

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**"Lebensqualität und Ursachen von Nebennierenkrisen
bei Patienten mit chronischer
Nebennierenrindeninsuffizienz"**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Melanie Löffler
aus Ballrechten-Dottingen

Würzburg, August 2008

Referent: Prof. Dr. med. Bruno Allolio

Korreferent: Prof. Dr. Dr. Stefan Engelhardt

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

17. Juni 2009

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Ätiologie und Klinik der Nebennierenrindeninsuffizienz	4
1.1.1. Primäre NNR-Insuffizienz	4
1.1.2. Sekundäre NNR-Insuffizienz	7
1.1.3. Klinik der primären und sekundären NNR-Insuffizienz	8
1.1.4. Die akute Nebennierenkrise	10
1.1.5. Diagnostik der NNR-Insuffizienz	12
1.1.6. Therapie der NNR-Insuffizienz	13
1.1.7. Dehydroepiandrosteron (DHEA)	16
2. Fragestellung	18
3. Patienten und Methoden	19
3.1. Patienten und Kontrollpersonen	19
3.1.1. Patientenauswahl	19
3.1.2. Kontrollpersonen zur Auswertung der Fragebögen	20
3.2. Methodik	20
3.2.1. Untersuchungsablauf	20
3.2.2. Fragebögen	22
3.2.2.1. Der Gießener Beschwerdebogen (GEB-24)	23
3.2.2.2. Der HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale)	24
3.2.2.3. Der SF-36	25
3.3. Statistik	29
4. Ergebnisse	30
4.1 Charakterisierung des untersuchten Kollektivs	30
4.2 Auswertung des allgemeinen Fragebogens zur Nebennierenrindeninsuffizienz	37

4.2.1. Krankheitsdauer, Alter bei Diagnosestellung und Beschwerdezeit vor Diagnosestellung	37
4.2.2. Symptome bei Diagnosestellung	38
4.2.3. Subjektive Einschätzung der durch die Nebennierenerkrankung bedingten Einschränkung der Lebensqualität	41
4.2.4. Weitere Erkrankungen	44
4.2.5. Beschwerden unter Substitution	45
4.3. Erfassung des subjektiven Gesundheitszustands bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz	47
4.4. Beeinflussung des subjektiven Gesundheitszustandes bei NNR-Insuffizienz durch Dehydroepiandrosteron (DHEA)-Substitution	74
4.5. Berufstätigkeit und Einfluss der Nebennieren- rindenerkrankung auf die Erwerbsfähigkeit NNR- insuffizienter Personen	82
4.6. Häufigkeit und Ursachen für das Auftreten von Nebennierenkrisen bei NNR-Insuffizienz	86
5. Diskussion	92
5.1. Interpretation der Ergebnisse zur Lebensqualität NNR-insuffizienter Patienten	93
5.2. Auswirkung der NNR-Insuffizienz auf die berufliche Tätigkeit	105
5.3. Nebennierenkrisen	106
6. Zusammenfassung	110
7. Literaturverzeichnis	112
8. Danksagungen	120
9. Curriculum Vitae	121

Abkürzungsverzeichnis

NNR	Nebennierenrinde
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
APS	Autoimmun polyglanduläres Syndrom
HLA	Humane Leukozytenantigene
POMC	Proopiomelanocortin
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
NN	Nebenniere
ADH	Antidiuretische Hormon
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
KOF	Körperoberfläche
HC	Hydrocortison
CA	Cortisonacetat
ZVD	Zentrale Venendruck
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
GABA	γ -Aminobuttersäure
SD	Standardfehler
BGS	Bundesgesundheitsurvey
GBB	Gießener Beschwerdebogen
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
KÖFU	Körperliche Funktionsfähigkeit
KÖRO	Körperliche Rollenfunktion

KÖSCHM	Körperliche Schmerzen
ALLGW	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
VITAL	Vitalität
SOFU	Soziale Funktionsfähigkeit
EMRO	Emotionale Rollenfunktion
PSYWO	Psychisches Wohlbefinden
ERSCH	Erschöpfung
MAGENB	Magenbeschwerden
GLIEDERSCH	Gliederschmerzen
HERZB	Herzbeschwerden
BESCHW	Beschwerdedruck
GH	Growth Hormone (Wachstumshormon)
MW	Mittelwert
NYHA	New York Heart Association

1. Einleitung

Die chronische Nebennierenrinden-Insuffizienz (NNR-Insuffizienz) stellt den Zustand einer dauerhaften Unterfunktion der kortikotropen Achse dar und lässt sich je nach Lokalisation der auslösenden Störung in eine primäre und sekundäre Form einteilen ¹. Während bei der primären NNR-Insuffizienz eine mehr als 90-prozentige Zerstörung oder Entfernung des funktionell aktiven Nebennierenrindengewebes ursächlich ist, liegt bei der sekundären NNR-Insuffizienz eine Störung im Bereich der Hypophyse oder des Hypothalamus mit konsekutivem Mangel an Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und/oder *Corticotropin-Releasing Hormone* (CRH) vor. Gemeinhin wurde angenommen, dass Patienten mit NNR-Insuffizienz ohne Einschränkungen ihr Alltagsleben bewältigen können und eine Lebenserwartung vergleichbar der Normalbevölkerung aufweisen. Während aber eine Substitutionstherapie mit Gluko- und Mineralokortikoiden eine Vermeidung lebensbedrohlicher Zustände durch das Hormondefizit zeigte, gibt es zunehmend Anhaltspunkte, dass die übliche Hormonersatztherapie alleine nicht ausreichend ist, eine Verminderung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit durch die adrenale Insuffizienz vollständig zu kompensieren ². Ferner gibt es verstärkt Anhaltspunkte dafür, dass eine primäre NNR-Insuffizienz mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist ³, was bisher nur für Patienten mit Hypopituitarismus einschließlich sekundärer NNR-Insuffizienz beschrieben wurde ⁴. Darüber hinaus konnte eine große dänische Untersuchung ein signifikant erhöhtes Risiko NNR-insuffizienter Personen affektive und depressive Störungen zu entwickeln nachweisen ⁵. Neuste Studien konnten demonstrieren, dass eine

NNR-Insuffizienz mit einem Mangel an Dehydroepiandrosteron (DHEA) und dessen Sulfatester DHEAS und mit einer Verminderung der Lebensqualität einhergeht. In mehreren Studien bei Patienten mit primärer und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz konnte insbesondere bei Frauen ein signifikant positiver Effekt der DHEA-Substitution auf Faktoren wie Stimmung, allgemeines Wohlbefinden und Sexualität nachgewiesen werden ⁶⁻⁸. Jedoch fand sich nicht in allen Studien ein vorteilhafter Effekt der DHEA-Wirkung ^{9,10}. In letzter Zeit wurde zunehmend vor allem bei Frauen mit einer ergänzenden DHEA-Substitution begonnen. Groß angelegte Phase 3 Studien stehen jedoch noch immer aus.

Glukokortikoide werden in der Nebennierenrinde produziert und in einem zirkadianen Rhythmus sowie als Reaktion auf Stressreize sezerniert. Die gebräuchliche Hormonsubstitutionstherapie beruht auf einer täglichen Glukokortikoid- und, im Fall einer primären NNR-Insuffizienz, Mineralokortikoidgabe, welche in Stresssituationen einer entsprechenden Dosisanpassung bedarf. Auch nach Diagnosestellung und nach Einleitung einer Substitutionstherapie kommt es jedoch hin und wieder zu Krisen, die teils auf das Absetzen der Hydrokortisondosis aufgrund falsch verstandener „Kortison-Angst“ oder fehlender Dosisanpassung in Stresssituationen, bei denen der Mehrbedarf an Glukokortikoiden zur Dekompensation einer bisher kompensierten NNR-Insuffizienz führt, zurückzuführen sind. Nebennierenkrisen stellen lebensbedrohliche Komplikationen bei Patienten mit chronischer Nebenniereninsuffizienz dar. Ein Hauptziel der Behandlung NNR-insuffizienter Patienten stellt daher weiterhin die Vermeidung solcher Nebennierenkrisen dar. Bisher existieren nur in begrenztem Umfang Daten über besonders betroffene Patienten-

gruppen, zur Krisenhäufigkeit sowie deren auslösenden Ursachen. Die Möglichkeit einer Identifikation genereller Risikofaktoren für das Auftreten von NN-Krisen wäre zur Prävention daher äußerst vorteilhaft.

In dieser Studie wurde die Auswirkung der NNR-Insuffizienz auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, welche den Effekt der Erkrankung und deren Behandlung auf das subjektive Wohlbefinden von Patienten beschreibt, anhand dreier psychologischer Fragebögen evaluiert, wobei insbesondere endokrine und nicht-endokrine Begleiterkrankungen in der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden, um die spezielle Rolle und den Einfluss, einer NNR-Insuffizienz auf den subjektiven Gesundheitszustand zu erfassen.

Darüber hinaus wurden Patienten mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz befragt, mit dem Ziel Ursachen und Häufigkeit akuter NN-Krisen zu erfassen. Des Weiteren wurden Patienten ohne stattgefundenener NN-Krisen mit Patienten mit NN-Krisen in ihrer Krankengeschichte im Hinblick auf die Lebensqualität und andere Faktoren wie Alter, Geschlecht, Alter bei Diagnosestellung, Krankheitsdauer, Substitutionsdosis sowie Bildungsstatus verglichen, mit dem Ziel mögliche Risikofaktoren zu definieren und die Behandlung sowie die Schulung NNR-insuffizienter Patienten gezielter gestalten zu können.

1.1. Ätiologie und Klinik der Nebennierenrindeninsuffizienz

1.1.1. Primäre NNR-Insuffizienz

Die primäre NNR-Insuffizienz ist auf eine über 90-prozentige Zerstörung der Nebennierenrinde oder Entfernung des funktionell aktiven Nebennierenrindengewebes zurückzuführen. Die Angaben zur Prävalenz der chronischen primären NNR-Insuffizienz variieren zwischen 39 und 140 pro 1 Million Einwohner und mit einer Inzidenz von 4,7-6,2 pro 1 Million Einwohner in der weißen Bevölkerung ^{11, 12}. Sollte sich die Inzidenz der primären NNR-Insuffizienz auf diesem Niveau stabilisieren, lässt dies in 30 Jahren eine Prävalenz zwischen 220 und 285 pro 1 Million jährlich erwarten ¹². Während die tuberkulöse Adrenalitis in den Entwicklungsländern weiterhin eine häufige Ursache der NNR-Insuffizienz darstellt ¹³, ist mit steigender Zahl die Autoimmunadrenalitis in den Industrieländern mit 80-90% der Hauptgrund der NNR-Insuffizienz ^{14, 15}. Die meisten Patienten werden zwischen dem 3. und 5. Lebensjahrzehnt diagnostiziert ^{16, 17}. Insgesamt sind Frauen zweimal häufiger von einer primären NNR-Insuffizienz betroffen als Männer ^{18, 19}. Eine Autoimmunadrenalitis kann sich in etwa 40% der Fälle als isolierte Krankheitsmanifestation mit Dominieren des männlichen Geschlechts und in etwa 60% im Rahmen einer polyglandulären Autoimmunendokrinopathie (APS) mit Überwiegen des weiblichen Geschlechts manifestieren ^{14, 15}.

Tabelle 1 Ursachen der primären Nebennierenrindeninsuffizienz

- Autoimmunadrenalitis	ca. 80-90% in westlichen Industrieländern (isoliert oder im Rahmen einer Autoimmunendokrinopathie)
- Infektiöse Adrenalitis	z. B. Tuberkulose, Aids, Mykosen
- Kongenitale Erkrankungen	z. B. AGS, Adrenoleukodystrophie
- Beidseitige Nebennierenblutung*	z. B. Koagulopathien, Meningokokkensepsis
- Tumorinfiltration	
- Bilaterale Adrenalectomie*	
- Medikamenteninduzierte NNR-Insuffizienz	z. B. Steroidsyntheseinhibitoren (Etomidate, Ketoconazol), Enzyminhibitoren (Metyrapon), Steroidantagonisten

* ursächlich besteht ein erhöhtes Risiko der Manifestation in Form einer akuten NN-Krise ²⁰

Der Typ 1 der APS tritt in etwa 15% der Patienten mit einer Autoimmunadrenalitis auf und kennzeichnet sich durch eine NNR-Insuffizienz, einen Hypoparathyreoidismus und einer chronischen mukokutanen Kandidiasis. Er tritt nicht familiär gehäuft auf, besitzt keine HLA-Assoziation und manifestiert sich um das 12. Lebensjahr ^{14, 21}. APS Typ 1 wird autosomal-rezessiv vererbt und basiert auf einer Mutation des Autoimmun-Regulator-Gens (AIRE) ^{22, 23}. Der Typ 2 des APS ist die am häufigsten vorkommende Form der APS und umfasst neben einer NNR-Insuffizienz eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung und/oder einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Die

Klinik umfasst weitere autoimmune Erkrankungen, die mit einem APS Typ 2 zusammenhängen können, wie Vitiligo, chronisch atrophische Gastritis, Zöliakie oder Myasthenia gravis. Der Typ 2 tritt familiär gehäuft auf. Es wird ein autosomal dominanter Erbgang mit inkompletter Penetranz vermutet, welcher eine Assoziation mit HLA-DR3 und CTLA-4 aufweist^{24, 25}. Histologisch findet sich bei intaktem Mark eine Fibrose, Atrophie und Lymphozyteninfiltration der NNR. Ursächlich liegt wahrscheinlich eine abnorme Funktion der T-Suppressor-Zellen vor. Weitere, insgesamt aber seltene Ursachen der primären NNR-Insuffizienz stellen die x-chromosomal gebundene Adrenoleukodystrophie, die kongenitale adrenale Hyperplasie und die karzinomatöse sowie hämorrhagisch bedingte Infiltration der NNR dar. Schließlich gibt es Hinweise, dass bis zu 20% der Patienten mit AIDS eine NNR-Insuffizienz entwickeln^{26, 27}. Möglicherweise bewirkte das *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) sowie damit assoziierte Infektionserkrankungen wie z. B. CMV bereits heute einen Wandel im Ursachenspektrum der NNR-Insuffizienz und wird dies in den kommenden Jahren sicherlich fortsetzen¹².

Während die 1-Jahres-Überlebensrate primär NNR-insuffizienter Patienten vor der Verfügbarkeit von Glukokortikoiden noch bei etwa 20% lag²⁸, wurde bisher angenommen, dass die Mortalität unter Substitutionstherapie derjenigen der Normalbevölkerung entspricht. Eine schwedische Studie wies demgegenüber ein mehr als 2-fach erhöhtes relatives Mortalitätsrisiko bei Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz nach, wobei diese insbesondere im Zeitraum der Diagnosestellung und Hospitalisation erhöht ist²⁹. Die häufigsten Todesursachen sind hierbei kardiovaskulär (relative Risiko: 1,97 für Män-

ner; 2,31 für Frauen) und malignom (relative Risiko: 1,61 für Männer; 1,47 für Frauen) bedingte Krankheitsbilder sowie Infektionserkrankungen. Das Mortalitätsrisiko an einer Infektionserkrankung zu versterben lag hierbei 5 Mal so hoch wie erwartet (relative Risiko: 6,57 für Männer; 5,57 für Frauen). Endokrine Begleiterkrankungen haben möglicherweise einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität in dieser Patientengruppe allerdings konnte das Vorhandensein eines Diabetes mellitus die erhöhte Sterblichkeit nur in geringem Ausmaß begründen.

1.1.2. Sekundäre NNR-Insuffizienz

Die sekundäre NNR-Insuffizienz entsteht durch eine Störung im Hypothalamus-Hypophysenbereich und einem hierdurch bedingten ACTH und/oder CRH Mangel. Die häufigste Ursache einer chronischen sekundären NNR-Insuffizienz ist ein Tumor im Bereich der Hypophyse oder des Hypothalamus. Als Folge des Tumorwachstums, der Operation oder der Bestrahlung kommt es zur Beeinträchtigung der kortikotropen und oft auch weiterer Achsen. Wesentlich seltener ist eine lymphozytäre Hypophysitis die Ursache einer sekundären NNR-Insuffizienz und betrifft vor allem Frauen, gewöhnlich während oder kurz nach der Schwangerschaft. Der isolierte ACTH-Mangel kann ebenso autoimmun bedingt sein und ist häufig mit einer autoimmunen Thyreoiditis verbunden ³⁰ oder er beruht z. B. auf einer Mutation des hypophysären Entwicklungsfactors TPIT oder des Melanocortin-Gens selbst.

Weitere Ursachen stellen eine langandauernde Glukokortikoid-Therapie, Hypophyseninfiltrationen, Schädel-Hirn-Traumen und

eine Hypophysenapoplexie dar. Das Sheehan-Syndrom ist eine weitere jedoch sehr seltene Ursache, bei der es sich um einen postpartalen Funktionsausfall des Hypophysenvorderlappens infolge einer ischämischen Nekrose handelt.

Tabelle 2 Ursachen der sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz

- Hypophysentumore	
- andere Tumore im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Region	z. B. Kraniopharyngeom, Meningeom, Metastasen
- Bestrahlung im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Region	
- Lymphozytäre Hypophysitis	isoliert oder im Rahmen einer Autoimmunendokrinopathie
- Hypophysenapoplexie, Sheehan-Syndrom*	
- Hypophyseninfiltration	z. B. Tuberkulose, Sarkoidose, Wegner-Granulomatose
- Schädel-Hirn-Traumen*	
- Iatrogen nach Glukokortikoidlangzeittherapie*	

* ursächlich besteht ein erhöhtes Risiko der Manifestation in Form einer akuten NN-Krise ²⁰

1.1.3. Klinik der primären und sekundären NNR-Insuffizienz

Die Symptome der chronischen NNR-Insuffizienz sind gering spezifisch. Die Mannigfaltigkeit der möglicherweise vorhandenen Symptome führt dazu, dass ca. 50 % der Patienten bereits etwa 1 Jahr

Symptome einer NNR-Insuffizienz zeigen, bevor die richtige Diagnose gestellt wird, und bei weiteren 50% die Diagnosestellung erst im Rahmen einer akuten Addisonkrise erfolgt ³¹. Das charakteristische Symptom der chronischen, primären NNR-Insuffizienz ist die Hyperpigmentation, die sich hauptsächlich im Bereich der Schleimhäute und Handlinien, perimamillär, im Bereich von Narben und besonders mechanisch beanspruchter Haut zeigt. Zurückzuführen ist dies auf die erhöhte Stimulation des MC-1-Rezeptors der Haut durch ACTH und andere Proopiomelanocortin (POMC)-Peptide mit Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH)-Aktivität. Weitere Symptome, die sich durch den Glukokortikoidmangel ergeben, sind Müdigkeit, Leistungsmangel, Gewichtsverlust, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Beschwerden, Myalgien, Gelenkschmerzen, Fieber, Schwindel, psychische Veränderungen sowie Hypoglykämie-neigung.

Der Mineralokortikoidmangel, welcher nur bei der primären NNR-Insuffizienz besteht, führt zu Hyponatriämie und Hyperkaliämie mit begleitender Dehydratation und Hypovolämie, welche sich in arterieller Hypotonie und Salzhunger manifestieren. Im Labor kann sich die Dehydratation bisweilen als prärenale Niereninsuffizienz mit Erhöhung der Retentionsparameter darstellen. Bei weiblichen Patienten führt der Mangel an Dehydroepiandrosteron (DHEA), zu einem Androgenmangel, aus dem Libidoverlust, Hauttrockenheit und der Verlust von Achsel- und Schambehaarung resultieren. Laborchemisch kann sich der Glukokortikoidmangel durch eine milde Anämie, Lymphozytose und Eosinophilie zeigen. Ebenso kann ein erhöhter TSH-Spiegel bestehen, da Kortisol physiologisch bedingt die TSH-Freisetzung hemmt ³². Vereinzelt tritt durch eine gesteigerte

intestinale Kalziumresorption und verminderte renale Kalziumausscheidung eine Hyperkalzämie auf ³³.

Im Falle einer sekundären NNR-Insuffizienz liegt meist neben dem Ausfall von ACTH eine partielle oder komplette HVL-Insuffizienz mit sekundärer Hypothyreose, sekundärem Hypogonadismus oder Mangel an Prolaktin und Wachstumshormon vor. Wenn der Hypophysenhinterlappen im Rahmen eines Tumors oder Traumas ebenfalls betroffen ist, kommt es durch den Ausfall der Hypophysenhinterlappenhormone (Oxytozin und ADH) zu weiteren Symptomen, wie z. B. einem Diabetes insipidus.

Die Symptomatik der sekundären NNR-Insuffizienz unterscheidet sich von der bei primärer NNR-Insuffizienz durch ein Fehlen der Hyperpigmentierung. Durch die verminderte POMC-Produktion besteht vielmehr bei vielen Patienten eine blasse (alabasterfarbene) Haut. Ebenso fehlen die Zeichen eines Mineralokortikoidmangels (Salzhunger, Hyperkaliämie), da aufgrund des intakten Renin-Angiotensin-Systems die Aldosteronsekretion erhalten bleibt. Eine Hyponatriämie tritt auch bei sekundärer NNR-Insuffizienz wegen eines SIADH auf, welches aus einem Verlust der physiologischen Hemmung der hypophysären ADH-Sekretion resultiert ³⁴.

1.1.4. Die akute Nebennierenkrise

Neben der mit schleichender Symptomatik einhergehenden chronischen primären NNR-Insuffizienz kann sich eine NNR-Insuffizienz akut als Addison-Krise manifestieren. Die akute Nebennierenkrise kann nicht nur Erstmanifestation einer bisher unbekanntem NNR-Insuffizienz sein, sondern auch unter Substitutionstherapie bei be-

reits bekannter NNR-Insuffizienz auftreten. Leitsymptome einer Addisonkrise sind Erbrechen, Durchfall, Dehydratation, Schwäche, febrile Temperaturen sowie eine ausgeprägte Hypotonie bis hin zur manifesten Schocksymptomatik, welche kaum oder gar nicht auf Katecholamine anspricht, ohne sonstige Hinweise auf das Vorliegen einer Infektion oder zentral-nervöse Komplikationen. Des Weiteren besteht durch eine Hyperkaliämie ein erhöhtes Risiko für kardiale Reizleitungsstörungen bis hin zum plötzlichen Herztod. Laborchemisch kommen Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hypoglykämie, Hämokonzentration und ein Anstieg der Retentionswerte hinzu. Die Addisonkrise stellt damit eine lebensbedrohliche Erkrankung dar, sodass der Krisenprävention bei bereits bekannter NNR-Insuffizienz eine hohe Bedeutung zukommt ³⁵. Die Krisenprävention stellt damit eine der Herausforderungen in der Behandlung NNR-insuffizienter Patienten dar. Neben der lebenslangen Schulung ist es wichtig, die dem Auftreten einer Addisonkrise zugrunde liegenden Risikofaktoren abzuklären, um Addisonkrisen verhindern zu können. Die Addison-Krise wird meist durch einen vermehrten Bedarf an NN-Hormonen z. B. im Rahmen eines Infektes, einer Operation oder bei Stress ausgelöst. Weitere mögliche Auslösefaktoren einer Nebennierenkrise kann die Einleitung einer Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose, die Gabe adrenostatisch wirkender Medikamente, adrenale Hämorrhagien oder eine Hypophysenapoplexie darstellen. Bei bereits bekannter Insuffizienz stellt die mangelnde Dosisanpassung an Stresssituationen oder eine selbstständige Dosisreduktion die häufigsten auslösenden Ursachen für eine Addison-Krise dar. Aus diesem Grund sollten alle Patienten sowie deren Familienangehörige regelmäßige Krisenpräventionsschulungen, klare Instruktion-

nen zur Kortisonadaptation bei physischen und psychischen Stresssituationen sowie einen Notfallausweis erhalten. Trotz der genannten häufigen Krisenursachen kommt es bei einigen Patienten ungeachtet guter Schulung zu immer wieder auftretenden Krisen, was für die Existenz weiterer bisher unbekannter Auslösefaktoren spricht.

1.1.5. Diagnostik der NNR-Insuffizienz

Die Konzentrationen von ACTH und Kortisol unterliegen einer Tagesrhythmik und variieren auch kurzfristig. Ebenso können die Gesamtkortisolwerte, nicht hingegen die biologisch freie Fraktion, durch eine gesteigerte Synthese von Kortisol bindendem Globulin, z. B. im Rahmen einer hormonellen kontrazeptiven Behandlung, ansteigen. Aus diesem Grund ist die ungezielte Abnahme und Bestimmung von Basalwerten wenig aussagekräftig. Bei einer manifesten NNR-Insuffizienz findet sich stets eine Erniedrigung des Plasmakortisol-Morgenwertes (Norm: 275-555 nmol/l) und auch eine Verminderung des freien Kortisols im 24-Stunden-Urin (Norm: 15-75 µg). Standardtest zur Diagnosesicherung ist jedoch der ACTH-Kurztest. Hierbei wird das Serulkortisol vor und 30-60 min nach i.v.-Injektion von 250 µg ACTH 1-24 (Synacthen®) gemessen. Bei Anstieg des Kortisolwertes auf weniger als 18-20 µg/dl (500-550 nmol/l) ist von einer NNR-Insuffizienz auszugehen³⁶⁻³⁸. Die Differenzierung der beiden Formen erfolgt nach der Höhe der ACTH-Plasma-Konzentration. Bei der primären NNR-Insuffizienz ist ein massiv erhöhter, bei der sekundären NNR-Insuffizienz ein erniedrigter bis niedrig normaler ACTH-Wert zu finden. Eine ergänzende Bestimmung von DHEA ergibt sowohl bei der primären als auch bei der sekundären NNR-

Insuffizienz einen erniedrigten Wert. Bei Patienten mit NNR-Insuffizienz sollten außerdem Serumaldosteron und Plasmareninaktivität untersucht werden, wobei sich hier bei primärer NNR-Insuffizienz erniedrigte Serumaldosteronwerte bei gleichzeitig erhöhter Plasmareninaktivität nachweisen lassen, während bei sekundärer NNR-Insuffizienz ein intaktes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System vorliegt. Autoantikörper gegen die NNR oder die 21-Hydroxylase finden sich in 80% der Patienten mit frisch aufgetretener autoimmuner Adrenalitis³⁹. Daneben lassen sich bei einigen Patienten weitere Autoantikörper gegen andere Enzyme der Steroidbiosynthese erfassen. Die Diagnose einer Adrenoleukodystrophie und Adrenomyeloneuropathie erfolgt durch Bestimmung der Serumkonzentration der sehr langkettigen Fettsäuren (Kettenlänge ≥ 24 Kohlenstoffatome). Der Verdacht auf eine akute NNR-Insuffizienz bedarf einer unmittelbaren Therapieeinleitung. Dabei dürfen diagnostische Maßnahmen keinesfalls den Therapiebeginn verzögern und sollten sich zunächst auf rasch zur Verfügung stehende Laborwerte wie Serum-Na⁺, Serum-K⁺ und basalem Kortisol sowie, bei stabilen Patienten, den Ergebnissen eines ACTH-Kurztests beschränken.

1.1.6. Therapie der NNR-Insuffizienz

Eine chronische NNR-Insuffizienz erfordert eine in der Regel lebenslange Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden. Bei der primären Form wird zusätzlich noch eine Substitution mit Mineralokortikoiden benötigt. Unter Normalbedingungen variiert die tägliche Kortisolproduktion zwischen 5 und 10 mg/m² KÖF, was einer täglichen oralen Gabe von 15-25 mg Hydrokortison bzw. 25-37,5 mg Kortisonacetat

entspricht ⁴⁰⁻⁴³. Die Substitutionsdosis wird gewöhnlich in 2 oder 3 Tagesdosen unterteilt, wobei morgens etwa 2/3 und abends 1/3 der Tagesdosis verabreicht werden, um die Tagesrhythmik der endogenen Kortisolproduktion möglichst gut zu imitieren. Die tägliche Dosis kann möglicherweise auf 15-20 mg Hydrokortison gesenkt werden, solange das psychische und physische Wohlbefinden des Patienten nicht beeinträchtigt wird ⁴⁴. Unterschiedliche Dosierungen von Hydrokortison von 15, 20 bzw. 30 mg HC haben äquivalente Auswirkungen auf die Lebensqualität bei sekundärer NNR-Insuffizienz, wobei im Gegensatz dazu eine Substitutionsdosis von 30 mg HC den Knochenstoffwechsel negativ beeinflusst ⁴⁵. Ob nun ein Regime bevorzugt werden soll, in dem die Tagesdosis auf drei Einzeldosen verteilt wird oder ein Regime mit zwei Einzeldosen, ist weiterhin unklar. Die bisher einzige Studie hierzu ergab Verbesserungen in der Lebensqualität bei Patienten mit einem 3-Tages-Dosisregime ⁴⁶. Allerdings wurde die Studie nur an einem sehr kleinen Patientenkollektiv (n=7) durchgeführt. Im Allgemeinen sollte bei einem 2-Tagesdosen-Regime die 2. Dosis etwa 6-8 Stunden nach der 1. Dosis eingenommen werden.

Da bisher keine objektiven Parameter den Nachweis einer zuverlässigen Überwachung der Substitutionstherapie erbrachten, erfolgt die Überwachung der Therapie hauptsächlich anhand klinischer Kriterien wie Zeichen und Symptome einer Über- oder Unterdosierung. Eine chronische Überdosierung führt zu Gewichtszunahme, Muskelschwäche, kardiovaskulären Symptomen, Glukosetoleranzstörung und Osteoporose ^{47, 48}. Im Gegenzug birgt eine Unterdosierung das Risiko einer Beeinträchtigung des Wohlbefindens bis hin zum Beginn einer Addison-Krise. Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaf-

ten ist keines der gebräuchlichen Glukokortikoide in der Lage, das physiologische Glukokortikoidsekretionsschema gesunder Individuen zu imitieren. Daraus ergeben sich bei der Feineinstellung der Substitutionstherapie bei vielen Patienten Probleme bezüglich der Dosishöhe und Verteilung.

Um eine Addison-Krise zu vermeiden, ist eine Adaptation der Glukokortikoiddosis vor allem bei physischen Stresssituationen notwendig. Dies bedeutet bei leichter körperlicher Belastung, wie z. B. Erkältung, leicht fieberhaftem Infekt oder lokalem operativem Eingriff, eine notwendige Erhöhung der Kortisondosis auf etwa 30-50 mg für den Zeitraum der Beschwerden. Bei starker körperlicher Belastung ist die Gabe von 100-150 mg Hydrokortison in 5% Glukose über 24 Stunden notwendig. Anschließend kann eine Umstellung auf 50 mg mit anschließend rascher Dosisreduktion erfolgen. Die akute Addison-Krise erfordert eine intensivmedizinische Überwachung und Therapie. Bei einer raschen Substitution von Glukokortikoiden und Flüssigkeit, je nach auslösender Ursache, ist auch eine zusätzliche z. B. antibiotische Therapie notwendig. Die Flüssigkeitssubstitution sollte unter ZVD-Steuerung und Kreislaufüberwachung mit physiologischer Kochsalzgabe i.v. erfolgen³⁵.

Während es bei der sekundären NNR-Insuffizienz keiner zusätzlichen Mineralokortikoidsubstitution bedarf, ist bei der primären NNR-Insuffizienz eine tägliche, morgendliche Gabe von 0,05-0,2 mg Fludrokortison (Astonin®) notwendig. Die Therapieüberwachung umfasst Blutdruck, Serumnatriumkonzentration, Serumkaliumkonzentration sowie die Plasmarenin-Aktivität. Bei Patienten mit einer sekundären Form erfolgt zusätzlich eine Substitution der übrigen fehlenden Hormone.

1.1.7. Dehydroepiandrosteron (DHEA)

Dehydroepiandrosteron und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) werden in der Zona reticularis der NNR gebildet, und auch als adrenale Androgene bezeichnet. In erster Linie werden sie als inaktive Vorläufersteroid betrachtet, welche im peripheren Gewebe wie z. B. den Haarfollikel, der Prostata, dem Fettgewebe und dem Gehirn in aktive Sexualhormone transformiert werden. Dies trägt sowohl bei Frauen wie auch bei Männern beträchtlich zu dem Gesamtsexualhormonspiegel im Organismus bei ⁴⁹. Verschiedene neuronale Effekte von DHEA wurden beschrieben, wie eine mögliche Modulation der Interaktion von N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) mit seinem Rezeptor sowie die Wirkung als allosterischer Antagonist am GABA-Rezeptor, jedoch ließ sich bisher kein spezifischer intrazellulärer Rezeptor für DHEA finden ^{50, 51}. Die DHEA-Bildung variiert altersabhängig mit einer Verringerung der Konzentration im 7. Lebensjahrzehnt auf nur 20% des Wertes junger Erwachsener ⁵². Während die Standardsubstitutionstherapie die lebensbedrohlichen Konsequenzen eines Glukokortikoid- und Mineralokortikoidmangels verhindern, gibt es klare Anhaltspunkte, dass eine vollständige Wiederherstellung der Lebensqualität damit nicht erreicht werden kann ². Aufgrund des DHEA-Defizits, welches bei adrener Insuffizienz vorliegt, erfolgten verschiedene Studien zur Erfassung des Effekts einer DHEA-Substitution bei NNR-Insuffizienz. Insbesondere wurde eine mögliche Beeinflussung der Lebensqualität, der Stimmung, der Relation von Muskel- und Fettmasse (*Body Composition*), des Lipidstoffwechsels sowie Marker des Knochenstoffwechsels und der Knochendichte beleuchtet. Hierbei ließ sich durch die orale DHEA-Substitution ein

normales Androgenniveau erreichen. Bezüglich der Auswirkungen der DHEA-Substitution auf eine Verbesserung der Lebensqualität fanden sich in den bisher durchgeführten Studien kontroverse Ergebnisse. Bisher ist der Einsatz von DHEA durch ein Fehlen von pharmazeutisch kontrollierten Untersuchungen und Studien an einem größeren Patientenkollektiv beschränkt und sollte Patienten vorbehalten sein, die trotz optimaler Substitutionstherapie eine starke Minderung ihrer Lebensqualität verspüren. Hier wird eine einmalige, morgendliche Gabe von 25-50 mg DHEA empfohlen.

2. Fragestellung

In dieser Arbeit sollten an einem größeren Patientenkollektiv sowohl primär als auch sekundär NNR-insuffizienter Patienten krankheits-spezifische Daten systematisch erfasst werden.

Hierbei wurden insbesondere drei Aspekte bearbeitet:

1. Zunächst erfolgte eine Erhebung genereller krankheits-spezifischer Daten wie Manifestationsalter, Ursache der Nebennierenrindeninsuffizienz, Substitutionstherapie, Symptome bei Erstmanifestation und im Verlauf und Begleiterkrankungen.
2. Eine wesentliche Fragestellung dieser Arbeit war die Erfassung der subjektiven Lebensqualität bei Patienten mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz unter Standardsubstitution und die Auswirkung der Erkrankung auf die berufliche und private Situation.
3. Weiterer Aspekt war das Auftreten krisenhafter Entgleisungen der Nebennierenrindeninsuffizienz. Hierbei sollte die Inzidenz von Addisonkrisen und deren Auslösesituationen erfasst werden. Weiterhin sollten Indikatoren einer erhöhten Krisenwahrscheinlichkeit charakterisiert und Konzepte für eine bessere Prävention solcher Ereignisse entwickelt werden.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patienten und Kontrollpersonen

3.1.1. Patientenauswahl

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit einer chronischen NNR-Insuffizienz, deren Diagnose mithilfe der zentralen Arztbriefablage der Universität Würzburg verifiziert wurde. Mitglieder der Selbsthilfeorganisation „Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenrindenerkrankungen e.V.“ wurden in die Studie aufgenommen, wenn aus den beigefügten Arztbriefen eindeutig die Diagnose einer Nebennierenrindeninsuffizienz hervorging, wobei nicht bei allen Studienteilnehmern die zur Diagnose führenden Laborwerte in den beigefügten Arztbriefen erneut aufgelistet waren. Die Medikation erfolgt durch Hydrokortison bzw. Kortisonacetat sowie bei primärer NNR-Insuffizienz mit Fludrokortison. Patienten, die aufgrund anderweitiger chronisch steroidpflichtiger Erkrankungen eine dauerhafte Glukokortikoidtherapie oberhalb der Cushingschwelle von 7,5 mg Prednisonäquivalent/Tag erhalten, Patienten mit NNR-Insuffizienz aufgrund eines NNR-Karzinoms, Adrenoleukodystrophie, kongenitale adrenale Hyperplasie, APS Typ 1 sowie Patienten unter 18 Jahren und Patienten mit einer Krankheitsdauer < 1 Jahr wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Studienteilnahme erfolgte freiwillig nach ausführlicher Aufklärung und nach Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung.

3.1.2. Kontrollpersonen zur Auswertung der Fragebögen

Die Daten für ein entsprechendes Normkollektiv für den SF-36 entstammen dem Bundesgesundheitssurvey (BGS) 1998 des Robert-Koch-Instituts Berlin⁵³. Der BGS umfasst ein Kollektiv von 7124 Personen einer repräsentativen Stichprobe der 18- bis 79-jährigen Wohnbevölkerung in Deutschland. Die Normwerte für den GBB-24 (n=2076) stammen aus einer Datenerhebung aus dem Jahre 2001 und wurden, wie auch die Normwerte für den HADS-D (n=2081), die einer Datenerhebung aus dem Jahre 1998 zugrunde liegen, uns freundlicherweise von Herrn Prof. Elmar Brähler und Mitarbeitern (Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie Universität Leipzig) überlassen^{54, 55}. Da das Alter sowie das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Ergebniswerte in den Fragebögen zur Lebensqualität haben kann, wurde für jeden einzelnen Patienten drei (GBB und HADS) oder fünf (SF-36) Kontrollpersonen mit entsprechendem Alter und Geschlecht zufällig aus dem Normkollektiv ausgewählt, um so eine passende Kontrollgruppe zu erhalten.

3.2. Methodik

3.2.1. Untersuchungsablauf

Von der Universitätsklinik Würzburg betreute Patienten mit NNR-Insuffizienz wurden mithilfe der Arztbriefablage des Klinikums identifiziert, in einem ersten Anschreiben über die Ziele der Studie sowie deren Ablauf informiert und um ihre Teilnahme gebeten. Die

Kontaktaufnahme zu Mitgliedern der Selbsthilfeorganisation „Hypophysen- und Nebennierenrindeninsuffizienz e.V.“ erfolgte über eine Veröffentlichung in der Mitgliederzeitschrift „Glandula“ sowie durch die direkte schriftliche Kontaktierung durch das Netzwerk. Interessierten Patienten wurden dann durch die Mitarbeiter der Selbsthilfeorganisation die Fragebögen zugesandt und anschließend anonymisiert an uns weitergeleitet. Den zur Teilnahme bereiten Patienten wurden anschließend drei psychologische Fragebögen, ein selbst entwickelter Fragebogen, die Patienteninformation sowie die Einverständniserklärung zugesandt. Hierbei wurden die Studienteilnehmer gebeten, die Fragebögen ohne Mithilfe von Familienmitgliedern und Bekannten zu beantworten. Patienten, die auf das Anschreiben nicht reagierten, wurden einige Wochen später nochmals telefonisch kontaktiert. Eingeschlossen in die Studie wurden ausschließlich Patienten welche eine vollständig ausgefüllte Einverständniserklärung sowie zumindest einen Arztbrief, aus welchem die Diagnose ersichtlich wird, beifügten.

Um den Einfluss der Nebenniereninsuffizienz auf die Lebensqualität beurteilen zu können, wurden Untergruppen definiert, indem schrittweise Patienten mit endokrinen und nicht-endokrinen Begleiterkrankungen ausgeschlossen wurden. Hierzu wurden die angegebenen nicht-endokrinen Erkrankungen von zwei Untersuchern unabhängig voneinander bewertet. Zunächst wurden Patienten mit einer als relevant beurteilten Erkrankung ausgeschlossen, womit eine Gruppe mit primärer NNR-Insuffizienz ohne Begleiterkrankungen (n=90) selektiert werden konnte. In einem weiteren Schritt wurden Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz mit zusätzlichen en-

dokrinen Erkrankungen ausgeschlossen, wodurch ein Patientenkollektiv mit isolierter Nebenniereninsuffizienz ohne Begleiterkrankungen (n=29) selektiert werden konnte. Gleichmaßen wurde im Patientenkollektiv mit sekundär NNR-Insuffizienz eine Subgruppe ohne endokrine Erkrankungen, welche bekannterweise oder mutmaßlich die subjektive Lebensqualität beeinflussen (z. B. Kraniopharyngeom, Akromegalie, Diabetes insipidus, Cushingsyndrom und Bestrahlung der Hypothalamus-Hypophysenregion) sowie nicht-endokrinen Begleiterkrankungen gebildet (n=27).

3.2.2. Fragebögen

Alle Patienten erhielten einen krankheitsspezifischen Fragebogen, der gezielt Daten zur NNR-Erkrankung wie Krankheitsdauer, Ursachen der NNR-Insuffizienz, Substitutionsdosis, weitere Medikation, zusätzliche endokrinologische Erkrankungen, Bildung, Berufstätigkeit und subjektive Einschätzung des Einflusses der NNR-Erkrankung auf die Bewältigung des Alltagslebens sowie der Möglichkeit der Teilnahme am sozialen Leben erheben sollte.

Die Erfassung der psychologischen Daten der Patienten erfolgte durch drei allgemein anerkannte psychologische Fragebögen: den SF-36, den Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und die Kurzform des Gießener Beschwerdeboogens (GEB-24). Bei allen drei psychologischen Fragebögen handelt es sich um Selbsteinschätzungsboogen, welche nicht die aktive Teilnahme eines Untersuchers benötigen, um verständliche Multiple-Choice-Fragebögen zur Erfassung von Angst und Depression sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welche den Effekt der Erkrankung und deren Be-

handlung auf das subjektive Wohlbefinden von Patienten beschreibt, darstellen.

3.2.2.1. Der Gießener Beschwerdebogen (GBB-24)

Der Gießener Beschwerdebogen gehört zu den in Deutschland am weitesten verbreiteten Beschwerdelisten. Er stellt einen guten Indikator für den subjektiv wahrgenommenen Gesundheitszustand und die Lebenszufriedenheit bezüglich der eigenen Gesundheit dar. Weiterhin ist der GBB ein Indikator für depressive Verstimmungen.

Die Kurzform des Gießener Beschwerdebogens umfasst 24 Items, wobei jeweils sechs Items zu den faktorenanalytisch gewonnenen Skalen „Erschöpfung“, „Magenbeschwerden“, „Gliederschmerzen“ und „Herzbeschwerden“ verrechnet werden. Darüber hinaus lässt sich ein 24 Beschwerden umfassender Gesamtwert (Beschwerdedruck) berechnen. Da jede Skala aus sechs Items besteht, sind theoretisch Skalenwerte zwischen 0 und 24 möglich, für die Skala Beschwerdedruck entsprechend zwischen 0 und 96. Zusätzlich können nach Ermittlung der Skalenrohwerte Prozentränge, entsprechend Alter und Geschlecht, ermittelt werden, welche Auskunft darüber geben, wie viel Prozent der entsprechenden Bevölkerungsgruppe bzw. Patientengruppe weniger oder gleich viele Beschwerden haben. Je höher die Skalenwerte bzw. der Gesamtskalenwert „Beschwerdedruck“ ist, desto höher ist die Beeinträchtigung des Wohlbefindens⁵⁶. Eine schlechte Einschätzung des eigenen Gesundheitszustandes und ein hohes Maß an gesundheitlicher Beeinträchtigung korrespondieren mit vermehrten Körperbeschwerden auf allen fünf GBB-Skalen.

Ebenso sind vermehrte Körperbeschwerden verbunden mit der Überzeugung, dass die Beschwerden seelisch bedingt sind.

Die Werte der Skalen „Erschöpfung“, „Gliederschmerzen“, „Herzbeschwerden“ und „Beschwerdedruck“ sind alle alters- und geschlechtsabhängig. Frauen klagen stärker über diese Beschwerden. Ebenso steigen diese Beschwerden auch mit zunehmendem Alter an. Einflüsse von Einkommen und Bildung auf die Körperbeschwerden konnten nicht festgestellt werden ⁵⁶.

3.2.2.2. Der HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale)

Der HADS-D hat sich als geeignet erwiesen zur Identifizierung und Quantifizierung von Angst und Depression sowie in der Differenzialdiagnostik funktioneller Störungen als auch in der Erfassung und Verlaufsdokumentation reaktiver Störungen bei körperlich Kranken ⁵⁷. Er umfasst 14 Items, je sieben für die Subskalen „Angst“ und „Depression“, welche mittels vierstufiger Antwortschemata zu beantworten sind. Die Symptome der Angstskala entsprechen zum Teil den Leitlinien einer „Generalisierten Angststörung“, die Items der Depressionsskala fragen nach „endogenomorphen“ Symptomen eines zentralen Verlustes an Motivation und Lebensfreude. Die Items beziehen sich nicht auf schwerwiegende psychopathologische Symptomatik und sind daher sensibler für mildere Formen. Symptome mit möglichen organischen Ursachen sind nicht in den Skalen enthalten. Der Maximalwert je Subskala beträgt 21, wobei ein gemeinsamer *Cut-off-Wert* von 8 für leichte und 11 für deutliche Auffälligkeiten empfohlen wird ⁵⁷. Dieser *Cut-off* darf allerdings nur als Orientierung und

nicht als Diagnose weisend verstanden werden, dennoch bietet er am ehesten die Vergleichbarkeit zu anderen Studien.

Eine Normierungsstudie zum HADS-D stellte eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit von Angst und Depression dar ⁵⁸. Frauen sind im Mittel ängstlicher als Männer. Für die Depression zeigte sich keine solche klare Geschlechtsabhängigkeit. Beide Dimensionen besitzen eine nahezu lineare Altersabhängigkeit. Dabei ist der Anstieg für die Depression stärker als für die Angst. Die Ergebnisse der Altersabhängigkeit widersprechen jedoch den in anderen Studien gewonnenen Erkenntnissen. Eine Möglichkeit in der Umgehung der Problematik bietet der Vergleich mit den altersabhängigen Mittelwerten, um so den Alters- und Geschlechtseffekt aus dem Vergleich zu eliminieren.

3.2.2.3. Der SF-36

Der SF-36 ist das am weitesten verbreitete Instrument zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität ⁵⁹, die unabhängig vom aktuellen Gesundheitszustand und Alter des Patienten erfasst wird. Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist mit subjektiven Gesundheitsindikatoren gleichzusetzen und umfasst vier Komponenten: das psychische Befinden, die körperliche Verfassung, die sozialen Beziehungen und die funktionelle Kompetenz der Befragten.

Der SF-36 erfasst 8 Dimensionen der subjektiven Gesundheit (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden und Veränderung der Gesundheit) mit unterschiedlichen

Itemzahlen. Höhere Werte in den Summenskalen reflektieren einen besseren körperlichen und psychischen Gesundheitszustand.

Alle im SF-36 erfassten Skalen werden in Werte zwischen 0 und 100 transformiert, die einen Vergleich der Skalen miteinander bzw. über verschiedene Patientengruppen ermöglichen. Dabei indiziert ein höherer Wert der Dimensionen einen besseren Gesundheitszustand. Die Normierung des SF-36 in Deutschland erfolgte im Jahr 1994 anhand einer für Deutschland repräsentativen Bevölkerungsstichprobe (2914 Personen). Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede in Abhängigkeit des Alters der befragten im Sinne einer höheren Lebensqualität der jüngeren Befragten. Diese Altersunterschiede sind besonders ausgeprägt in den SF-36 Skalen, die den körperlichen Aspekt des Befindens betonen, wie „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“ und „Schmerz“. Beim Vergleich der Geschlechter ergaben sich signifikante Geschlechtseffekte in den Subskalen „körperliche Funktionsfähigkeit“, „psychisches Wohlbefinden“, „Schmerz“ und „soziale Funktionsfähigkeit“, jeweils im Sinne einer stärkeren Beeinträchtigung der subjektiven Gesundheit der Frauen. Die Zugehörigkeit zu den alten oder neuen Bundesländern machte statistisch keine Unterschiede. Die deskriptive und evaluative Funktion des SF-36 konnte an einer Reihe von Populationen in Deutschland nachgewiesen werden. Die Ergebnisse zeigten, dass der SF-36 als zufriedenstellendes Verfahren zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gelten kann. Probleme bestehen allerdings darin, dass die Einschränkung der Lebensqualität zwar erfasst, aber die relative Wichtigkeit dieser Einschränkung für den Patienten nicht berücksichtigt wird.

Der SF-36 hat sich in vielen Erhebungen zum Vergleich der Krankheitslast und in der Abwägung der einzelnen Vorteile verschiedener Behandlungsmethoden als nützlich erwiesen und ist ein präzises, ökonomisches, psychometrisch robustes und klinisch interpretierbares Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientenpopulationen.

Tabelle 3 Gesundheitskonzepte; sowie Inhalt der acht SF-36 Skalen und der Items zur Veränderung des Gesundheitszustandes

Gesundheitskonzept	Inhalt der acht SF-36-Skalen
Körperliche Funktionsfähigkeit	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppensteigen, Bücken, Heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigen
Körperliche Rollenfunktion	Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, z. B. weniger arbeiten als gewöhnlich
Körperliche Schmerzen	Ausmaß an Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	Persönliche Beurteilung der Gesundheit
Vitalität	Sich Energie geladen und voller Schwung fühlen vs. müde und erschöpft

Soziale Funktionsfähigkeit	Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen
Emotionale Rollenfunktion	Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen
Psychisches Wohlbefinden	Allgemein psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Gestimmtheit

3.3. Statistik

Zum Vergleich der Skalenwerte zwischen Patienten und Normkollektiv wurde der T-Test für normal verteilte Variablen und der Mann-Whitney-U-Test für nicht normal verteilte Variablen angewandt. Beeinflussung durch Alter, Substitutionsdosis und Krankheitsdauer wurde durch Kalkulation des Pearson Korrelationskoeffizienten untersucht. Da sich die Subgruppen der Patienten mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz bezüglich des Alters und der Geschlechtsverteilung unterscheiden, wurde um einen Vergleich zwischen den Subgruppen zu ermöglichen, die Berechnung anhand der dekaden- und geschlechtsberichtigten z-Werte durchgeführt. Die Berechnung der z-Werte basiert auf dem kompletten Datensatz des jeweiligen Normkollektivs. Die Unterschiede der z-Werte wurden anschließend per Mann-Whitney-U Test analysiert. Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Statistikprogramm SPSS, Version 13. Bei einem p-Wert von $\leq 0,05$ wurde von Signifikanz ausgegangen.

4. Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des untersuchten Kollektivs

148 Patienten (73 Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz und 75 Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz) der Universitätsklinik Würzburg sowie 200 Patienten der Selbsthilfeorganisation „Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenrindenerkrankungen e.V.“ wurden um ihre Teilnahme an dieser Studie gebeten. 161 Mitglieder (Rücklaufquote: 80,5%) der Selbsthilfeorganisation sendeten die ausgefüllten Fragebögen zurück, wobei 119 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten. Von den ursprünglich 148 NNR-insuffizienten Patienten der Universitätsklinik Würzburg erhielten wir in 95 Fällen (Rücklaufquote: 64,2%) die vollständig ausgefüllten Fragebögen zurück. 46 Patienten wurden nach Analyse der Arztbriefe aus der Studie ausgeschlossen. Grund für den Studienausschluss waren hierbei: APS Typ 1 n=1, Adrenoleukodystrophie n=1, kongenitale adrenale Hyperplasie n=2, Glukokortikoidsstitutionsdosis >7,5mg Prednisolon n=6, Nebennierenkarzinom n=2, unzureichende Angaben in den beigefügten Arztbriefen bzw. fehlende Arztbriefe n=24, Wiederherstellung der NNR-Funktion nach unilateraler Adrenalektomie n=5, Alter <18 Jahren n=3, NNR-Insuffizienz aufgrund Langzeitkortisoneinnahme n=1, Krankheitsdauer <1 Jahr n=1.

Insgesamt konnten 210 Patienten mit NNR-Insuffizienz in die Studie eingeschlossen werden, darunter 157 (74,8%) Frauen und 53 Männer (25,2%) Männer. Bei 132 Patienten (62,9%) liegt eine primäre und bei 78 (37,1%) eine sekundäre NNR-Insuffizienz vor. Sowohl die Krankheitsdauer als auch die Altersverteilung entsprechen sich in beiden

Kollektiven weitgehend. Bei der Mehrheit der primär NNR-insuffizienten Patienten liegt eine autoimmun bedingte Adrenalitis (86%) vor, während der Hauptgrund der sekundären NNR-Insuffizienz ein Hypophysenadenom (67%) darstellt. 94% bzw. 91% der primär und sekundär NNR-insuffizienten Patienten nehmen Hydrokortison zur Substitutionstherapie ein. 58% der Patienten split-ten hierbei die Hydrokortisondosis auf 2 Dosen täglich bzw. 32% auf 3 Dosen auf. 84% der primär NNR-Insuffizienten Probanden nehmen Fludrokortison ein, 32% der Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz erhalten eine zusätzliche Wachstumshormonersatzthe-
rapie (39% der Frauen, 20% der Männer), wobei alles in allem 26% des gesamten Patientenkollektivs eine zusätzliche DHEA-Substitution erhalten (33% der Frauen, 6% der Männer). Weitere Informationen bezüglich des Patientenkollektivs sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4 Charakteristika der Probanden

I. Primäre NNR-Insuffizienz		Männer (n=24)	Frauen (n=108)
Alter (Jahre)	<i>Mittelwert ± SD</i>	43,3 ± 17,1	47,9 ± 12,9
	<i>Median (Min-Max)</i>	41,5 (20-73)	49 (21-76)
Krankheitsdauer (Jahre)	<i>Mittelwert ± SD</i>	11,3 ± 10,8	11,5 ± 10,1
	<i>Median (Min-Max)</i>	6,5 (1-42)	9 (1-43)
BMI	<i>Mittelwert ± SD</i>	25,2 ± 4,4	23,6 ± 4,1
	<i>Median (Min-Max)</i>	23,5 (17,5-32,9)	22,6 (17,3-37,2)
Ursachen der adrenalen Insuffizienz (n)			
isolierte NNRI (n)		13	36
APS 2 (n)		8	54
beidseitige Adrenalectomie* (n)		2	16
Tuberkulose (n)		1	1
unbekannt (n)		-	1
Hormonersatztherapie			
Hydrokortison (mg/d)	<i>Mittelwert ± SD</i>	27,8 ± 5,2 (n=18)	22,9 ± 5,7 (n=103)
	<i>Median (Min-Max)</i>	30 (20-40)	23,75 (10-45)

Kortisonacetat (mg/d)	<i>Mittelwert ± SD</i>	6,2 ± 25,9 (n=6)	56,2 ± 27,9 (n=5)
	<i>Median (Min-Max)</i>	43,75 (37,5-100)	37,5 (37,5-100)
Fludrokortison (mg/d)	<i>Mittelwert ± SD</i>	0,1068±0,047	0,087±0,065
DHEA (mg/d)	<i>Mittelwert ± SD</i>	25 mg (n=2)	22,4 mg (n=36)
	<i>Median (Min-Max)</i>	25	25 (10-50)

weitere Hormonersatztherapie

L-Thyroxin (n)	9	60
orale Kontrazeptiva (n)	-	15
Östrogensatztherapie (n)	-	8
Testosteron (n)	2	-
Minirin (n)	-	1

II. Sekundäre NNR-Insuffizienz		Männer (n=29)	Frauen (n=49)
Alter (Jahre)	<i>Mittelwert ± SD</i>	52,1 ± 15,6	49,3 ± 10,7
	<i>Median (Min-Max)</i>	54 (22-74)	49 (30-74)
Krankheitsdauer (Jahre)	<i>Mittelwert ± SD</i>	10,2 ± 9,5	9,7 ± 8,9
	<i>Median (Min-Max)</i>	9 (1-41)	7 (1-44)
BMI	<i>Mittelwert ± SD</i>	27,6 ± 5,3	27,1 ± 5
	<i>Median (Min-Max)</i>	27,0 (19,7-46,7)	26,2 (19,6-44,5)
Ursachen der adrenalen Insuffizienz (n)			
Hypophysentumor** (n)		20	30
andere Tumore ^o (n)		4	11
lymphozytäre Hypophysitis (n)		-	1
Infiltration bei Sarkoidose (n)		1	1
Aneurysma der Art. communicans ant. (n)		1	-
idiopathische Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens (n)		1	-
Sheehan-Syndrom (n)		-	5
isoliertes ACTH-Defizit (n)		2	1

Hormonersatztherapie

Hydrokortison (mg/d)	<i>Mittelwert ± SD</i>	23,8 ± 7,8 (n=27)	22,03 ± 6,2 (n=43)
	<i>Median (Min-Max)</i>	25 (10-50)	20 (5-35)
Kortisonazetat (mg/d)	<i>Mittelwert ± SD</i>	25 ± 0 (n=2)	37,5 ± 4,4 (n=5)
	<i>Median (Min-Max)</i>	25 (25-25)	37,5 (31,2-43,7)
Prednisolon (mg/d)	<i>Mittelwert ± SD</i>		5 (n=1)
DHEA (mg/d) / (n)		25 (n=1)	30 mg (n=17)

weitere Hormonersatztherapie

L-Thyroxin (n)	25	42
orale Kontrazeptiva (n)	-	3
Östrogensatztherapie (n)	-	34
Testosteron (n)	25	-
Wachstumshormon	6	19
Desmopressin	9	20

* bilaterale Adrenalectomie aufgrund Cushingsyndrom (n=16), ektopes Cushingsyndrom (n=1) und bilaterales Phäochromozytom (n=1)

** Hypophysentumor: Cushingsyndrom (n=6), Makroprolaktinom (n=6), Akromegalie (n=5), endokrin inaktives Hypophysenadenom (n=33)

° andere Tumore: Kraniopharyngeom (n=10), Meningeom (n=2), Cholesteringranulom (n=1), Dermoidzyste (n=1), Optikusgliom (n=1)

Die Analyse der angegebenen Begleiterkrankungen stellte bei 21 Patienten eine Begleiterkrankung mit geringer Relevanz für die gesundheitsbezogene Lebensqualität fest. Damit diese Begleiterkrankungen als Erkrankungen mit geringer Relevanz gewertet werden konnten, mussten diese von zwei unabhängigen Untersuchern einstimmig so gewertet werden. (Osteopenie, hormoninaktives Inzidentalom, chronische Niereninsuffizienz im Stadium der vollen Kompensation). 84 Patienten (40%), 41 mit primärer und 43 mit sekundärer Nebenniereninsuffizienz gaben nicht endokrine Begleiterkrankungen an, welche als relevante Einflussfaktoren auf die wahrgenommene gesundheitsbezogene Lebensqualität betrachtet wurden. Dies beinhaltet kardiovaskuläre Erkrankungen (n=35), neurologische Erkrankungen (n=15), Osteoporose (n=13), Lungenerkrankungen (n=15), psychiatrische Erkrankungen (n=10), Erkrankungen des Bewegungsapparates sowie Autoimmunerkrankungen (n=20) und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (n=8). In der Subgruppe mit sekundärer NNR-Insuffizienz ohne Begleiterkrankungen wurden Patienten mit einer Hypothyreose (n=23), einem Hypogonadismus (n=23) und einem Wachstumshormonmangel (n=18) unter stabiler Hormonsubstitution eingeschlossen.

4.2 Auswertung des allgemeinen Fragebogens zur Nebennierenrindeninsuffizienz

4.2.1. Krankheitsdauer, Alter bei Diagnosestellung und Beschwerdezeit vor Diagnosestellung

Der mittlere Zeitraum seit Diagnosestellung betrug bei Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz $11,3 \pm 10,1$ Jahre (Median 8 Jahre, Min-Max 1-43 Jahre) und entsprach nahezu dem des sekundären Patientenkollektivs mit $10,2 \pm 9,4$ Jahre (Median 7 Jahre, Min-Max 1-44 Jahre). Das mittlere Alter bei Diagnosestellung war mit $40,5 \pm 14,2$ Jahren (Median 39 Jahre, Min-Max 10-73 Jahre) in der Gruppe mit sekundärer NNR-Insuffizienz geringfügig höher als in dem Kollektiv mit primärer NNR-Insuffizienz mit $35,7 \pm 14,7$ Jahre (Median 35, Min-Max 4-71 Jahre). Angaben zu dem Beschwerdezeitraum vor Diagnosestellung sind Tabelle 5 zu entnehmen.

**Tabelle 5 Beschwerdezeitraum vor Diagnosestellung bei autoimmunbedingter NNR-Insuffizienz
(Angaben in absoluter Häufigkeit und Prozent)**

Beschwerdezeitraum	Anzahl der Probanden mit autoimmunbedingter NNR-Insuffizienz (n=111)
weniger als 1 Monat	2 (1,8%)
1 bis 3 Monate	12 (10,8%)
4 bis 6 Monate	24 (21,6%)
7 bis 12 Monate	28 (25,2%)
1 bis 2 Jahre	26 (23,4%)
3 bis 5 Jahre	7 (6,3%)

mehr als 5 Jahre	10 (9,0%)
keine Angaben	2 (1,8%)

4.2.2. Symptome bei Diagnosestellung

Im Mittel gaben beide Kollektive drei Arztkonsultationen bis zur Diagnosestellung an. Einen oder mehrere Klinikaufenthalte aufgrund von Symptomen einer NNR-Insuffizienz bevor Diagnosestellung hatten 36% aller Patienten mit autoimmunbedingter NNR-Insuffizienz. 86 Personen (77,5%) mit autoimmunbedingter sowie 38 Personen (48,7%) mit sekundärer NNR-Insuffizienz gaben an, dass die Symptome zunächst anderen Krankheitsbildern zugeordnet wurden. Die am häufigsten gestellten Fehldiagnosen sind Tabelle 6 zu entnehmen.

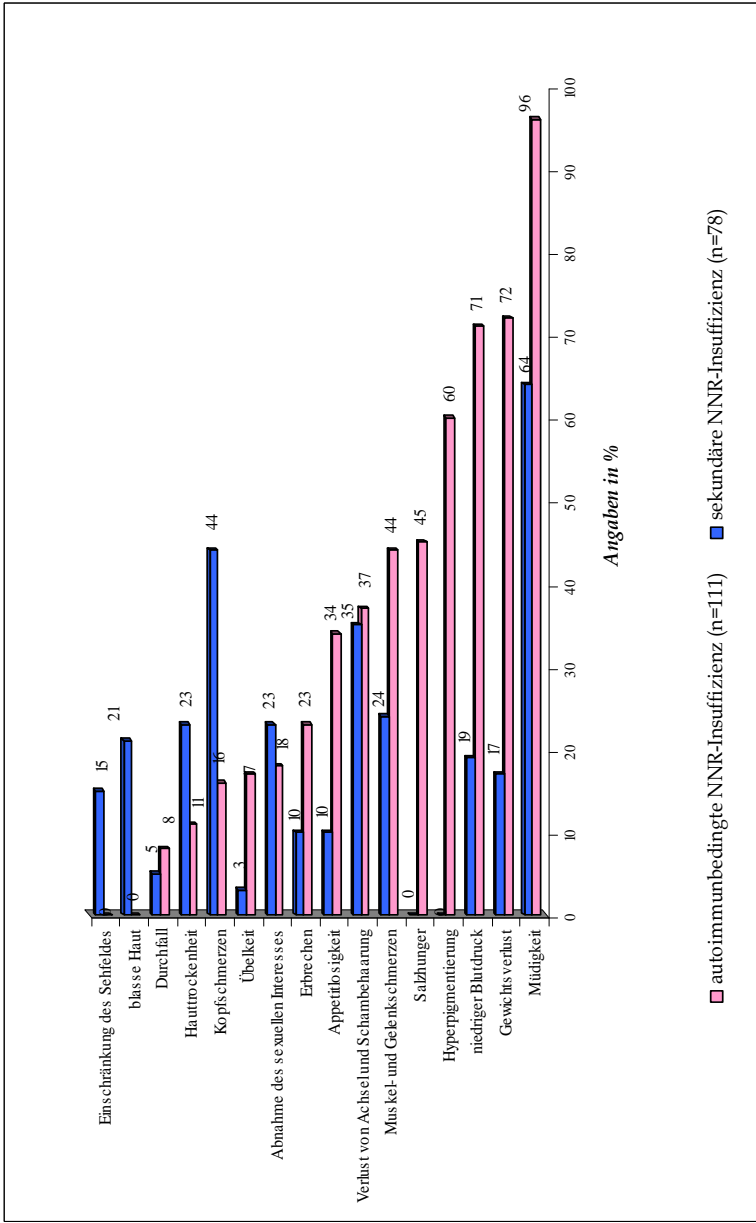
Tabelle 6 Am häufigsten gestellte Fehldiagnosen (Angaben in absoluter Häufigkeit und Prozent)

	autoimmunbedingte NNR-Insuffizienz (n=86)	sekundäre NNR- Insuffizienz (n=38)
Gastroenteritis	24 (28%)	4 (11%)
Anorexia nervosa	14 (16%)	-
psychische Ursachen	11 (13%)	4 (11%)
Krebserkrankungen	5 (6%)	1 (3%)

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung fanden sich bei Patienten mit autoimmunbedingter NNR-Insuffizienz am häufigsten unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Leistungsmangel (96%), Gewichtsverlust (72%) und niedriger Blutdruck (71%). Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz führten Müdigkeit (64%) und Kopfschmerzen (44%) als führende Symptome an.

Tabelle 7 Symptome bei Diagnosestellung (Angaben in absoluter Häufigkeit und Prozent)

	autoimmunbedingte NNR-Insuffizienz (n=111)	sekundäre NNR- Insuffizienz (n=78)
Müdigkeit/Leistungsmangel	106 (96%)	50 (64%)
Gewichtsverlust	80 (72%)	13 (17%)
niedriger Blutdruck	79 (71%)	15 (19%)
Hyperpigmentierung	66 (60%)	-
Salzhunger	50 (45%)	-
Muskel- und Gelenkschmerzen	49 (44%)	19 (24%)
Verlust von Achsel und Schambehaarung	41 (37%)	27 (35%)
Appetitlosigkeit	38 (34%)	8 (10%)
Erbrechen	25 (23%)	8 (10%)
Abnahme des sexuellen Interesses	23 (21%)	18 (23%)
Übelkeit	19 (17%)	2 (3%)
Kopfschmerzen	18 (16%)	34 (44%)
Hauttrockenheit	12 (11%)	18 (23%)
Durchfall	9 (8%)	4 (5%)
blasse Haut	-	16 (21%)
Einschränkung des Sehfeldes	-	12 (15%)



4.2.3. Subjektive Einschätzung der durch die Nebennierenerkrankung bedingten Einschränkung der Lebensqualität

Als Hauptgrund ihrer Gesundheitsproblematik sahen 85 Studienteilnehmer (64%) mit primärer NNR-Insuffizienz sowie 30 mit sekundärer NNR-Insuffizienz (38%) ihre NNR-Erkrankung an. Ihre Gesundheit schätzten 60% der Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz und 44% der sekundär NNR-insuffizienten Patienten als sehr gut bzw. ganz gut ein. Dennoch bewerteten 11% der Probanden mit primärer NNR-Insuffizienz und 17% mit sekundärer NNR-Insuffizienz ihre Gesundheit als schlecht. Das Patientenkollektiv mit primärer NNR-Insuffizienz schätzte mit 49% die körperliche Belastungsfähigkeit als sehr gut bzw. ganz gut ein. Im Gegenzug lag diese Quote bei sekundärer NNR-Insuffizienz bei 37%. Ferner gaben 54 Patienten (70%) mit sekundärer NNR-Insuffizienz und 60 Patienten (45%) mit primärer NNR-Insuffizienz an, durch ihre Erkrankung eine Einschränkung ihrer Freizeitaktivitäten zu verspüren.

Abbildung 2 Einschätzung der eigenen Gesundheit bei primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz
(Angaben in Prozent)

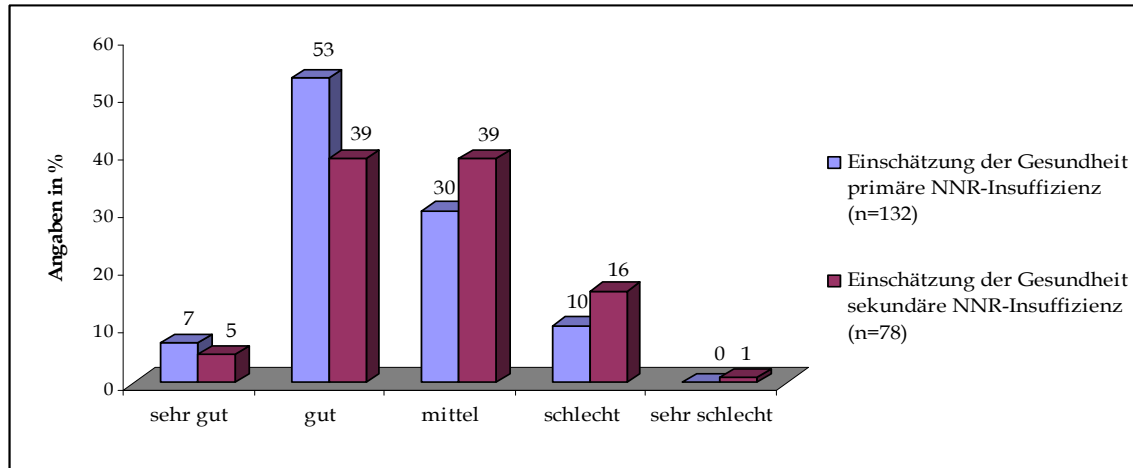
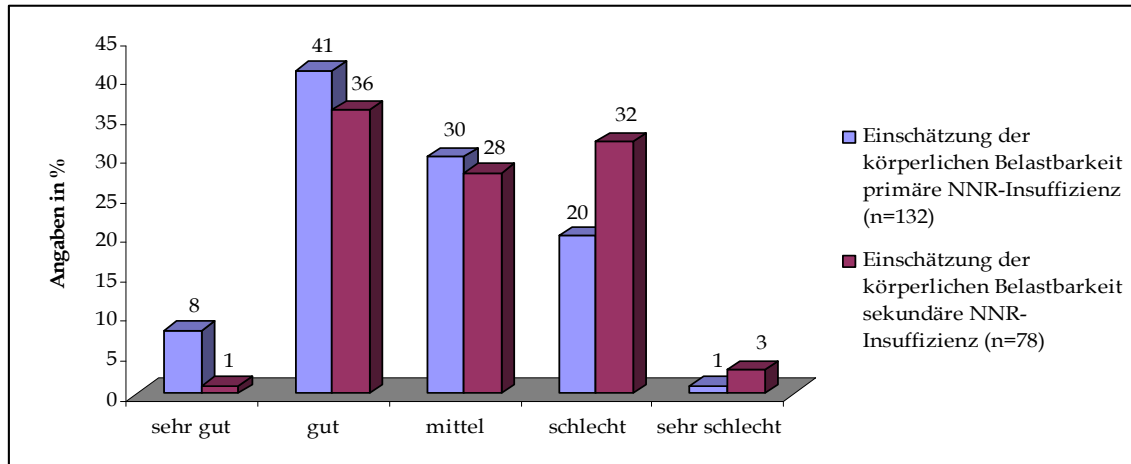


Abbildung 3 Einschätzung körperlichen Belastbarkeit bei primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz
(Angaben in Prozent)



4.2.4. Weitere Erkrankungen

Die zusätzlich vorhandenen endokrinologischen Erkrankungen sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8 Weitere endokrinologische Erkrankungen (Angaben in absoluter Häufigkeit)

	primäre NNR-Insuffizienz (n=132)			sekundäre NNR-Insuffizienz (n=78)		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
Hypothyreose	9	57	66	25	42	67
Hyperthyreose	1	5	6	1	-	1
Ovarialinsuffizienz	-	18	18	-	38	38
Insuffizienz der Hoden	4	-	4	25	-	25
Diabetes mellitus Typ I	-	9	9	1	-	1
Diabetes mellitus Typ II	1	4	5	1	3	4
Diabetes insipidus	-	1	1	10	21	31
Wachstumshormonmangel	-	-	-	13	27	40

4.2.5. Beschwerden unter Substitution

Bei den insgesamt 210 Patienten fanden sich unter Substitution folgende Beschwerden und Symptome.

Tabelle 9 Beschwerden unter Substitution (Angaben in Prozent)

	fast nie		gelegentlich		regelmäßig		ständig	
	Primär ³	Sekund. #	Primär ³	Sekund. #	Primär ³	Sekund. #	Primär ³	Sekund. #
Salzhunger	48	64	32	23	8	4	3	1
extremer Durst	40	33	39	35	8	15	6	9
Erbrechen oder Verlust d. Appetits	65	78	20	14	2	-	2	-
Muskelschwäche	41	40	36	38	12	14	3	4
Muskelkrämpfe	52	37	26	46	4	6	2	4
Obstipation	48	63	19	10	4	3	2	5
Diarrhöe	54	55	20	23	5	6	1	4
Hörverlust	78	65	6	31	2	8	2	4
Haarausfall	48	45	29	31	11	15	5	3

trockene Haut	16	8	23	28	29	27	26	27
trockene Augen	40	45	30	21	12	17	12	12
kalte Hände/Füße	30	27	32	33	20	19	11	15
Überempfindlichkeit gegenüber Wärme	47	27	23	23	13	18	11	8
Überempfindlichkeit gegenüber Kälte	42	45	33	23	11	14	6	13
Tendenz zur Gewichtsverlust	71	76	14	10	3	5	2	3
Tendenz zur Gewichtszunahme	36	24	27	21	20	27	12	22
Depression	46	46	39	28	5	15	2	6
Ängste	41	40	44	40	7	13	22	4
Schlaflosigkeit	33	35	39	45	13	13	8	6
Konzentrations-Minderung	21	17	51	46	17	28	8	6
Kopfschmerzen	33	29	40	49	12	13	6	5
Abnahme d. sexuellen Interesses	26	14	33	27	17	29	17	24
Schwierigkeiten morgens aufzustehen	33	29	27	36	14	15	18	15

³ Primär: Primäre NNR-Insuffizienz (n=132)

Sekundär: Sekundäre NNR-Insuffizienz (n=78)

Unter den regelmäßig bzw. fast ständig empfundenen Beschwerden fanden sich am häufigsten unspezifische Symptome wie trockene Haut (54%), Abnahme des sexuellen Interesses (42%), kalte Hände und Füße (30%) und Konzentrationsminderung (28%). 38% klagten über eine Tendenz zur Gewichtszunahme ferner gaben insgesamt 11% an, regelmäßig bzw. ständig unter Ängsten zu leiden.

4.3. Erfassung des subjektiven Gesundheitszustands bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz

Die Lebensqualität bei Patienten mit NNR-Insuffizienz zeigte sich signifikant beeinträchtigt. Im Vergleich mit der Normgruppe präsentierten sich die SF-36 Werte aller NNR-insuffizienter Patienten sowie in der Gruppe mit primärer bzw. sekundärer NNR-Insuffizienz in sieben von acht Dimensionen als signifikant erniedrigt ($p < 0,001$). Hierbei zeigte sich sowohl die physische als auch die psychische Gesundheitswahrnehmung betroffen (Tabelle 10). In der Dimension „körperlicher Schmerz“ wiesen Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz signifikant höhere ($< 0,001$) Skalenwerte auf, was auf eine geringere subjektive Schmerzwahrnehmung in dieser Patientensubgruppe hinweist. Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz wiesen in sämtlichen SF-36-Skalen niedrigere Werte als Probanden mit primärer NNR-Insuffizienz auf, welche sich in den Skalen „körperliche Funktionsfähigkeit“ ($p = 0,015$) und „körperlicher Schmerz“ ($p = 0,011$) signifikant unterschieden.

Um einen möglichen Einfluss eines Ausfalls weiterer hypophysärer Hormonachsen sowie weiterer begleitender endokriner oder nicht-endokriner Erkrankungen auf die Lebensqualität auszuschließen, wurden Patientengruppen mit einer isolierten Nebenniereninsuffizienz ohne weitere bisher diagnostizierte Erkrankungen zusammengefasst. Hierdurch erhielt man eine Subgruppe von Patienten mit isolierter, autoimmunbedingter NNR-Insuffizienz ohne zusätzliche Begleiterkrankungen (n=29). Ausgeschlossen wurden in der Subgruppe mit sekundärer NNR-Insuffizienz des Weiteren Personen mit Kraniopharyngeom, Cushingsyndrom, Akromegalie, Diabetes insipidus oder Bestrahlung der Hypothalamus-Hypophysenregion (n=27). Patienten mit dauerhafter Hormonsubstitution einer Hypothyreose (n=23), eines Hypogonadismus (n=23) sowie eines Wachstumshormonmangels (n=18) wurden in dieser Patientengruppe belassen.

Obgleich sich die subjektive Einschätzung der Lebensqualität des Patientenkollektivs ohne zusätzliche nicht endokrine Begleiterkrankungen in den meisten Parametern geringfügig verbesserte, zeigten selbst Patienten mit isolierter NNR-Insuffizienz in den Dimensionen „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „soziale Funktionsfähigkeit“ und „emotionale Rollenfunktion“ eine weiterhin signifikant beeinträchtigte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ähnlich führte der Ausschluss sekundär NNR-insuffizienter Patienten mit weiteren Erkrankungen zu keiner wesentlichen Verbesserung der subjektiven Lebensqualität. Sieben der acht SF-36 Dimensionen zeigten eine gegenüber der alters- und geschlechtskorrigierten Normgruppe weiterhin signifikante Reduktion des subjektiven Gesundheitsstatus ($p < 0,05$).

Unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und weiterer endokriner Erkrankungen (Hyperthyreose, Hypothyreose, Diabetes mellitus, Diabetes insipidus, Hypogonadismus, Hypoparathyreodismus, Wachstumshormonmangel) in einer linearen Regressionsanalyse zeigte sich die Nebenniereninsuffizienz als signifikant unabhängige Wirkungsvariable in allen SF-36 Skalen mit Ausnahme der Skala „psychisches Wohlbefinden“. Hierbei war die Nebenniereninsuffizienz der stärkste Vorhersagewert für Differenzen in den Skalenwerten „körperliche Schmerzen“ ($p < 0,001$), „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ ($p < 0,001$), Vitalität ($p = 0,006$), „soziale Funktionsfähigkeit“ ($p = 0,002$) und „emotionale Rollenfunktion“ ($p = 0,009$). Des Weiteren führte die Analyse das Vorliegen eines Hypogonadismus als zusätzlichen wichtigen Einflussfaktor an, welcher mit signifikant erniedrigten SF-36-Skalenwerten in den Dimensionen „psychisches Wohlbefinden“, „emotionale Rollenfunktion“, „soziale Funktionsfähigkeit“, „Vitalität“, „körperliche Funktionsfähigkeit“ und „körperliche Rollenfunktion“ assoziiert ist.

Tabelle 10a Subjektiver Gesundheitsstatus primär NNR-insuffizienter Patienten gemäß den SF-36
Subskalen (Angaben als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes, Median und 25/75
Perzentile)

	KÖFU	KÖRO	KÖSCHM	ALLGW	VITAL	SOFU	EMRO	PSYWO
Primäre Nebenniereninsuffizienz (alle)								
Normgruppe (665)	84,1±0,8	81,6±1,3	65,6±1,04	65,5±0,7	59,7±0,7	87,1±0,7	88,7±1,1	71±0,7
Median	90	100	62	67	60	100	100	76
25/75- Perzentile	80/100	75/100	42/84	52/77	50/75	75/100	100/100	60/84
Patienten (131)	79,7±1,1	66,2±3,6	78,5±2,5	56,2±1,9	51,4±1,7	77,6±2,1	75,3±3,3	67,3±1,6
Median	85	100	100	60	55	87,5	100	68
25/75-Perzentile	70/95	25/100	62/100	40/72	35/65	62,5/100	66,7/100	56/80
<i>p-Wert</i>	0,005	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,017
Primäre Nebenniereninsuffizienz (ohne begleitende nicht-endokrine Erkrankungen)								
Normgruppe (450)	85,3±0,9	81,7±2	66±1,3	66,5±0,8	59,8±0,8	87,2±0,8	89,3±1,2	71,5±0,7
Median	95	100	62	67	60	100	100	76
25/75- Perzentile	80/100	75/100	42/100	54/82	50/75	75/100	100/100	60/84
Patienten (90)	84,8±1,8	69,7±4,2	83,7±2,8	58±2,3	51,4±2	79,3±2,4	75,6±3,9	67,5±2

Median	90	100	100	62	55	88	100	70
25/75-Perzentile	75/95	44/100	74/100	42/72	35/65	63/100	58/100	55/84
<i>p-Wert</i>	<i>0,146</i>	<i>0,007</i>	<i><0,001</i>	<i><0,001</i>	<i><0,001</i>	<i>0,002</i>	<i><0,001</i>	<i>0,025</i>
Isolierte Nebenniereninsuffizienz (Patienten mit Begleiterkrankungen ausgeschlossen)¹								
Normgruppe (145)	86,8±1,5	84,7±2,4	66,3±2,2	68,1±1,5	61,6±1,5	88,1±1,4	89,9±2,0	70,5±1,3
Median	95	100	62	72	60	100	100	72
25/75- Perzentile	80/100	75/100	41.5/100	55/82	50/75	75/100	100/100	64/84
Patienten (29)	84,5±2,9	71,6±7,9	84,9±4,8	54,9±3,4	50,9±3,5	78,0±4,2	77,0±6,6	68±3,3
Median	90	100	100	57	45	87.5	100	72
25/75-Perzentile	75/95	25/100	68/100	38,5/71	35/65	62.5/100	50/100	56/84
<i>p-Wert</i>	<i>0,159</i>	<i>0,291</i>	<i><0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,005</i>	<i>0,012</i>	<i>0,032</i>	<i>0,484</i>

KÖFU, körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO, körperliche Rollenfunktion; KÖSCHM, körperliche Schmerzen; ALLGW, allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITAL, Vitalität; SOFU, soziale Funktionsfähigkeit; EMRO, emotionale Rollenfunktion; PSYWO, psychisches Wohlbefinden;

¹ Patienten ohne zusätzliche endokrine und/oder nicht endokrine Begleiterkrankungen

² Ausschluss von Patienten mit Kraniopharyngeom, Akromegalie, Diabetes mellitus, Cushingsyndrom sowie Bestrahlung in der Krankengeschichte

Tabelle 10b Subjektiver Gesundheitsstatus sekundär NNR-insuffizienter Patienten gemäß den SF-36 Subskalen (Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes, Median und 25/75 Perzentile)

	KÖFU	KÖRO	KÖSCHM	ALLGW	VITAL	SOFU	EMRO	PSYWO
Sekundäre Nebenniereninsuffizienz (alle)								
Normgruppe (390)	82,2 \pm 1,1	82,1 \pm 1,7	65,2 \pm 1,3	64,8 \pm 0,9	60,7 \pm 0,9	87,4 \pm 0,9	89,8 \pm 1,4	71,9 \pm 0,9
Median	90	100	62	67	60	100	100	76
25/75- Perzentile	75/100	75/100	41/84	52/77	50/75	75/100	100/100	62/84
Patienten (77)	74,0 \pm 2,4	59,1 \pm 4,8	69,3 \pm 3,3	48,9 \pm 2,7	48,4 \pm 2,4	70,9 \pm 3,3	69,3 \pm 4,9	64,7 \pm 2,3
Median	80	75	71	48,5	45	81,25	100	68
25/75-Perzentile	60/90	0/100	51/100	29,3/68,3	30/65	50/100	0/100	48/80
<i>p-Wert</i>	0,001	<0,001	0,173	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,002
Sekundäre Nebenniereninsuffizienz (Patienten mit Begleiterkrankungen ausgeschlossen)¹²								
Normgruppe (135)	85.3 \pm 1.7	82.6 \pm 2.8	67.6 \pm 2.15	66.9 \pm 1.4	60.8 \pm 1.4	88.2 \pm 1.6	90.1 \pm 2.3	72.4 \pm 1.3
Median	95	100	62	67	60	100	100	76
25/75- Perzentile	80/100	75/100	51/100	57/77	50/70	75/100	100/100	64/84
Patienten (27)	73.9 \pm 3.9	61.1 \pm 8.04	65.7 \pm 6.1	48.6 \pm 5.1	50.2 \pm 3.9	73.2 \pm 5.4	74.1 \pm 8.02	63.1 \pm 4.2

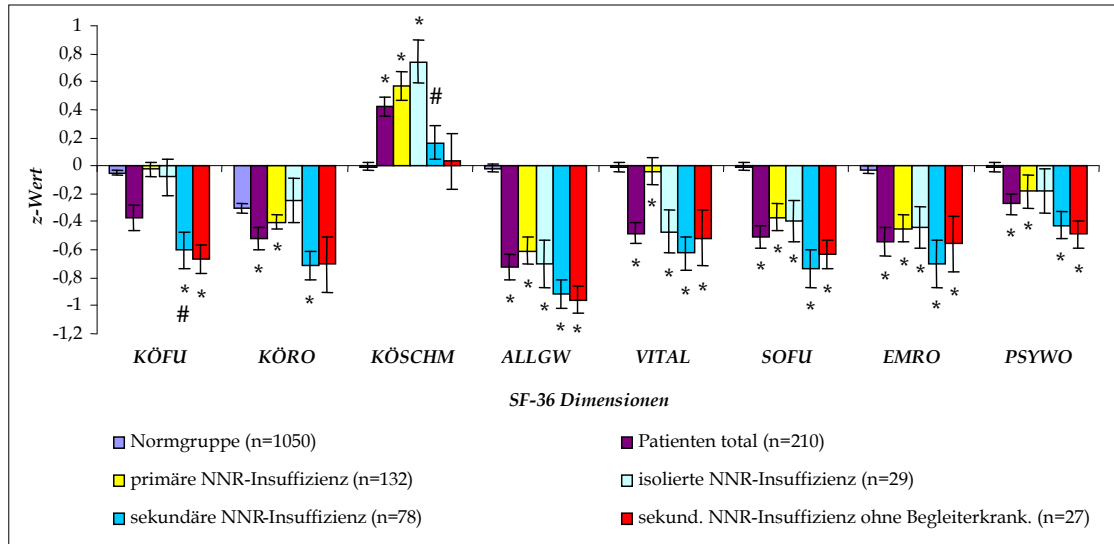
Median	80	75	52	47	50	87,5	100	64
25/75-Perzentile	65/90	0/100	41/100	25/72	35/70	50/100	66.67/100	48/80
<i>p-Wert</i>	0,007	0,003	0,726	<0,001	0,003	0,001	0,011	0,009

KÖFU, körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO, körperliche Rollenfunktion; KÖSCHM, körperliche Schmerzen; ALLGW, allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITAL, Vitalität; SOFU, soziale Funktionsfähigkeit; EMRO, emotionale Rollenfunktion; PSYWO, psychisches Wohlbefinden;

¹ Patienten ohne zusätzliche endokrine und/oder nicht endokrine Begleiterkrankungen

² Ausschluss von Patienten mit Kraniopharyngeom, Akromegalie, Diabetes mellitus, Cushingsyndrom sowie Bestrahlung in der Krankengeschichte

Abbildung 4 Subjektiver Gesundheitsstatus anhand der SF-36 Dimensionen NNR-insuffizienter Patienten und deren Subgruppen. Alters- und geschlechtskorrigierte z-Werte (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes) wurden zur Subgruppenanalyse errechnet.



* p < 0,017 im Vergleich zur Normgruppe; # p < 0,015 primäre vs. sekundäre NNR-Insuffizienz

Die geschlechtsspezifische Subgruppenanalyse zeigte beim Vergleich mit der jeweils entsprechenden Normgruppe bis auf die Dimensionen „Vitalität“, „soziale Funktionsfähigkeit“ und „psychisches Wohlbefinden“ bei männlichen NNR-insuffizienten Patienten, eine weiterhin signifikant erniedrigte subjektive Gesundheitswahrnehmung in sämtlichen verbliebenen Dimensionen.

In Subgruppenanalyse wiesen weibliche NNR-insuffiziente Patienten im Vergleich zu männlichen NNR-insuffizienten Patienten in sämtlichen acht Dimensionen des SF-36 niedrigere Skalenwerte auf, wie dies auch für die Normalpopulation beschrieben wurde ⁶⁰. Besonders betroffen waren hierbei die Skalengruppen „Vitalität“ und „psychisches Wohlbefinden“. Dennoch fand sich beim Vergleich der alters- und geschlechtskorrigierten z-Werte des SF-36 kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern mit NNR-Insuffizienz.

Tabelle 11 Subjektiver Gesundheitsstatus anhand der SF-36 Dimensionen bei Frauen und Männern mit NNR-Insuffizienz (Angabe in Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes, Median und 25/75 Perzentile)

	KÖFU	KÖRO	KÖSCHM	ALLGW	VITAL	SOFU	EMRO	PSYWO
Frauen								
Norm Frauen (785)	83,1 \pm 0,8	79,6 \pm 1,2	64,0 \pm 0,94	66,0 \pm 0,6	59,7 \pm 0,6	86,5 \pm 0,7	88,5 \pm 1,0	71 \pm 0,6
Median	90	75	84	52	45	75	100	64
25/75- Perzentile	75/100	25/100	51/100	37/72	35/65	50/100	33,3/100	48/80
Patientinnen (156)	77,0 \pm 1,6	60,8 \pm 3,3	73,3 \pm 2,4	52,9 \pm 1,8	47,9 \pm 1,6	73,2 \pm 2,2	70,8 \pm 3,2	63,8 \pm 1,5
Median	85	75	84	52	45	75	100	64
25/75-Perzentile	70/95	25/100	51/100	37/72	35/65	50/100	33,3/100	48/80
<i>p-Wert</i>	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Männer								
Norm Männer (265)	85,4 \pm 1,2	85,1 \pm 1,8	69,2 \pm 1,6	63,6 \pm 1,2	61,0 \pm 1,1	86,6 \pm 1,2	89,3 \pm 1,8	73,1 \pm 1,1
Median	95	100	72	67	65	100	100	76
25/75- Perzentile	80/100	75/100	51/100	52/77	50/75	75/100	100/100	64/88
Patienten (53)	78,7 \pm 3,1	71,7 \pm 5,6	79,7 \pm 3,6	54,9 \pm 3,3	56,6 \pm 2,7	80,4 \pm 3,1	79,9 \pm 5,3	73,3 \pm 2,3
Median	85	100	100	52	60	87,5	100	76

25/75-Perzentile	60/95	12,5/100	51/100	30/72	35/70	56,3/100	66,7/100	64/88
<i>p-Wert</i>	0,017	0,03	0,005	0,016	0,166	0,063	0,035	0,988

KÖFU, körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO, körperliche Rollenfunktion; KÖSCHM, körperliche Schmerzen; ALLGW, allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITAL, Vitalität; SOFU, soziale Funktionsfähigkeit; EMRO, emotionale Rollenfunktion; PSYWO, psychisches Wohlbefinden;

Im Vergleich der SF-36 Skalenwerte zwischen Patienten des Netzwerkes „Hypophysen- und Nebennierenrindenerkrankungen“ (n=119) und Patienten des Universitätsklinikums Würzburg (n=91) erreichten Patienten des Universitätsklinikums Würzburg zwar in insgesamt sechs Dimensionen des SF-36 bessere Ergebniswerte, die Auswertung der alters- und geschlechtskorrigierten z-Werte konnte indes keinen signifikanten Unterschied nachweisen. Dabei fand sich weder ein Altersunterschied (Wü. Pat 49,2 J vs. Netzwerk Pat. 47,7 J; $p=0,482$) noch Differenzen im Hinblick auf die Krankheitsdauer ($p=0,989$) und die Ätiologie der NNR-Erkrankung ($p=0,227$).

Tabelle 12 SF-36-Dimensionen der Patienten des Universitätsklinikums Würzburg und Patienten des Netzwerkes „Hypophysen- und Nebennierenrindeninsuffizienz e.V. (Angaben in Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes, Median und 25/75 Perzentile)

	KÖFU	KÖRO	KÖSCHM	ALLGW	VITAL	SOFU	EMRO	PSYWO
Total								
Würzburger NNR-Insuffiziente Patienten (91)	77,2±2,3	65,5±4,5	76,2±3,1	55,9±2,4	54,2±2,3	79,5±2,6	77,5±4,0	69,4±2,0
Median	80	100	100	52	60	87,5	100	72
25/75- Perzentile	65/95	0/100	51/100	38,5/72	35/70	62,5/100	66,7/100	56/84
Netzwerk NNR- Insuffiziente Pa- tienten (119)	77,9±1,9	62,2±3,7	74,2±2,7	51,7±2,1	47,4±1,7	71,9±2,5	69,8±3,8	64±1,7
Median	85	75	84	52	45	75	100	64
25/75-Perzentile	70/95	25/100	51/100	35/72	35/60	50/100	33,3/100	52/80
<i>p-Wert (des z-Wert)</i>	0,760	0880	0,777	0,370	0,06	0,09	0,89	0,066

KÖFU, körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO, körperliche Rollenfunktion; KÖSCHM, körperliche Schmerzen; ALLGW, allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITAL, Vitalität; SOFU, soziale Funktionsfähigkeit; EMRO, emotionale Rollenfunktion; PSYWO, psychisches Wohlbefinden;

Die Skalenwerte der Kurzform des Giessener Beschwerdebogens waren bei Patienten mit NNR-Insuffizienz im Vergleich zur Normpopulation signifikant erhöht ($p < 0,001$), was eine deutliche Einschränkung des subjektiv wahrgenommenen Gesundheitszustands und der Lebenszufriedenheit bezüglich der eigenen Gesundheit darstellt. Insbesondere die Neigung zur Erschöpfung zeigte sich hierbei bei NNR-insuffizienten Patienten beeinträchtigt. Wiederum erreichten Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz geringere Skalenwerte im Vergleich zu sekundär NNR-insuffizienten Patienten, was auf einen geringeren subjektiv empfundenen Gesundheitszustand der Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz hindeutet. Dennoch erwies sich dieser Unterschied ausschließlich in der Dimension „Magenbeschwerden“ (primäre vs. sekundäre NNR-Insuffizienz $p = 0,049$) als statistisch signifikant. Die Durchführung einer linearen Regressionsanalyse führte die Nebenniereninsuffizienz als unabhängigen Vorhersagewert für alle Skalen des GBB-24 an (Erschöpfung $p < 0,001$, Magenbeschwerden $p = 0,017$, Gliederschmerzen $p = 0,001$, Herzbeschwerden $p < 0,001$, Beschwerdedruck $p < 0,001$).

Die Subgruppenanalyse der Patienten ohne begleitende endokrine oder nicht endokrine Erkrankungen führte nur zu einer unwesentlichen Verbesserung des subjektiven Gesundheitszustandes. In der Subgruppe mit isolierter NNR-Insuffizienz konnte in der Skala „Erschöpfung“ sowie im Gesamtwert „Beschwerdedruck“ so gut wie keine Änderungen festgestellt werden. Der Vergleich mit der Normgruppe bewies eine weiterhin starke Beeinträchtigung der Lebensqualität ($p < 0,05$ in den Skalen „Erschöpfung“, „Gliederschmerzen“, „Herzbeschwerden“ und „Beschwerdedruck“).

Tabelle 13 Subjektiver Gesundheitsstatus gemäß des GBB-24 bei NNR-insuffizienten Patienten und deren Subgruppen (Angabe in Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes, Median und 25/75 Perzentile)

	ERSCH	MAGENB	GLIEDERSCH	HERZB	BESCHW
Alle					
Normgruppe (622)	4,2±0,2	2,3±0,13	6,1±0,2	2,4±0,1	14,9±0,5
Median	3	1	5	1	11
25/75-Perzentile	0,25/6,75	0/3	2/9	0/3,75	5/22
Patienten	9,8±0,4	3,7±0,25	8,2±0,4	4,3±0,3	25,7±1,03
Median (208)	9,5	3	8	3	24
25/75-Perzentile	6/14	1/6	3,75/12	1/7	14/35
<i>p-Wert</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Primäre Nebenniereninsuffizienz (alle)					
Normgruppe (393)	4,3±0,2	2,2±0,16	6,1±0,23	2,3±0,16	14,9±0,7
Median	3	1	5	1	11
25/75-Perzentile	1/7	0/3	2/9	0/3	5/21
Patienten (131)	9,44±0,5	3,4±0,3	7,7±0,5	4,2±0,36	24,4±1,3
Median	9	2,5	7	3	21
25/75-Perzentile	6/13,75	1/5	3/11	1/6,75	14/34,75
<i>p-Wert</i>	<0,001	<0,001	0,011	<0,001	<0,001

Primäre Nebenniereninsuffizienz (ohne begleitende nicht-endokrine Erkrankungen)					
Normgruppe (273)	4,1±0,3	3±0,3	5,7±0,3	2,1±0,18	14,2±0,8
Median	3	1	5	1	11
25/75-Perzentile	1/6	0/3	2/9	0/3	5/20
Patienten (91)	9,3±0,5	2,3±0,2	7±0,6	3,7±0,37	22,6±1,5
Median	9	2	6	3	20
25/75-Perzentile	6/12	0/5	2/11	0/6	13/32
<i>p-Wert</i>	<0,001	0,010	0,107	<0,001	<0,001

Isolierte Nebenniereninsuffizienz (Patienten mit Begleiterkrankungen ausgeschlossen)¹					
Normgruppe (87)	4,1±0,47	2,3±0,36	5,1±0,48	1,8±0,32	13,3±1,38
Median	3	1	4	0	9
25/75-Perzentile	0/6	0/3	2/8	0/2	4/18
Patienten (29)	9,4±0,98	2,7±0,48	7,1±0,92	3,8±0,63	22,9±2,49
Median	10	2	6	3	24
25/75-Perzentile	6.5/13.5	0/5	3/11	0.5/6	12/34.5
<i>p-Wert</i>	<0,001	0.175	0.043	0.001	0.001

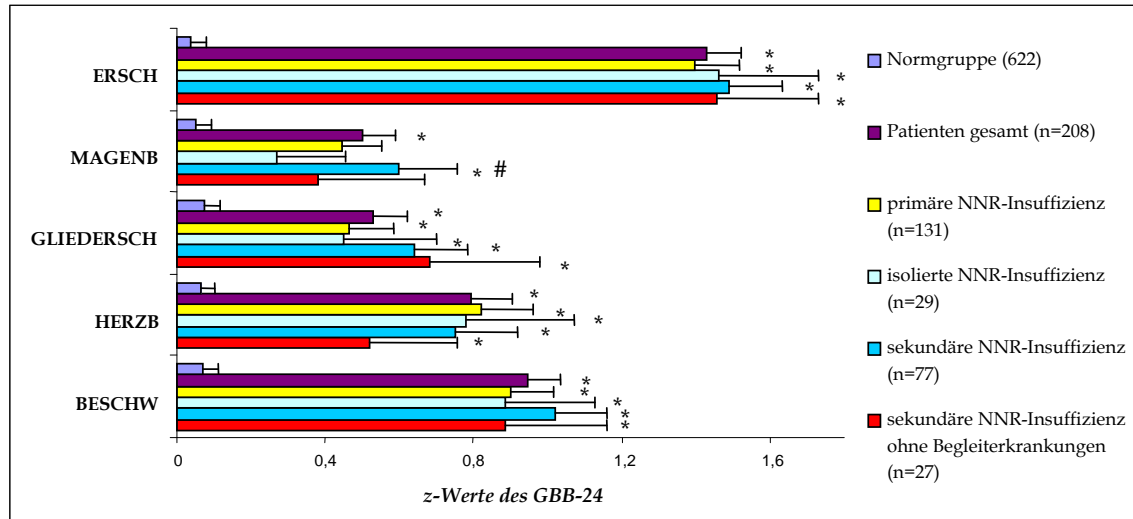
Sekundäre Nebenniereninsuffizienz (alle)					
Normgruppe (239)	4,67±0,9	2,97±0,25	6,75±0,9	2,8±0,2	17,2±0,9
Median	4	2	6	2	14
25/75-Perzentile	1/7	0/4	3/10	0/4	6/26
Patienten (77)	10,33±0,6	4,2±0,5	9,1±0,6	4,4±0,46	27,8±1,7
Median	10	3	9	4	27
25/75-Perzentile	6/14	1/7	5,5/12,5	1/8	17/35
p-Wert	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	<0,001
Sekundäre Nebenniereninsuffizienz (Patienten mit Begleiterkrankungen ausgeschlossen)¹²					
Normgruppe (82)	4,52±0,47	2,24±0,29	6,3±0,54	2,4±0,32	15,4±1,35
Median	4	1	5,5	1	14,5
25/75-Perzentile	1/7	0/4	2/11	0/4	4/24,25
Patienten (27)	9,9±0,9	3,4±0,83	9,3±1,16	3,55±0,58	25,7±3,05
Median	10	2	9	3	27
25/75-Perzentile	5/14	0/6	3/13	1/6	13/35
p-Wert	<0,001	0.303	0.021	0.049	0.002

ERSCH, Erschöpfung; MAGENB, Magenbeschwerden; GLIEDERSCH, Gliederschmerzen, HERZB, Herzbeschwerden; BESCHW, Beschwerdedruck;

¹ Patienten ohne zusätzliche endokrine und/oder nicht endokrine Begleiterkrankungen

² Ausschluss von Patienten mit Kraniopharyngeom, Akromegalie, Diabetes mellitus, Cushingsyndrom sowie Bestrahlung in der Krankengeschichte

Abbildung 5. Subjektiver Gesundheitsstatus anhand des GBB-24 NNR-insuffizienter Patienten und deren Subgruppen. Alters- und geschlechtskorrigierte z-Werte (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes) wurden zur Subgruppenanalyse errechnet



* $p < 0,05$ im Vergleich zur Normgruppe; # $p = 0,049$ primäre vs. sekundäre NNR-Insuffizienz

In der geschlechtsspezifischen Subgruppenanalyse wiesen weibliche Patientinnen in allen vier Dimensionen des GBB-24, wie auch in der Summenskala Beschwerdedruck, sowie männliche Patienten mit NNR-Insuffizienz bis auf die Dimensionen „Magenbeschwerden“ und „Gliederschmerzen“ eine im Vergleich mit der Normgruppe signifikant erniedrigte subjektive Gesundheitswahrnehmung auf. Weibliche Probandinnen erreichen hierbei, wie es auch für die Normalpopulation beschrieben wurde, in der Gegenüberstellung zu männlichen Probanden in sämtlichen Dimensionen des GBB-24 höhere Skalenwerte. Diese erwiesen sich allerdings nur bei sekundärer NNR-Insuffizienz in der Skala „Magenbeschwerden“ ($p=0,023$) und „Beschwerdedruck“ ($p=0,033$) als statistisch signifikant.

Tabelle 14 Subjektiver Gesundheitsstatus gemäß des GBB-24 bei Frauen und Männern mit NNR-Insuffizienz
(Angabe in Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes, Median und 25/75 Perzentile)

	ERSCH	MAGENB	GLIEDERSCH	HERZB	BESCHW
Frauen					
Normgruppe (n=466)	4,2±0,2	2,2±0,14	6,3±0,2	2,3±0,14	15±0,6
Median	3	1	5,5	1	12
25/75- Perzentile	1/6,25	0/3	2/9	0/3	5/22
weibliche Patientinnen (n=156)	10,3±0,4	4,0±0,3	8,8±0,5	4,6±0,3	27,4±1,2
Median	10	3	9	4	26
25/75-Perzentile	6,5/14	1/6	4,5/12	1/8	15,5/37,5
p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Männer					
Normgruppe (n=156)	4,1±0,3	2,6±0,3	5,5±0,34	2,7±0,3	14,9±1,1
Median	3	2	5	1	11
25/75- Perzentile	0/7	0/4	2/9	0/4	4/23
Männliche Patienten (n=52)	8,4±0,7	2,6±0,4	6,5±0,7	3,4±0,6	20,8±1,9
Median	9	2	6	2	21
25/75-Perzentile	4,25/14	0/4	3/11,75	0/4	11,25/32,75
p-Wert	<0,001	0,515	0,294	0,193	0,003

ERSCH, Erschöpfung; MAGENB, Magenbeschwerden; GLIEDERSCH, Gliederschmerzen; HERZB, Herzbeschwerden; BESCHW, Beschwerdedruck;

Wiederum fanden sich bei Patienten des „Netzwerk für Hypophysen- und Nebennierenrindenerkrankungen e.V.“ in der direkten Gegenüberstellung mit den Patienten des Universitätsklinikums Würzburg in sämtlichen fünf Dimensionen des GBB-24 höhere Skalenwerte, welche sich in der alters- und geschlechtskorrigierten z-Wert-Analyse in den Dimensionen „Erschöpfung“ ($p=0,003$) und „Beschwerdedruck“ ($p=0,016$) als signifikant erwiesen.

Die Werte für „Angst“ und „Depression“, welche durch das „Hospital Anxiety and Depression Scale“ ermittelt wurden, lagen beide bei der Patientengruppe höher als in der entsprechenden Normgruppe, wobei sich die Dimension Angst am stärksten betroffen zeigte.

Eine signifikant erhöhte Neigung zu Depression ließ sich nur in der Patientengruppe mit sekundärer NNR-Insuffizienz nachweisen. Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz konnten im Vergleich mit der alters- und geschlechtskorrigierten Normgruppe ausschließlich in der Dimension „Angst“ eine signifikante Einschränkung aufweisen, wobei sich dies bei weiblichen ($p>0,001$) wie auch bei männlichen ($p=0,02$) primär NNR-insuffizienten Patienten identisch verhielt. Obwohl die Skalenwerte in beiden Patientengruppen ohne weitere endokrine und nicht-endokrine Begleiterkrankungen leicht regredient verliefen, zeigten sich „Angst“ und bei sekundärer NNR-Insuffizienz auch „Depression“ weiterhin signifikant beeinträchtigt.

Die Skalenwerte der Dimensionen „Angst“ und „Depression“ erreichten im direkten Vergleich zwischen primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz bei sekundärer NNR-Insuffizienz höhere Ergebniswerte. Die Auswertung der alters- und geschlechtskorrigierten z-

Werte konnte jedoch ausschließlich in der Dimension „Depression“ einen signifikanten Unterschied ($p=0,003$) nachweisen.

Die geschlechtsabhängige Subgruppenanalyse erbrachte höhere Skalenwerte für Frauen, sowohl in dem primären als auch in dem sekundären Patientenkollektiv. Hierbei zeigte sich insbesondere eine verstärkte Ängstlichkeit bei weiblichen Patientinnen, wie es für die Normpopulation in der Literatur beschrieben wurde. Allerdings fand sich beim Vergleich der alters- und geschlechtskorrigierten z-Werte bei primärer bzw. sekundärer NNR-Insuffizienz keine signifikante Differenz zwischen beiden Geschlechtern.

Tabelle 15 Subjektiver Gesundheitsstatus NNR-insuffizienter Patienten anhand der HADS-Dimensionen „Angst“ und „Depression“ (Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes, Median und 25/75 Perzentile)

	HADS-Angst	HADS-Depression
Alle		
Normgruppe (n=626)	4,4 \pm 0,1	4,2 \pm 0,1
Median	4	3
25/75-Perzentile	2/6	1/6
Patienten gesamt (n=208)	6,5 \pm 0,28	5,1 \pm 0,3
Median	6	5
25/75-Perzentile	3,25/9	2/7,5
p-Wert	<0,001	0,003
Primäre Nebenniereninsuffizienz (alle)		
Normgruppe (n=385)	4,3 \pm 0,2	3,9 \pm 0,2
Median	4	3
25/75-Perzentile	2/6	1/6
Patienten primär (n=129)	6,4 \pm 0,3	4,2 \pm 0,3
Median	6	3

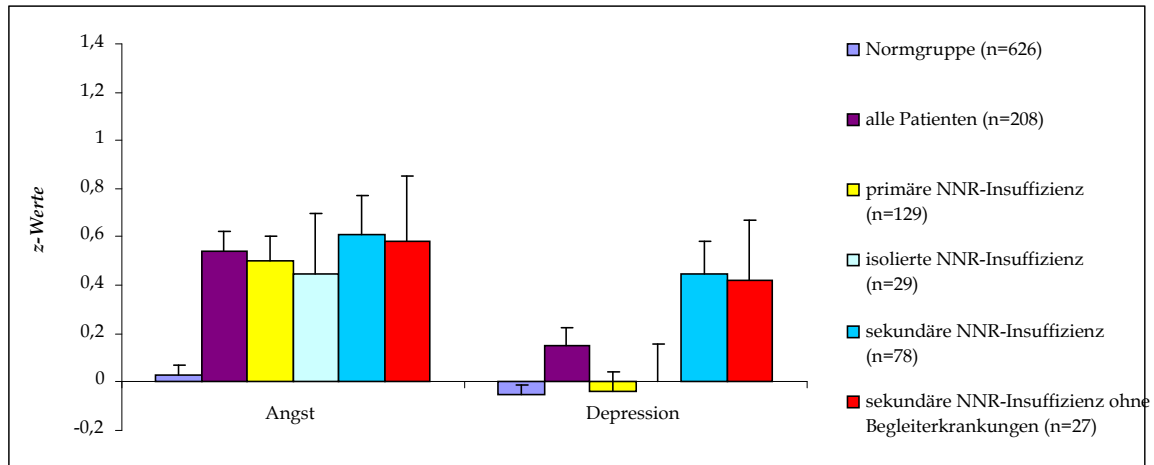
25/75-Perzentile	3,5/9	1,5/6
<i>p-Wert</i>	<0,001	0,487
Isolierte Nebenniereninsuffizienz (Patienten mit Begleiterkrankungen ausgeschlossen)¹		
Normgruppe (n=87)	4,0±0,3	3,3±0,3
Median	4	3
25/75-Perzentile	2/6	1/5
Patienten isol. NNR-Insuff. (n=29)	6,0±0,8	3,9±0,7
Median	5	2,5
25/75-Perzentile	2,25/9	1/6,75
<i>p-Wert</i>	0,032	0,560
Sekundäre Nebenniereninsuffizienz (alle)		
Normgruppe (n=231)	4,3±0,2	4,3±0,2
Median	4	3
25/75-Perzentile	2/6	1/7
Patienten sekundär (n=78)	6,7±0,5	6,4±0,5
Median	6	6
25/75-Perzentile	3,13/10	3/11
<i>p-Wert</i>	<0,001	<0,001
Sekundäre Nebenniereninsuffizienz (Patienten mit Begleiterkrankungen ausgeschlossen)¹²		
Normgruppe (n=81)	4,4±0,3	4,4±0,4
Median	3	4

25/75-Perzentile	2/6	1/7
Patienten (n=27)	6,7±0,9	6,3±0,1
Median	6	6
25/75-Perzentile	3/10	2/8
<i>p-Wert</i>	0,02	0,033
<hr/>		
Primäre vs. Sekundäre NNR-Insuffizienz		
Primäre NNR-Insuffizienz (n=129)	6,4±0,3	4,2±0,3
Sekundäre NNR-Insuffizienz (n=78)	6,7±0,5	6,4±0,5
<i>p-Wert</i> #	0,805	0,003
<hr/>		

¹ Patienten ohne zusätzliche endokrine und/oder nicht endokrine Begleiterkrankungen

² Ausschluss von Patienten mit Kraniopharyngeom, Akromegalie, Diabetes mellitus, Cushingsyndrom sowie Bestrahlung in der Krankengeschichte

Abbildung 6 Angst und Depression bei NNR-Insuffizienz und deren Untergruppen gemäß des HADS. Alters- und geschlechtskorrigierte z-Werte (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes) wurden zur Subgruppenanalyse errechnet.



* $p \leq 0,03$ im Vergleich zur Normgruppe; # $p = 0,003$ sekundäre vs. primäre NNR-Insuffizienz

Ebenfalls fanden sich wiederum höhere Ergebniswerte in beiden Skalen des HADS-D bei Patienten des „Netzwerkes Hypophysen- und Nebennierenrindenerkrankungen e.V.“, wobei sich dies bei beiden Geschlechtern widerspiegelte. Beim Vergleich der alters- und geschlechtskorrigierten z-Werte fand sich hierbei jedoch keine Signifikanz.

Tabelle 16 Angst und Depression bei Patienten des Universitätsklinikums Würzburg und Patienten des Netzwerkes „Hypophysen- und Nebennierenrindeninsuffizienz e.V. anhand des HADS (Angaben in Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes, Median und 25/75 Perzentile)

	HADS-Angst	HADS-Depression
Würzburger Patienten (n=89)	5,9 \pm 0,4	4,7 \pm 0,4
Median	5	4,5
25/75-Perzentile	3/8	1/7
"Netzwerk"- Patienten (n=119)	7,0 \pm 0,4	5,3 \pm 0,4
Median	6	5
25/75-Perzentile	4/10	2/8
<i>p-Wert</i> [#]	0,057	0,217

[#] Der alters- und geschlechtskorrigierten z -Werte

Die Auswertung der Korrelationsanalyse ergab signifikante Effekte von Alter und der Höhe der Glukokortikoidsstitution auf die subjektive Gesundheitswahrnehmung. Unterdessen ließ die Krankheitsdauer keine Beeinflussung erkennen. Das Alter korrelierte signifikant mit den z-Werten der Dimensionen „Erschöpfung“ (*Pearson correlati-*

on coefficient $r = -0,183$, $p=0,008$), „Magenbeschwerden“ ($r = -0,220$, $p=0,001$), „Beschwerdedruck“ ($r = -0,239$, $p=0,001$), „HADS-Angst“ ($r=-0,183$, $p=0,008$) und „körperliche Schmerzen“ ($r=-0,139$, $p=0,45$) und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ ($r=0,243$, $p<0,001$). Dies deutet darauf hin, dass die Unterschiede der Skalenwerte zwischen der entsprechenden alters- und geschlechtskorrigierten Normgruppe und dem Patientenkollektiv in jungen Jahren am höchsten sind und mit zunehmendem Alter eine Abschwächung der Beschwerden sichtbar wird. Darüber hinaus zeigte sich die Höhe der Substitutionsdosis signifikant korreliert mit den z-Werten der Dimensionen des GBB-24: „Gliederschmerzen“ ($r=0,140$, $p=0,045$), „Herzbeschwerden“ ($r=0,236$, $p=0,001$), „Beschwerdedruck“ ($r=0,153$, $p=0,028$) sowie den SF-36 Dimensionen „körperliche Funktionsfähigkeit“ ($r=-0,151$, $p=0,03$) und „körperliche Rollenfunktion“ ($r = -0,165$, $p=0,018$) dem zu Folge eine höhere Substitutionsdosis mit einer größeren Beeinträchtigung des subjektiven Gesundheitszustandes assoziiert ist.

Bei 40 der 78 Probanden mit sekundärer NNR-Insuffizienz bestand gemäß beigefügtem Arztbrief ein Wachstumshormonmangel (*Growth Hormone deficiency*). 25 dieser Patienten erhielten eine Wachstumshormonsubstitution. Die Gegenüberstellung zu GH (*Growth Hormone*) defizienten Patienten ohne GH-Substitution zeigte in sämtlichen Skalen der drei psychologischen Fragebögen mit Ausnahme der Subskalen „Depression“ des HADS, „Herzbeschwerden“ des GBB-24 sowie „körperliche Rollenfunktion“, „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „soziale Funktionsfähigkeit“ und „emotionale Rollen-

funktion“ des SF-36 eine signifikant stärker Beeinträchtigung des Wohlbefindens ($p < 0,05$) GH substituierter Patienten.

Die Gruppe mit GH-Substitution ($n=25$) wies eine gegenüber der verbleibenden Anzahl an Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz ($n=53$) eine signifikante Minderung der Lebensqualität bezüglich „Angst“ ($p=0,045$), „Erschöpfung“ ($p=0,038$), „körperlicher Schmerz“ ($p=0,026$), „Vitalität“ ($p=0,044$) und „psychisches Wohlbefinden“ ($p=0,023$) auf. Die verbleibenden Skalen ließen jedoch keine Differenzen zwischen den beiden Patientengruppen erkennen.

4.4. Beeinflussung des subjektiven Gesundheitszustandes bei NNR-Insuffizienz durch Dehydroepiandrosteron (DHEA)-Substitution

56 NNR-insuffiziente Patienten gaben an, zusätzlich zur Glukokortikoideinnahme eine DHEA-Substitution durchzuführen (siehe Tabelle 17). Das Patientenkollektiv mit DHEA-Substitution unterscheidet sich hierbei bezüglich der Häufigkeit begleitender endokriner oder nicht endokriner Erkrankungen sowie der Ursache der NNR-Insuffizienz nicht von dem Kollektiv ohne DHEA-Substitution. Zwar fand sich in dem Patientenkollektiv mit DHEA-Substitution im Kontrast zu der Gruppe ohne DHEA-Einnahme ein höherer Anteil von Frauen, allerdings erreichte dies keine statistische Signifikanz.

Tabelle 17 Charakterisierung der Patienten mit DHEA-Substitution

I. Primäre NNR-Insuffizienz		Männer (n=2)	Frauen (n=36)
Alter (Jahre)	<i>Mittelwert ± SD</i>	47,3 ± 8,9	50,9 ± 12,0
	<i>Median (Min-Max)</i>	47,5 (37-53)	51,5 (24-73)
Krankheitsdauer (Jahre)	<i>Mittelwert ± SD</i>	9,7 ± 7,4	12,4 ± 10,7
	<i>Median (Min-Max)</i>	7 (5-30)	9 (1-41)
Ursachen der adrenalen Insuffizienz (n)			
isolierte AI (n)		2	11
APS 2 (n)		-	20
beidseitiges Adrenalektomie (n)		-	4
Tuberkulose (n)		-	1
Hormonersatztherapie			
Hydrokortison (mg/d)	<i>Mittelwert ± SD</i>	30 ± 0 (n=1)	23,2 ± 6,4 (n=34)
	<i>Median (Min-Max)</i>	30 (30-30)	22,5 (10-45)
Kortisonacetat (mg/d)	<i>Mittelwert ± SD</i>	37,5 ± 0 (n=1)	68,75 ± 44,2 (n=2)
	<i>Median (Min-Max)</i>	37,5 (37,5-37,5)	68,75 (37,5-100)
Fludrokortison (mg/d)	<i>Mittelwert ± SD</i>	0,1 ± 0	0,01 ± 0,06
DHEA (mg/d)	<i>Mittelwert ± SD</i>	25 mg (n=2)	23,8 ± 8,3 (n=36)
	<i>Median (Min-Max)</i>	25 (25-25)	25 (10-50)

weitere Hormonersatztherapie

L-Thyroxin (n)	-	21
orale Kontrazeptiva (n)	-	7
Östrogensatztherapie (n)	-	7

II. Sekundäre NNR-Insuffizienz**Männer (n=1)****Frauen (n=17)**

Alter (Jahre)	<i>Mittelwert ± SD</i>	65,0 ± 0	44,6 ± 6,7
	<i>Median (Min-Max)</i>	65 (65-65)	45 (31-54)
Krankheitsdauer (Jahre)	<i>Mittelwert ± SD</i>	16 ± 0	8,3 ± 6,6
	<i>Median (Min-Max)</i>	16 (16-16)	6 (2-26)

Ursachen der adrenalen Insuffizienz (n)

Hypophysentumor* (n)	1	9
andere Tumore# (n)	-	5
lymphozytäre Hypophysitis (n)	-	1
Sheehan-Syndrom (n)	-	2

Hormonersatztherapie

Hydrokortison (mg/d)	<i>Mittelwert ± SD</i>	25 ± 0 (n=1)	22,7 ± 6,6 (n=17)
	<i>Median (Min-Max)</i>	25 (25-25)	25 (5-35)
DHEA (mg/d) / (n)		25 (n=1)	27,2 ± 8,7 (n=17) 25 (20/50)

weitere Hormonersatztherapie

L-Thyroxin (n)	1	15
orale Kontrazeptiva (n)	-	2
Östrogensatztherapie (n)	-	13
Testosteron (n)	1	-
Wachstumshormon	1	7
Desmopressin	-	8

* Hypophysentumor: Cushing-Syndrom (n=2), Akromegalie (n=3), endokrin inaktives Hypophysenadenom (n=5)

andere Tumore: Dermoidzyste (n=1), Kraniopharyngeom (n=3), Meningeom (n=1)

Der Vergleich der Ergebniswerte aller drei psychologischen Fragebögen mit der entsprechenden alters- und geschlechtskorrigierten Normgruppe verdeutlichte eine weiterhin, trotz DHEA-Substitution, signifikant eingeschränkte Lebensqualität NNR-insuffizienter Patienten in sieben der acht SF-36 Subskalen ($p < 0,001$) sowie in sämtlichen fünf Skalen des GBB-24 ($p < 0,001$) und beiden Skalen des HADS-D („Angst“ $p < 0,001$; „Depression“ $p = 0,024$). So ergab der Gesamtwert „Beschwerdedruck“ des GBB-24 DHEA substituiertes Patienten einen Wert von $31,5 \pm 2,1$ vs. $12,8 \pm 1,0$ der alters- und geschlechtskorrigierten Normgruppe ($p < 0,001$).

Eine Gegenüberstellung der z-Werte derer, welche eine DHEA-Substitution durchführen mit Patienten welche kein DHEA einnahmen, konnte keinen besseren subjektiven Gesundheitsstatus bei Patienten mit DHEA-Substitution feststellen. Vielmehr wies die Patientengruppe mit DHEA-Substitution in den Dimensionen „Vitalität“ ($p = 0,044$), „soziale Funktionsfähigkeit“ ($p = 0,033$) und „psychisches Wohlbefinden“ ($p = 0,012$) des SF-36, sowie in den Skalen „Erschöpfung“ ($p = 0,009$), „Herzbeschwerden“ ($p = 0,016$) und dem Gesamtwert „Beschwerdedruck“ ($p = 0,009$) des GBB-24 eine signifikant Beeinträchtigung der subjektiven Lebensqualität im Vergleich zu der Gruppe ohne zusätzlich DHEA-Einnahme auf. Obwohl DHEA in der Literatur ein antidepressiver Effekt zugesprochen wird, wiesen Patienten mit DHEA-Substitution in den Dimensionen „Angst“ und „Depression“ des HADS-D höhere Skalenwerte als Patienten ohne zusätzliche DHEA-Substitution auf, was auf ein vermehrtes Auftreten von Angst und Depression in dieser Patientengruppe hinweist. Der Vergleich der alters- und geschlechtskorrigierten z-Werte erbrachte jedoch ausschließlich in der Skala „Depression“ ($p = 0,008$) des

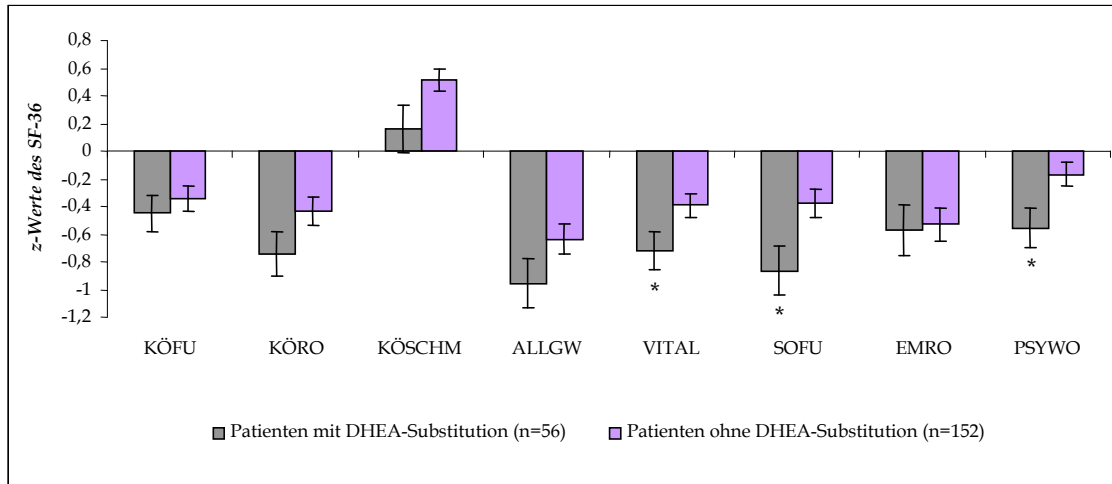
HADS-D eine signifikanten Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes gegenüber Patienten ohne DHEA- Substitution.

Tabelle 18 SF-36: Gegenüberstellung von Patienten mit DHEA-Substitution zu der alters- und geschlechtskorrigierten Normgruppe sowie zu der Patientengruppe ohne DHEA-Therapie (Angaben in Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes, Median und 25/75 Perzentile)

	KÖFU	KÖRO	KÖSCHM	ALLGW	VITAL	SOFU	EMRO	PSYWO
DHEA-Substitution								
Norm (n=285)	85,2 \pm 1,2	83,6 \pm 1,8	66,6 \pm 1,5	67,9 \pm 1,0	61,2 \pm 1,0	87,7 \pm 1,1	90,5 \pm 1,5	73,4 \pm 0,9
Median	90	100	62	67	65	100	100	76
25/75-Perzentile	75/100	75/100	42/84	55/77	50/75	75/100	100/100	60/84
DHEA- Pat. (n=56)	74,2 \pm 3	53,7 \pm 5,5	66,7 \pm 4,4	50,9 \pm 3,1	43,6 \pm 2,6	66,3 \pm 3,8	72 \pm 5,2	61 \pm 2,5
Median	82,5	50	73	46	45	68,75	100	60
25/75-Perzentile	60/95	25/100	41/100	30/71,5	30/58,8	50/87,5	33,3/100	48/75
<i>p-Wert</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
DHEA vs. keine DHEA-Substitution								
DHEA Pat. (n=56)	74,2 \pm 3	53,7 \pm 5,5	66,7 \pm 4,4	48,5 \pm 3,1	44,5 \pm 2,5	66,1 \pm 3,7	69,6 \pm 5,3	59,9 \pm 2,5
Patienten ohne DHEA (n=152)	78,8 \pm 1,7	67,2 \pm 3,3	78,1 \pm 2,2	55,4 \pm 1,8	52,4 \pm 1,6	78,5 \pm 2,0	74,3 \pm 3,2	68,7 \pm 1,5
Median	85	100	100	52	55	87,5	100	72
25/75-Perzentile	70/95	25/100	51,75/100	37/72	35/70	62,5/100	33,3/100	52/80
<i>p-Wert*</i>	0,235	0,123	0,299	0,073	0,044	0,033	0,353	0,012

* Der alters- und geschlechtskorrigierten z -Werte

Abbildung 7 Subjektiver Gesundheitsstatus anhand der SF-36 Dimensionen bei NNR-insuffizienten Patienten mit und ohne DHEA-Substitution. Alters- und geschlechtskorrigierte z-Werte (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes) wurden zur Subgruppenanalyse errechnet



*p < 0,05 Patienten mit DHEA-Substitution vs. Patienten ohne DHEA-Substitution

4.5. Berufstätigkeit und Einfluss der Nebennierenrindenerkrankung auf die Erwerbsfähigkeit NNR-insuffizienter Personen

40% unseres Patientenkollektivs berichteten über berufliche Veränderungen aufgrund ihrer NNR-Erkrankung (siehe Tabelle 19). 18,3% der Patienten erklärten nicht mehr arbeiten zu können und eine Erwerbsunfähigkeitsrente zu beziehen. Im Vergleich dazu beziehen lediglich 4,1 % der deutschen Bevölkerung eine Rente wegen verminderter Erwerbsfähigkeit^{61, 62}. In dem Kollektiv mit sekundärer NNR-Insuffizienz lag der Anteil erwerbsunfähiger Personen am höchsten (26%, bei primärer NNR-Insuffizienz 14%, $p=0,04$) aber selbst in dem Patientenkollektiv mit autoimmunbedingter NNR-Insuffizienz ohne weitere Erkrankungen lag die Häufigkeit der Erwerbunfähigkeit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mit 7% noch annähernd zweimal so hoch.

Tabelle 19 Änderung der beruflichen Tätigkeit aufgrund der NNR-Erkrankung (Angaben in absoluter Häufigkeit und Prozent)

	primäre NNR- Insuffizienz (n=131)	sekundäre NNR- Insuffizienz (n=77)	Gesamt (n=208)
Keine Änderung	92 (70,2%)	33 (42,9%)	125 (60,1%)
Arbeitet nicht mehr	18 (13,7%)	20 (26,0%)	38 (18,3%)
Eingeschränkte Stunden- zahl	10 (7,6%)	15 (19,5%)	25 (12,0%)
Berufswechsel	6 (4,6%)	5 (6,5%)	11 (5,3%)
Kein Schichtdienst mehr	1 (0,8%)	2 (2,6%)	3 (1,4%)
Sonstige	4 (3,1%)	2 (2,6%)	6 (2,9%)

Frauen waren hierbei dreimal so häufig von einer Erwerbsunfähigkeit betroffen, wobei keine signifikante Altersdifferenz nachweisbar war. Ein Einfluss der Krankheitsdauer auf die Erwerbsfähigkeit lies sich hierbei nicht nachweisen, ebenso zeigte sich keine signifikante Altersdifferenz zwischen nicht mehr und noch erwerbstätigen Personen. Allerdings wiesen erwerbsunfähige Patienten in der Gruppe mit primärer NNR-Insuffizienz ein signifikant höheres Alter bei Diagnosestellung ($p=0,029$) gegenüber noch erwerbstätigen Patienten auf.

Tabelle 20 Gegenüberstellung der Skalenwerte des SF-36, GBB- 24 und des HADS zwischen erwerbstätigen und erwerbsunfähigen Patienten (Angaben in Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes)

	Gesamt			Primäre NNR-Insuffizienz			Sekundäre NNR-Insuffizienz		
	Erwerbs- tätig	Erwerbs- unfähig	<i>p</i> - Wert ³	Erwerbs- tätig	Erwerbs- unfähig	<i>p</i> -Wert ³	Erwerbs- tätig	Erwerbs- unfähig	<i>p</i> -Wert ³
n	124	39		91	17		33	22	
KÖFU	83 \pm 1,6	61 \pm 3,9	<0,001	84 \pm 1,9	57 \pm 6,3	<0,001	80 \pm 2,6	63 \pm 5,1	0,008
KÖRO	82 \pm 2,9	24 \pm 5,6	<0,001	80 \pm 3,5	10 \pm 6,1	<0,001	87 \pm 4,8	34 \pm 8,1	<0,001
KÖSCHM	82 \pm 2,2	53 \pm 5,2	<0,001	85 \pm 2,5	45 \pm 7,4	<0,001	73 \pm 4,6	59 \pm 7,3	0,275
ALLGW	61 \pm 1,8	42 \pm 3,9	<0,001	62 \pm 2,1	43 \pm 4,8	0,007	60 \pm 3,5	42 \pm 5,9	0,015
VITAL	56 \pm 1,6	41 \pm 3,3	<0,001	56 \pm 1,9	39 \pm 4,3	0,001	58 \pm 3,2	43 \pm 4,8	0,039
SOFU	84 \pm 1,9	58 \pm 4,1	<0,001	83 \pm 2,2	54 \pm 4,4	<0,001	85 \pm 3,6	61 \pm 6,5	0,01
EMRO	83 \pm 2,9	44 \pm 7,5	<0,001	82 \pm 3,5	33 \pm 10,7	<0,001	84 \pm 5,8	53 \pm 10,2	0,12
PSYWO	71 \pm 1,6	60 \pm 3,3	0,008	70 \pm 1,8	60 \pm 3,7	0,009	69 \pm 3,2	61 \pm 5,2	0,315
ERSCH	8,2 \pm 0,4	12,2 \pm 0,9	<0,001	8,0 \pm 0,5	13,9 \pm 1,3	<0,001	8,7 \pm 0,8	10,7 \pm 1,1	0,173
MAGENB	3,3 \pm 0,3	5,1 \pm 0,7	0,075	3,1 \pm 0,3	5,8 \pm 0,9	0,019	3,9 \pm 0,7	4,5 \pm 1,0	0,820

GLIEDERS	7,1±0,5	11,3±1,0	<i>0,001</i>	6,7±0,5	12,8±1,5	<i>0,003</i>	8,1±0,9	10,7±1,4	0,138
HERZB	3,7±0,3	5,5±0,8	0,094	3,5±0,4	6,8±1,3	<i>0,022</i>	4,4±0,7	4,5±0,9	0,928
BESCHW	22,0±1,2	34,0±2,8	<i>0,001</i>	21,1±1,3	38,7±4,1	<i>0,001</i>	24,7±2,5	30,3±3,8	0,244
Angst	5,7±0,3	8,1±0,7	<i>0,007</i>	6±0,4	8,5±0,7	<i>0,008</i>	5,1±0,7	7,8±1,2	0,108
Depression	4,1±0,3	7,1±0,7	<i>0,001</i>	3,6±0,3	6,1±0,8	<i>0,026</i>	5,3±0,6	7,9±1,2	0,07

Obwohl erwerbsunfähige Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz in allen drei psychologischen Fragebögen schlechtere Skalenwerte als noch Erwerbstätige aufwiesen, was auf eine stärkere Beeinträchtigung des subjektiv wahrgenommenen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität hindeutet, erwies sich dies nur in den Skalen „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“ sowie „soziale Funktionsfähigkeit“ als signifikant. Erwerbsunfähige primär NNR-insuffiziente Patienten erreichten eine signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität in allen gemessenen Dimensionen. Interessanterweise besitzen erwerbstätige primär NNR-insuffiziente Patienten unter anderem eine normwertige „körperliche Funktionsfähigkeit“ ($p=0,739$) und „körperliche Rollenfunktion“ ($p=0,963$). Eine signifikante Differenz zur Normgruppe ließ sich ausschließlich in den Dimensionen „Schmerz“ ($p\leq 0,001$), „Vitalität“ ($p=0,027$) und „emotionale Rollenfunktion“ ($p=0,010$) nachweisen.

4.6. Häufigkeit und Ursachen für das Auftreten von Nebennierenkrisen bei NNR-Insuffizienz

48% der Patienten mit primärer und 28% der Patienten mit sekundärer Nebenniereninsuffizienz berichteten über das Auftreten von mindestens einer Nebennierenkrise, wobei eine Nebennierenkrise als die Notwendigkeit einer intravenösen Glukokortikoidgabe mit stationärer Einweisung definiert wurde.

Des Weiteren gaben 49% der Gruppe mit primärer Insuffizienz und 28% mit sekundärer NNR-Insuffizienz mindestens eine ambulant durchgeführte, notfallmäßige i.v. Glukokortikoidapplikation an.

Tabelle 21 Charakteristika der Probanden anhand der Anzahl der bisher aufgetretenen NNR-Krisen

	keine Krise (n=124)	1 Krise (n=51)	> 1 Krise (n=34)	Gesamt (n=209)	1 und >1 Krise (n=85)
Primäre NNR-Insuffizienz (n=132)	68 (51,5%)	39 (29,5%)	24 (18,2%)	131 (99,2%)	65 (49,2%)
Sekundäre NNR-Insuffizienz (n=78)	56 (42,4%)	12 (15,4%)	10 (12,8%)	78 (100%)	22 (28,2%)
Männer (n=53)	32 (60,4%)	12 (22,6%)	9 (17%)	53 (100%)	21 (39,6%)
Frauen (n=157)	92 (58,6%)	39 (24,8%)	25 (16,0%)	156 (99,4%)	64 (40,8%)
Alter <i>Mittelwert ± SD</i>	48,1±12,4	46,2±14,6	51,9±14,5	48,4±13,5	48,5±14,8
HC-Dosis <i>Mittelwert ± SD</i>	23,1±6,2	23,6±6,0	24,1±16,8	23,4±6,2	23,8± 6,3
CA-Dosis <i>Mittelwert ± SD</i>	39,2±13,7	37,5±0	64,5±29,8	47,6±22,9	60,7±29
Krankheitsdauer <i>Mittelwert ± SD</i>	10,9±9,5	7,6±7,1	16,3±12,5	11±9,9	11,1±10,5
Alter bei Diagnosesstellung <i>Mittelwert ± SD</i>	37,5±12,7	38,6±15,4	35,4±18,5	37,4±14,4	37,3±16,6
Bildungsstatus					
Hauptschule	38 (62%)	12 (20%)	11 (18%)	61 (100%)	23 (38%)
Realschule	44 (60%)	21 (29%)	8 (11%)	73 (100%)	29 (40%)

Gymnasium	40 (56%)	18 (25%)	14 (19%)	72 (100%)	32 (44%)
ohne Angaben	2 (67%)	-	1 (33%)	3 (100%)	1 (33%)

Tabelle 22 Auslöser für das Auftreten von Nebennierenkrisen (Angaben in Prozent)

Auslösende Ursachen für das Auftreten von Nebennierenkrisen	Angaben in %
Magen-Darm-Infekt	36,8%
Fieber	16,9%
Operativer Eingriff	5,7%
Unbekannt	9,4%
Starke körperliche Aktivität	4,7 %
Starke psychische Belastung	5,7%
Absetzen der Glukokortikoidtherapie durch den Patienten	3,8%
Unfall	2,8%
Insuffiziente Dosisanpassung während der Schwangerschaft	1,9%
Starke Schmerzen	0,9%
Absetzen der Glukokortikoidtherapie durch den Arzt	1,9%
Sonstiges (Insektenstich, Hitzeschlag)	9,4%

Insgesamt wurden 151 Nebennierenkrisen in 1863 Patientenjahren dokumentiert, was einer Häufigkeit von 8,1 Krisen pro 100 Patientenjahren entspricht (8,6/100 Jahre bei primärer und 6/100 Jahre bei sekundärer NNR-Insuffizienz). Insgesamt wurde bei 151 berichteten Krisen in 106 Fällen Angaben zur auslösenden Ursache gemacht. Häufigste Ursachen waren gastrointestinale und fieberhafte Infekte, wobei in 9,4% der Fälle kein auslösender Faktor definiert werden konnte.

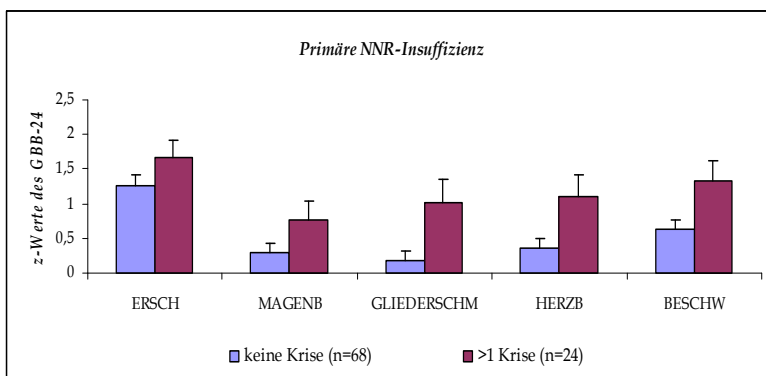
Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz berichteten im Vergleich zu Patienten mit sekundärer Nebenniereninsuffizienz signifikant häufiger sowohl über eine i.v. Glukokortikoidgabe ($p=0,005$) als auch über das Auftreten von Krisen ($p=0,004$).

Dessen ungeachtet lag jedoch wiederum unter den Patienten, die mindestens eine Krise erlitten hatten, die Häufigkeit von Krisen bei Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz höher (27,7/100 vs 13,3/100 Patientenjahren). Patienten mit häufigeren Krisen wiesen hierbei eine signifikant höhere Glukokortikoidsubstitutionsdosis auf ($p=0,007$). Weibliches Geschlecht zeigte sich mit einer höheren Frequenz an notfallmäßigen, ambulanten i.v. Glukokortikoidapplikation assoziiert ($p=0,026$), allerdings nicht mit einem erhöhten Auftreten stationärer Hospitalisationen aufgrund von Nebennierenkrisen ($p=0,06$). Obwohl 99% der Patienten angaben einen Notfallausweis zu haben erklärten nur 22% der Patienten über eine Notfallausrüstung zu verfügen.

Der Vergleich der Lebensqualität von primär NNR-insuffizienten Patienten ohne stattgefundene Nebennierenkrise und Patienten, die

mehrere Nebennierenkrisen erlitten hatten, zeigte einige signifikante Beeinträchtigungen der Lebensqualität, in den mit dem GBB-24 gemessenen Bereichen „Gliederschmerzen“ ($p=0,044$), „Herzbeschwerden“ ($p=0,034$), dem Gesamtindex „Beschwerdedruck“ ($p=0,038$), sowie in den mit dem SF-36 gemessenen Dimensionen „körperliche Funktionsfähigkeit“ ($p=0,009$) und „körperliche Schmerzen“ ($p=0,026$). Diese Ergebnisse waren jedoch an der kleinen Zahl von Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz nicht nachweisbar.

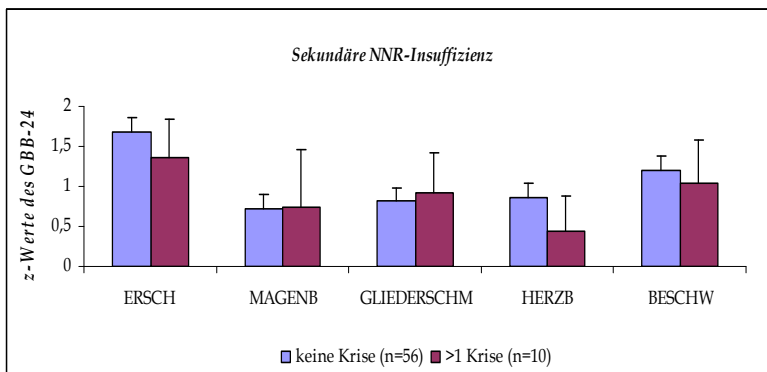
Abbildung 8 Subjektiver Gesundheitsstatus anhand des GBB-24 der Patienten mit primärer bzw. sekundärer NNR-Insuffizienz ohne NN-Krise und Patienten mit mehr als eine NN-Krise alters- und geschlechtskorrigierte z-Werte (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes) wurden zur Subgruppenanalyse errechnet.



ERSCH, Erschöpfung; MAGENB, Magenbeschwerden; GLIEDERSCHM, Gliederschmerzen; HERZB, Herzbeschwerden; BESCHW, Beschwerdedruck; * $p < 0,05$

*

*



ERSCH, Erschöpfung; MAGENB, Magenbeschwerden; GLIEDERSCHM, Gliederschmerzen; HERZB, Herzbeschwerden; BESCHW, Beschwerdedruck;

Insgesamt konnten keine Faktoren, welche das Auftreten von NN-Krisen begünstigen, identifiziert werden. Ein GH-Mangel korrelierte negativ mit dem Auftreten einer notfallmäßigen Glukokortikoidgabe.

Tabelle 23 Mögliche Einflussfaktoren auf die Häufigkeit des Auftretens einer Nebennierenkrise (n.s.= nicht signifikant)

	Häufigkeit einer notfallmäßigen Glukokortikoidgabe	Häufigkeit einer Nebennierenkrise
primär/sekundär	0,013	0,016
Geschlecht	n.s.	n.s.
Bildungsstatus	n.s.	n.s.
Diagnosealter	n.s.	n.s.
Glukokortikoiddosis	0,026	0,007
Fludrokortison dosis	n.s.	n.s.
Hypogonadismus	n.s.	n.s.

Hypothyreose	n.s.	n.s.
GH-Mangel	0,045	n.s.
Diabetes insipidus	n.s.	n.s.
BMI	n.s.	n.s.

5. Diskussion

Die Rücklaufquote lag mit 74% im Vergleich zu anderen per Post durchgeführten Studien im oberen Drittel. Von nicht zur Teilnahme bereiten Personen wird grundsätzlich angenommen, dass sie ein höheres Alter und einen schlechteren Gesundheitszustand als zur Teilnahme bereite Personen aufweisen (55). Der Anteil an Patienten mit APS lag bei 47% und damit gering über den von Løvås publizierten 40%. Eine Überrepräsentation ist daher nicht anzunehmen. Der Großteil der Patienten wurde innerhalb der letzten zehn Jahre diagnostiziert (59%), demzufolge sind Patienten mit einer länger andauernden Krankheitsgeschichte unter Umständen unterrepräsentiert.

40,5% der Patienten mit autoimmunbedingter NNR-Insuffizienz gaben einen Beschwerdezeitraum von über einem Jahr bis zur definitiven Diagnosestellung an. Dieses Ergebnis stimmt mit dem Bericht von Zelissen (56) überein, welcher in 50% der Fälle einen Zeitraum von über einem Jahr bis zu der Diagnosestellung fand. Der lange Beschwerdezeitraum bis zur Diagnosestellung spiegelt sich ebenfalls in der erheblichen Anzahl an Arztwechseln und zunächst geäußerten Fehldiagnosen sowohl bei primärer als auch bei sekundärer NNR-Insuffizienz wider. Die Hauptsymptome bei Diagnosestellung waren

Müdigkeit und Schwäche, Gewichtsverlust und Hyperpigmentation. Interessanterweise klagten die Probanden in dieser Studie annähernd dreimal so häufig über Muskelschmerzen und Salzhunger als von May et al. in einer Zusammenstellung zahlreicher klinischer Studien beschrieben wurde.

5.1. Interpretation der Ergebnisse zur Lebensqualität NNR-insuffizienter Patienten

Die Auswertung der Studienergebnisse zeigte eine trotz Standard-substitutionstherapie signifikant reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit chronischer Nebennierenrindeninsuffizienz ungeachtet von Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen sowie Ursache der primären oder sekundären Nebenniereninsuffizienz. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität zeichnete sich u. a. in einer hohen Rate beruflicher Veränderungen und einer Einschränkung der Freizeitaktivitäten im Rahmen der Nebennierenerkrankung aus. Patienten mit NNR-Insuffizienz (mittleres Alter 48 Jahre) erreichten in fünf der acht SF-36 Subskalen niedrigere Skalenmittelwerte als für 80-jährige Personen einer Normbevölkerung beschrieben worden sind (57). Die allgemeine Gesundheitswahrnehmung (ALLGW) zeigte sich sowohl bei Patienten mit primärer wie auch mit sekundärer NNR-Insuffizienz, selbst nach Ausschluss aller Patienten mit Begleiterkrankungen (MW ALLGW primäre NNR-Insuffizienz ohne Begleiterkrankungen 54,9 vs. 68,1 Normgruppe, sekundäre NNR-Insuffizienz 48,6 vs. 66,9 Normgruppe) signifikant beeinträchtigt. Diese Skalenwerte stimmen mit den Befunden, welche für nor-

wegische Patienten mit rheumatoider Arthritis gefunden wurden (MW 56), einem norwegischen Patientenkollektiv mit Diabetes mellitus Typ I und Typ II (MW 61) und Patienten mit diabetischen Fußulzera (MW 50) überein (58). In der geschlechtsspezifischen Subgruppenanalyse zeigte sich die ALLGW bei beiden Geschlechtern ebenfalls signifikant beeinträchtigt und erreichte analoge Skalenwerte, wie für Patienten mit Spondylitis ankylosans beschrieben wurde (MW ALLGW Frauen: NNR-Insuffizienz 47,9 vs. 50 Spondylitis ankylosans, Männer: NNR-Insuffizienz 54,9 vs. 51 Spondylitis ankylosans) (59). Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz besitzen annähernd identische Skalenwerte, wie für amerikanische Patienten mit Herzinsuffizienz gefunden wurden (MW 47).

Patienten mit autoimmunbedingter NNR-Insuffizienz ohne Begleiterkrankungen erreichten in den Skalen „Vitalität“ (VITAL) und „soziale Funktionsfähigkeit“ (SOFU) konforme Befunde, wie sie für ein deutsches Patientenkollektiv mit NYHA II beschrieben wurde (VITAL: isolierte NNR-Insuffizienz 50,9 vs. 49,5 Kollektiv mit Herzinsuffizienz, SOFU: isolierte NNR-Insuffizienz 78 vs. 75,4 Kollektiv mit Herzinsuffizienz) (60). Die Skalenwerte der Dimension „körperliche Rollenfunktion“ (KÖRO) bei primärer (MW 66,2) und sekundärer NNR-Insuffizienz (MW 59,1) ähneln den Ergebnissen, welche für Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und Typ II (MW 62) und für terminal niereninsuffiziente Patienten mit chronischer Hämodialyse (MW 62) (61) publiziert wurden.

Die Rekrutierung von Probanden, welche sich von einem endokrinologischen Zentrum behandeln lassen, erfasst möglicherweise insbe-

sondere Patienten mit einer stark ausgeprägten Symptomatik, zugleich belegt eine Anzahl an Studien eine beachtliche soziale (62, 63) und informative (64) Unterstützung der Mitglieder durch eine Selbsthilfegruppe, wobei Patienten mit Schwierigkeiten bei der Krankheitsbewältigung am wahrscheinlichsten einer Selbsthilfegruppe beitreten (65). Ebenfalls ist es denkbar, dass Patienten, die keinen Nutzen von der Mitgliedschaft in einer Selbsthilfegruppe verspüren, diese wieder verlassen und ausschließlich Patienten, die davon profitieren in dieser verbleiben (65). Andererseits beschrieb Helgeson et al. (66) eine mögliche negative Auswirkung einer Selbsthilfegruppenmitgliedschaft auf deren Leistungen angesichts gegenseitiger Vergleiche der Krankheitsauswirkungen untereinander.

Die Skalenwerte zur Messung des subjektiven Gesundheitszustandes wiesen bei Mitgliedern des Netzwerkes „Hypophysen- und Nebennierenrindenerkrankungen e.V.“ eine Tendenz zu einem stärker beeinträchtigten Wohlbefinden gegenüber Patienten des Universitätsklinikums Würzburg auf. Dennoch differierten die Skalenwerte des SF-36, des GBB-24 und des HADS nicht bedeutend bis auf eine im GBB-24 signifikant stärkere „Erschöpfung“ und höherem „Beschwerdedruck“ der dem Netzwerk angehörigen Patienten. Dies macht eine Verzerrung der Ergebnisse durch einen Selektionseffekt unwahrscheinlich. Darüber hinaus wird dies von der Tatsache gestützt, dass die Art der Beeinträchtigung, welche in dem Patientenkollektiv gefunden wurde sich beinahe identisch der zuvor von Løvås (44) publizierten Beeinträchtigung verhält. Hierbei rekrutierte Løvås die Probanden über ein nationales norwegisches Register für Patienten mit Organ spezifischen Autoimmunerkrankungen, was

eine Rekrutierungsstrategie mit einer geringen Wahrscheinlichkeit für einen Selektionseffekt darstellt.

Da sowohl Patienten mit primärer wie auch mit sekundärer NNR-Insuffizienz eine signifikante Beeinträchtigung des subjektiven Gesundheitszustandes aufwiesen, trägt der bei primärer NNR-Insuffizienz notwendige Mineralkortikoidersatz offenkundig keinen relevanten Anteil an der Minderung des Gesundheitsstatus bei. Stattdessen wiesen Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz eine leichte in manchen Subskalen (KÖFU, KÖSCHM, MAGENB, Depression) jedoch signifikant stärkere Beeinträchtigung der subjektiven Gesundheitswahrnehmung auf, was die Vermutung zulässt, dass endokrine Begleiterkrankungen, welche häufig bei sekundärer NNR-Insuffizienz wegen des Hypopituitarismus auftreten, einen entscheidenden Beitrag zu dem verminderten subjektiven Gesundheitsstatus leisten, was mit früheren Veröffentlichungen über den Gesundheitszustand bei Cushingssyndrom und Hypopituitarismus übereinstimmt ⁶³⁻⁶⁶.

Primär NNR-insuffiziente Probanden offenbarten eine ebenfalls signifikant beeinträchtigte gesundheitsbezogene Lebensqualität in sämtlichen Dimensionen der drei psychologischen Fragebögen. Dieses Ergebnis stimmt mit den von Løvås et al ² berichteten Befunden einer signifikant beeinträchtigten Gesundheitswahrnehmung primär NNR-insuffizienter Patienten überein. Løvås machte hierbei aber keine Angaben bezüglich zusätzlicher endokriner und nicht endokriner Erkrankungen.

In der Gruppe mit primärer NNR-Insuffizienz fand sich eine große Anzahl begleitender nicht endokriner und endokriner Erkrankungen,

was vermuten lässt, dass außer der Nebenniereninsuffizienz noch weitere Ursachen zu der verminderten Lebensqualität NNR-insuffizienter Patienten beitragen. Aus diesem Grund wurden, um die spezifische Rolle der Nebenniereninsuffizienz auf den subjektiven Gesundheitszustand zu analysieren, sämtliche Patienten mit Begleiterkrankungen schrittweise ausgeschlossen. In einem ersten Schritt wurden nicht endokrine Begleiterkrankungen und schwerwiegende Endokrinopathien ausgeschlossen, während Patienten mit stabiler Hormonersatztherapie, einer Hypothyreose und eines Hypogonadismus weiterhin eingeschlossen blieben. Anschließend wurden in einem zweiten Schritt sämtliche Patienten mit endokrinen Begleiterkrankungen ausgeschlossen.

Interessanterweise ließ sich die beachtliche Minderung der Lebensqualität, welche in dem ursprünglichen Patientenkollektiv mit primärer NNR-Insuffizienz nachweisbar war, sogar in dem Kollektiv mit isolierter autoimmuner NNR-Insuffizienz ohne Begleiterkrankungen weiterhin nachweisen. Dies deutet eindeutig darauf hin, dass eine chronische Nebenniereninsuffizienz trotz der gängigen Standardsubstitutionstherapie mit einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht. Insbesondere war dies für die Dimensionen „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“ und „soziale Funktionsfähigkeit“ des SF-36, „Erschöpfung“ des GBB-24 und der HADS-Subskala „Angst“ nachweisbar. Diese Befunde gehen mit den Studienergebnissen von Løvås et al. ² konform, welcher ebenfalls eine reduzierte „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ bei isolierter Nebenniereninsuffizienz feststellte. Im Gegensatz zu einer Anzahl von Studien, welche die gewonnenen Beobachtungen ⁶⁻⁸, einer psy-

chischen Beeinträchtigung durch die NNR-Insuffizienz, stützen, fand Løvås et al. ² keine Reduktion des „psychischen Wohlbefindens“ und der „sozialen Funktionsfähigkeit“. Allerdings wurden hierbei keine Angaben zu möglichen Begleiterkrankungen der Patientengruppe gemacht.

Des Weiteren zeigte sich eine besonders ausgeprägte Tendenz zur Erschöpfung, welche möglicherweise mit der von Løvås et al. mithilfe eines speziellen Fatigue-Fragebogens erfassten, gesteigerten geistigen Erschöpfung primär NNR-insuffizienter Patienten gleichzusetzen ist. Überdies spiegeln die erhöhten Skalenwerte des HADS-D unter Umständen die von einer dänischen Studie erfasste erhöhte Rate affektiver und depressiver Funktionsstörungen in Patienten mit NNR-Insuffizienz wider ⁶⁷. Allerdings ließ sich eine signifikant erhöhte Rate depressiver Störungen ausschließlich bei sekundärer NNR-Insuffizienz nachweisen. Dies entspricht den bereits früher gewonnenen Befunden einer höheren Neigung sekundär NNR-insuffizienter Patienten, aufgrund des zusätzlichen Ausfalles weiterer Hormonachsen, affektive Störungen zu entwickeln ⁶⁸.

Darüber hinaus zeigten sich die SF-36 Dimensionen „körperliche Funktionsfähigkeit“ und „körperliche Rollenfunktion“ signifikant vermindert. Diese Skalen bewiesen in der *Medical Outcomes Study*, dass sie vor allem die körperliche Gesundheit und die hinsichtlich der Ernsthaftigkeit der chronischen, medizinischen Verfassung am einfachsten zu unterscheidenden Gruppen erfassen sowie die beste Interpretationsgrundlage der körperlichen Gesundheit lieferten ⁶⁹.

Interessanterweise ließen sich in der Gruppe mit isolierter NNR-Insuffizienz ohne Begleiterkrankungen in den Skalen „körperliche

Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“ und „psychisches Wohlbefinden“, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Løvås, keine signifikante Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität feststellen. Dies lässt den Schluss zu, dass Begleiterkrankungen einen großen Anteil an der bei NNR-Insuffizienz verminderten körperlichen Gesundheitswahrnehmung haben.

Frauen zeigten in der geschlechtsspezifischen Subgruppenanalyse in sieben Dimensionen des SF-36 eine signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität mit besonderer Betonung der Subskalen, „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „soziale Funktionsfähigkeit“ und „emotionale Rollenfunktion“. Diese Befunde stimmen mit den von Løvås ² erzielten Ergebnisse einer signifikant reduzierten „allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“ und „emotionalen Rollenfunktion“ primär NNR-insuffizienter Frauen überein. Der bei männlichen Patienten geringer beeinträchtigte subjektive Gesundheitszustand ist mutmaßlich auf den generell bestehenden signifikanten Geschlechtseffekt des SF-36 in den Skalen „psychisches Wohlbefinden“ und „soziale Funktionsfähigkeit“ zurückzuführen.

Von Frauen wird gemeinhin angenommen, ein höheres Risiko für die Entwicklung einer affektiven Störung aufzuweisen ⁶⁷. Allerdings konnte weder in dem primären noch in dem sekundären Patientenkollektiv eine signifikante Differenz zwischen beiden Geschlechtern gefunden werden. Die von Brähler et al. ⁷⁰ beschriebene vermehrte Klagsamkeit weiblicher Personen bezüglich „Beschwerdedruck“ konnte in dem Kollektiv mit sekundärer jedoch nicht bei primärer NNR-Insuffizienz nachgewiesen werden.

Noch einmal zusammengefasst bedeutet dies, dass eine beeinträchtigte „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ verbunden mit einer auffallenden Tendenz zu „Erschöpfung“, verminderter „Vitalität“ und einer gesteigerten Ängstlichkeit, d.h. eine kombinierte Beeinträchtigung von physischer und psychischer Gesundheit, das „Grundmuster“ der reduzierten Lebensqualität NNR-insuffizienter Patienten unter gängiger Hormonersatztherapie darstellt.

Es ist höchst unwahrscheinlich, dass eine chronische Hormonsubstitution für die beobachtete Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität alleine verantwortlich ist. Vorhergehende Studien demonstrierten eine weder durch eine Substitution mit L-Thyroxin bei Hypothyreose ⁷¹ noch durch eine TSH-suppressive Therapie L-Thyroxin bei Schilddrüsenmalignom ⁷² signifikante Beeinträchtigung des Gesundheitsstatus und auch der Stimmung.

Interessanterweise korrelierten sowohl das Alter als auch die Glukokortikoiddosis negativ mit dem subjektiven Gesundheitsstatus, wobei die größte Einschränkung des Gesundheitszustandes bei jungen Patienten und bei Patienten mit hoher Glukokortikoiddosis pro m² Körperoberfläche auftrat. Es ist zu spekulieren, ob die relativ hohe Glukokortikoidsubstitution, zum Beispiel als eine Konsequenz des Glukokortikoidüberschusses, die Minderung des subjektiven Gesundheitszustandes verursacht oder ob diejenigen Patienten, welche sich am meisten über eine Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes beklagen, eine höhere Substitutionsdosis verordnet bekommen. Diese Beobachtung kann aber im Rahmen dieser Querschnitts-Studie nicht weiter verfolgt werden.

Bei NNR-Insuffizienz besteht neben dem Glukokortikoidmangel ebenfalls ein Mangel an adrenalen Androgenen. Aus diesem Grund ist es denkbar, dass Hormone, wie z. B. adrenale Androgene, welche routinemäßig nicht substituiert werden, einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung des Wohlbefindens der Patienten beitragen könnten. Verschiedene Studien ^{6-8, 73} zeigten eine durch Dehydroepiandrosteron (DHEA)-Substitution mögliche Verbesserung des Gesundheitszustandes, des Erschöpfungsempfindens und der Libido bei primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz, wenn eine Dosis von 25-50 mg verabreicht wurde. Die bisher einzige Langzeitstudie über die Auswirkungen einer DHEA-Einnahme zeigte keinen signifikanten Vorteil einer DHEA-Substitution auf Erschöpfung sowie kognitive-oder sexuelle Funktion, eine Verbesserung des psychischen Wohlbefindens konnte nur in der SF-36 Subskala emotionale Rollenfunktion nachgewiesen werden. Es muss aber erwähnt werden, dass nicht alle durchgeführten Studien einen vorteilhaften Nutzen einer DHEA-Substitution feststellen ^{9, 10} und eine DHEA-Substitution noch immer nicht als Teil der Standardsubstitution bei NNR-Insuffizienz betrachtet wird. Zudem vermag eine DHEA-Substitution zwar zu einer Verbesserung des subjektiven Gesundheitszustandes führen, eine vollständige Wiederherstellung des Gesundheitszustandes auf das Niveau der Normpopulation bewirkt dies aber nicht ^{10, 73}.

Patienten mit DHEA-Substitution wiesen in der Gegenüberstellung zu der Normpopulation eine weiterhin signifikante Minderung des subjektiven Gesundheitszustandes in annähernd allen Skalen der drei psychologischen Fragebögen auf. Darüber hinaus zeigten einige Subskalen eine sogar noch stärkere Minderung des Gesundheitssta-

tus als bei Patienten ohne DHEA-Substitution. Dieser Befund ist am ehesten auf einen Selektionseffekt zurückzuführen, da Patienten mit schwerer Beeinträchtigung des subjektiven Gesundheitszustandes am wahrscheinlichsten eine DHEA-Substitution erhalten. Aus diesem Grund vermag der querschnittshafte Charakter dieser Studie einen günstigen Effekt einer DHEA-Substitution auf den subjektiven Gesundheitszustand NNR-insuffizienter Patienten nicht zu widerlegen. Die Resultate dieser Studie lassen den Schluss zu, dass abgesehen von einem DHEA-Mangel weitere Faktoren, wie z. B. ein Ungleichgewicht in der Regulation der Hypophysen-Hypothalamus-NNR-Achse, welche durch die Hormonsubstitution nicht vollständig wiederhergestellt werden kann, zu der Minderung des subjektiven Gesundheitszustandes bei chronischer NNR-Insuffizienz beitragen.

Studien, welche die Auswirkung einer Wachstumshormon (GH)-Substitution auf die Lebensqualität GH defizienter Erwachsener untersuchten, fanden zum Teil sehr widersprüchliche Ergebnisse. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Rosen et al. ⁷⁴ zeigten die Patienten mit GH-Mangel einen reduzierten subjektiven Gesundheitsstatus. Darüber hinaus fand sich, wie bereits in der Studie von Baum et al. ⁷⁵ beschrieben, keine Verbesserung des Gesundheitszustandes durch eine Substitution mit GH. Stattdessen zeichnete sich diese Patientengruppe in der direkten Gegenüberstellung mit sekundär NNR-insuffizienten Patienten ohne GH-Substitution in den meisten Skalen durch eine signifikant stärkere Beeinträchtigung aus.

Eine mögliche Erklärung für den selbst bei isolierter NNR-Insuffizienz weiterhin beeinträchtigten subjektiven Gesundheitssta-

tus ist die nicht physiologische Glukokortikoidsubstitution bei NNR-Insuffizienz. Während in gesunden Individuen die Sekretion des Kortisols mit eindeutigem zirkadianen (Tag-/Nacht-) Rhythmus mit Produktionsmaximum zwischen 6- 8 Uhr morgens stattfindet, unterscheidet sich dies deutlich von dem unter der gängigen Standardhormonsubstitution bei NNR-Insuffizienz vorherrschenden Tagesprofil. Patienten mit NNR-Insuffizienz weisen vor Einnahme der morgendlichen Kortisoldosis nicht messbare bzw. stark erniedrigte Kortisolwerte auf, welche nach Einnahme von Hydrokortison steil ansteigen, während bei gesunden Individuen ein stetiger Anstieg des endogenen Kortisolspiegels in den frühen Morgenstunden stattfindet. Dementsprechend weisen Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz typischerweise in den frühen Morgenstunden die höchsten ACTH-Konzentrationen im Plasma auf. Die aufgrund der individuell unterschiedlichen Bioverfügbarkeit beträchtliche interindividuelle Variabilität der Kortisolkonzentration im Serum und auch im 24h-Urin ⁷⁶ bewogen einige Studien dazu, die Güte der Glukokortikoidsubstitution anhand einer Kortisol-Tageskurve zu messen ^{77, 78}. Der Beweis einer positiven Beeinflussung des subjektiven Gesundheitsstatus durch Optimierung der Glukokortikoidsubstitution mittels dieser Methode steht aber weiterhin aus ^{79, 80}. Entscheidend ist, dass Kortisol-Tageskurven jeweils nach dem Erwachen gewonnen wurden, wobei die auffälligsten Unterschiede zu gesunden Individuen in der Zeit zwischen Mitternacht und dem Erwachen auftreten. Mit den zur Zeit verfügbaren Zubereitungen ist es unmöglich, das physiologische Kortisol-Tagesprofil gesunder Individuen nachzuahmen. Versuche zur Feineinstellung der Glukokortikoidsubstitution

erbrachten wie Änderungen des Einnahmeintervalls und der Dosierungsschemata nur geringgradige Verbesserungen des Wohlergehens NNR-insuffizienter Patienten.

Möglicherweise helfen neuere Glukokortikoidzubereitungen, eine bessere Nachahmung des in den frühen Morgenstunden normalen Kortisol-Anstiegs auch bei NNR-Insuffizienz zu erreichen und dadurch schließlich, das Potenzial für eine signifikante Verbesserung des subjektiven Gesundheitszustandes NNR-insuffizienter Patienten zu erhöhen.

Ein unerwarteter Befund war eine signifikant verminderte körperliche Schmerzempfindung primär NNR-Insuffizienter Patienten. Eine mögliche Erklärung hierzu liefern tierexperimentelle Untersuchungen. Vissers et al. beobachtete eine reduzierte Schmerzempfindung bei adrenaletomierten Ratten, welche durch Gabe des Opioid-Antagonisten Naloxon abgeschwächt werden konnte ⁸¹. Es wurde spekuliert, dass dieser Befund auf die gesteigerte Synthese von POMC mit daraus resultierendem Anstieg an β -Endorphin und ACTH in den adrenaletomierten Ratten zurückzuführen ist. Es gibt darüber hinaus Anhaltspunkte, dass ACTH selbst ein analgetisches Potenzial mit einem schnellen Mechanismus besitzt, welcher mit Opioidrezeptoren und nicht mit Glukokortikoiden und einem verzögerten Mechanismus assoziiert ist, welcher mit einem Anstieg der Glukokortikoidproduktion verbunden ist ⁸². Die Induktion einer Analgesie durch CRH, durch Freisetzung von β -Endorphin oder anderweitigen zentralen und peripheren Effekten von CRH, wurde ebenfalls beschrieben ⁸³. Folglich ist die bei primärer NNR-

Insuffizienz beobachtete Reduktion der körperlichen Schmerzempfindung vermutlich auf einen Anstieg der Produktion von CRH und POMC mit nachfolgender direkter oder indirekter Interaktion an Opioid-Rezeptoren zurückzuführen

5.2. Auswirkung der NNR-Insuffizienz auf die berufliche Tätigkeit

Die Auswertung der Resultate erbrachte einen im Vergleich zur deutschen Gesamtbevölkerung vierfach erhöhten Prozentsatz erwerbsunfähiger Personen, wobei die Erwerbsunfähigkeit unabhängig von der Krankheitsdauer auftrat. Diese Ergebnisse werden durch die Beobachtungen vorausgehender Studien gestützt. Løvås et al. ² fand, anstatt der erwarteten 10% der norwegischen Gesamtbevölkerung, eine Erwerbsunfähigkeitsquote von 24% in seinem Patientenkollektiv mit primärer NNR-Insuffizienz. Damit liegen die von Løvås et al. erhobenen Prozentsätze sowohl für die primäre wie auch die isolierte NNR-Insuffizienz oberhalb derer, welche in dieser Studie erhoben wurden. Løvås machte allerdings hierbei keine Angaben zu Begleiterkrankungen. In Übereinstimmung dazu berichtete Knapen und Puts ⁸⁴ in einer niederländischen Studie zur primären NNR-Insuffizienz, dass sich 47% der Patienten seit Erkrankungsbeginn als arbeitsunfähig beurteilen würden und 30% Unterstützung bei Verrichtung der Hausarbeit benötigen.

Erwerbsunfähige Patienten zeigten eine im Vergleich mit erwerbsfähigen NNR- Insuffizienten stärkere Beeinträchtigung des Wohlbefindens. Interessanterweise ergab die Gegenüberstellung von erwerbstä-

tigen primär NNR-insuffizienten Patienten zur Normgruppe einen in den meisten Subskalen annähernd normalen subjektiven Gesundheitsstatus mit Ausnahme der Subskalen „Schmerz“, „Vitalität“ und „emotionale Rollenfunktion“. Dies legt die Vermutung nahe, dass die gebräuchliche Substitutionstherapie bei NNR-Insuffizienz nicht geeignet ist, einen normwertigen subjektiven Gesundheitszustand in allen Patienten wieder herzustellen. Der höhere Anteil erwerbsunfähiger Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz lässt den Schluss zu, dass Begleiterkrankungen einen entscheidenden Anteil bei der Entwicklung einer Erwerbsunfähigkeit haben. Nicht zu vergessen ist jedoch, dass der Anteil erwerbsunfähiger Patienten im Vergleich zur deutschen Bevölkerung selbst bei isolierter NNR-Insuffizienz noch beinahe zweimal so hoch. Die Einschränkung der Erwerbsfähigkeit spiegelt sich überdies in dem geringen Prozentsatz derer wider, welche ihre körperliche Belastbarkeit als gut bzw. sehr gut einschätzen würden. Möglicherweise stellen erwerbsunfähige Patienten mit NNR-Insuffizienz somit eine Gruppe von Patienten dar, welche unzureichend therapiert bzw. eine besonders starke Einschränkung des subjektiven Gesundheitsstatus durch die nicht physiologische Glukokortikoidsubstitution erfahren.

5.3. Nebennierenkrisen

Nebennierenkrisen aufgrund inadäquater Glukokortikoidsubstitution sind eine seltene jedoch auch heute noch lebensbedrohliche Komplikation bei Patienten mit chronischer Nebenniereninsuffizienz. Sie bedürfen einer unmittelbaren Diagnostik und einer ent-

sprechenden Therapie. Die Auswertung der Studienergebnisse ergab insgesamt ein Risiko von 8,1 Krisen pro 100 Patientenjahre, wobei das Risiko eine NN-Krise zu erleiden oder eine notfallmäßige, ambulante i.v. Glukokortikoidapplikation zu beanspruchen bei primärer NNR-Insuffizienz über dem bei sekundärer NNR-Insuffizienz lag. Daten zur Häufigkeit von NN-Krisen bei NNR-Insuffizienz wurden von mehreren Arbeitsgruppen erhoben, allerdings sind die gefundenen Resultate uneinheitlich. Arlt und Allolio ¹ berichteten in einer Studie mit 53 NNR-insuffizienten Patienten und 511 Substitutionsjahren über eine Krisenhäufigkeit von 3,3 in 100 Patientenjahren, wobei Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz mit 3,8 stationären Einweisungen in 100 Patientenjahren ein höheres Risiko als sekundär NNR-insuffiziente Patienten mit 2,5 stationären Aufnahmen in 100 Patientenjahren aufwiesen. Andere Beobachtungen machte die Arbeitsgruppe um Omori ⁸⁵, welcher in einer retrospektiven Analyse von insgesamt 137 Personen keine Differenzen bezüglich der Krisenhäufigkeit zwischen den Kollektiven mit primärer bzw. sekundärer NNR-Insuffizienz nachweisen konnte. Das Kollektiv mit primärer NNR-Insuffizienz waren in dieser Studie jedoch möglicherweise unterrepräsentiert. Braatverdt et al. ⁸⁶ berichtete, in Übereinstimmung mit den Befunden der hier vorliegenden Studie, dass annähernd 50% seiner Studienteilnehmer zumindest eine NN-Krise erlitten hätten. Die in dieser Studie gefundene höhere Krisenhäufigkeit ist möglicherweise auf den großen Untersuchungsumfang mit 210 Patienten zurückzuführen und spiegelt so am ehesten die Krisenhäufigkeit bei NNR-Insuffizienz wider.

Im Gegensatz zu vorhergehenden Studien, in denen für Frauen, insbesondere Patientinnen mit autoimmunbedingter NNR-Insuffizienz, ein erhöhtes Risiko eine NN-Krise zu erleiden nachgewiesen wurde, konnte keine geschlechtsbedingte Beeinflussung des Risikos einer NN-Krise erfasst werden. Allerdings gaben weibliche Patientinnen eine höhere Frequenz ambulanter i.v. Glukokortikoidgaben an. Darüber hinaus zeigte sich trotz der bei älteren Patienten beschriebenen, geringer ausgeprägten Fähigkeit in Stresssituationen eine adäquate Dosisanpassung vorzunehmen⁸⁷, kein Einfluss des Alters, wie auch des Diagnosealters, auf das Risiko für eine NN-Krise. Interessanterweise fand sich bei Patienten mit häufigeren Krisen eine signifikant höhere Glukokortikoidsubstitutionsdosis. Es bleibt zu spekulieren, ob die höhere Substitutionsdosis Folge der stattgefundenen Krisen ist oder diese Patienten bereits zuvor höhere Substitutionsdosen benötigten.

Risikofaktoren für das Auftreten von NN-Krisen wurden bisher nur von einer Arbeitsgruppe analysiert. Omori et al.⁸⁵ untersuchte hierzu in einer retrospektiven Analyse von Patientenakten 22 Patienten mit primärer und 115 Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz. 29% der Patienten hatten in der Vergangenheit mindestens eine NN-Krise. Als mögliche Risikofaktoren wurden eine Substitutionsdauer von mehr als 4 Jahren, eine geistige Funktionsstörung, ein nicht substituierter Hypogonadismus, ein Diagnosealter >20 Jahre sowie Diabetes insipidus genannt.

Flemming et al.⁸⁷ konnte zeigen, dass annähernd die Hälfte der Patienten unter Hydrokortisonsubstitution nur unzureichende Kenntnisse über eine Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden und der

Notwendigkeit einer Dosisanpassung unter Stresssituationen besitzen. Dabei zeigte sich, dass die Selbsteinschätzung der eigenen Kenntnisse und der tatsächliche Kenntnisstand der Patienten zur Substitutionstherapie und deren notwendige Dosisanpassungen in Stresssituationen nicht einander entsprachen. Demgemäß lag der Anteil an Patienten, die sich gut und sehr gut über ihre NNR-Erkrankung informiert fühlten bei 68%, wobei kein Bezug zu der Anzahl der bisherigen NN-Krisen nachgewiesen werden konnte.

Das hohe Krisenrisiko in diesem Kollektiv, die große Anzahl vermeidbarer Krisenauslöser und das Fehlen eines deutlichen Musters, welches Patienten mit einem erheblichen Risiko für ein Auftreten von NN-Krisen definiert, veranschaulichen die Bedeutung des richtig „geschulten Patienten“ und dessen Umfeld in der Krisenprävention. Eventuell ermöglichen umfassende, sich von Zeit zu Zeit wiederholende Schulungen in Kombination mit klaren, schriftlichen Verhaltensanleitungen sowie praktischen Übungen zum korrekten Gebrauch des Notfallsets, eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Reduktion der NN-Krisen und der damit verbundenen stationären Aufenthalte NNR-insuffizienter Patienten.

6. Zusammenfassung

Die chronische NNR-Insuffizienz ist der Zustand einer dauerhaften Unterfunktion der kortikotropen Achse. Trotz der heutzutage möglichen lebensrettenden Therapie mit synthetischen Steroiden gibt es zunehmend Anhaltspunkte, dass die übliche Hormonersatztherapie alleine nicht ausreichend ist, eine Verminderung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit durch die adrenale Insuffizienz vollständig zu kompensieren. Um die Einschränkung der Lebensqualität NNR-insuffizienter Patienten zu erfassen, wurden hierzu 210 Patienten mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz mithilfe psychologischer Fragebögen zu ihrem Gesundheitszustand und den Auswirkungen der Erkrankung auf die subjektive Lebensqualität befragt. Hierbei wiesen sowohl Patienten mit primärer wie auch sekundärer NNR-Insuffizienz einen, trotz gebräuchlicher Standardsubstitution, signifikant beeinträchtigten gesundheitsbezogenen, subjektiven Gesundheitsstatus auf. Überdies bezog ein hoher Prozentsatz der Befragten, 18,3%, eine Erwerbsunfähigkeitsrente, welche auf die NNR-Erkrankung zurückzuführen ist. Bedeutend war hierbei insbesondere, dass sich die Beeinträchtigung des Gesundheitsstatus weitgehend unabhängig von zusätzlichen endokrinen und nicht endokrinen Begleiterkrankungen zeigte. Darüber hinaus ließ sich bei Patienten mit DHEA- oder GH-Substitution keine Verbesserung des subjektiven Gesundheitszustandes nachweisen. Dies offenbart die Unfähigkeit der gebräuchlichen Standardhormonsubstitution einen normwertigen subjektiven Gesundheitszustand bei NNR-Insuffizienz wiederherzustellen. Zur Klärung des Nutzens physiologischerer Substituti-

onsstrategie und der dadurch eventuell möglichen signifikanten Verbesserung des gesundheitsbezogenen, subjektiven Gesundheitsstatus bei Patienten mit NNR-Insuffizienz ist daher die Durchführung weiterer Studien notwendig.

Um mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von NN-Krisen bei Patienten mit chronischer NNR-Insuffizienz zu erfassen, wurden die 210 Patienten überdies zu der Anzahl bisheriger NN-Krisen und deren möglichen Ursachen befragt. Hierbei zeigte sich, dass NN-Krisen mit 8,1 Krisen pro 100 Patientenjahre ein relativ häufiges Ereignis bei Patienten mit chronischer NNR-Insuffizienz darstellen. Die häufigsten Ursachen waren hierbei gastrointestinale- und fieberhafte Infekte. Allerdings konnte kein klares Muster, das Patienten mit erhöhtem Risiko für das Auftreten einer NN-Krise definierte, gefunden werden, so dass weiterhin eine strukturierte, lebenslange Patientenschulung die wichtigste Maßnahme zur Krisenprävention darstellt.

7. Literaturverzeichnis

1. Arlt W, Allolio B (2003) Adrenal insufficiency. *The Lancet* 361, 1881-1893
2. Løvås K, Havard Loge J, Husebye ES (2002) Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56, 81-88
3. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G (2006) Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study *Clin Endocrinol Metab(Oxf)* 91, 4849-4853
4. Tomlison JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM (2001) Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 357, 425-431
5. Thomsen, A.F., et al. (2006) The risk of affective disorders in patients with adrenocortical insufficiency. *Psychoneuroendocrinology* 31, 614-622
6. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, et al. (1999) Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Eng J Med* 341, 1013-1020
7. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, et al. (2000) Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized double blind trial. *The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85, 85:4650-4656
8. Johannsson G, Burman P, Wiren L, et al. (2002) Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. *The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87, 2046-2052
9. Lovas K, Gebre-Medhin G, Trovik TS, Fougner KJ, Uhlving S, Nedrebo BG, Myking OL, Kampe O, Husebye ES (2003) Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: no benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month randomized, parallel group clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 1112-1118
10. van Thiel SW, Romijn JA, Pereira AM, Biermasz NR, Roelfsema F, van Hemert A, Ballieux B, Smit JW (2005) Effects of dehydroepiandrosterone, superimposed on growth hormone substitution, on quality of life and insulin-like growth factor 1 in patients with secondary adrenal insufficiency: a randomized, placebo-controlled cross-over trial *J Clin Endocrinol Metab* 90, 3295-3303

11. Mason A.S., Meade T.W., Lee J.A., Morris J.N., and (1968) Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet* 2, 744-747
12. Løvås K, Husebye ES (2002) High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clinical Endocrinology* 56, 787-791
13. Soule, S. (1999) Addison's disease in Africa: a teaching hospital experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50, 1151-120
14. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R (2002) Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigenes and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 23, 327-364
15. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM (1981) Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune syndromes. *Medicine* 60, 355-362
16. Kong MF, Jeffcoate W (1994) Eighty six cases of Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41, 757-761
17. Oelkers, W. (1996) Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 335, 1206-1212
18. S, Laureti (1999) Is the prevalence of Addison's disease underestimated. *The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84, 1762
19. Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A (1999) Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 84:1762
20. Bouillon, R. (2006) Acute Adrenal Insufficiency. *Endocrinol Metab Clin N AM* 35, 767-775
21. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM (1980) Autoimmune polyglandular syndrome. *Pediatr* 9, 154
22. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, et al. (1997) Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 17, 393-398
23. (1997) An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains *Nat Genet* 17, 399-403
24. Donner H, Braun J, Seidl C, et al. (1997) Codon 17 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene in Hashimoto's thyroiditis and Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 4130-4132
25. Kemp EH, Ajjan RA, Husebye ES, et Al. (1998) A cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene polymorphism is associated with auto-

- immune Addison's disease in English patients. *Clinical Endocrinology* 149, 609-613
26. Cooper MS, Stewart PM (2003) Current concepts-corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Eng J Med* 348, 727-734
 27. Freda PU, Bilezikian JP (1999) The hypothalamus-pituitary-adrenal axis in HIV disease. *AIDS Read* 1, 43-50
 28. Dunlop, D. (1963) Eighty-six cases of Addison's disease. *Br Med J* 5362, 887-891
 29. Bergthorsdottir, R., et al. (2006) Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study *Clin Endocrinol Metab(Oxf)* 91, 4849-4853
 30. Kasperlik-Zaluska AA, Czarnocka B, Czech W, et al (1998) Secondary adrenal insufficiency associated with autoimmune disorders: a report of twenty-five cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49, 779-783
 31. PM, Zelissen (1994) Addison patients in the Netherlands: medical report of the survey. *The Hague*
 32. Hangaard J, Andersen M, Grodum E, Koldkjaer O, Hagen C (1996) Pulsatile thyrotropin secretion in patients with Addison's disease during variable glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metabol (Oxf)* 81, 2502-2507
 33. Vasikaran SD, Tallis GA, Braund WJ (1994) Secondary hypoadrenalism presenting with hypercalcaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41, 261-264
 34. Oelkers, W. (1989) Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med* 321, 492-496
 35. Hahner S, Arlt W, Allolio B (2003) Die Nebennierenkrise. *Der Internist* 10, 1243-1252
 36. Wood JB, James VHT, Frankland AW, Iandon J (1965) A test of adrenocortical function. *Lancet* 1, 243-245
 37. Grinspoon SK, Biller BM (1994) Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 79, 923-931
 38. Stewart PM, Corrie J, Seckl JR, Edwards CR, Padfield PL (1988) A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. . 1, 1208-1210
 39. Betterle C, Volpato M, Pedini B, Chen S, Smith BR, Furmaniak J (1999) Adrenal-cortex autoantibodies and steroid-producing cells autoantibodies in patients with Addison's disease: comparison

of immunofluorescence and immunoprecipitation assays. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 618-622

40. Esteban NV, Loughlin T, Al, Zawadzki Jk, Booth JD, Winterer JC, Loriaux DL (1991) Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 72, 39-45

41. Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, Iranmanesh A, Rogol AD (1993) Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertalmale by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 76, 1505-1510

42. Kraan GP, Dullaart RP, Pratt JJ, Wolthers BG, Drayer NM, De Bruin R (1998) The daily cortisol production reinvestigated in healthy men. The serum and urinary cortisol production rates are not significantly different. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 1247-1252

43. Brandon DD, Isabelle LM, samuels MH, Kendall JW, Loriaux DL (1999) Cortisol production measurement by stable isotope dilution using gas chromatography-negative ion chemical ionization mass spectrometry. *Steroids* 64, 372-378

44. Allolio B, Rosenthal (1990) Monitoring of replacement therapy in adrenocortical insufficiency. *Schattauer*, 236-246

45. Wichers M, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmüller D (1999) The influence of hydrocortison substitution on the quality of life and parameter of bone metabolism in patients with secondary hypocortisolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50, 759-765

46. Groves RW, Toms GC, Houghton BJ, Monson JP (1988) Corticosteroid replacement therapy: Twice or thrice daily? *J R Soc Med* 81, 514-516

47. Zelissen PM, Croughs RJ, van Rijk PP, Raymakers (1994) Effect of glucocorticoid replacement on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med* 120, 207-210

48. Cuneo, R.C. (1995) Current strategies for hormone replacement therapy for the hypopituitary patient. *Medical Journal of Australia* 163, 539-541

49. Labrie F, Belanger A, Simard J, Van L-T, Labrie C (1995) DHEA and peripheral androgen and estrogen formation: intracrinology. *Ann NY Acad Sci* 774, 16-28

50. EE, Baulieu (1996) dehydroepiandrosteron (DHEA): a fountain of youth? *J Clin Endocrinol Metab* 81, 3147-3151

51. Mellon Sh, Griffin LD (2002) Neurosteroids: biochemistry and clinical significance. *Trends Endocrinol Metab* 13, 35-43

52. Parker CR, Mixon RL, Brissie RM, Grizzle WE (1997) Aging alters zonation in adrenal cortex of men. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 3898-3901
53. Robert Koch Institut, Berlin (2000) Bundesgesundheits Survey 1998. (98, P.u.f.B., ed)
54. Brahler E, Schumacher J, Brahler C (2000) First all-German standardization of the brief form of the Gissen Complaints Questionnaire GBB-24. *Psychother Psychosom Med Psychol* 50, 14-21
55. Hinz A, Brahler E, Schwarz R, Schumacher J, Stirn A (2005) How useful is the calculation of total scores for questionnaires concerning health related quality of life? *Psychother Psychosom Med Psychol* 55, 221-228
56. Brähler, E. , et al. (2000) Erste gesamtdeutsche Normierung der Kurzform des Gießener Beschwerdebogens GBB-24. *Psychother. Psychosom. med. Psychol.* 50, 14-21
57. Zigmond AS, Snaith RP (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67, 361-370
58. Hinz A, Schwarz R (2000) Angst und Depression in der Allgemeinbevölkerung- Eine normierungsstudie zur Hospital Anxiety and Depression Scale. *PPmP Psychother. Psychosom. med. Psychol.* 51, 193-200
59. Ware JE, Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection *Med Care* 30, 473-483
60. Ellert U, Bellach BM (1999) The Sf-36 in the federal Health Survey- description of a current normal sample. *Gesundheitswesen* 61, 184-190
61. Deutschland, Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung in (2005)
62. Rentenversicherung, Deutsche (2006) Statistik der Deutschen Rentenversicherung-"Rentenbestand".
63. Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J, Nieman LK (2006) Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 447-453
64. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Sintonen H, Markkanen H, Valimaki MJ, Loyttyniemi E, Niskanen L, Reunanen A, Stenman UH (2006) Quality of life in treated patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 3891-3896

65. Dekkers OM, Biermasz NR, Smit JW, Groot LE, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM (2006) Quality of life in treated adult craniopharyngeoma patients. *Eur J Endocrinol* 154(3), 483-489
66. van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smit JW, Roelfsema F, Lamberts SW, Romijn JA (2005) Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 3279-3286
67. Thomsen Anders F, Kvist Tine K, Andersen Per K, Kessing Lars V (2006) The risk of affective disorders in patients with adrenocortical insufficiency. *Psychoneuroendocrinology* 31, 614-622
68. Burman P., Deijen J.B. (1998) Quality of life and cognitive function in patients with pituitary insufficiency. *Psychother. Psychosom. med. Psychol.* 67, 154-167
69. Mc Horney CA, Ware JE Jr., Raczek AE (1993) The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): 2. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 31, 247-263
70. Brähler E, Schumacher J, Brähler C (2000) Erste gesamtdeutsche Normierung der Kurzform des Gießener Beschwerdebogens GBB-24. *Psychother. Psychosom. med. Psychol.* 50, 14-21
71. Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W, Allolio B (2002) Well-being, mood, and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol* 146, 215-222
72. Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Sherman SI, Cooper DS, Schuff KG, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Weintraub BD, Ridgway EC, Ladenson PW (2006) A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal *J Clin Endocrinol Metab* 91, 878-884
73. Brooke Antonia M., Kalingag Leonila A., Miraki-Moud Farideh, Camacho-Hübner Cecilia, Maher Katharine T., Walker Dorothy M., Hinson Joy P., Monson John P. (2006) Dehydroepiandrosterone Improves Psychological Well-Being in Male and Female Hypopituitary Patients on Maintenance Growth Hormone Replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 91(10), 3773-3779

74. Rosen T, Wirén L, Wilhelmssen L, Wiklund I, Bengtsson BA (1994) Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 40, 111-116
75. Baum HB, Katznelson L, Sherman JC, Biller BM, Hayden DL, Schoenfeld DA, Cannistraro KE, Klibanski A (1998) Effects of physiological growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life in patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 3184-3189
76. Allolio B, Kaulen D, Deuss U, Hipp F. X., Winkelmann W (1985) Comparison between hydrocortisone and cortisone acetate as replacement therapy in adrenocortical insufficiency. *Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel* 6, 35-39
77. Peacey SR, Guo CY, Robinson AM, Price A, Giles MA, Eastell R, Weetman AP (1997) Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter ? *Clin Endocrinol (Oxf)* 46, 255-261
78. TA, Howlett (1997) An assessment of optimal hydrocortisone replacement modes. *Exp Clin Endocrinol* 101, 106-111
79. Arlt W, Rosenthal C, Hahner S, Allolio B (2006) Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64, 384-389
80. Riedel M, Wiese A, Schurmeyer TH, Brabant G (1993) Quality of life in patients with Addison's disease: effects of different cortisol replacement modes. *Exp Clin Endocrinol* 101, 106-111
81. Vissers K, De Jongh RF, Crul BJP, Vinken P, Meert TF (2004) Adrenalectomy affects pain behavior of rats after formalin injection. *Life Science* 74, 1243-1251
82. Bogdanov AI, Yarushkina NI (2003) mechanisms of the effects of adrenocorticotrophic hormone on pain sensitivity in rats. *neurosci behav Physiol* 33, 795-798
83. Lariviere WR, Melzack R (2000) The role of corticotropin-releasing factor in pain and analgesia. *Pain* 84, 1-12
84. Knapen MHJM, Puts PHM (1993) Addison patients in the netherlands: social report of the survey. *The Hague: Dutch Addison Society*
85. Omori K, Nomura K, Shimizu S, Omori N, Takano K (2003) Risk Factors for Adrenal Crisis in Patients with Adrenal Insufficiency. *Endocrine Journal* 50, 745-752

86. Braatvedt GD, Newrick PG, Corrall RJM (1990) Patient's self administration of hydrocortisone. *Br Med J* 301, 1312
87. Flemming TG, Ostergaard K (1999) Quality of self-care in patients on replacement therapy with hydrocortisone. *Journal of Internal Medicine* 246, 497-501

8. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Hier ist zuerst Herr Prof. Dr. med. Bruno Allolio zu nennen, der mir diese interessante Arbeit ermöglicht hat und immer mit Rat und Tat bei so manchen Schwierigkeiten zur Seite stand.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Engelhardt für die Übernahme des Co-Referates.

Mein besonderer Dank geht an Frau Dr. med. Stefanie Hahner für die stets ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei dieser Arbeit, ohne deren unermüdliches Engagement diese Arbeit möglicherweise nicht zu Stande gekommen wäre.

Meine Dankbarkeit gilt ebenfalls den vielen freiwilligen Studienteilnehmern sowie den Mitarbeitern der Selbsthilfeorganisation „Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenrindenerkrankungen e.V.“.

Herrn Dirk Baumann danke ich für seine unentwegte mentale sowie technische Unterstützung.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, welche mir das Studium der Medizin ermöglicht haben.

9. Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Melanie Löffler

geboren am 04.02.1980 in Freiburg im Breisgau

Schulbildung

09/1986 -
06/1990

Grundschule Ballrechten-Dottingen

09/1990 -
06/1996

Johanniterrealschule Heitersheim, Mittlere Reife

09/1996 -
06/1999

Abitur an der Max-Weber Schule, Freiburg im
Breisgau Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

10/1999 -
4/2000

Studium der Internationalen Betriebswirtschafts-
lehre an der Fachhochschule Furtwangen

10/2000 -
9/2002
09/2002

Studium der Humanmedizin an der
Universität Rostock
Physikum

10/2002 -
05/2007

Studium der Humanmedizin an der
Julius-Maximilians- Universität Würzburg

23. 05. 2007 Ärztliche Prüfung, Gesamtnote „sehr gut“

06/2007 Erteilung der Approbation als Ärztin

Famulaturen

02/2003 Anästhesie, Universitätsklinik Würzburg

03/2003 Chirurgie, Klinik Dr. Becker, Bad Krozingen

09/2003 -
10/2003 Innere Medizin, Herz-Zentrum Bad Krozingen

03/2004 -
04/2004 Dermatologie und Venerologie, Hautklinik Frei-
burg

08/2004 -
09/2004 Allgemeinmedizin, Praxis Dr. med. Hegel, Hei-
tersheim

Praktisches Jahr

04/2006 -
08/2006 Dermatologie und Venerologie, Universitäts-
hautklinik
Würzburg, Prof. Dr. med. E.-B. Bröcker

08/2006 -
12/2006 Innere Medizin, Universitätsspital Zürich,
Schweiz
Prof. Dr. med. W. Vetter

12/2006 - Chirurgie, Zentrum für operative Medizin Würz-
03/2007 burg
Prof. Dr. med. Prof. h.c. A. Thiede

Weiterbildungsstätten

Seit 10/2007 Spital Männedorf, Medizinische Klinik,
Dr. U. Strebel
Assistenzärztin Innere Medizin

Meilen, 03.08.2008