinnahme von 15 - 20 mg/d beobachtet. [55-58] 9 von 10 Probanden der Morbus Addison – Gruppe nahmen täglich mindestens 20 mg Hydrocortison ein (gesamt: minimal 15, maximal 40 mg/d). Die Probandin mit einer Hydrocortisontagesdosis von 15 mg/d zeigte einen der stärksten Plasmaglukose-Wiederanstiege aller Probanden mit ausschließlich Morbus Addison (77% des Ausgangswert nach 20 min. Ergometrie; 114% des Ausgangswerts 75 min. n.B.).

Eine Aussage zum Blutzuckerverlauf bei Morbus Addison – Patienten bei längeren ausdauernden körperlichen Betätigungen, beispielsweise bei einem ausgedehnten Dauerlauf, lässt sich anhand der Daten dieser Studie nicht tätigen.

Die Probanden mit Polyglandulärem Autoimmunsyndrom Typ 2, welche unter Morbus Addison und Diabetes mellitus Typ 1 leiden, fühlten sich subjektiv anhand der Angaben zur Rating of perceived Exertion (RPE) ähnlich angestrengt wie die übrigen Probandengruppen und zeigten einen nahezu identischen Verlauf der Vitalparameter. Der Laktatanstieg war, wenngleich noch deutlich oberhalb der anaeroben Schwelle, etwas flacher im Vergleich zu den übrigen Probandengruppen und sie traten, wie die Probanden mit ausschließlich Morbus Addison, eine signifikant geringere Wattleistung im Dauerbelastungstest als die nebennierengesunden Probandengruppen.

Dennoch kam es zu einem stärkeren Abfall des Blutzuckers im Gegensatz zu den Probanden mit ausschließlich Morbus Addison und insbesondere zu den Probanden mit ausschließlich Diabetes mellitus Typ 1. Der Wiederanstieg der mittleren Plasmaglukose verlief zudem deutlich langsamer verglichen mit der Diabetes mellitus Typ 1 – Gruppe.

Die gemessenen Serum-Cortisol-Werte waren bei der Probandengruppe mit ausschließlich Morbus Addison, welche allesamt Hydrocortison einnahmen, nahezu identisch wie die Cortisolspiegel der APS 2 –Probanden, welche morgens ein kurzwirksames Glukokortikoid eingenommen hatten, und sanken auch mit gleicher Geschwindigkeit. Die sukzessiv sinkenden Serum-Cortisol-Konzentrationen waren noch bis kurz vor Ende der Ergometrie auf ähnlichem Niveau wie die der nebennierengesunden Vergleichsgruppen. Deren Serum-Cortisol erhöhte sich erst in der Endphase der Ergometrie und erreichte den Spitzenwert 10 bis 20 Minuten nach Ergometriebeendigung.

Der zögerliche Wiederanstieg der Plasmaglukose in der Nachbeobachtungsphase bei den APS 2 – Probanden wäre zum Teil mit den niedrigeren Serum-Cortisolspiegeln zu erklären, nicht jedoch der rasche und tiefe Abfall während und kurz nach Ergometrie. Zu diesem Zeitpunkt war die Cortisolkonzentration der 8 APS 2 - Probanden mit Hydrocortison- bzw. Cortisonacetateinnahme höher als die der Diabetes mellitus Typ 1 – Gruppe, deren Blutzucker auch während der Ergometrie nicht so rasch sank, und gleich hoch der Morbus Addison – Gruppe, deren Blutzucker konstant verlief und nach Belastungsende sogar noch anstieg.

Von den 2 Probanden mit morgendlicher Prednisoloneinnahme zeigte ein Proband, der gleichzeitig seine Insulinzufuhr pausierte, einen deutlichen Abfall der Plasmaglukose während und kurz nach körperlicher Belastung. Anschließend war jedoch ein Wiederanstieg des Blutzuckers auf oberhalb des Ausgangswerts zu verzeichnen. Die andere Prednisolon substituierende Probandin zeigte nur einen geringfügigen Abfall des Blutzuckers und anschließend stabile Werte. Beide Probanden hatten sehr niedrige Serum-Insulinspiegel, zum einen aufgrund niedriger Basalrate, zum anderen aufgrund der pausierten Zufuhr. Gleichzeitig hatten beide Probanden deutlich niedrigere Cortisolspiegel als die Probanden, welche morgens ein kurzwirksames Glukokortikoid eingenommen hatten. Eine mögliche Erklärung für den unterschiedlichen Plasmaglukoseverlauf der Prednisolon einnehmenden Probanden verglichen mit den Durchschnittswerten der übrigen APS 2 – Probanden wäre eine noch vorhandene Rest-Glukokortikoidwirkung aufgrund der längeren Halbwertszeit des Prednisolons. Die Restwirkung könnte greifen, auch wenn der gemessene Serum-Cortisolspiegel selbst niedriger gewesen ist, bei bekannter Kreuzreaktivität von Prednisolon im verwendeten Cortisol Assay.

In Anbetracht der kleinen Probandenzahlen könnten die unterschiedlichen Glukoseverläufe von kurzwirksamen Glukokortikoid und Prednisolon substituierenden APS 2 – Probanden ebenso Zufall sein. Aus der Gruppe waren lediglich zwei Prednisolon einnehmende Probanden, welche zudem gleichzeitig niedrigere Insulinspiegel als der Durchschnitt der übrigen APS 2 - Probandengruppe hatten. Darüber hinaus gab es auch zwei APS 2 - Probanden mit morgendlicher Hydrocortisoneinnahme, welche einen adäquaten Wiederanstieg der Plasmaglukose zeigten. Deren Serum-Insulinkonzentration entsprach dabei dem Durchschnitt der APS 2 – Gruppe. Diese beiden Probanden hatten jedoch jeweils unter und kurz nach der Ergometrie ebenfalls einen deutlichen Blutzuckerabfall zu verzeichnen, auf Werte knapp unterhalb des mittleren Tiefstwerts der Diabetes mellitus Typ 1 Gruppe.

Die Plasmaglukose des Probanden mit der niedrigsten Insulinkonzentration der APS 2 – Probanden, welche kurzwirksame Glukokortikoide einnahmen, halbierte sich nahezu und stieg auch im Laufe der Nachbeobachtungszeit nur zögerlich wieder an.

Im Allgemeinen hatten sämtliche APS 2 – Probanden, mit Ausnahme einer mit Insulinpumpe versorgten Diabetes mellitus Typ 1 Probandin, deutlich niedrigere

Seruminsulinkonzentrationen als die Probandengruppe mit ausschließlich Diabetes mellitus Typ 1. Dennoch zeigte sich ein deutlich stärkerer mittlerer Plasmaglukoseabfall und ein langsamerer Wiederanstieg bei der APS 2 – Gruppe.

Der differente Plasmaglukoseverlauf der Morbus Addison –, Diabetes mellitus Typ 1 – und APS 2 – Gruppen ist demnach nicht allein durch Insulin- und Cortisolkonzentrationen erklärbar.

Eine signifikant niedrigere Adrenalinsekretion der nebennierenrindeninsuffizienten Probandengruppen konnte auch in der CANDI-Studie nachgewiesen werden. Die Probandengruppen mit APS 2 zeigten allenfalls einen marginalen, die Morbus Addison Gruppe einen leichten Konzentrationsanstieg. Im Gegensatz dazu konnte ein deutlicher Anstieg der AdrenalinKonzentration bei der Diabetes mellitus Typ 1 - und der Kontrollgruppe verzeichnet werden, wie er bei ausgeprägter körperlicher Betätigung zu erwarten gewesen ist.

In vorangegangenen Studien wurde bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz eine vermutlich kompensatorisch erhöhte Noradrenalin-Antwort gemessen. [34] Bei der CANDI-Studie zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Plasma-Noradrenalin-Konzentration bei allen Probandengruppen bis zum Ende der Belastung und ein ebenso rascher Abfall. Die Probandengruppen mit ausschließlich Morbus Addison erreichten hier die durchschnittlich höchsten Spitzenwerte. Die Diabetes mellitus Typ 1 - Probanden und diejenigen der Kontrollgruppe zeigten ähnliche, jedoch im Mittel etwas niedrigere Noradrenalin-Spitzenpiegel. Die APS 2 – Probandengruppe zeigte ebenfalls einen Anstieg der Plasma-NoradrenalinKonzentration, erreichte jedoch nicht annähernd so hohe Werte wie die Probanden mit ausschließlich Morbus Addison.

Die übrigen Messungen der hormonellen Gegenregulation fielen bei den Morbus Addison – Probanden adäquat aus. Es kam unter der Belastung zu einem deutlichen hGH- Anstieg mit nahezu identischem Verlauf wie bei Kontroll- und Diabetes mellitus Typ 1 – Gruppe und entsprechend schnellem Abfall in der Nachbeobachtungszeit. Nach initialem Absinken kam es bereits unter der Belastung zu einem Anstieg des Plasma-Glukagons und im weiteren Verlauf zu einem kontinuierlichen Abfall bei gleichzeitig stabilen und sogar leicht höheren Plasmaglukosewerten als zu Untersuchungsbeginn. Der Glukagonverlauf der Morbus Addison – Probanden war dem der Kontrollgruppe sehr ähnlich.

Der Copeptin-Anstieg der Morbus Addison – Gruppe war der zweithöchste bei den Männern und, abgesehen von einer Diabetes mellitus Typ 1 Probandin, der höchste der Frauen.

Die APS 2 – Probanden hatten sowohl die geringsten Adrenalinpiegel, als auch im Schnitt den geringsten Noradrenalin-Anstieg aller Probandengruppen. Falls sich diese Daten reproduzieren lassen, könnte eine, bei den Probanden bislang noch nicht diagnostizierte, beginnende autonome Neuropathie eine mögliche Ursache sein. Bei Patienten mit autonomer diabetischer Neuropathie sind insuffiziente Adrenalin-, Noradrenalin- und Glukagonsekretionen bei Hypoglykämien und ähnlichen Stressoren vielfach beschrieben. [11, 59-61] Dies kann durch verminderte katecholamin-vermittelte körperliche Reaktionen zu einer unzureichenden Wahrnehmung der Hypoglykämie und somit zu schweren Komplikationen führen. Eine beginnende autonome Neuropathie wäre auch ein Erklärungsansatz für die nahezu unveränderte Glukagonkonzentration der Probanden mit APS 2 und Hydrocortison- bzw. Cortisonacetateinnahme in Anbetracht der rasch abfallenden Plasmaglukosewerte. Der vergleichsweise hohe mittlere Plasma-Glukagonspiegel könnte für eine cortisonbedingte Glukagonhypersekretion mit Entwicklung einer gewissen Glukagonresistenz sprechen, wie sie bei Patienten mit dauerhafter Glukokortikoideinnahme beschrieben ist. [62, 63]

Die APS 2 – Gruppe zeigte den geringsten mittleren Wachstumshormon-Anstieg aller Probandengruppen. Eine insuffiziente hGH-Antwort ist bisher weder bei M. Addison noch bei APS – Patienten beschrieben, so dass die Aussagekraft dieser Messwerte unklar ist. Neben der physiologischen pulsatilen Ausschüttung ist vor allem die Stimulation  $\alpha$ -adrenerger Rezeptoren für eine akute Sekretion des Wachstumshormons verantwortlich, welches ebenfalls Gluconeogenese und Glykogenolyse fördert. [10-12, 64] Ein möglicher Erklärungsansatz für den im Vergleich zu den übrigen Probandengruppen niedrigeren hGH-Anstieg der APS 2 – Gruppe wäre somit der geringste Anstieg der NoradrenalinKonzentration bei gleichzeitig nahezu fehlender Sekretion von Adrenalin.

Die Probanden mit ausschließlich Morbus Addison zeigten dagegen einen ähnlichen Wachstumshormonverlauf wie die übrigen nebennierengesunden Probanden. Die

Morbus Addison – Probanden hatten zwar ebenfalls niedrige Adrenalinspiegel, erreichten aber die im Schnitt höchsten NoradrenalinKonzentrationen.

Im Gegensatz zu den APS 2 - Probanden war die gegenregulatorische Hormonantwort der Diabetes mellitus Typ 1 Probanden adäquat. Es kam bei den seit dem Frühstück nüchternen Patienten mit vorhandener basaler Insulinkonzentration entweder in Form einer basalen Insulinpumpenrate oder durch das morgens applizierte Basalinsulin, zu einem leichten Abfall der Plasmaglukose während der körperlichen Belastung. Als Reaktion auf die Ausschüttung gegenregulatorischer Glykogenolyse und Gluconeogenese aktivierender Hormone wurde das Absinken des Plasmaglukosespiegels gebremst und es kam während des Beobachtungszeitraums zu einem Wiederanstieg auf durchschnittlich 90% des Ausgangswerts, bei einigen Probanden sogar darüber. Die gemessenen Insulinspiegel waren während des gesamten Untersuchungszeitraums im Mittel höher als die der APS 2 – Probanden, dennoch fiel der Blutzucker weniger deutlich ab, da die sonstigen Mechanismen der hormonellen Gegenregulation griffen.

Die Probanden mit Nebennierenrindeninsuffizienz erzielten schlechtere Ergebnisse bei den Kognitionstests als die nebennierengesunden Probandengruppen. Die Ergebnisse des Stroop-Tests waren bei allen Probandengruppen im Anschluss an den Ergometer-Dauertest besser als am ersten Testtag in Ruhe. Die nebennierengesunden Probandengruppen verbesserten sich deutlicher als die nebenniereninsuffizienten. Der Vergleich zwischen APS 2 – Gruppe und Kontrollgruppe war statistisch signifikant. Auch beim Gedächtnistest zeigten sich signifikante Unterschiede im Vergleich nebenniereninsuffizienter und nebennierengesunder Probandengruppen. Die Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 und insbesondere die Kontrollgruppe verbesserten ihre Testergebnisse deutlich. Die Gruppe mit ausschließlich Morbus Addison erzielte im Durchschnitt die gleichen Ergebnisse wie in Ruhe, die Probanden mit APS 2 zeigten im Mittel sogar etwas schlechtere Leistungen im Anschluss an die körperliche Betätigung. Beim Stroop-Test war eine Verbesserung der Testergebnisse beim zweiten Testtag alleine durch das den Probanden nun bereits bekannte Testprinzip zu erwarten gewesen.

Es ist bekannt, dass regelmäßige körperliche Betätigung die kognitive Leistungsfähigkeit im Allgemeinen verbessert.[65, 66] Daneben sind auch positive Effekte direkt im Anschluss an akute moderate sportliche Aktivität nachweisbar und vielfach beschrieben. [67-75] Als direkte Reaktion auf die körperliche Betätigung kommt es im Normalfall vor allem zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung, sowie zur Verbesserung exekutiver Funktionen, insbesondere von Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis und Konzentrationsfähigkeit. [75] Erklärt werden die Veränderungen mit einem multifaktoriellen Zusammenwirken verschiedener physikalischer und endokrinologischer Faktoren.

Zum einen verbessert physische Aktivität durch das vergrößerte Herz-Zeit-Volumen den intracerebralen Blutfluss und somit die Versorgung der Neuronen mit Sauerstoff und Energieträgern.[76, 77] Die Probanden aller 4 Gruppen zeigten einen nahezu identischen Verlauf der Herz-Kreislauf-Parameter. Die physikalischen Voraussetzungen für eine verbesserte kognitive Performance waren also bei allen Probandengruppen gleich.

Die wesentlichen übergeordneten Zentren für Gedächtnisleistung und exekutive Funktionen liegen im Hippocampus, der Amygdala und im präfrontalen Cortex. Dort finden sich sowohl zahlreiche adrenerge, als auch Glukokortikoidrezeptoren.[78] Eine stressbedingte akute Erhöhung der Cortisolkonzentration führt zu einer lokalen Glutamatausschüttung mit Aktivierung der nachgeschalteten Neurone in diesen Hirnregionen. Die Auswirkung einer erhöhten Glukokortikoidkonzentration auf die Konzentrationsfähigkeit und Gedächtnisleistung wird mit der sogenannten „invertierten-U-Hypothese“ nach Yerkes und Dodson erklärt. [71, 73, 79, 80] Demnach führt eine Erhöhung der Glukokortikoidkonzentration, hervorgerufen durch einen akuten Stressor wie beispielsweise körperliche Betätigung, zu einer Aktivierung und Verbesserung der neuronalen Funktion. [81-87] Auf der anderen Seite haben dauerhaft erhöhte Glukokortikoidspiegel erwiesenermaßen negative Auswirkungen auf die Funktion eben dieser Hirnregionen und führen zu schlechteren Testergebnissen. [78, 88] Die negativen Auswirkungen auf die kognitive Leistungs- und Gedächtnisfähigkeit einer dauerhaften Hypercortisolämie werden beispielsweise beim Cushing Syndrom deutlich. [89]

Die Probanden mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz hatten zum Zeitpunkt der Kognitionstests am zweiten Versuchstag einen deutlich niedrigeren Cortisolspiegel als

die nebennierengesunden Probandengruppen. Diese zeigten, bei niedrigen initialen Serum-Cortisolspiegeln, einen deutlichen Cortisolanstieg mit einem Spitzenspiegel um den Testzeitpunkt herum. Sie hatten also einen adäquaten Stimulus für Hippocampus, Amygdala und präfrontalen Cortex gemäß der „invertierten-U-Hypothese“.

Die Probanden mit Nebennierenrindeninsuffizienz hatten höhere Serum-Cortisolwerte vor Beginn der Ergometrie. Die Konzentration fiel während des Untersuchungszeitraums kontinuierlich ab und war zum Zeitpunkt der Kognitionstests deutlich niedriger im Vergleich zu Diabetes mellitus Typ 1- und Kontrollgruppe. Den nebenniereninsuffizienten Probanden fehlte somit zum einen ein zeitgerechter Cortisolanstieg, zum anderen hatten sie vermutlich zusätzlich aufgrund der allgemein höheren Cortisolkonzentration eher ungünstigere Ausgangsbedingungen für die entsprechenden Hirnregionen. Hinweise für eine allgemein schlechtere kognitive Performance der nebenniereninsuffizienten Probanden im Vergleich zu den nebennierengesunden gab es jedoch nicht.

Ein wesentlicher Faktor, der zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit direkt nach sportlicher Aktivität führt, ist die Erhöhung der Katecholaminkonzentration. [81, 82, 90-92] Eine Adrenalin-vermittelte Aktivierung  $\beta$ -adrenerger Rezeptoren in der Amygdala führt zur verstärkten lokalen Noradrenalinsekretion und zur Aktivierung nachgeschalteter Neurone. [92] Das peripher sezernierte Adrenalin kann die Blut-Hirn-Schranke penetrieren und zu einer Erhöhung der intracerebralen Adrenalinkonzentration führen. Erklärt wird die verbesserte Permeabilität unter anderem durch eine Erhöhung der Körpertemperatur als Folge der verstärkten Muskelarbeit.[71] Eine Verbesserung der Gedächtnisleistung konnte allein durch intravenöse Infusion von Epinephrin gezeigt werden. [82]

Die Probanden mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz hatten signifikant niedrigere Plasma-Adrenalinkonzentrationen als die nebennierengesunden Gruppen. Gleichzeitig waren die mittleren Noradrenalinpiegel der Morbus Addison – Probanden nur leicht höher als die Spitzenspiegel von Kontroll- und Diabetes mellitus Typ 1 – Gruppe. Der Noradrenalin – Spitzenspiegel der APS 2 – Probandengruppe war sogar der niedrigste aller 4 Gruppen.

Ein zusätzlicher, die kognitive Performance nach körperlicher Aktivität verbessernder Mediator ist der Brain-derived-neurotrophin factor (BDNF). [70, 93-96] Unterschiede bei der Sekretion des BDNF allgemein bzw. als Reaktion auf physischen Stress bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz bzw. Diabetes mellitus Typ 1 sind nicht beschrieben und wurden in dieser Studie nicht untersucht.

Die schlechteren Ergebnisse der Kognitionstests bei den APS 2- und Morbus Addison – Probanden sind also am ehesten auf das Zusammentreffen zweier benachteiligender Faktoren im Vergleich zu den nebennierengesunden Gruppen zu sehen: Zum einen ein fehlender Cortisol-Peak, zum anderen eine unzureichende Adrenalinsekretion.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Während einer spiroergometrischen Dauerbelastung von 23 Minuten zeigte sich bei keinem der 10 Probanden mit ausschließlich Morbus Addison eine Neigung zur Hypoglykämie trotz fehlender Einnahme der mittäglichen Glukokortikoiddosis. Die Blutzucker blieben bei sämtlichen Probanden stabil und es zeigte sich sogar ein leichter Anstieg in der der Ergometrie anschließenden Nachbeobachtungsphase, eventuell als Hinweis auf eine mögliche Entwicklung einer Inulin-Resistenz.

Auf die erwartungsgemäße Mindersekretion von Adrenalin zeigte sich eine am ehesten kompensatorisch leicht höhere Sekretion von Noradrenalin als bei den nebennierengesunden Gruppen. Die übrige Sekretion gegenregulatorischer Hormone entsprach den Vergleichsgruppen.

Die geleistete Arbeit am Fahrradergometer war bei den Probandengruppen mit Morbus Addison und APS 2 nahezu identisch, die Morbus Addison – Probanden traten sogar minimal weniger Ergometerwiderstand über die 15 Minuten Dauerbelastung. Dennoch zeigten die Probanden mit ausschließlich M. Addison einen adäquaten Anstieg der gegenregulatorischen Hormone ohne starke Schwankungen der Plasmaglukose, wohingegen es bei den Probanden mit APS 2, zu einem deutlichen Abfall der Plasmaglukose kam trotz deutlich niedrigerer Insulinkonzentrationen im Vergleich zur Probandengruppe mit ausschließlich Diabetes mellitus Typ 1. Die unzureichende Sekretion von Adrenalin, sowie der geringste Konzentrationsanstieg von Noradrenalin und dieser Untersuchung auch Wachstumshormon aller Probandengruppen verhinderte einen adäquaten Wiederanstieg des Blutzuckers.

Die Probanden mit Nebennierenrindeninsuffizienz verzeichneten teils signifikant schlechtere Ergebnisse bei einem Konzentrations- und einem Kurzzeitgedächtnistest im direkten Anschluss an die Ergometrie im Vergleich mit den anderen Probandengruppen. Es gab keine relevanten Unterschiede der Testergebnisse in Ruhe. Die nebenniereninsuffizienten Probanden verbesserten sich jedoch signifikant weniger nach der Ergometrie bzw. zeigten nach dem Dauertest teils sogar schlechtere Leistungen. Die Probandengruppen mit Diabetes mellitus Typ 1 und die Kontrollgruppe zeigten eine

erwartungsgemäße Verbesserung ihrer Leistung als Reaktion auf die vorherige körperliche Aktivität. Die Unterschiede in der kognitiven Performance sind am ehesten mit der unzureichenden Adrenalinsekretion und einem fehlenden akuten Cortisolanstieg der Nebenniereninsuffizienten Probanden zu erklären.

Die Probanden mit Nebennierenrindeninsuffizienz wurden mit signifikant niedrigeren Widerständen am Fahrradergometer belastet als die Nebennierengesunden Probanden. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür könnte eine gewisse cortisonbedingte Myopathie sein. Dies verdeutlicht nochmals die Notwendigkeit der Optimierung der Glukokortikoidsubstitutionstherapie. Neue Substitutionsregime sollten möglichst die physiologische circadiane Sekretionsrhythmik besser imitieren und im Optimalfall die Tagesdosis an Hydrocortison reduzieren, um glukokortikoidbedingte Nebenwirkungen wie Myopathie und Insulin-Resistenz zu reduzieren.

Die Probanden mit polyglandulärem Autoimmunsyndrom Typ 2, welche sowohl an Morbus Addison als auch an Diabetes mellitus Typ 1 leiden, müssen im Rahmen von Patientenschulungen besonders auf das Risiko von Hypoglykämien bei vermehrter körperlicher Aktivität hingewiesen werden. Patienten mit Insulinpumpe sollten das Ausschalten währenddessen erwägen und darüber hinaus besondere Aufmerksamkeit auf die Einnahme einer zusätzlichen Kohlenhydrateinheit für den Sport walten lassen. Eine zusätzliche Einnahme des Glukokortikoids ist in diesem Zusammenhang nicht sinnvoll. [31]

Ein vor dem Sport beispielsweise inhalativ appliziertes Epinephrinpräparat wäre eine mögliche Strategie zur Verbesserung des Plasmaglukose-Outcomes nach sportlicher Betätigung auf moderatem bzw. hohem Anstrengungslevel bei Patienten mit Morbus Addison und Diabetes mellitus Typ 1 und sollte Gegenstand weiterführender Studien sein.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Grenz-Polster, H., *Basislehrbuch Innere Medizin*. 2008. 4.
2. Löffler, G., *Biochemie & Pathobiochemie*. 2007. 8.
3. Wurtman, R.J., *Control of epinephrine synthesis in the adrenal medulla by the adrenal cortex: hormonal specificity and dose-response characteristics*. *Endocrinology*, 1966. 79(3): p. 608-14.
4. Wurtman, R.J. and J. Axelrod, *Control of enzymatic synthesis of adrenaline in the adrenal medulla by adrenal cortical steroids*. *J Biol Chem*, 1966. 241(10): p. 2301-5.
5. Ehrhart-Bornstein, M., et al., *Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis*. *Endocr Rev*, 1998. 19(2): p. 101-43.
6. Peterhoff, M., et al., *Inhibition of insulin secretion via distinct signaling pathways in alpha2-adrenoceptor knockout mice*. *Eur J Endocrinol*, 2003. 149(4): p. 343-50.
7. Straub, S.G. and G.W. Sharp, *Evolving insights regarding mechanisms for the inhibition of insulin release by norepinephrine and heterotrimeric G proteins*. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012. 302(12): p. C1687-98.
8. Macko, A.R., et al., *Elevated plasma norepinephrine inhibits insulin secretion, but adrenergic blockade reveals enhanced beta-cell responsiveness in an ovine model of placental insufficiency at 0.7 of gestation*. *J Dev Orig Health Dis*, 2013. 4(5): p. 402-10.
9. Schwartz, N.S., et al., *Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms*. *J Clin Invest*, 1987. 79(3): p. 777-81.
10. Gerich, J.E., *Control of glycaemia*. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1993. 7(3): p. 551-86.
11. Gerich, J.E., *Lilly lecture 1988. Glucose counterregulation and its impact on diabetes mellitus*. *Diabetes*, 1988. 37(12): p. 1608-17.
12. Sutton, J.R., N.L. Jones, and C.J. Toews, *Growth hormone secretion in acid-base alterations at rest and during exercise*. *Clin Sci Mol Med*, 1976. 50(4): p. 241-7.
13. Krusenstjerna-Hafstrom, T., et al., *Insulin and GH signaling in human skeletal muscle in vivo following exogenous GH exposure: impact of an oral glucose load*. *PLoS One*, 2011. 6(5): p. e19392.
14. Vijayakumar, A., et al., *Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism*. *Growth Horm IGF Res*, 2010. 20(1): p. 1-7.
15. Fenske, W., et al., *Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(1): p. 123-9.
16. Fenske, W., et al., *Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome--revisiting the direct and indirect water deprivation tests*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(5): p. 1506-15.
17. Fenske, W. and B. Allolio, *Clinical review: Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(10): p. 3426-37.

18. Morgenthaler, N.G., et al., *Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin*. Clin Chem, 2006. 52(1): p. 112-9.
19. Lipinski, M.J., et al., *A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 2014. 113(9): p. 1581-91.
20. Seelig, E., et al., *Concentrations of the stress hormone copeptin increase upon hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes dependent of hypoglycaemia awareness*. PLoS One, 2013. 8(8): p. e72876.
21. Zurek, M., et al., *Midregional pro-adrenomedullin and copeptin: exercise kinetics and association with the cardiopulmonary exercise response in comparison to B-type natriuretic peptide*. Eur J Appl Physiol, 2014. 114(4): p. 815-24.
22. Arlt, W. and B. Allolio, *Adrenal insufficiency*. Lancet, 2003. 361(9372): p. 1881-93.
23. 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.
24. Betterle, C. and L. Morlin, *Autoimmune Addison's disease*. Endocr Dev, 2011. 20: p. 161-72.
25. Debono, M. and R.J. Ross, *What is the best approach to tailoring hydrocortisone dose to meet patient needs in 2012?* Clin Endocrinol (Oxf), 2013. 78(5): p. 659-64.
26. Debono, M., R.J. Ross, and J. Newell-Price, *Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy*. Eur J Endocrinol, 2009. 160(5): p. 719-29.
27. Kerner, W. and J. Bruckel, *Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2014. 122(7): p. 384-6.
28. Brabant, G., et al., *Autoimmun polyglanduläre Syndrome: Aspekte zu Pathogenese, Prognose und Therapie*. Dtsch Arztebl International, 2002. 99(21): p. 1428-.
29. Elbelt, U., S. Hahner, and B. Allolio, *Altered insulin requirement in patients with type 1 diabetes and primary adrenal insufficiency receiving standard glucocorticoid replacement therapy*. Eur J Endocrinol, 2009. 160(6): p. 919-24.
30. Meyer, G., et al., *Nocturnal hypoglycemia identified by a continuous glucose monitoring system in patients with primary adrenal insufficiency (Addison's Disease)*. Diabetes Technol Ther, 2012. 14(5): p. 386-8.
31. Weise, M., et al., *Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(8): p. 3679-84.
32. Zuckerman-Levin, N., et al., *The importance of adrenocortical glucocorticoids for adrenomedullary and physiological response to stress: a study in isolated glucocorticoid deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(12): p. 5920-4.
33. Wong, D.L., B. Siddall, and W. Wang, *Hormonal control of rat adrenal phenylethanolamine N-methyltransferase. Enzyme activity, the final critical pathway*. Neuropsychopharmacology, 1995. 13(3): p. 223-34.
34. Bornstein, S.R., et al., *Plasma catecholamines in patients with Addison's disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 1995. 42(2): p. 215-8.

35. Kardiologie, D.G.f., *Leitlinie zur Durchführung von Ergometrien*. Zeitschrift für Kardiologie, 2000. 89: p. 821-837.
36. Stroop, J.R., *Studies of interference in serial verbal reactions*. Journal of Experimental Psychology, 1935. 18: p. 643–662.
37. Schultes, B., et al., *Processing of food stimuli is selectively enhanced during insulin-induced hypoglycemia in healthy men*. Psychoneuroendocrinology, 2005. 30(5): p. 496-504.
38. Beaver, W.L., K. Wasserman, and B.J. Whipp, *A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange*. J Appl Physiol (1985), 1986. 60(6): p. 2020-7.
39. Dickhuth, H.H., et al., *Ventilatory, lactate-derived and catecholamine thresholds during incremental treadmill running: relationship and reproducibility*. Int J Sports Med, 1999. 20(2): p. 122-7.
40. *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*. Eur Heart J, 1996. 17(3): p. 354-81.
41. Duncan, G.E., E.T. Howley, and B.N. Johnson, *Applicability of VO<sub>2</sub>max criteria: discontinuous versus continuous protocols*. Med Sci Sports Exerc, 1997. 29(2): p. 273-8.
42. Howley, E.T., D.R. Bassett, Jr., and H.G. Welch, *Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary*. Med Sci Sports Exerc, 1995. 27(9): p. 1292-301.
43. Smets, E.M., et al., *The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue*. J Psychosom Res, 1995. 39(3): p. 315-25.
44. Gentile, S., et al., *Validation of the French 'multidimensional fatigue inventory' (MFI 20)*. Eur J Cancer Care (Engl), 2003. 12(1): p. 58-64.
45. Whitehead, L., *The measurement of fatigue in chronic illness: a systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures*. J Pain Symptom Manage, 2009. 37(1): p. 107-28.
46. Langenheim, J., et al., *Modified-release prednisone decreases complaints and fatigue compared to standard prednisolone in patients with adrenal insufficiency*. Horm Metab Res, 2013. 45(2): p. 96-101.
47. Adler, G.K., et al., *Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control*. Diabetes, 2009. 58(2): p. 360-6.
48. Burckhardt, M.A., et al., *Sexual disparity of copeptin in healthy newborn infants*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(9): p. E1750-3.
49. Kacheva, S., et al., *Gender-specific co-activation of arginine vasopressin and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during stress*. Clin Endocrinol (Oxf), 2015. 82(4): p. 570-6.
50. Bleicken, B., et al., *Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency*. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. 72(3): p. 297-304.
51. Johannsson, G., et al., *Improved Cortisol Exposure-Time Profile and Outcome in Patients with Adrenal Insufficiency: A Prospective Randomized Trial of a Novel*

- Hydrocortisone Dual-Release Formulation*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. 97(2): p. 473-481.
52. Grossman, A., et al., *Therapy of endocrine disease: Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe*. Eur J Endocrinol, 2013. 169(6): p. R165-75.
  53. Khanna, A., et al., *Management of adrenocortical insufficiency with continuous subcutaneous hydrocortisone infusion: long-term experience in three patients*. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2015. 2015: p. 150005.
  54. Debono, M., J.N. Price, and R.J. Ross, *Novel strategies for hydrocortisone replacement*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009. 23(2): p. 221-32.
  55. Bjornsdottir, S., et al., *Circadian hormone profiles and insulin sensitivity in patients with Addison's disease: a comparison of continuous subcutaneous hydrocortisone infusion with conventional glucocorticoid replacement therapy*. Clin Endocrinol (Oxf), 2015. 83(1): p. 28-35.
  56. Suliman, A.M., et al., *The impact of different glucocorticoid replacement schedules on bone turnover and insulin sensitivity in patients with adrenal insufficiency*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. 59(3): p. 380-7.
  57. McConnell, E.M., et al., *Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in adult hypopituitarism on low dose oral hydrocortisone replacement therapy*. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. 54(5): p. 593-9.
  58. McConnell, E.M., et al., *Effects of low-dose oral hydrocortisone replacement versus short-term reproduction of physiological serum cortisol concentrations on insulin action in adult-onset hypopituitarism*. Clin Endocrinol (Oxf), 2002. 56(2): p. 195-201.
  59. Horie, H., et al., *Decreased response of epinephrine and norepinephrine to insulin-induced hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy*. Horm Metab Res, 1984. 16(8): p. 398-401.
  60. Fernandez-Castaner, M., et al., *Somatostatin and counterregulatory hormone responses to hypoglycaemia in diabetics with and without autonomic neuropathy*. Diabete Metab, 1985. 11(2): p. 81-6.
  61. Hoeldtke, R.D. and G. Boden, *Epinephrine secretion, hypoglycemia unawareness, and diabetic autonomic neuropathy*. Ann Intern Med, 1994. 120(6): p. 512-7.
  62. Wise, J.K., R. Hendler, and P. Felig, *Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentrations in man*. J Clin Invest, 1973. 52(11): p. 2774-82.
  63. Marco, J., et al., *Enhanced glucagon secretion by pancreatic islets from prednisolone-treated mice*. Diabetologia, 1976. 12(4): p. 307-11.
  64. de Vries, W.R., et al., *Dynamic exercise discloses different time-related responses in stress hormones*. Psychosom Med, 2000. 62(6): p. 866-72.
  65. Ploughman, M., *Exercise is brain food: the effects of physical activity on cognitive function*. Dev Neurorehabil, 2008. 11(3): p. 236-40.
  66. Kramer, A.F. and K.I. Erickson, *Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function*. Trends Cogn Sci, 2007. 11(8): p. 342-8.
  67. Oweis, P. and W. Spinks, *Biopsychological, affective and cognitive responses to acute physical activity*. J Sports Med Phys Fitness, 2001. 41(4): p. 528-38.

68. Brisswalter, J., M. Collardeau, and A. Rene, *Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance*. Sports Med, 2002. 32(9): p. 555-66.
69. Hillman, C.H., E.M. Snook, and G.J. Jerome, *Acute cardiovascular exercise and executive control function*. Int J Psychophysiol, 2003. 48(3): p. 307-14.
70. Vaynman, S., Z. Ying, and F. Gomez-Pinilla, *Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition*. Eur J Neurosci, 2004. 20(10): p. 2580-90.
71. Kashihara, K., et al., *Positive effects of acute and moderate physical exercise on cognitive function*. J Physiol Anthropol, 2009. 28(4): p. 155-64.
72. Joyce, J., et al., *The time course effect of moderate intensity exercise on response execution and response inhibition*. Brain Cogn, 2009. 71(1): p. 14-9.
73. Lambourne, K. and P. Tomporowski, *The effect of exercise-induced arousal on cognitive task performance: a meta-regression analysis*. Brain Res, 2010. 1341: p. 12-24.
74. Lojovich, J.M., *The relationship between aerobic exercise and cognition: is movement medicinal?* J Head Trauma Rehabil, 2010. 25(3): p. 184-92.
75. Alves, C.R., et al., *Influence of acute high-intensity aerobic interval exercise bout on selective attention and short-term memory tasks*. Percept Mot Skills, 2014. 118(1): p. 63-72.
76. Timinkul, A., et al., *Enhancing effect of cerebral blood volume by mild exercise in healthy young men: a near-infrared spectroscopy study*. Neurosci Res, 2008. 61(3): p. 242-8.
77. Endo, K., et al., *Dynamic exercise improves cognitive function in association with increased prefrontal oxygenation*. J Physiol Sci, 2013. 63(4): p. 287-98.
78. Finsterwald, C. and C.M. Alberini, *Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies*. Neurobiol Learn Mem, 2014. 112: p. 17-29.
79. McMorris, T., et al., *Does acute exercise affect the performance of whole-body, psychomotor skills in an inverted-U fashion? A meta-analytic investigation*. Physiol Behav, 2015. 141: p. 180-9.
80. Munz, S.C., C.T. Costello, and K. Korabik, *A further test of the inverted-U hypothesis relating achievement anxiety and academic test performance*. J Psychol, 1975. 89(1st Half): p. 39-47.
81. Bryant, R.A., C. McGrath, and K.L. Felmingham, *The roles of noradrenergic and glucocorticoid activation in the development of intrusive memories*. PLoS One, 2013. 8(4): p. e62675.
82. Cahill, L. and M.T. Alkire, *Epinephrine enhancement of human memory consolidation: interaction with arousal at encoding*. Neurobiol Learn Mem, 2003. 79(2): p. 194-8.
83. Duncko, R., et al., *Working memory performance after acute exposure to the cold pressor stress in healthy volunteers*. Neurobiol Learn Mem, 2009. 91(4): p. 377-81.
84. Erickson, K., W. Drevets, and J. Schulkin, *Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states*. Neurosci Biobehav Rev, 2003. 27(3): p. 233-46.
85. McReynolds, J.R., et al., *Corticosterone-induced enhancement of memory and synaptic Arc protein in the medial prefrontal cortex*. Neurobiol Learn Mem, 2014. 112: p. 148-57.

86. Jager, K., et al., *Cognitive and physiological effects of an acute physical activity intervention in elementary school children*. *Front Psychol*, 2014. 5: p. 1473.
87. Blair, C., D. Granger, and R. Peters Razza, *Cortisol reactivity is positively related to executive function in preschool children attending head start*. *Child Dev*, 2005. 76(3): p. 554-67.
88. Lee, B.K., et al., *Associations of salivary cortisol with cognitive function in the Baltimore memory study*. *Arch Gen Psychiatry*, 2007. 64(7): p. 810-8.
89. Maheu, F.S., et al., *Altered amygdala and hippocampus function in adolescents with hypercortisolemia: a functional magnetic resonance imaging study of Cushing syndrome*. *Dev Psychopathol*, 2008. 20(4): p. 1177-89.
90. Liang, K.C., J.L. McGaugh, and H.Y. Yao, *Involvement of amygdala pathways in the influence of post-training intra-amygdala norepinephrine and peripheral epinephrine on memory storage*. *Brain Res*, 1990. 508(2): p. 225-33.
91. Segal, S.K., C.W. Cotman, and L.F. Cahill, *Exercise-induced noradrenergic activation enhances memory consolidation in both normal aging and patients with amnesic mild cognitive impairment*. *J Alzheimers Dis*, 2012. 32(4): p. 1011-8.
92. McIntyre, C.K., J.L. McGaugh, and C.L. Williams, *Interacting brain systems modulate memory consolidation*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012. 36(7): p. 1750-62.
93. Ferris, L.T., J.S. Williams, and C.L. Shen, *The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function*. *Med Sci Sports Exerc*, 2007. 39(4): p. 728-34.
94. Lista, I. and G. Sorrentino, *Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline*. *Cell Mol Neurobiol*, 2010. 30(4): p. 493-503.
95. Tonoli, C., et al., *Neurotrophins and cognitive functions in T1D compared with healthy controls: effects of a high-intensity exercise*. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2015. 40(1): p. 20-7.
96. Winter, B., et al., *High impact running improves learning*. *Neurobiol Learn Mem*, 2007. 87(4): p. 597-609.