

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt  
Schwerpunkt Endokrinologische Forschung  
Leiter: Prof. Dr. med. F. Beuschlein

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

**HALMA – Hypophysen-Gonaden-Achse und Lebensqualität bei erwachsenen  
Männern mit Adrenogenitalem Syndrom**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

von  
Linda Flade  
aus Aachen  
vorgelegt 2011

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. Beuschlein

Mitberichtersteller: Prof. Dr. Klaus G. Parhofer  
Prof. Dr. Eckhard Frick

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Nicole Reisch

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 07.04.2011

---

Gewidmet den Patienten und meinen Eltern.

---

## **1 Einleitung**

### **1.1 *Das Adrenogenitale Syndrom***

- 1.1.1 Geschichtlicher Überblick und Epidemiologie
- 1.1.2 Genetik
- 1.1.3 Pathogenese und Klinik
- 1.1.4 Diagnostik
- 1.1.5 Therapie und Verlaufskontrolle
- 1.1.6 Besonderheiten des Erwachsenenalters und der männlichen Patienten

### **1.2 *Eingrenzung der Themenbereiche***

- 1.2.1 Definition von Fertilität
- 1.2.2 Testikuläre Adrenale Resttumoren (TART) und Nebennierenmorphologie
- 1.2.3 Lebensqualität

### **1.3 *Stand der Forschung***

### **1.4 *Ziele der Arbeit***

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 *Ethikkommission***

### **2.2 *Studiendesign***

### **2.3 *Patientenkollektiv***

### **2.4 *Klinischer Teil***

- 2.4.1 Interview
- 2.4.2 Körperliche Untersuchung
- 2.4.3 Labordiagnostik
- 2.4.4 Hodensonographie
- 2.4.5 Bildgebung der Hoden und Nebennieren mittels Magnetresonanztomographie (MRT)
  - a) MRT der Hoden
  - b) MRT der Nebennieren
- 2.4.6 Spermogramm

### **2.5 *Untersuchung der psychosexuellen Lebensqualität (LQ) anhand des mSFI***

### **2.6 *Statistik***

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 *Charakteristika der Patientenkohorte***

- 3.1.1 Interview
- 3.1.2 Körperliche Untersuchung

### **3.2 *Fertilitätspotential***

- 3.2.1 Spermogramm
- 3.2.2 Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

### **3.3 *Testikuläre adrenale Resttumore***

### **3.4 *Nebennierenmorphologie im MRT***

### **3.5 *Psychosexuelle Zufriedenheit***

## **4 Diskussion**

### **4.1 *Stellungnahme zur Bewertung der Spermogrammbefunde***

### **4.2 *Hypophysen-Gonaden-Funktion***

### **4.3 *Einflussfaktoren auf die Spermatogenese***

- 4.3.1 Medikamentöse Einstellung und Hypophysen-Gonaden-Achse
- 4.3.2 Funktionelles Hodengewebe und Obstruktion der Hodenkanälchen durch TART
- 4.3.3 Inhibin B als Marker für Spermatogenese und TART
- 4.3.4 Psychosexuelles Befinden und Fertilität

### **4.4 *Diskussion der Nebennierenuntersuchung***

4.4.1 Nebennierenhyperplasie und Nebennierenadenome

4.4.2 Orthotopes und ektopes Nebennierengewebe (TART) bei Patienten mit AGS

4.5 *Ausblick*

**5 Zusammenfassung**

**6 Anhang**

**7 Literaturverzeichnis**

**8 Veröffentlichungen**

**9 Danksagung**

3 $\beta$ -HSD	3 $\beta$ -Steroiddehydrogenase
11 $\beta$ -OH	11 $\beta$ -Hydroxylase
17 $\alpha$ -OH	17 $\alpha$ -Hydroxylase
17-OHP	17-Hydroxyprogesteron
21-OHD	21-Hydroxylase Defizienz
21-OH	21-Hydroxylase (= CYP21 A2)
A	Androstendion
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenokortikotropin
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AT II	Angiotensin II
ax	axiale Ebene
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
cor	koronare Ebene
d	Tag
dl	Deziliter
DHEA (-S)	Dehydroepiandrosteron (-Sulfat)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GC	Glukokortikoid
gLQ	gesundheitsbezogene Lebensqualität
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
HC	Hydrokortison
HGA	Hypophysen-Gonaden-Achse
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
IQOLA	International Quality of life Assessment
i.S.	im Serum
i.U.	im Urin
i.v.	intravenös
JCEM	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
J Endo Invest	Journal of Endocrinological Investigation
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
l	Liter
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	LH-Releasing-Hormon
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
LO	nicht klassisches AGS (= late onset form)
LQ	Lebensqualität
MC	Mineralokortikoid
mg	Milligramm
Mhz	Megahertz
Mio.	Millionen
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomogramm
mSFI	male Sexual Function Index
MW	Mittelwert

n	Anzahl
NEJM	New England Journal of Medicine
ng	Nanogramm
NN	Nebenniere
NNR	Nebennierenrinde
Nr.	Nummer
p	Signifikanzwert
pg	Pikogramm
pmol	Pikomol
r	Korrelationskoeffizient
s.	siehe
SSW	Schwangerschaftswoche
Std.	Stunde
SV	einfach virilisierendes AGS (= simple virilising form)
SW	Salzverlust-AGS (= salt wasting form)
Tab.	Tabelle
TART	Testikuläre Adrenale Resttumoren
TSE	Turbo-Spin-Echo Serien
U2	2. Vorsorgeuntersuchung für Neugeborene
US	Ultraschall
v.a.	vor allem
VK	Variationskoeffizient
WHO	World Health Organisation
wT1/wT2	MRT Sequenz T1-/T2-gewichtet
z.B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter

## 1 Einleitung

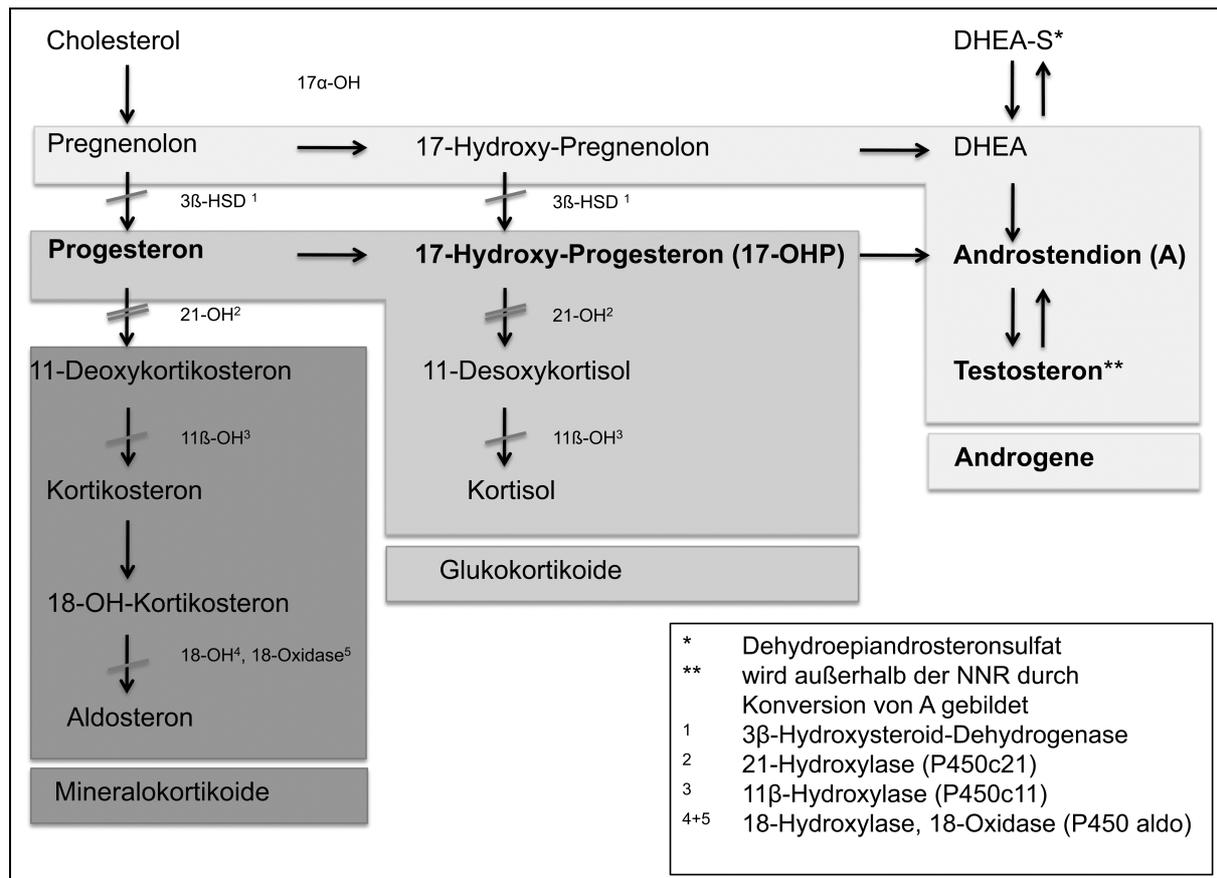
### 1.1 Das Adrenogenitale Syndrom

#### 1.1.1 Geschichtlicher Überblick und Epidemiologie

Das Adrenogenitale Syndrom (AGS) ist einer der häufigsten monogenetisch vererbten Stoffwechseldefekte. Die Ursache liegt in der Mutation von Enzymen der adrenalen Steroidbiosynthese, aus der ein absoluter oder teilweiser Mangel an Kortisol und je nach Schweregrad der Erkrankung auch an Aldosteron resultiert.

Aufgrund des dadurch fehlenden negativen Feedbacks zur Adenohypophyse wird deutlich vermehrt Adrenokortikotropin (ACTH) sezerniert, was zu einer Dauerstimulation und Hyperplasie der Nebennierenrinde führt. Die Vorläufermetabolite des Kortisols akkumulieren und da die adrenale Androgensynthese von dem Enzymdefekt nicht betroffen ist, kommt es zum Androgenexzess (1).

Schon 1865 beschrieb der italienische Anatom Luigi de Crecchio eine Obduktion, bei der sich neben einem Penis auch Vagina, Uterus und Ovarien, sowie deutlich vergrößerte Nebennieren fanden (2). Dies ist wohl die erste Dokumentation eines Pseudohermaphroditismus femininus bei Adrenogenitalem Syndrom. Ein knappes Jahrhundert später gelang es Wilkins et al. (3) und Bratter et al. (4) durch die Gabe von Kortisolacetat den Überschuss an Androgenen bei Patienten mit AGS zu reduzieren. Die ursächlichen Enzymdefekte deckte Bongiovanni 1958 auf (5). In 90 – 95 % der Fälle besteht eine 21-Hydroxylasedefizienz (21-OHD) (1, 6). Sehr viel seltener (5 %) liegt der Enzymblock bei der 11 $\beta$ -Hydroxylase (11 $\beta$ -OH) (7), der 3 $\beta$ -Steroiddehydrogenase (3 $\beta$ -HSD), der 17 $\alpha$ -Hydroxylase (17 $\alpha$ -OH), der Aldosteronsynthetase (6) oder aber, es besteht ein P450 Oxidoreduktasemangel (8, 9) (s. Abb. 1).



**Abb. 1:** Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde

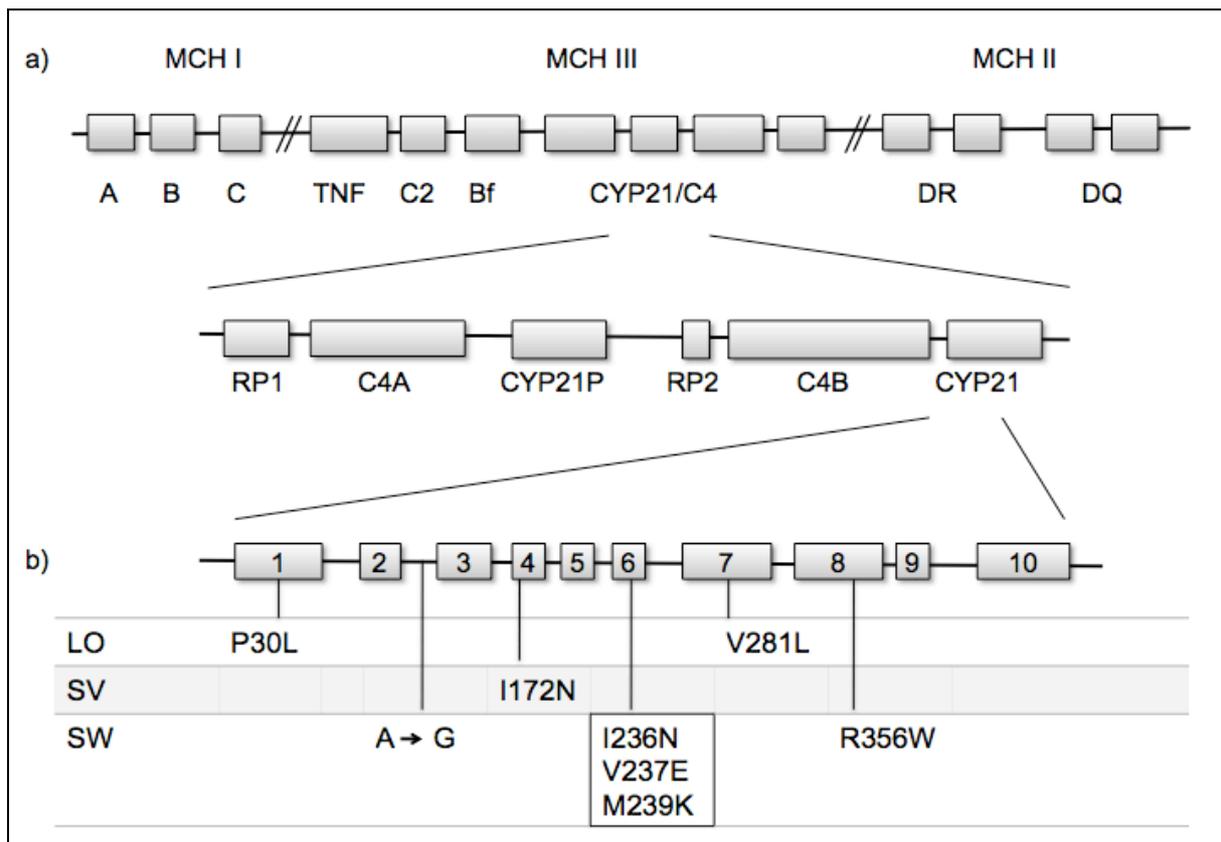
Die Heterozygotenfrequenz für die autosomal rezessiv vererbte Erkrankung beträgt 1:50 (10). Hierbei bestehen allerdings starke geographische Unterschiede: Am häufigsten kommt das AGS in seiner homozygoten Form bei den Yupic Eskimos in Alaska vor (Inzidenz 1:282), gefolgt von La Reunion (1:2141) (11). In Bayern beträgt die Inzidenz ca. 1:10.000 (12). Der Defekt der 21-Hydroxylase (21-OH) kann als klassisches und nicht-klassisches AGS in Erscheinung treten. Die mittlere Inzidenz für das klassische AGS liegt bei 1:10.000 – 1:15.000. Bei der klassischen Form unterscheidet man zwei Subtypen. Zum einen die schwere Form, das AGS mit Salzverlust (SW), von der 75 % der Patienten betroffen sind und zum anderen die so genannte einfach virilisierende Form des AGS (SV), an der 33 % der Patienten leiden (13). Die mildeste Form der 21-OHD ist die nicht-klassische Form (Late Onset AGS = LO), die sich in der Regel erst in der Pubertät durch einen relativen Androgenüberschuss bemerkbar macht (14). Für das nicht klassische AGS lässt sich zur Häufigkeit kaum eine genaue Angabe machen, da man durch die schwache oder nicht vorhandene Symptomatik damit rechnen muss, dass viele Patienten unentdeckt

bleiben. Man schätzt die Inzidenz jedoch auf 1:1000. Männer und Frauen sind in gleichem Maße betroffen (1). Die Symptome und der Schweregrad der klinischen Stigmata hängen von der Enzymrestaktivität ab. Da wir ausschließlich Patienten mit klassischer 21-OHD untersucht haben, beziehen sich die folgenden Ausführungen auf diese Form des AGS.

### 1.1.2 Genetik

Das Enzym 21-OH wirkt in der Zona fasciculata und der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde (NNR), wo es Progesteron und 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) an deren C<sub>21</sub>-Position hydroxyliert (15). Es ist eines von sechs Enzymen der Cytochrom P450 Familie, die an der Steroidbiosynthese beteiligt sind (s. Abb.1). Das für die 21-OH kodierende Gen (CYP21A2) liegt auf dem kurzen Arm des Chromosom 6 (6p21.3) in der HLA-III-Region (human-leukocyte-antigene region) (16) in unmittelbarer Nachbarschaft zu dem nicht-funktionellen Pseudo-Gen (CYP21A1) (17, 18) (s. Abb. 2a). Meist liegen Mutationen dieses Pseudo-Gens vor (60 %), die durch Konversion mit dem aktiven Gen ausgetauscht werden (19). Ferner kann ungleiches crossing-over während der Meiose zum kompletten Verlust des CYP21-Gens führen (20). Eine weitere Variation sind Deletionen, die kleine Bereiche des CYP21-Gens oder die gesamte Genregion betreffen können (6). Etwa 1 – 2 % der Mutationen sind spontan, also nicht bei den Eltern vorzufinden (21). Die häufigsten Varianten sind in Abb. 2b dargestellt. Meist liegt eine Kombination verschiedener Mutationen für die 21-OHD vor (= compound Heterozygotie). Dabei bestimmt das weniger geschädigte Allel den Phänotyp (6).

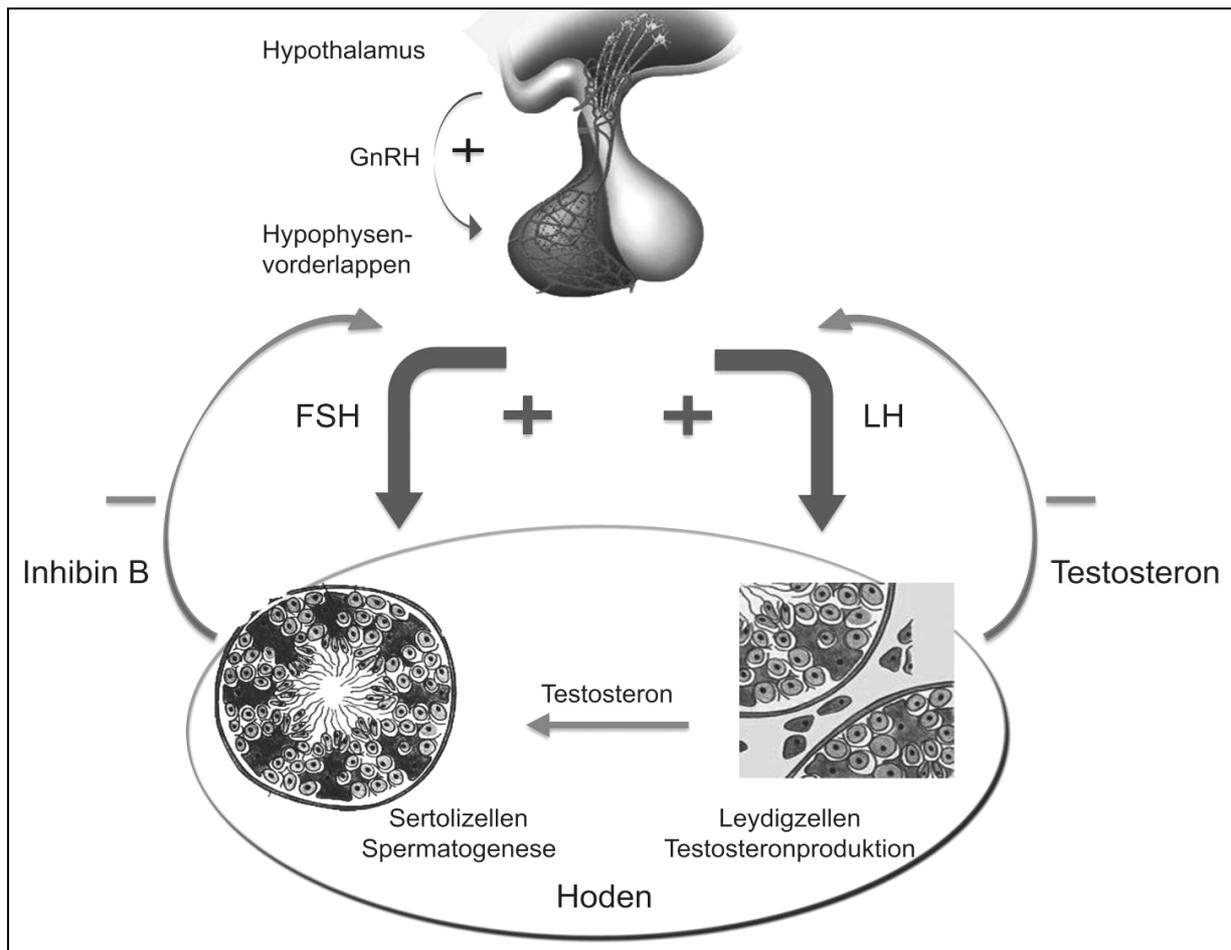
Die Restaktivität der 21-OH im *in vitro* System korreliert demnach in der Regel sehr gut mit dem Phänotyp. Der komplette Ausfall der Enzymfunktion bedeutet generell, dass es zum AGS mit Salzverlust kommt - meist mit homozygotem Verlust des CYP21A2-Gens. Eine Restaktivität von 2 – 4 % reicht aus, um einen Salzverlust zu verhindern. Dann liegt die einfach virilisierende Form vor. Bei einer homozygoten Mutation mit einer Enzym-Restaktivität über 20 % entwickelt sich in fast allen Fällen ein nicht klassisches AGS.



**Abb. 2:** a) CYP21A1 und CYP21A2; b) Häufige Mutationen, die zur 21-OHD führen. Die drei zusammengefassten Mutationen werden stets gemeinsam vererbt (22)

### 1.1.3 Pathogenese und Klinik

Die 21-OHD beeinträchtigt die Produktion von Glukokortikoiden. Infolge dessen wird vermehrt ACTH ausgeschüttet. Die NNR wird zur Hormonproduktion angeregt, so dass die Steroidmetabolite vor dem Enzymblock akkumulieren. Hier ist v.a. das 17-OHP zu nennen, welches letztlich in den Androgenstoffwechsel einght. Daraus folgt eine vermehrte Synthese von Androstendion (A) und Dehydroepiandrosteron (DHEA). Herrscht ein vollkommener Mangel an Glukokortikoiden, ist die Erkrankung ohne Behandlung tödlich. Im Falle eines SW fehlt zusätzlich das Mineralokortikoid Aldosteron, das für den Elektrolythaushalt essentiell ist. Es kann ab der zweiten bis dritten Lebenswoche zu Salzverlustkrisen mit erhöhter Natriumausscheidung und Kaliumretention, Übelkeit, Erbrechen, Dehydratation, metabolischer Azidose und hypovolämischem Schock kommen. Die Störung der Hypophysen-Gonaden-Achse (HGA; s. Abb. 3) durch den Überhang an adrenalen Androgenen und dem daraus entstehenden Testosteron kann bei beiden Geschlechtern Pseudopubertas praecox mit vorzeitiger Größenzunahme des Hodens und Penis bzw. der Klitoris, sowie verfrühtes Wachstum der Schambehaarung und Akne verursachen (23).



**Abb. 3:** Hypophysen-Gonaden-Achse

Zudem kann sich ab dem zweiten Lebensjahr das Längenwachstum beschleunigen. Auch das Knochenalter eilt dann der normalen Entwicklung voraus, so dass es zum vorzeitigen Schluss der Epiphysenfugen kommt. Die Körperendgröße kann auch bei optimaler Therapie häufig ein bis zwei Standardabweichungen unter der Zielgröße bzw. der durchschnittlichen Größe der allgemeinen Bevölkerung liegen (24-27).

Sind Patientinnen mit AGS dem Androgenüberschuss schon *in utero* ausgesetzt, bleibt zwar die Entwicklung der inneren Geschlechtsorgane unbeeinflusst, doch das äußere Genitale vermännlicht (Virilisierung). Nach Prader kann man fünf Stufen des intersexuellen Genitales unterscheiden, von einer Klitorishypertrophie (Prader I) bis hin zu einer penisartig vergrößerten Klitoris mit peniler Urethra und zum Pseudoscrotum fusionierten Labioskrotalfalten (Prader V) (28). Werden diese Patientinnen bei Geburt fälschlicherweise für einen Buben mit noch nicht descendiertem Hoden gehalten, kann dies bei späterer Korrektur der Diagnose eine schwerwiegende psychosoziale Belastung für die Betroffene und ihr Umfeld

bedeuten (12). Die Hyperandrogenämie kann bei den Frauen im Folgenden zu Hirsutismus, sekundärer Amenorrhoe oder unregelmäßiger Menses, polyzystischen Ovarien und eingeschränkter Fertilität führen (1, 29-38).

Die männlichen Patienten kommen mit normalem Genitale zur Welt, jedoch scheinen sie schon vor der Pubertät für die Entwicklung benigner Hodentumoren gefährdet zu sein (24, 39).

#### 1.1.4 Diagnostik

Das 1999 in Bayern eingeführte Neugeborenen-Screening (40) am zweiten bis dritten Lebenstag durch den Nachweis von erhöhtem 17-OHP im Vollblut, ermöglicht es, die Patienten heute wesentlich schneller einer adäquaten Therapie zuzuführen und damit die lebensbedrohlichen Auswirkungen des AGS zu verhindern. Beweisend für das Vorliegen eines AGS ist die molekulargenetische Untersuchung. Methoden zur Sequenzanalyse des 21-OH-Gens wurden 1992 durch Owerbach et al. (41) und Helmberg et al. (42) entwickelt. Die verschiedenen Genotypen werden den Mutationsgruppen Null, A, B und C zugeteilt. Je nach Mutationsgruppe lässt sich der Phänotyp zu 65-100 % vorhersagen (43). Die Übergänge zwischen den beiden Formen des klassischen AGS sind aber fließend. Ob ein AGS mit Salzverlust vorliegt, ist mittels wiederholter Messung der Elektrolyte im Plasma oder auch im Urin, der Messung der Plasmareninaktivität und/oder der aktiven Reninkonzentration, sowie anhand erniedrigter Aldosteronkonzentrationen eruierbar (44, 45).

#### 1.1.5 Therapie und Verlaufskontrolle

Besteht ein Risiko für das AGS, kann bereits pränatal mit einer kalkulierten Dexamethason-Therapie begonnen werden. Nur wenn sich in der folgenden Diagnostik bestätigt, dass es sich um ein Mädchen mit klassischem AGS handelt, wird die Therapie bis zur Entbindung fortgesetzt, anderenfalls wird sie beendet. Die intrauterine Virilisierung der Mädchen kann auf diese Weise soweit verhindert werden, dass nach der Geburt keine oder nur eine leichte operative Genitalkorrektur nötig wird. Andererseits fehlen Langzeit-Studien über mögliche Nebenwirkungen bei Mutter und Kind. Somit bleibt die pränatale AGS-Therapie nach wie vor eine experimentelle Therapie und sollte im Rahmen kontrollierter Studien durchgeführt werden (46).

Werden Mädchen pränatal nicht therapiert, kann je nach Prader-Stadium des

virilisierten Genitales eine operative Korrektur von Nöten sein. Behandlungsziele sind eine normale Funktion der Harnwege ohne Obstruktionen oder Inkontinenz und eine normale sexuelle Funktionalität.

Medikamentös behandelt wird das AGS mittels Substitution von Glukokortikoiden (GC) bzw. im Falle eines Salzverlustes zusätzlich durch Mineralokortikoidgabe (47). Zu den Zielen der pädiatrischen Therapie zählt die Prophylaxe von Salzverlustkrisen (48), ein normales Längenwachstum mit Erreichen der Körperzielgröße (49) und normales Einsetzen der Pubertät. Bei den weiblichen Patientinnen sollen zusätzlich Hirsutismus und Akne verhindert werden. Die Substitutionstherapie muss bei Patienten mit der SW- bzw. SV-Form des AGS lebenslang beibehalten werden, wobei die Einstellung individuell abgestimmt und in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden muss. Dies erfordert eine hohe Compliance des Patienten. Zur Kontrolle der medikamentösen Einstellung dient zunächst die Anamnese bezüglich der Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme, der Leistungsfähigkeit und des subjektiven Befindens des Patienten. Im Kindesalter betrachtet man Wachstumsgeschwindigkeit und Gewicht. Die Knochenentwicklung sollte ab dem sechsten Lebensjahr ca. alle zwei Jahre mittels Knochendichtemessung der Handwurzelknochen überwacht werden. Bei Frauen ist zudem die Regelmäßigkeit des Zyklus zu erfragen. Anhand der Bestimmung von 17-OHP, Testosteron im Serum und Androstendion kann man sich einen Überblick über die Einstellungsgüte verschaffen. 17-OHP kann beispielsweise auch im Speichel-Tagesprofil oder aber dessen Metabolit Pregnantriol im 24 Std.-Sammelurin gemessen werden (50). Beide Methoden können im so genannten „home-monitoring“ angewandt werden, mit dem Vorteil, dass die Patienten unabhängig von einem Ambulanzbesuch eine Einstellungskontrolle durchführen lassen können. Zum anderen spiegelt sich hier der Hormonstatus über einen ganzen Tag wider. Eine Blutuntersuchung stellt hingegen eine Momentaufnahme dar und gibt aufgrund der tageszeitlichen Schwankungen der Hormonsekretion eventuell einen weniger integrativen Überblick über die Einstellung. Bei zu gering angesetzter GC-Substitutionsdosis oder Non-Compliance des Patienten treten die zuvor beschriebenen Symptome der gestörten Hypophysen-Nebennieren-Achse in Erscheinung. Auf der anderen Seite dürfen die Glukokortikoide nicht überdosiert werden, um ein iatrogenes Cushing-Syndrom zu vermeiden. Eine Unterdosierung von Fludrokortison kann lebensbedrohliche Salzverlustkrisen hervorrufen, eine zu hohe Dosis hingegen bewirkt eine Natrium-

Retention und arterielle Hypertonie mit deren Langzeitfolgen (6). Geraten die Patienten in Stresssituationen, wie z.B. einen Unfall, einen schweren Infekt, Operationen und Schwangerschaft oder bei Kindern v.a. Fieber ( $\leq 38,8^{\circ}\text{C}$ ) (6, 50), so ist ihr Körper nicht in der Lage die adäquate Menge an Kortisol auszuschütten. Die Substitutionsdosis muss dann entsprechend angepasst werden und es bedarf besonderer Überwachung. Auch hierzu ist es dringend notwendig, dass Patienten und Angehörige gut geschult sind und ein aktueller Notfallausweis mitgeführt wird.

### 1.1.6 Besonderheiten des Erwachsenenalters und der männlichen Patienten

Früher wurde das AGS als eine pädiatrische Erkrankung angesehen, doch Dank der Etablierung des Neugeborenen Screenings und der frühzeitigen GC-Substitutionstherapie erreichen die Patienten heutzutage fast alle das Erwachsenenalter. Angemerkt sei an dieser Stelle, dass für einen geregelten Übergang von der pädiatrischen Betreuung in eine Erwachsenenprechstunde gesorgt werden muss (48, 51), da sich die Anforderungen an die Therapie ändern. Hierzu eignet sich eine spezielle Transitionssprechstunde, in welcher die Pädiater den internistischen Kollegen einen Überblick über die bisherige Therapie und die Entwicklung des Patienten in einer ausführlichen Übergabe vermitteln. Der Zeitpunkt der Transition hängt weniger von einer festgelegten Altersgrenze ab, sondern orientiert sich eher am Abschluss des Längenwachstums bzw. der Pubertät und der psychosozialen Situation des Patienten (50, 51). In der pädiatrischen Sprechstunde erscheinen die Patienten oft bis zuletzt in Begleitung ihrer Eltern. Diese übernehmen häufig über die Adoleszenz hinaus die Verantwortung für die chronische Krankheit ihrer Kinder - angefangen bei der Organisation des Ambulanztermins und der Beschaffung der Rezepte, bis hin zur täglichen Medikamenteneinnahme. Die Patienten entwickeln so nur mäßig Eigenverantwortung und ein Verständnis bzw. eine Akzeptanz für ihre Erkrankung. Hier ist von den an der Transition beteiligten Ärzten eine gute Schulung und Sensibilisierung der Patienten selbst von großer Bedeutung, um eine dauerhafte Qualität der Therapieeinstellung zu erzielen (52).

Ist das Längenwachstum abgeschlossen, wird häufig auf die langwirksamen Präparate Prednison bzw. Prednisolon oder Dexamethason umgestellt, da dies bezüglich der Handhabung angenehmer für die Patienten ist (50). Generell kann man sagen, dass sich die benötigte GC-Dosis im Erwachsenenalter verringert (53). Der tägliche Bedarf an Glukokortikoiden liegt durchschnittlich bei  $10 \text{ mg/m}^2$ . Die

Mineralokortikoidsubstitution kann anhand der Plasmareninaktivität oder der Reninkonzentration und über den Blutdruck kontrolliert werden. In der Regel ist eine Substitutionsdosis von 0,05 - 0,1 mg Fludrokortison/d ausreichend. In manchen Fällen kann auch bei einfach virilisierenden AGS-Formen eine geringe Menge Fludrokortison erforderlich sein, da fließende Übergänge zwischen beiden Formen vorkommen.

Aktuelle Daten zeigen, dass es im Erwachsenenalter zu einer Reihe von Langzeitfolgen kommen kann. So können infolge der GC-Übersubstituierung kombiniert mit der überschießenden adrenalen Androgenproduktion Insulinresistenz, Blutdruck- und Gewichtsprobleme, bis hin zum Metabolischem Syndrom und Osteoporose entstehen (49, 51, 53). Es gilt zudem, Nebennierenkrisen zu verhindern, die jedoch bei Erwachsenen deutlich seltener vorzukommen scheinen, als bei Kindern. Weitere Ziele sind die Eindämmung von Tumorwachstum in Hoden und Nebennieren (24, 54), denn neuere Studien zeigen ein gehäuftes Vorkommen von benignen adrenalen Hodentumoren (TART) und eine Einschränkung der Fertilität bei an AGS erkrankten Männern (24, 54-56). Es gibt jedoch keine Daten zu deren psychosexueller Situation, im Gegensatz zu den weiblichen Patienten, bei denen bereits in mehreren Studien gezeigt konnte werden, dass neben der Fertilität auch die psychosexuelle Zufriedenheit eingeschränkt ist (29-36, 38). Somit stehen im Fokus der Therapie auch der Erhalt der Fertilität, eine befriedigende Sexualfunktion und gute Lebensqualität.

## *1.2 Eingrenzung der Themenbereiche*

### 1.2.1 Definition von Fertilität

Nach einer Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der European Society of Human Reproduktion and Embryology spricht man von Subfertilität, wenn es trotz ungeschütztem Geschlechtsverkehr innerhalb von einem Jahr nicht zur Schwangerschaft kommt (57, 58). Zur Erfassung der männlichen Fertilität eignet sich die Untersuchung der Ejakulatqualität.

### 1.2.2 Testikuläre Adrenale Resttumoren (TART) und Nebennierenmorphologie

Embryologisch haben sowohl Gonaden, als auch die Nebennierenrinde ihren Ursprung in der mesodermalen Urogenitalleiste, wo sie sich in unmittelbarer Nähe zueinander entwickeln (59-61). Das Abwandern adrenaler Zellen mit dem deszendierenden Hoden ist eine Erklärung für das Vorkommen von ektope Nebennierengewebe – dem so genannten testikulären adrenalen Restgewebe (62). Seltener findet sich eine solche Ektopie auch in den Ovarien und anderen Geweben (63-66). Hinweise darauf, dass es sich bei dem Tumorgewebe um nebennierenartige Zellen handelt, geben mehrere Untersuchungen. Zum einen ähnelt das adrenale Restgewebe der Nebennierenrinde histologisch (67, 68), außerdem konnten nebennierenspezifische Enzyme (11 $\beta$ -Hydroxylase) (69) und die Produktion adrenaler Steroide (70-73) in TART oder in Blutproben aus Hodenvenen nachgewiesen werden. Da auch Melanocortin2 (MC2)-Rezeptoren im Tumorgewebe nachgewiesen wurden (72) geht man davon aus, dass ACTH als ein wichtiger Wachstumsstimulus wirkt. Hohe ACTH-Konzentrationen, wie sie z.B. beim AGS vorliegen können, könnten also eine Ursache für ein tumorartiges Wachstum adrenalen Restgewebes darstellen (68). Das Vorkommen von testikulären adrenalen Resttumoren (TART) bei an AGS erkrankten Männern wurde bereits in einigen Einzelfallberichten beschrieben (74-76). Die Prävalenz von TART wird in neueren Studien zwischen 0 und 94 % angegeben (24, 54-56, 64, 77), je nach dem, ob die Diagnostik auf Palpation oder bildgebenden Verfahren beruht. Letztere sind die wesentlich sensibleren Methoden, da sowohl die Ultraschalluntersuchung (US), als auch das Magnetresonanztomogramm (MRT) sehr kleine, nicht palpable Läsionen zu Darstellung bringen können. Zur Tumordetektion sind diese beiden bildgebenden Verfahren als gleichwertig anzusehen, wobei der Ultraschall die deutlich preisgünstigere Variante darstellt. Allerdings ist die Ausmessung der Größe der Läsionen im MRT präziser und zudem untersucherunabhängig (13, 78). Differentialdiagnostisch kommen prinzipiell die seltenen Leydig-Zell-Tumoren in Frage, welche 1-3% aller testikulären Neubildungen ausmachen (79-82). Zur Unterscheidung der Tumoren kann man sich an den in Tabelle 1 aufgeführten Eigenschaften orientieren. Diese sind jedoch nicht als pathognomonisch anzusehen (64, 77, 78, 83). Aufgrund der möglichen malignen Entartung der Leydig-Zell-Tumoren, kann im Zweifelsfall eine Hodenbiopsie zur Sicherung der Diagnose in Erwägung gezogen werden (68), jedoch ist auch die histologische Unterscheidung

der beiden Entitäten schwierig (59). Tatsächlich gibt es keinen in der Literatur beschriebenen Fall von maligner Entartung eines testikulären adrenalen Resttumors bei Patienten mit AGS. Lediglich ein Bericht von Adesokan et al. schildert den Fall eines 44jährigen Mannes, der im rechten Hoden ein einen 2cm großen adrenalen Resttumor hatte und im linken nicht-deszendierten Hoden sowohl TART, als auch einen 10 cm großen Tumor, der sich zu 60% als Seminom und in den restlichen Anteilen als Myelolipom klassifizieren ließ (84).

<b>Merkmale</b>	<b>TART</b>	<b>Leydig-Zell-Tumoren</b>
<b>Lokalisation</b>	63-83 % bilateral nahe dem Rete Testis, Epididymis bzw. Mediastinum Testis	< 3 % bilateral im Hoden interstitiell oder paratestikulär innerhalb der Tunika albuginea oder des Epididymis
<b>Reinke-Kristalle</b> <sup>a)</sup>	nicht vorhanden	in 20 – 40 % vorhanden
<b>Dignität</b>	benigne	in 10 % maligne Entartung
<b>Wachstum</b>	hormonabhängig	autonomes Wachstum, permanente Produktion von Androgenen
<b>Perfusion im Farbdoppler</b>	gleichmäßige Durchblutung	Hypervaskularisation

**Tab. 1:** Radiologische Unterscheidungsmerkmale von TART und Leydig-Zell-Tumoren (59, 85, 86)  
a) Reinke-Kristalle sind stäbchen- oder keilförmige Eiwweißkristalle im Zytoplasma der Leydig-Zwischenzellen.

Trotz der Gutartigkeit von TART gibt es Hinweise darauf, dass diese sich einschränkend auf die Hodenfunktion auswirken. Diese Frage ist unter anderem Gegenstand dieser Arbeit.

Einer Studie von Jaresch et al. (1992) (87) und einigen Einzelfallberichten zufolge (47, 88) kommen Tumoren der Nebenniere bei Patienten mit AGS mit einer hohen Prävalenz von bis zu 82% bei homozygoten Patienten und 45% bei heterozygoten Patienten vor (87). Detailliertere Daten zu Raumforderungen der Nebennieren bei AGS hingegen fehlen. In jedem Fall ist die Prävalenz einer Nebennierenhyperplasie bei AGS hoch (87).

ACTH gilt als Hauptfaktor für das postnatale Nebennierenwachstum und die Steuerung der Funktion (89-92). Es kann *in vitro* sowohl zu hyperplastischen, wie auch zu hypertrophen Effekten an Nebennierenzellen führen (92). Dies bestätigte sich auch in verschiedenen *in vivo* Modellen (91, 93, 94). Ob eine chronische Erhöhung der ACTH-Konzentration allein ausreicht, um Veränderungen der Nebennierenmorphologie hervorzurufen, ist noch unklar.

### 1.2.3 Lebensqualität

An dieser Stelle soll der Begriff der „Allgemeinen Lebensqualität“, welcher verschiedenste, für diese Arbeit jedoch nicht relevante Bereiche des Lebens, wie z.B. soziale oder wirtschaftliche Aspekte beinhaltet, auf den Begriff der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ eingeschränkt werden. Zunächst wurde diese Größe in der Onkologie interessant, da man hinterfragte, ob die Patienten von den zunehmenden Therapiemöglichkeiten auch aus subjektiver Sicht profitieren würden (95). Heute ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein anerkanntes Therapieziel in der Medizin. Ihre Messung wird zur Beurteilung von Therapienutzen und -erfolg verwendet, aber auch in den Bereichen Gesundheitsökonomie, Qualitätssicherung und Epidemiologie nimmt sie an Bedeutung zu (96). Nach der Gesundheitsdefinition der WHO von 1946 werden körperliches, seelisches und soziales Wohlbefinden als Dimensionen angeführt (97). Das IQOLA-Projekt (International Quality of life Assessment) orientiert sich bei der Definition von gesundheitsbezogener Lebensqualität weitestgehend an folgenden Dimensionen: „gesundheitsbezogene Lebensqualität kann demnach als Selbstbericht von sozialen, psychischen, körperlichen und alltagsnahen Aspekten von Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit verstanden werden“ (98). Das individuelle Konzept von Lebensqualität, also die Subjektivität dieser Größe, macht die Befragung des Patienten selbst erforderlich (99). Dank verschiedener standardisierter Messinstrumente lässt sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität aber trotzdem interindividuell vergleichen.

Diese Arbeit wird sich mit der psychosexuellen Lebensqualität der Patienten mit AGS beschäftigen. Diese Größe setzt sich aus dem sexuellen Verlangen, der sexuellen Funktion (Erektion, Ejakulation), der Wertung vorhandener Einschränkungen als lebensqualitätsmindernd und der allgemeinen Zufriedenheit mit dem Sexualleben zusammen (100).

### *1.3 Stand der Forschung*

Niedrige Geburten- bzw. Fertilitätsraten wurden bereits in mehreren Studien bei Frauen mit AGS festgestellt (29-36, 38). Die Fertilität von Männern mit AGS betreffend, wurden in der Vergangenheit allerdings erst vier Studien publiziert (s. Tab. 2).

Eine ältere Studie von Urban et al. (1978) (56) beschrieb normale Ejakulatparameter der Teilnehmer - selbst bei den Patienten, die nicht therapiert waren. Die Arbeitsgruppe von Jaaskelainen stellte als Ursache für die seltenen Vaterschaften ihrer Kohorte psychosoziale Gründe in den Vordergrund, da sich kaum Patienten mit testikulären Abnormalitäten fanden (55). 2001 konnten Stikkelbroeck et al. bei 94 % der untersuchten Männer mit AGS TART feststellen. 7/11 Männern wiesen dabei Einschränkungen der Ejakulatqualität auf (54), obwohl sie zum Teil therapeutisch gut eingestellt oder sogar übersubstituiert waren. Neun von 16 Patienten mit AGS zeigten auch bei Cabrera et al. pathologische Spermiogrammbefunde (24), wobei bei allen bis auf einen Patienten asymptotische TART gefunden wurden.

Die Zunahme von pathologischen Ejakulatparametern und der Prävalenz von benignen testikulären Tumoren über die Jahre, mag den strengeren Referenzwerten bzw. der genaueren Diagnostik zuzusprechen sein. Insgesamt konnte man die Ergebnisse bis dato als nicht konsistent bezeichnen. Zudem wurden die Untersuchungen an recht kleinen Kohorten durchgeführt.

Autoren	N	Pathologischer Spermiogrammbefund	TART im Hoden-sonogramm	Pathologischer Palpationsbefund (Hoden)
Urban et al. (1978) NEJM	20	2/20	-	-
Jaaskelainen et al. (2000) J Endo Invest.	29	80 % weniger Vaterschaften <sup>a)</sup>	2/16	-
Cabrera et al. (2001) JCEM	30	9/16	9/18	12/30
Stikkelbroeck et al. (2001) JCEM	17	7/11	16/17	-

**Tab. 2:** Übersicht der Studienlage zum Thema Ejakulatqualität und TART bei erwachsenen Männern mit AGS. a) im Vergleich zur finnischen Normalbevölkerung

Claashen van der Grinten et al. legen ihren ausführlichen Untersuchungen zu TART eine erhöhte Prävalenz dieser Tumoren bei AGS zugrunde (59). Die Autoren führen v.a. lokal mechanische Gründe für eine eingeschränkte Fertilität an und beleuchten verschiedene Therapieansätze. Einerseits, die operative hodenerhaltende Therapie, in deren Rahmen zwar die Raumforderungen beseitigt wurden, sich jedoch keine Besserung der Ejakulatqualität einstellte. In einer weiteren Untersuchung wurde ein

medikamentöser Weg besprochen. Mit einer Dexamethason-Stoßtherapie konnten sowohl die Tumoren verkleinert, als auch die Ejakulatqualität verbessert werden. Zusammengefasst könnten damit einer möglichen Häufung von geminderter Ejakulatqualität bei Männern mit AGS folgende Erklärungsansätze zugrunde liegen:

- 1) mechanische Schädigung der Tubuli seminiferi durch TART (55)
- 2) hormonelle Schädigung der reproduktiv aktiven Zellen durch die parakrine Ausschüttung von tumorbedingten adrenalen Androgenen im Hoden (72)
- 3) Supprimierte Gonadotropinsekretion, bedingt durch den adrenalen Androgenüberschuss (49, 53, 55)
- 4) psychosoziale Gründe für die niedrige Zahl der Vaterschaften (55)

#### *1.4 Ziele Der Arbeit*

Die HALMA-Studie hatte das Ziel, an einem gut definierten, engmaschig verlaufskontrollierten Kollektiv von erwachsenen männlichen Patienten mit AGS die Hypophysen-Gonaden-Achse, die Ejakulatqualität, die Prävalenz von testikulären adrenalen Hodentumoren (TART), die Prävalenz von Nebennierenpathologien sowie das psychosexuelle Befinden zu untersuchen. Anhand der erhobenen Daten sollten folgende Eckpunkte und Korrelationen definiert werden:

- a) Anteil der Patienten mit AGS mit subnormalen Testosteronwerten
- b) Anteil der Patienten mit AGS mit abnormalen Spermogrammen
- c) Anteil der Patienten mit AGS mit auffälligen Hodensonographien und Hoden-MRT-Befunden
- d) Anteil der Patienten mit AGS mit auffälligen Nebennieren-Befunden im MRT
- e) Ausmaß der psychosexuellen Beeinträchtigung
- f) Beziehung zwischen den genannten Parametern
- g) Beziehung zwischen der AGS-Therapieeinstellung (17-OHP im Serum oder Pregnenatriol i.U.) und den genannten Parametern

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Ethikvotum

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) zur Beurteilung ethischer und rechtlicher Fragen eines medizinischen Forschungsvorhabens beim Menschen und die Ethikkommission der Charité Berlin genehmigten die vorliegende Studie. Alle Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

### 2.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine kontrollierte, wissenschaftliche Querschnittstudie, die am Klinikum Innenstadt der LMU München durchgeführt wurde.

### 2.3 Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden:

- Männliche Patienten ab 18 Jahren
- mit molekulargenetisch gesichertem klassischem Adrenogenitalem Syndrom bei 21-Hydroxylasemangel
- mit vorliegender schriftlicher Einverständniserklärung (s. Anhang 1) zur Studienteilnahme

Ausgeschlossen wurden:

- Patienten mit anderen Erkrankungen, die mit Einschränkung der Gonadenfunktion assoziiert sind
- Patienten mit schweren Allgemeinerkrankungen (Transaminasen > dreifach der Norm, Kreatinin > 1,8 mg/dl)
- Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, mit eingeschränkter Entscheidungsfähigkeit oder Patienten mit bekanntem Alkoholabusus.

53 Patienten wurden zum Zeitpunkt der Studienplanung regelmäßig in der AGS-

Sprechstunde der Endokrinologischen Ambulanz des Klinikums Innenstadt der LMU München betreut. 25 dieser Patienten waren männlich. Aus dieser Kohorte wurden die Teilnehmer rekrutiert. Ein Patient war nicht bereit an der Studie teilzunehmen, ein anderer Patient erfüllte nicht die Einschlusskriterien, da er unter der nicht-klassischen Form des AGS litt und bei einem weiteren Patienten traf ein Ausschlusskriterium zu. So ergab sich eine Anzahl von 22 Studienteilnehmern, davon 15 mit der Salzverlustform (SW) und sieben mit der einfach virilisierenden Form (SV) des AGS. Für die Untersuchung der Nebennieren schlossen wir alle Patienten ein, die an der MRT-Untersuchung teilgenommen hatten ( $n = 18$ ), zusätzlich einen weiteren Patienten mit der SV-Form des AGS aus München sowie sieben Patienten (SV,  $n = 3$ ; SW,  $n = 4$ ) der Charité Berlin im Rahmen eines Kollaborationsprojektes. Somit konnten wir die Kohorte auf 26 Patienten erweitern.

## *2.4 Klinischer Teil*

Alle Untersuchungen wurden am selben Tag durchgeführt. War dies aus organisatorischen Gründen nicht möglich, so wurde die Untersuchungsreihe innerhalb eines Monats vervollständigt.

### 2.4.1 Interview

Alle Interviews wurden in den Untersuchungsräumen der endokrinologischen Ambulanz von einer erfahrenen Endokrinologin geführt. Teils waren die Patienten allein, teils in Begleitung eines Angehörigen.

Sie wurden zum allgemeinen Wohlbefinden, ihrer Leistungsfähigkeit und verstärkter Müdigkeit befragt. Uns interessierte, ob die Patienten ihre Medikation regelmäßig genommen hatten, es zu Dosiserhöhungen aufgrund von Stress oder Krankheit gekommen war und ob es Probleme, wie Zeichen der Glukokortikoid-Überdosierung (Akne, Striae rubrae, Plethora, Gewichtszunahme) oder andererseits von Nebennierenkrisen gab. Das Vorhandensein eines Notfallausweises und Kenntnis der Notfallmaßnahmen wurden ebenso erfragt. Als speziell für die Studie relevanten Themenkomplex befragten wir die Teilnehmer über ihre Sexualität. Libido und Potenz sollten von den Patienten als normal, eingeschränkt oder nicht vorhanden eingestuft werden. Wir erfragten den Familienstand, die Anzahl der Beziehungen

innerhalb der letzten fünf Jahre und, ob diese homosexueller oder heterosexueller Art waren.

Zum Thema Fertilität nahmen wir die Zahl der Kinder auf und ob derzeit Kinderwunsch bestehe und außerdem, ob es bereits Untersuchungen bezüglich der Fertilität gegeben hatte.

#### 2.4.2 Körperliche Untersuchung

Größe, Gewicht, Blutdruck und Herzfrequenz wurden in der Ambulanz gemessen. Die Patienten wurden auf Akne, Seborrhoe, Plethora sowie Striae rubrae hin untersucht.

Die Hodenpalpation wurde sowohl in der Andrologischen Abteilung, als auch bei der klinischen Untersuchung während des Ambulanzbesuches durchgeführt. Aus diesen Erhebungen wurde ein Mittelwert errechnet. Als Maß für die Hodengröße verwendeten wir ein Prader-Orchidometer. Als normales Hodenvolumen wurde ein Wert von  $> 12$  ml gewertet (101). Des Weiteren wurden die Hodenkonsistenz und das Vorhandensein von Resistenzen palpatorisch bewertet.

#### 2.4.3 Labordiagnostik

Für die Teilnahme an der Studie war der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten mitentscheidend. Um einen Überblick über diesen zu gewinnen, wurde eine Blutprobe eines jeden Probanden zur Analyse in die klinische Chemie geschickt. Bestimmt wurden Blutbild, Elektrolyte, Transaminasen, Nierenretentionsparameter, Cholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyzeride.

Die Blutentnahme für die endokrinologischen Untersuchungen fand zwischen 8.00 und 10.00 Uhr morgens statt. Die Patienten hatten somit ihre Morgenmedikation in der Regel zwei Stunden vor der Blutentnahme eingenommen. Für den Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) Test mussten die Patienten mindestens zehn Minuten im Liegen ruhen. Anschließend wurden intravenös 100 µg GnRH (Aventis Pharma GmbH, Frankfurt, Germany) als Bolus verabreicht. Serum FSH- and LH-Konzentrationen wurden bei Null und 30 Minuten nach GnRH-Gabe gemessen. Ein Anstieg auf maximal das zweifache des Basiswertes wurde als normal bewertet. Anhand der Blutproben wurden außerdem die Konzentrationen der folgenden Hormone gemessen:

Hormon	Assay	Interassay VK
$\Delta^4$ -Androstendion	RIA AMP GmbH; Nordhorn, Dtl.	5,9 %
Testosteron	Chemilumineszenz Immunoassay Cobas, Roche Diagnostics GmbH; Mannheim, Dtl.	7,4 %
LH	Chemilumineszenz Immunoassay Cobas, Roche Diagnostics GmbH; Mannheim, Dtl.	7,4 %
FSH	Chemilumineszenz Immunoassay Cobas, Roche Diagnostics GmbH; Mannheim, Dtl.	7,4 %
ACTH	Liaison Chemilumineszenz Immunoassay DiaSorin; Sallugia, Italien	6,1 %
Aktives Renin	Liaison Chemilumineszenz Immunoassay DiaSorin; Sallugia, Italien	6,3 %

**Tab. 3:** Übersicht der zur Hormonkonzentrationsmessung verwendeten Assays

VK	=	Variationskoeffizient
LH	=	Luteinisierendes Hormon
FSH	=	Follikel stimulierendes Hormon
ACTH	=	Adrenokortikotropes Hormon
DHEA-S	=	Dehydroepiandrosteron-Sulfat

Zusätzlich wurde 17-OHP im Speicheltagesprofil getestet. Die Proben hierfür brachten die Patienten mit zum Ambulanztermin oder schickten sie innerhalb einer Woche per Post. Über die korrekte Abnahme des Speicheltagesprofils wurden die ohnehin routinierten Patienten nochmals aufgeklärt (s. Anhang 2). Die Hormonmessung wurde mit einem hauseigenen fluorometrischen Immunoassay durchgeführt (102). Die Intra- und Interassay Variationskoeffizienten lagen bei 6,1 % bzw. 8,5 %.

Ebenso wurde mit den Urinproben aus dem 24 Std.-Urin der Patienten verfahren. Diese wurden zur Messung von Pregnantriol in das Labor des Haunerschen Kinderspitals München geschickt. Die Bestimmung erfolgte über eine halbautomatische Kapillargaschromatographie (103).

Die Güte der Steroidsstitution wurde anhand der folgenden Laborparametern überprüft: Androstendion (Normwert: 1,2 – 4,8 ng/ml), 17-OHP im Serum zwei Stunden nach GC-Einnahme (Normwert: 0,1 – 1,6 ng/ml), 17-OHP im Speicheltagesprofil (Normwert: 500 – 4000 pmol/l), sowie Pregnantriol im 24 Std.-Urin (Normwert: < 10000 µg /d).

Über die sekretorische Funktion der Leydigzellen lässt sich anhand der Testosteronkonzentration eine Aussage treffen. Die Testosteron-Sekretion der Leydigzellen wird über das LH (Luteinisierendes Hormon) der Hypophyse stimuliert. FSH aus der Hypophyse stimuliert die Funktion der Sertolizellen und so gibt die FSH-Serumkonzentration einen Eindruck über die Güte der Spermatogenese. Als Marker für die Sertolizellfunktion wurde bei allen Patienten Inhibin B bestimmt (104).

#### 2.4.4 Hodensonographie

Die Untersuchung wurde von zwei im Hause tätigen erfahrenen Endokrinologen mit dem Ultraschallgerät "Siemens Sonoline Elegra" (Schallkopf: 7,5 Mhz, linear) durchgeführt. Im Sonogramm wurde das Hodenvolumen ausgemessen und nach TART gesucht. Falls vorhanden wurden diese ausgemessen und dokumentiert. Bilder wurden immer in longitudinaler und transversaler Ebene angefertigt und archiviert.

#### 2.4.5 Bildgebung der Hoden und Nebennieren mittels Magnetresonanztomographie

Die MRT-Untersuchungen wurden am Institut für Klinische Radiologie des Klinikums Innenstadt der LMU München angefertigt. Die gewonnenen Bilddaten wurden von einem urologisch erfahrenen Radiologen ausgewertet.

Von 18/22 Patienten konnten Ergebnisse der MRT-Untersuchungen gewonnen werden. Bei zwei Patienten konnte die Untersuchung aufgrund von Klaustrophobie nicht durchgeführt werden. Bei weiteren zwei Patienten kam der MRT-Termin aus organisatorischen Gründen nicht zustande.

Für die Untersuchung der Nebennieren haben wir neben den Patienten, die an der MRT-Untersuchung teilgenommen hatten einen weiteren Patienten mit einfach virilisierendem AGS aus München und sieben Patienten (SV, n = 3; SW, n = 4) der Charité Berlin im Rahmen eines Kollaborationsprojektes in die Studie eingeschlossen und somit die Kohorte auf 26 Patienten erweitert.

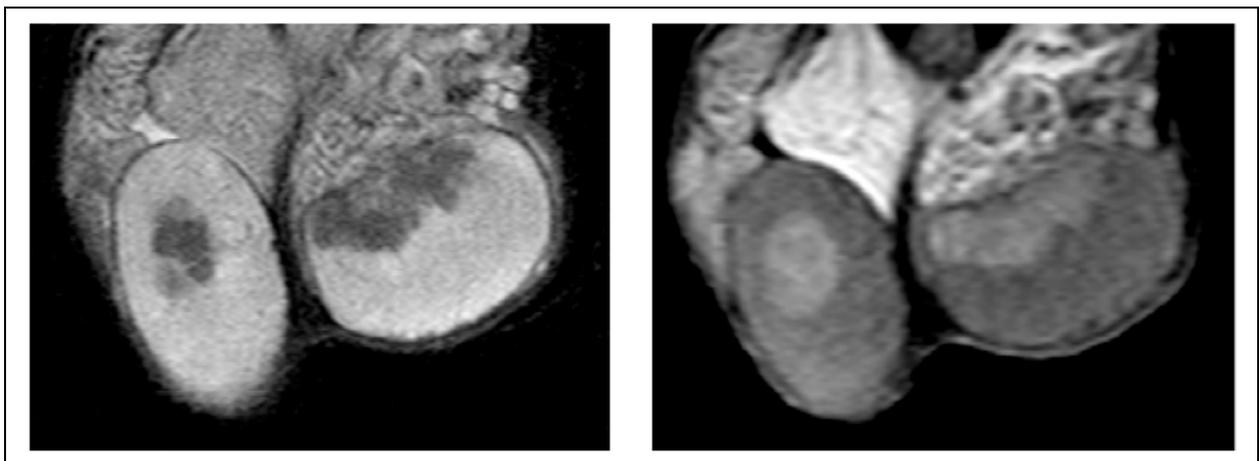
#### a) MRT der Hoden

Ultraschall und MRT sind im Hinblick auf die Detektion der Hodentumoren gleichwertig. Geht es aber um die Bestimmung des Volumens der Raumforderungen und der Hoden selbst, so erzielt man exaktere Ergebnisse wenn man auf die MRT-

Bilder zurückgreift, da diese zum einen eine vom Untersucher unabhängige Qualität aufweisen und zum anderen eine hochauflösende, dreidimensionale Bilddatengewinnung zur Berechnung des Volumens möglich ist (83). Daher haben wir unseren Auswertungen die Daten des MRTs zugrunde gelegt.

Es wurde eine gezielte, dünn-schichtige Hoden-MRT unter Verwendung einer, über dem elevierten Hoden positionierten, dedizierten Oberflächen-Ringspule (14 cm Durchmesser) durchgeführt. Als Kernspintomograph kam ein 1,5 TESLA-Scanner zur Anwendung (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Deutschland). Es wurden dünn-schichtige Turbo-Spin-Echo Serien (TSE) akquiriert (3mm T1-gewichtet cor/ax, T2-gewichtet cor/ax und zwei aufeinander folgende T1-gewichtet cor/ax nach Gabe von Gadolinium Kontrastmittel (KM) in Standarddosierung). Die folgende Bilddatenauswertung durch Segmentation der Einzelschichten und anschließender Volumenberechnung lieferte die Hodengrößen, eine seitengetrennte Aussage über das Vorkommen von TART, deren Ausdehnung sowie ihre relative Signalintensität vor und nach KM-Gabe im Vergleich mit dem umgebenden Hodenparenchym.

Zusätzlich haben wir das so genannte funktionelle Hodenvolumen bestimmt. Dieses berechnet sich aus der Differenz zwischen dem gesamten Hodenvolumen und dem TART-Volumen. Dieser Parameter interessierte uns unter der Vorstellung, dass tumorfreies Gewebe mit funktionstüchtigem Gewebe gleichzusetzen ist.



**Abb. 4:** Bilaterale TART im MRT. Links: wT2 nativ koronar. Rechts: wT1 KM koronar.

#### b) MRT der Nebennieren

Bei allen 18 Patienten, wurden in der MRT-Sitzung, vorgeschaltet dem Hoden-MRT, eine native Untersuchung des Oberbauchs mit Fokus auf die Nebennierenregion

durchgeführt. Die zusätzlichen acht Patienten durchliefen lediglich den ersten Teil der Untersuchung. Dazu wurden unter Zuhilfenahme eines Phased-Array-Oberflächenspulensystems vorwiegend in Atemanhaltetechnik T1- und T2-gewichtete Sequenzen in koronarer und axialer Schichtführung der Nebennierenloggen gewonnen.

Dabei interessierte uns das Volumen der Organe und eventuelle morphologische Auffälligkeiten. Ferner wurden die Befunde mit denen von 26 altersgematchten Kontrollpersonen (Alter Kontrollen MW: 35,5 Jahre; Alter AGS MW: 33,2 Jahre) in identischer Untersuchungstechnik, am gleichen Gerät und im gleichen Untersuchungszeitraum verglichen. Das Vergleichskollektiv wurde bei Oberbauchfragestellungen untersucht, die keine Nebennierenpathologien erwarten ließen und anamnestisch keinerlei Hinweise auf eine endokrinologische Störung oder Glukokortikoidmedikation hatten.

#### 2.4.6 Spermiogramm

Das Spermiogramm wurde in der Abteilung für Andrologie in der Dermatologischen Klinik Innenstadt der LMU München angefertigt. Alle Patienten hielten vor dem Untersuchungstag die empfohlene sexuelle Abstinenz von drei oder mehr Tagen ein (105).

Zunächst wurde die Konsistenz des Ejakulates als flüssig, partiell viskös oder viskös eingestuft. Nach Verflüssigung der Probe nach ca. 60 Minuten wurde diese in ein graduiertes Röhrchen gefüllt, in dem sich das Volumen bestimmen lässt. Aus dem ersten Probengefäß entnahm man einen Abstrich, der im bakteriologischen Labor auf Keime untersucht wurde. Farbe und Geruch der Probe wurden untersucht und der pH-Wert mittels eines Indikatorpapiers (Merk; Bereich: pH 6,4 - 8,0) gemessen.

Die Bestimmung der Spermienkonzentration erfolgte mit Hilfe von Neubauer-Zählkammer und Mikroskop ("Axioskop" Zeiss) unter 400-facher Vergrößerung. Dazu verdünnte man das Ejakulat mit destilliertem Wasser auf 1:20.

Die Gesamtspermienzahl pro Ejakulat berechnete sich über die Spermienkonzentration und das Ejakulatvolumen.

Die Motilität der Spermien unterteilt man nach den Kriterien der WHO (106) in vier Stufen:

Grad A: lineare progressive Beweglichkeit,

Grad B: langsame, träge lineare Beweglichkeit,

Grad C: nicht lineare Beweglichkeit und

Grad D: Immotilität

10 µl des Ejakulates wurden als Nativpräparat mikroskopiert (40er Objektiv, 10er Okular): Der Anteil an Leukozyten, Plattenepithelien und Bakterien im Präparat wurde geschätzt, ebenso wie die prozentuale Zugehörigkeit der Spermien zu den vier Motilitätsstufen. Nach der aktuellen WHO-Empfehlung (106) teilt man allerdings nur mehr nach motil (= Grad A+B+C) und immotil ein, da sich diese beiden Eigenschaften sicher unterscheiden lassen, während die Einstufung in die verschiedenen Beweglichkeitsgrade stark vom Untersucher abhängig ist.

Für die Bestimmung der vitalen Spermien versetzte man 10 µl Ejakulat mit 0,5 prozentigem Eosin. Nach spätestens 30 Sekunden zählte man hiervon 100 Spermien aus. Die eosinrot gefärbten Zellen wurden als avital eingestuft.

Zur Untersuchung der Morphologie färbte man einen Ausstrich von 10 µl Ejakulat nach HE mit Hämalaunlösung und 0,25 % wässrigem Eosin und mikroskopierte diesen mit hundertfacher Vergrößerung und Öl-Immersion. Begutachtet wurden Kopf-, Mittelstück-, und Schwanzform von 100 Spermien. War ein Abschnitt nicht normal geformt, so reichte dies, um das Spermium als pathologisch einzustufen.

Beurteilt wurden also hauptsächlich Anzahl bzw. Konzentration der Spermien, ihre Morphologie und Motilität, sowie der Anteil der vitalen Spermien. Die jeweiligen Normwerte lassen sich aus der Tabelle 5 entnehmen.

<b>Azoospermie</b>	Keine Spermien im Samenerguss
<b>Kryptozoospermie</b>	< 1 Mio. Spermien/ml
<b>Oligozoospermie</b>	< 20 Mio. Spermien/ml
<b>Asthenozoospermie</b>	< 50 % progressiv motile Spermien oder < 25 % progressive Spermien
<b>Teratozoospermie</b>	< 30 % der Spermien mit normaler Morphologie

Tab. 4: Terminologie zur Spermiogrammbefundung

Spermioogramm	Volumen	Spermienkonzentration	normale Morphologie	Motilität	Vitalität
	[ml]	[Mio./ml]	[%]	[%]	[%]
<b>WHO-Richtwert</b> <sup>a)</sup>	> 2	> 20	derzeit kein Grenzwert	> 50	> 75
<b>Tygerberg Kriterien</b> <sup>b)</sup>	-	-	> 14	-	-

Tab. 5: Beurteilungsrichtlinien für Spermiogramme. a) (106) b) (107)

### *2.5 Untersuchung der psychosexuellen Lebensqualität (LQ) anhand des mSFI*

Wir verwendeten einen Standardfragebogen aus dem angloamerikanischen Raum, welcher in 18 Sprachen übersetzt, kulturell angepasst und validiert wurde (100). Der Test besteht aus elf Fragen zu den Kategorien sexuelle Aktivität und sexueller Antrieb, sexuelle Funktion (Erektion, Ejakulation), Belastung durch die Einschränkungen im sexuellen Bereich und allgemeine sexuelle Zufriedenheit (Fragebogen s. Anhang 3). Die Patienten hatten Gelegenheit, den Fragebogen ungestört und ohne Zeitdruck auszufüllen. Im Voraus wurde nochmals explizit versichert, dass die Daten aus dieser Erhebung anonymisiert ausgewertet werden.

### *2.6 Statistik*

Alle Daten wurden mit dem Programm Excel für Mac Version 11.0 in einer Tabelle erfasst. Die Patientennamen wurden durch Buchstaben- und Zahlencodes pseudonymisiert.

Für die Korrelationsanalyse wurde der Spearmans Korrelationskoeffizient herangezogen. Mittelwerte wurden über T-Test miteinander verglichen. Der nicht-parametrische Mann-Whitney-U Test kam bei Gruppenvergleichen zum Einsatz.

p-Werte  $< 0,05$  wurden als signifikant angesehen.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS für Windows 15.0 erstellt.

## 3 Ergebnisse

## 3.1 Charakteristika der Patientenkohorte

Die 22 an der HALMA-Studie beteiligten Patienten teilten sich auf in sieben Männer mit der simpel virilisierenden Form (SV) und 15 mit der Salzverlustform (SW) des AGS. Für die Untersuchung der Nebennieren erweiterten wir unsere Kohorte, der 18/22 Patienten, die an der MRT-Untersuchung teilgenommen hatten, um einen weiteren Patienten mit der SV-Form des AGS aus München und sieben Patienten der Charité Berlin im Rahmen eines Kollaborationsprojektes auf insgesamt 26 Patienten.

Tabelle 6 fasst die Patientencharakteristika zusammen.

Patient Nr.	Phänotyp	Genotyp	Alter	Größe	BMI	GC Dosisäquivalent/m <sup>2</sup>	MC Dosis/m <sup>2</sup>
			[a]	[cm]	[kg/m <sup>2</sup> ]	[mg/m <sup>2</sup> ]	[µg/m <sup>2</sup> ]
I/1	SW	Del/Del	35	160,5	34,5	15,79	52,63
I/2	SV	Del/I172N	22	170,0	29,3	20,00	0
I/3	SW	I2G/I2G	24	167,0	21,9	23,53	44,12
I/4	SW	Del/I2G	31	184,0	27,6	15,91	45,45
I/5	SV		32	170,0	28,9	10,00	0
I/6	SW	Del/Del	19	178,0	18,6	14,71	58,83
I/7	SV	I2G/I172N	37	176,0	21,3	16,67	0
I/8	SV	Del/I2G	44	164,0	27,3	19,44	0
I/9	SW	Del/Conv	48	163,0	26,3	13,89	41,67
I/10	SW	Del/Del	23	172,0	25,4	26,32	39,47
I/11	SW	Y97X/I2G	22	180,0	19,6	18,06	41,67
I/12	SV	Del/P30L	36	174,0	25,9	10,53	0
I/13	SW	Del/sc	20	173,5	23,9	15,79	65,79
I/14	SW	Conv/I172N	41	167,0	27,3	15,79	26,32
I/15	SV	R356W/I172N	39	163,0	30,1	15,79	0
I/16	SW	Conv/Conv	19	177,0	32,9	27,27	56,82
I/17	SW	Del/Del	35	178,0	31,9	11,93	22,73
I/18	SW	I2G/I172N	29	178,0	23,7	10,53	26,32
I/19	SW	Del/Del	33	158,5	32,0	16,67	83,33
I/20	SW	Del/I172N	40	174,0	27,3	20,00	50,00
I/21	SV	Del/P30L	27	173,0	29,6	15,00	0

I/22	SW	Conv/I2G	22	170,0	28,7	18,42	26,32
I/23	SV	Ile172Asn	33	185,0	21,9	10,09	0
II/1	SV	Int2G/Ile172Asn	41	158,5	36,2	18,20	0
II/2	SW	Int2G	23	178,0	18,9	14,26	57,06
II/3	SV	8bp/Ile172Asn	46	153	27,3	15,48	0
II/5	SV	W11G/R448H	37	182,0	27,2	14,17	0
II/9	SW	8bp/Val281Leu	18	171,0	16,4	32,29	64,59
II/10	SW	Ile172Asn	18	170,0	26,3	16,00	53,35
II/14	SW	Int2G	24	177,0	27,5	14,72	49,09
<b>MW Bereich</b>			30,8 (19-48)	171,4 (158,5-184,0)	27,0 (18,6-34,5)	16,91 (10,00-27,27)	45,43 <sup>a)</sup> (22,73-83,33)

**Tab. 6:** Patientenkollektiv. GC: Glukokortikoid. MC: Mineralokortikoid. a) bezogen auf das Kollektiv der AGS-Patienten mit Salzverlust

### 3.1.1. Interview

Die Befragung bezog sich auf den Zeitraum seit dem letzten Ambulanzbesuch der Patienten, der im Schnitt ein Jahr zurücklag.

Bis auf wenige Ausnahmen fühlten sich die Patienten im Alltag allgemein wohl und litten unter keinerlei Einschränkungen.

Einschränkung von Wohlbefinden/Leistungsfähigkeit	Müdigkeit	NN-Krisen <sup>a)</sup>	Dosiserhöhung <sup>b)</sup>	Einschränkung von Libido/Potenz
1/22 starkes Schwitzen	1/22	0/22	4/22	1/22

**Tab. 7:** Interview.

a) Nebennierenkrisen (NN-Krisen) innerhalb der letzten fünf Jahre

b) Im Rahmen besonderer Stresssituationen oder Krankheit

Patient I/21 klagte über starkes Schwitzen, Patient I/13 beschrieb verstärkte Müdigkeit. Der Patient (I/9) mit reduzierter Libido und Potenz war zur Zeit der Befragung bereits Vater von zwei Kindern. Zwei weitere Patienten hatten zwei Kinder, ein Patient war Vater eines Einzelkindes und ein Patient hatte vier Kinder.

### 3.1.2 Körperliche Untersuchung

Im Anschluss an die Anamnese wurden in einer körperlichen Untersuchung folgende Daten erhoben:

Blutdruck		Zeichen der GC-Übersubstitution <sup>a)</sup>			
systolisch [mmHg]	diastolisch [mmHg]				
MW: 124,1 (+/-) 2,6	MW: 75,0 (+/-) 1,7	1 x abgeblasste Stria rubrae 1 x abgeblasste Plethora			

Hodenpalpation					
Volumen <sup>b)</sup> [ml]		Konsistenz		Resistenzen	
re	li	re	li	re	li
Median: 11,8 Bereich: 4-25	Median: 12,0 Bereich: 4-25	normal	normal	keine	keine

**Tab. 8:** Körperliche Untersuchung.

- a) Als Zeichen der Übersubstitution wurden gewertet: Akne, Seborrhoe, Striae rubrae und Plethora  
b) Die Hodengröße wurde mit Hilfe eines Prader-Orchidometers bestimmt

### 3.2 Fertilitätspotential

#### 3.2.1 Spermogramm

19 Patienten gaben eine Ejakulatprobe ab. Davon war ein Patient azoosperm (0/ml), zwei Patienten zeigten eine Kryptozoospermie (< 1 Mio./ml), fünf Patienten hatten eine Oligozoospermie (< 20 Mio./ml) und elf Patienten konnten mit einer Spermienkonzentration über 20 Mio./ml als normozoosperm eingestuft werden.

Der Median der Spermiengesamtanzahl betrug 92,0 Mio./Ejakulat (Bereich: 0,0 – 497,8 Mio./Ejakulat). Die Auswertung der Morphologie ergab bei 15 Patienten eine Teratozoospermie und vier Patienten zeigten mit über 14 % morphologisch normaler Spermien einen Normalbefund laut der Tygerberg-Kriterien (108) (Median: 7 %, Bereich: 0,0 – 30,0 %). Alle Patienten hatten eine Asthenozoospermie, wobei der Anteil der motilen Spermien im Median bei 50 % lag (Bereich: 0 – 60 %).

Nur vier Patienten lagen mit einer Spermienvitalität von > 75 % im Normbereich (Median: 70 %, Bereich: 0 – 82 %). Bei zwei von 19 Patienten wurde eine Nekrozoospermie diagnostiziert (0 % Vitalität bei vorhandenen Spermien).

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass keiner der Patienten einen Normalbefund im Spermogramm aufzeigte, wenn man die Einzelkomponenten Spermienkonzentration, Gesamtzahl, Motilität und Morphologie sowie die Vitalität der Spermien im Ejakulat in die Bewertung einbezieht.

Patient Nr.	Gesamtzahl der Spermien [x10 <sup>6</sup> ]	Spermienkonzentration [x10 <sup>6</sup> /ml]	Motile Spermien [%]	Normale Morphologie [%]	Vitalität [%]
I/1	57,9	18,7	50	4,0	72
I/2	33,6	14,0	30	9,0	52
I/3	227,2	59,8	50	30,0	64
I/4	463,1	165,4	55	28,0	82
I/5	127,9	31,2	50	9,0	80
I/6	-	-	-	-	-
I/7	48,3	19,3	50	7,0	64
I/8	0,9	0,9	0	wenige Zellen	0
I/9	7,8	11,2	50	6,0	62
I/10	0,0	0,0	0	0,0	0
I/11	48,7	20,3	40	4,0	54
I/12	114,8	32,8	60	10,0	66
I/13	487,5	195,0	55	7,0	72
I/14	92,0	92,0	50	7,0	71
I/15	497,8	177,8	60	19,0	78
I/16	-	-	-	-	-
I/17	0,8	0,3	0	wenige Zellen	0
I/18	-	-	-	-	-
I/19	97,4	40,6	50	9,0	79
I/20	19,5	7,8	50	8,0	72
I/21	262,1	187,2	50	21,0	70
I/22	131,0	62,4	60	7,0	70
Median	92,0	31,2	50	7,0	70
Bereich	0,0 – 497,8	0,0 – 195,0	0 – 60	0,0 – 30,0	0 – 82

Tab. 9: Untersuchung der Ejakulatqualität.

### 3.2.2 Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

Mit erhöhten Serumkonzentrationen von Androstendion und 17-OHP bzw. erhöhter Pregnantriolkonzentration im Urin zeigten sich 5/22 Patienten mangelhaft substituiert. 9/22 Patienten hatten supprimierte Androstendionkonzentrationen bei normalem 17-OHP im Serum, was möglicherweise auf eine Übersubstitution hindeutet. 8/22 Patienten wiesen laborparametrisch eine gute Einstellung des AGS auf.

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die gemessenen Laborwerte, deren Mediane und Bereiche für die gesamte Gruppe sowie den jeweiligen Normwert.

Patient Nr.	LH basal [U/l]	LH 30' [U/l]	FSH basal [U/l]	FSH 30' [U/l]	Inhibin B [pg/ml]	Androstendion [ng/ml]	ACTH [pg/ml]	Östrodio [pg/ml]	Testosteron [ng/dl]	17-OHP im Serum [ng/ml]	Mittelwert 17-OHP im Speichel [pg/ml]	Pregnantriol im 24 Std.-Urin [µg/d]
I/1	4,2	48,7	13,3	33,7	24,2	0,6	37,0	13,0	552	1,5	141,62	369
I/2	5,8	32,9	7,7	13,3	90,9	1,0	10,0	22,9	490	3,6	276,52	2028
I/3	3,4	28,5	2,4	5,5	150,5	1,3	5,0	47,6	711	2,2		1411
I/4	1,4	15,9	1,5	3,1	99,3	6,0	404,0	33,9	359	56,0	705,40	17836
I/5	2,0	13,9	3,0	3,7	205,0	7,2	49,0	24,7	239	16,8	2311,00	
I/6	0,7	3,6	0,7	0,7	179,1	25,1	50,0	51,9		90,0		
I/7	3,1	31,9	6,8	15,1	52,2	0,4	36,0	21,1	366	0,2	196,64	20
I/8	11,3	67,8	20,6	44,1	< 10,0	2,6	13,0	17,3	141	18,0	803,36	1734
I/9	8,2	56,2	18,0	35,9	26,9	0,6	87,0	60,0	431	1,8	192,06	896
I/10	0,1	1,0	0,3	0,5	76,9	7,4	68,0	54,5	566	103,5	6029,04	26459
I/11	3,0	30,6	12,0	23,5	97,6	0,7	5,0	35,0	464	0,9	229,48	887
I/12	2,3	24,3	6,2	12,9	81,9	2,7	231,0	33,8	501	62,0	1805,60	14139
I/13	2,1	25,8	3,3	6,7	136,5	0,6	8,0	28,6	448	1,7	69,78	1222
I/14	2,9	16,0	2,7	4,5	172,4	0,4	30,0	22,6	229	1,1		
I/15	2,7	20,2	2,4	3,4	301,1	0,9	21,0	14,0	255	2,9	211,70	1076
I/16	2,0	38,9	7,5	18,3	77,2	0,6	14,0	33,2	279	2,2	49,78	1340
I/17	2,5		7,1		41,6	1,3	22,0	19,6	328	9,2	81,88	9016
I/18	3,7	30,2	4,7	10,6	147,7	8,6	1240,0	10,0	454	0,1	1716,60	
I/19	4,9	23,1	5,9	9,1	133,5	2,2	12,0	35,0	478	0,3	175,22	1937
I/20	3,7	29,7	9,0	14,4	83,2	0,9	5,0	14,5	328	1,7	152,76	
I/21	0,8	16,6	0,7	2,8	136,8	5,8	5,0	41,6	238	38,9	884,48	5031
I/22	1,9	31,5	3,9	9,3	135,2	0,6	20,0	10,0	416	2,6	154,78	2436
Median Bereich	2,8 (0,1-11,3)	28,5 (1,0-67,8)	5,3 (0,3-20,6)	9,3 (0,5-44,1)	99,3 (24,2-301,1)	1,15 (0,4-25,1)	21,5 (5-1240)	26,7 (10-60)	416 (141-711)	2,4 (0,1-103,5)	211,7 (49,8-6029)	1734 (20-26459)
Norm	1,0-10,0	> 2fach	1,0-10,0	> 2fach	> 40,0	1,2-4,8	4-60	< 45,0	350-900	0,1-1,6		500-5000

Tab. 10: Laborparametrische Untersuchung.

Die morgendlichen Androstendionkonzentrationen korrelierten sehr gut mit dem gemittelten 17-OHP der Speicheltagesprofile ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,001$ ), ebenso wie mit den morgendlichen 17-OHP Serumkonzentrationen ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,01$ ) und der Pregnantriolkonzentration im 24 Std.-Urin ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,01$ ). ACTH lag mit einem Median von 21,5 pg/ml (Bereich: 5 - 1240 pg/ml) im Normbereich. 5/22 Patienten hatten hier erhöhte Werte. Vier von ihnen zählten zu den untersubstituierten Patienten. Die meisten Patienten zeigten normale Werte für Östradiol i.S. (Median: 26,7 pg/ml; Bereich: 10 - 60 pg/ml). Drei Patienten wiesen jedoch erhöhte Östradiolwerte auf.

Die mediane Testosteronkonzentration der AGS-Kohorte betrug 416,0 ng/dl, wobei der Bereich von 141,0 bis 711,0 ng/dl verdeutlicht, dass es durchaus Patienten mit sehr niedrigen Testosteronkonzentrationen gab. Eine Testosteronkonzentration  $< 350$  ng/dl fand sich bei 8/22 Patienten (36 %). Bei drei Patienten waren die basalen LH-Konzentrationen erniedrigt, jedoch konnte bei diesen Männern 30 Minuten nach GnRH-Stimulation ein adäquater Anstieg des LH erzielt werden. Alle drei Patienten hatten zudem erhöhte Androstendionkonzentrationen. Andere Patienten mit erhöhtem Androstendion zeigten wiederum normale - wenn auch normal niedrige LH-Basalwerte. Es gab folglich keinen statistischen Zusammenhang der basalen LH-Werte mit dem Serum-Testosteron, ebenso wenig wie mit Androstendion.

Bei 15/22 Patienten lagen die basalen FSH-Konzentrationen im Serum im Normbereich. Erhöhte Werte sahen wir bei vier Patienten. Diese ließen sich jedoch durch GnRH-Gabe adäquat stimulieren. Niedrige basale FSH-Konzentrationen zeigten drei Patienten, wobei zwei unter ihnen einen nur insuffizienten Anstieg von FSH im LHRH-Test zeigten. Alle drei Patienten hatten zudem supprimierte Basalwerte für LH im Serum. Im Spermogramm zeigte einer dieser drei Männer eine Azoospermie, einer war normozoosperm. Der Dritte hatte kein Spermogramm abgegeben. Die FSH-Konzentration im Serum korrelierte negativ mit dem Inhibin B-Konzentrationen und mit allen Spermogrammparametern mit Ausnahme der Motilität (s. Tab. 11).

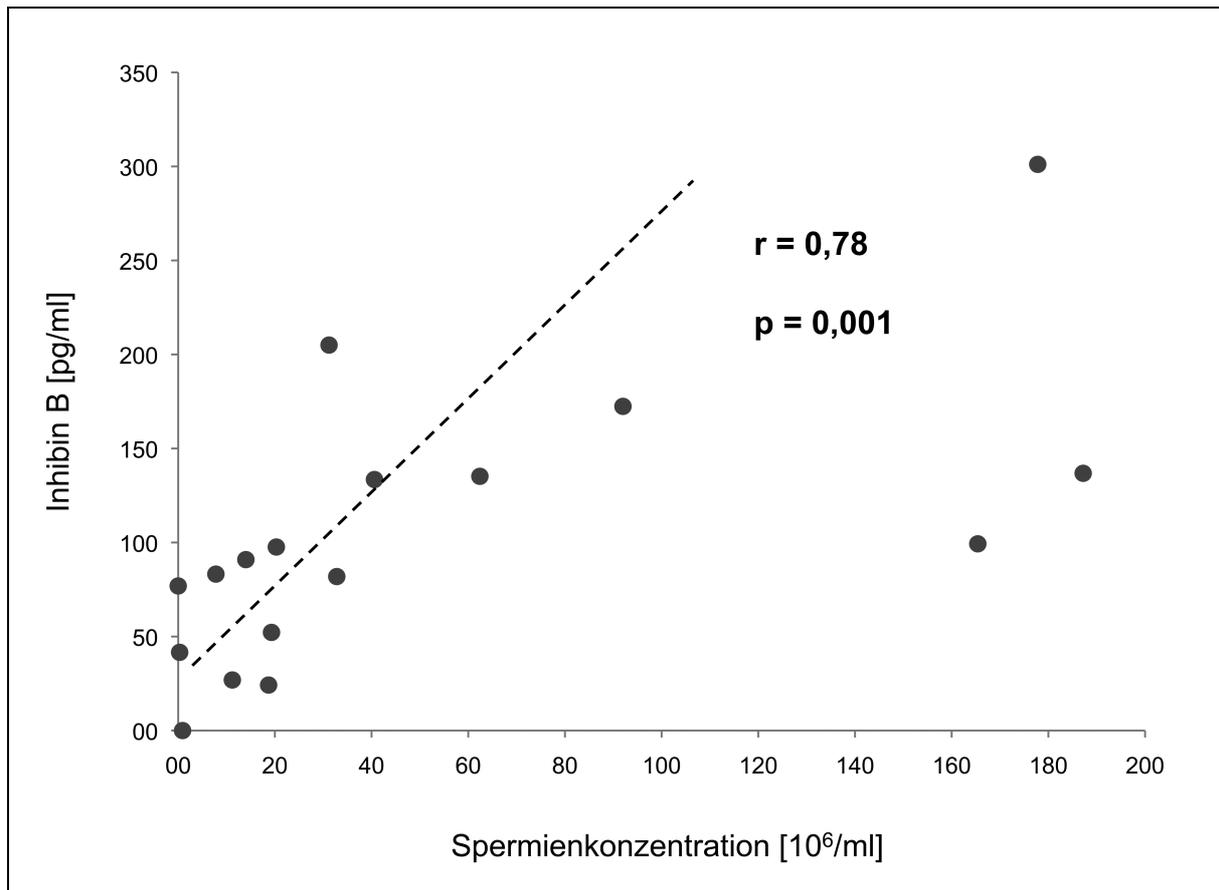
	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>FSH und Gesamtspermienzahl</b>	- 0,69	< 0,002
<b>FSH und Spermienkonzentration</b>	- 0,54	0,027
<b>FSH und Spermienmorphologie</b>	- 0,53	0,024
<b>FSH und Inhibin B</b>	- 0,69	< 0,002

**Tab. 11:** Resultate der Korrelationsanalyse zwischen FSH und Parametern der Fertilitätsdiagnostik.

Die Inhibin B-Konzentration der AGS-Kohorte war im Median 99,3 pg/ml (Bereich: 24,2 – 301,1 pg/ml). 3/22 Patienten lagen bezüglich dieses Laborparameters unterhalb des Normbereiches (> 40,0 pg/ml). Diese Männer wiesen im Spermioogramm eine Oligoasthenoteratozoospermie auf. Alle Spermioogrammparameter zeigten eine hochsignifikante positive Korrelation mit der Inhibin B-Serumkonzentration (s. Tab. 12 und Abb. 5).

	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Inhibin B und Gesamtspermienzahl</b>	0,76	< 0,002
<b>Inhibin B und Spermienkonzentration</b>	0,78	0,001
<b>Inhibin B und Spermienmorphologie</b>	0,66	0,005
<b>Inhibin B und Spermienmotilität</b>	0,48	0,038

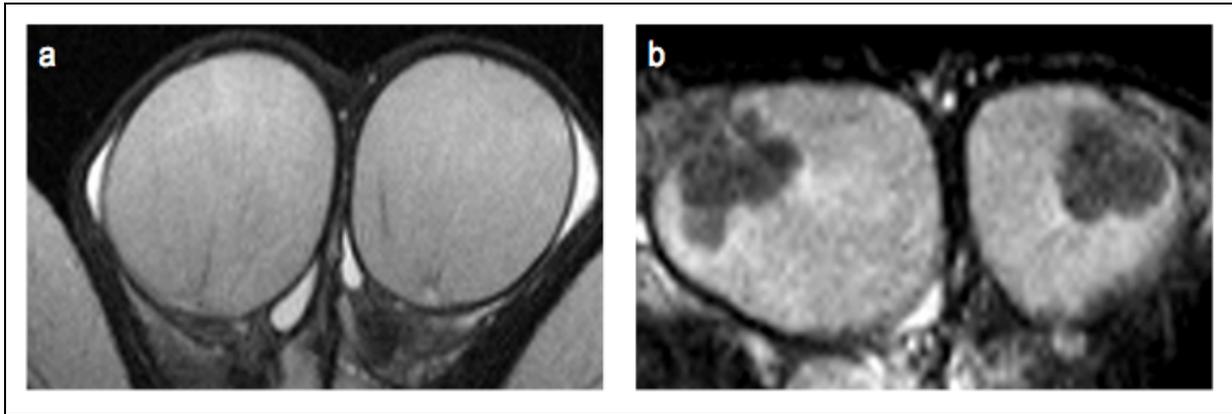
**Tab. 12:** Resultate der Korrelationsanalyse zwischen Inhibin B und Parametern der Fertilitätsdiagnostik.



**Abb. 5:** Korrelationsanalyse zwischen Inhibin B und der Spermienkonzentration

### 3.3 Testikuläre adrenale Resttumore

Bei allen 22 Studienteilnehmern wurde eine Ultraschalluntersuchung der Hoden durchgeführt. Dabei fanden wir in 10/22 Fällen Tumoren im Hoden mit einem medianen Volumen von 3,3 ml (Bereich: 0 - 21,56 ml). In allen Fällen waren die Tumoren bilateral zu sehen und am Mediastinum testis lokalisiert. Aufgrund der typischen Lokalisation gehen wir davon aus, dass es sich bei den Befunden um adrenale Resttumoren handelt. 18/22 Patienten nahmen an der MRT-Untersuchung teil. Die Resultate der Sonographie und des MRT bezüglich der Tumorsuche deckten sich bei den von uns untersuchten Patienten. Von den vier Männern, die wir nicht im MRT untersuchen konnten, hatte lediglich einer eine solitäre Raumforderung von 2,8 mm im Hodensonogramm. Abb. 6 zeigt beispielhaft einen blanden Hoden (a) im Vergleich zu einem Hoden mit bilateralen TART (b).



**Abb. 6:** a) Beispiel einer unauffälligen hyperintensen Darstellung von Hodenparenchym (wT2 nativ axial). b) bilaterale TART im MRT (wT2 nativ axial), die sich in dieser Sequenz als hypointense unregelmäßig begrenzte Raumforderungen angrenzend an das Mediastinum Testis darstellen.

Tabelle 13 zeigt die Hodenvolumina, die Tumolvolumina, sowie das funktionelle Hodenvolumen.

Das Volumen der TART war bei Salzverlust-Patienten (Median: 4,1 ml; Bereich: 1,3 – 21,6 ml) signifikant höher als bei Patienten mit AGS mit der simpel virilisierenden Form (Median: 1,7 ml; Bereich: 0,4 - 3,1 ml;  $p = 0,037$ ).

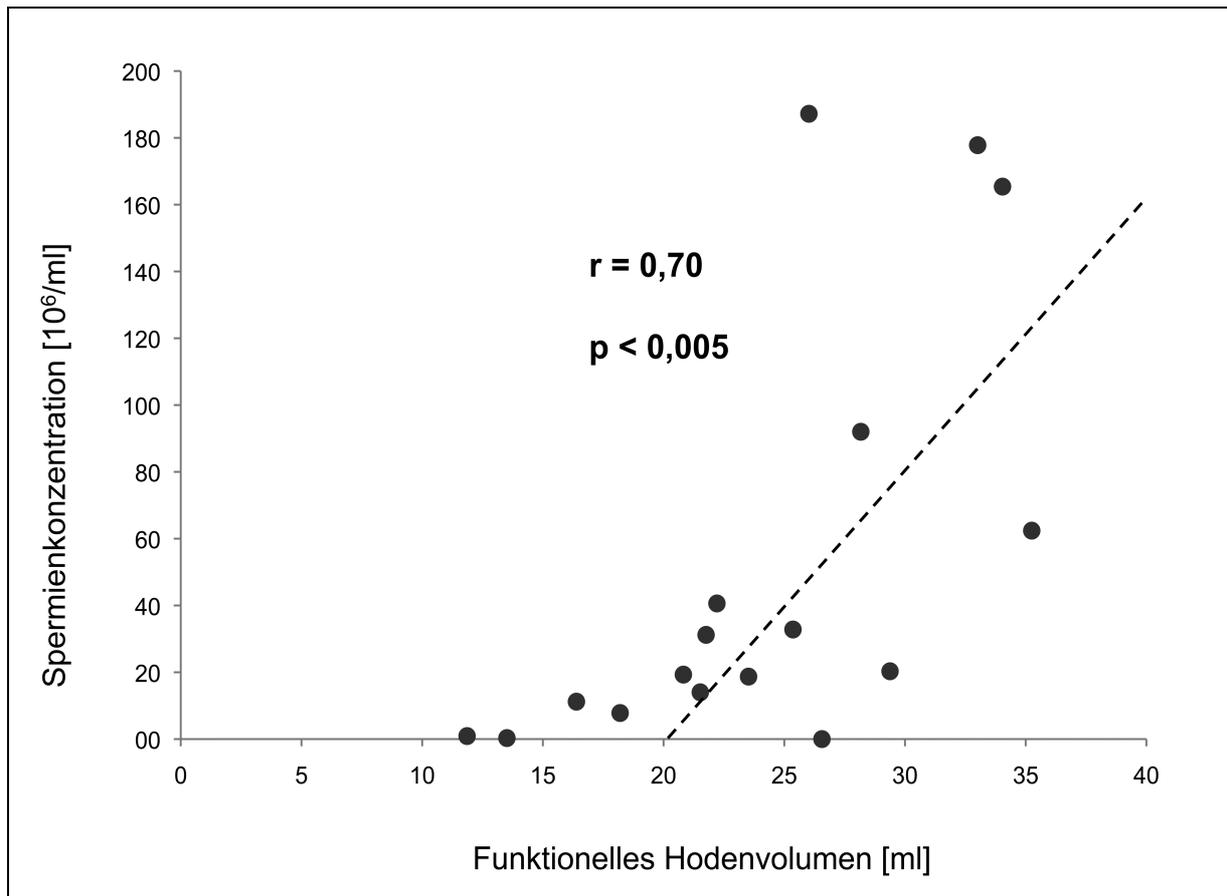
Patient Nr.	Hodenvolumen rechts [ml]	Hodenvolumen links [ml]	Hodenvolumen [ml]	TART Volumen rechts [ml]	TART Volumen links [ml]	TART Volumen bds. [ml]	Funktionelles Hodenvolumen bds. [ml]
I/1	14,01	15,09	29,10	2,10	3,48	5,58	23,52
I/2	11,58	9,4	21,52	0	0	0	21,52
I/3	-	-	-	-	-	-	-
I/4	18,56	16,73	35,29	0,22	1,03	1,25	34,04
I/5	11,89	9,87	21,76	0	0	0	21,76
I/6	9,50	12,45	21,95	2,07	2,81	4,88	17,07
I/7	10,44	10,75	21,19	0,37	0	0,37	20,82
I/8	7,25	7,68	14,93	1,75	1,32	3,07	11,86
I/9	12,35	13,78	26,13	5,03	4,71	9,74	16,39
I/10	33,22	14,90	48,12	11,99	9,57	21,56	26,56
I/11	12,77	16,61	29,38	0	0	0	29,38
I/12	18,26	7,10	25,36	0	0	0	25,36
I/13	-	-	-	-	-	-	-
I/14	15,73	12,44	28,17	0	0	0	28,17
I/15	15,42	17,59	33,01	0	0	0	33,01
I/16	-	-	-	-	-	-	-
I/17	9,28	7,76	17,04	1,94	1,59	3,53	13,51
I/18	-	-	-	-	-	-	-
I/19	10,78	13,62	24,40	1,05	1,14	2,19	22,21
I/20	10,08	11,02	21,10	1,83	1,07	2,90	18,20
I/21	12,94	13,08	26,02	0	0	0	26,02
I/22	17,40	17,85	35,25	0	0	0	35,25
<b>Median</b>	12,56	12,77	25,69	1,89	1,59	3,30	22,87
<b>Bereich</b>	7,25-33,22	7,1-17,85	14,93-48,12	0-11,99	0-9,57	0-21,56	11,86-35,25

Tab. 13: Hodenvolumen, Tumorumen und funktionelles Hodenvolumen im MRT.

Die Prävalenz von TART zeigte keine signifikante Korrelation mit den Markern der Hormonsubstitution, nämlich mit Androstendion ( $r = 0,16$ ;  $p = 0,53$ ), den morgendlichen 17-OHP-Serumkonzentrationen ( $r = 0,15$ ;  $p = 0,54$ ) (s. Abb. 12 e/f), den morgendlichen basalen ACTH-Plasma-Konzentrationen ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,08$ ), dem basalen FSH ( $r = 0,18$ ;  $p = 0,48$ ) und dem basalen LH ( $r = 0,11$ ;  $p = 0,65$ ). Auch die aktuelle Glukokortikoid Äquivalenzdosis der Patienten hatte keinen Einfluss auf das TART-Volumen.

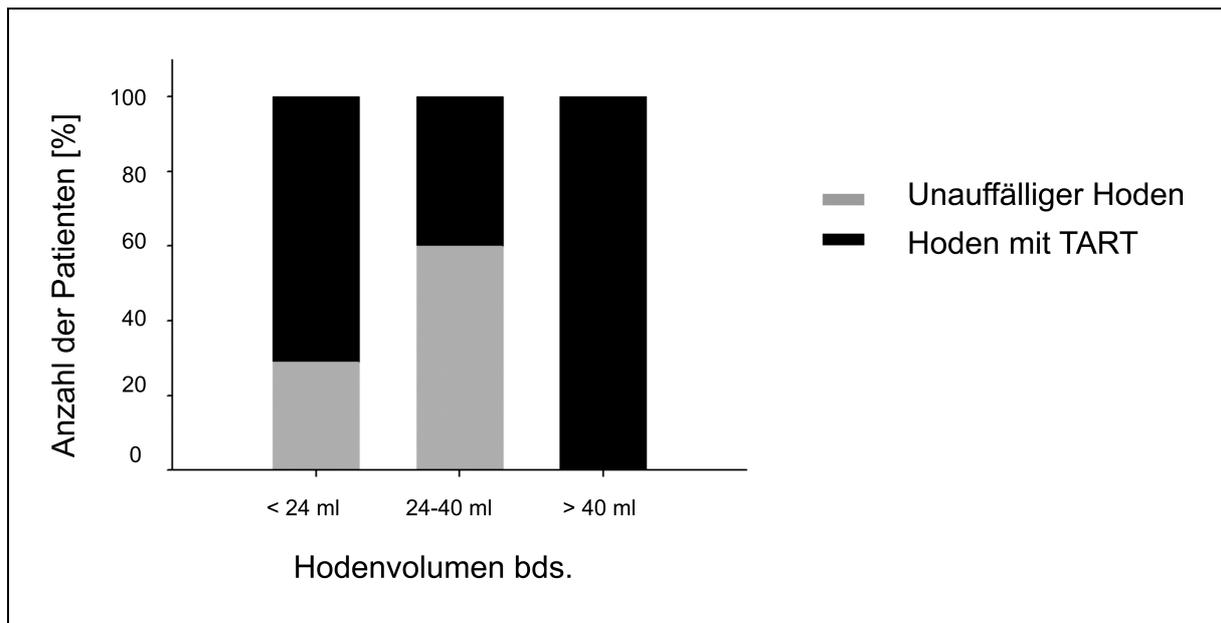
Die Patientengruppe mit tumorfreien Hoden (non-TART-Gruppe) unterschied sich von jenen mit TART (TART-Gruppe) durch signifikant höhere Inhibin B-Konzentrationen ( $p = 0,03$ ) - ein Hinweis auf eine mangelhafte Funktion der Sertolizellen bei TART und somit auf eine Einschränkung der Spermatogenese. Dies bestätigte sich im Vergleich der beiden Gruppen bezüglich der Spermienzahlen: in der non-TART-Gruppe fanden wir eine Tendenz zu höheren Spermiengesamtzahlen und zu höheren Spermienkonzentrationen ( $p = 0,027$ ;  $p = 0,021$ ). In der TART-Gruppe hingegen, ergab sich eine negative Korrelation des Tumolvolumens mit der Gesamtzahl der Spermien/Ejakulat ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,02$ ), der Spermienkonzentration ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,02$ ), der Spermienmorphologie ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,05$ ), sowie den Inhibin B-Konzentrationen ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ).

Den deutlichsten Zusammenhang fanden wir allerdings zwischen dem funktionellen Hodenvolumen und der Spermienkonzentration ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,005$ ) (s. Abb. 7) bzw. der Spermiengesamtzahl ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,01$ ).



**Abb. 7:** Korrelationsanalyse zwischen Spermienkonzentration und dem funktionellen Hodenvolumen

Zwischen dem Hodenvolumen und der Tumorgröße gab es keine Korrelation. Nur ein Patient (I/10) mit extrem voluminösen TART (21,56 ml) fiel bereits vor der Bildgebung mit vergrößerten Hoden auf (s. Abb. 8).

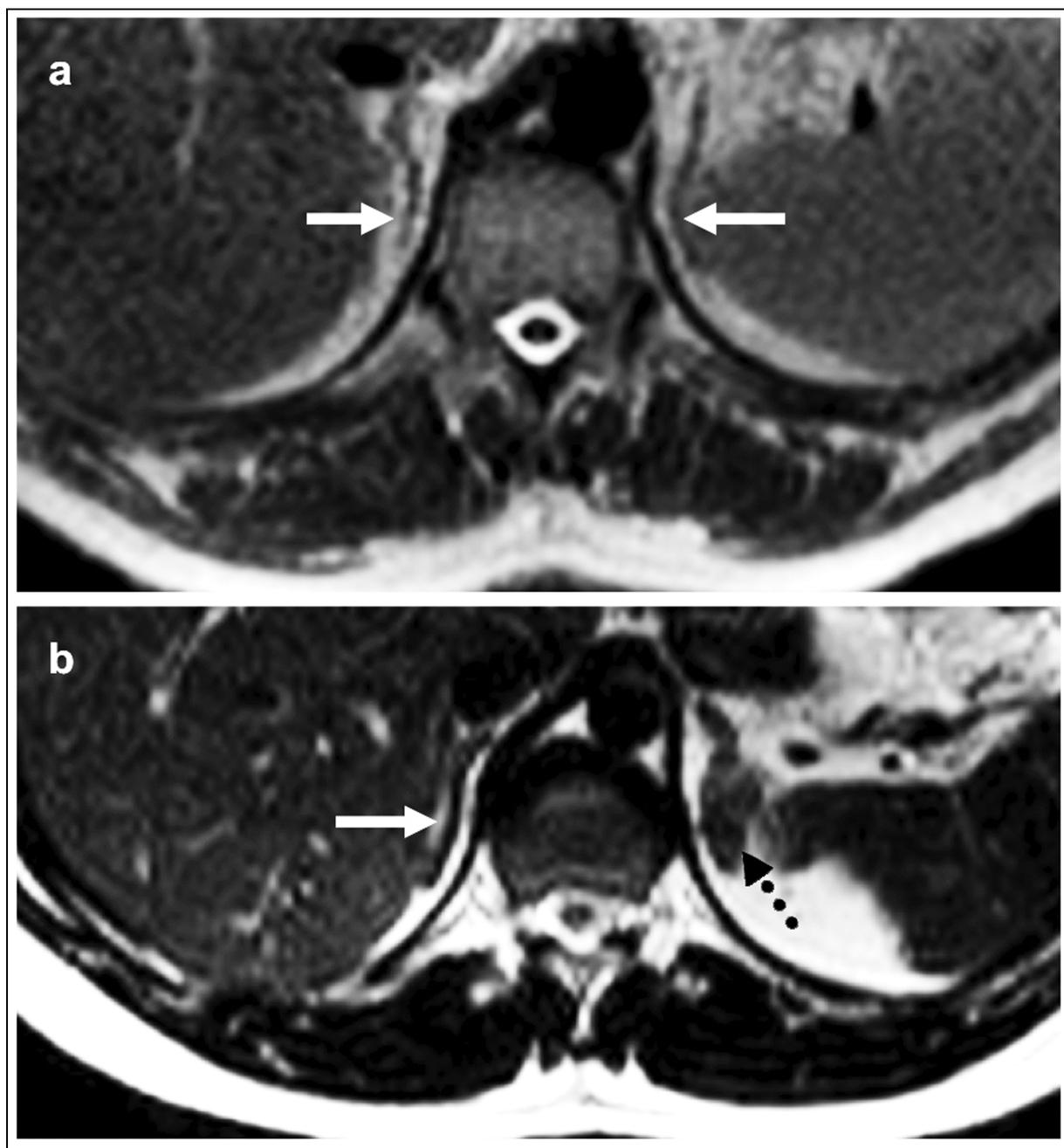


**Abb. 8:** Vorkommen von testikulären adrenalen Raumforderungen in Abhängigkeit vom Organvolumen.

### 3.4 Nebennierenmorphologie

Die MRT-Untersuchung der Nebennieren konnten wir bei 18/22 und 8 zusätzlich rekrutierten Patienten durchführen (n = 26; SV, n = 11; SW, n = 15).

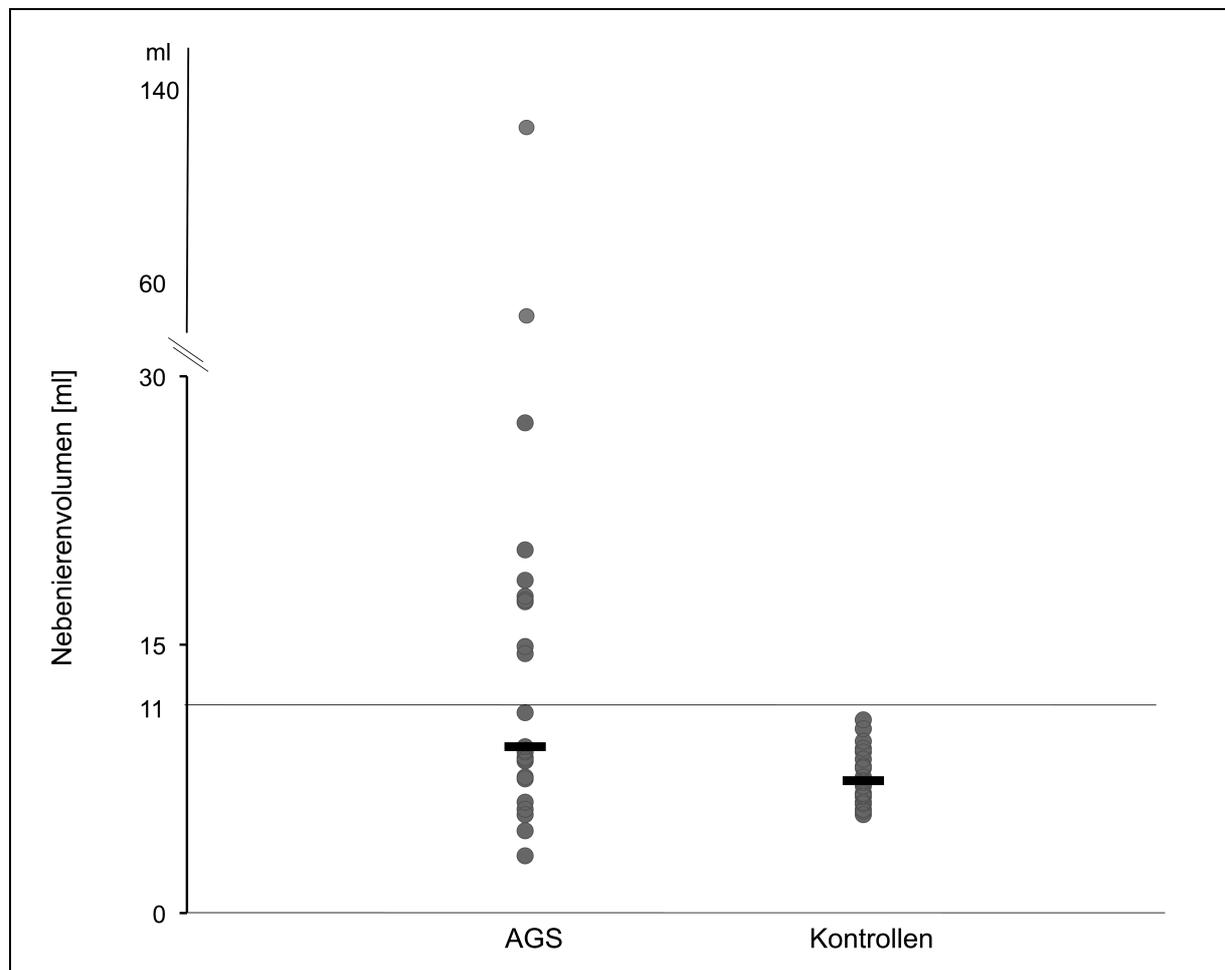
Das Gesamtvolumen der Nebennieren im AGS-Kollektiv betrug im Median 9,3 ml (Bereich: 3,2 – 124,5 ml) und war damit signifikant größer, als das Nebennierengesamtvolumen der Kontroll-Gruppe (Median: 7,4 ml; Bereich: 5,5 - 10,8 ml;  $p = 0,005$ ). Die Nebennierenvolumina der Patienten mit Salzverlust-AGS (Bereich: 3,2 – 124,5 ml) und der Patienten mit einfach virilisierendem AGS (Bereich: 7,5 – 27,4 ml) betragen im Median jeweils 9,3 ml, wobei letztere Gruppe weniger zu Nebennierenhyperplasien neigte.



**Abb. 9:** Die Aufnahmen zeigen ein MRT des Oberbauchs (wT2 nativ axial).

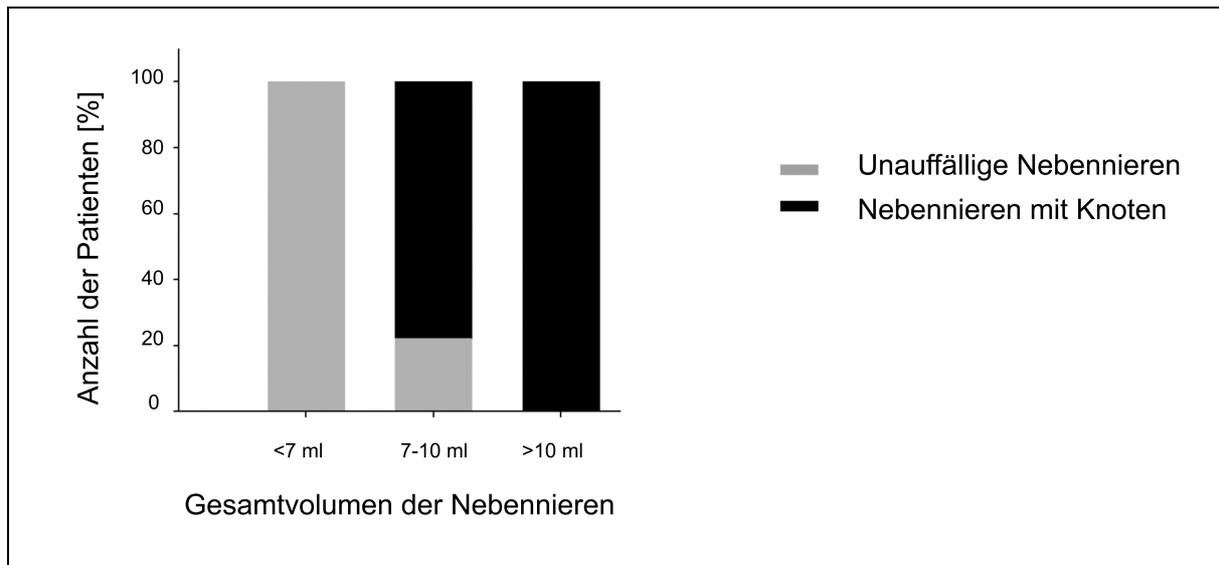
a) Normal geformte Nebennieren (  $\rightarrow$  ). b) Normal geformte Nebenniere rechts (  $\rightarrow$  ). Links zeigt sich eine Hyperplasie des Nebennierenparenchyms. Der mediale Schenkel ist knotig verformt (  $\dots\blacktriangleright$  ).

42 % der AGS-Kohorte hatten ein adrenales Gesamtvolumen > 11 ml, während dieser Wert unter den Kontrollen nicht erreicht wurde (s. Abb. 10).



**Abb. 10:** Nebennierenvolumina der Patienten mit AGS und der Kontrollen im Vergleich. ■ = Median

Bei Patienten mit Nebennierenvolumina kleiner als 7 ml ( $n = 5$ ) zeigten sich durchweg normale Nebennierenmorphologien. Bei Patienten mit adrenalen Gesamtvolumina zwischen 7 und 10 ml konnten in 77,8 % der Fälle mindestens einseitig Nebennierenknoten gefunden werden. Überstieg das Nebennierenvolumen 10 ml ( $n = 12$ ), so fanden sich auch stets Knoten in den Organen (s. Abb. 11).



**Abb. 11:** Vorkommen von adrenalen Raumforderungen in Abhängigkeit vom Organvolumen.

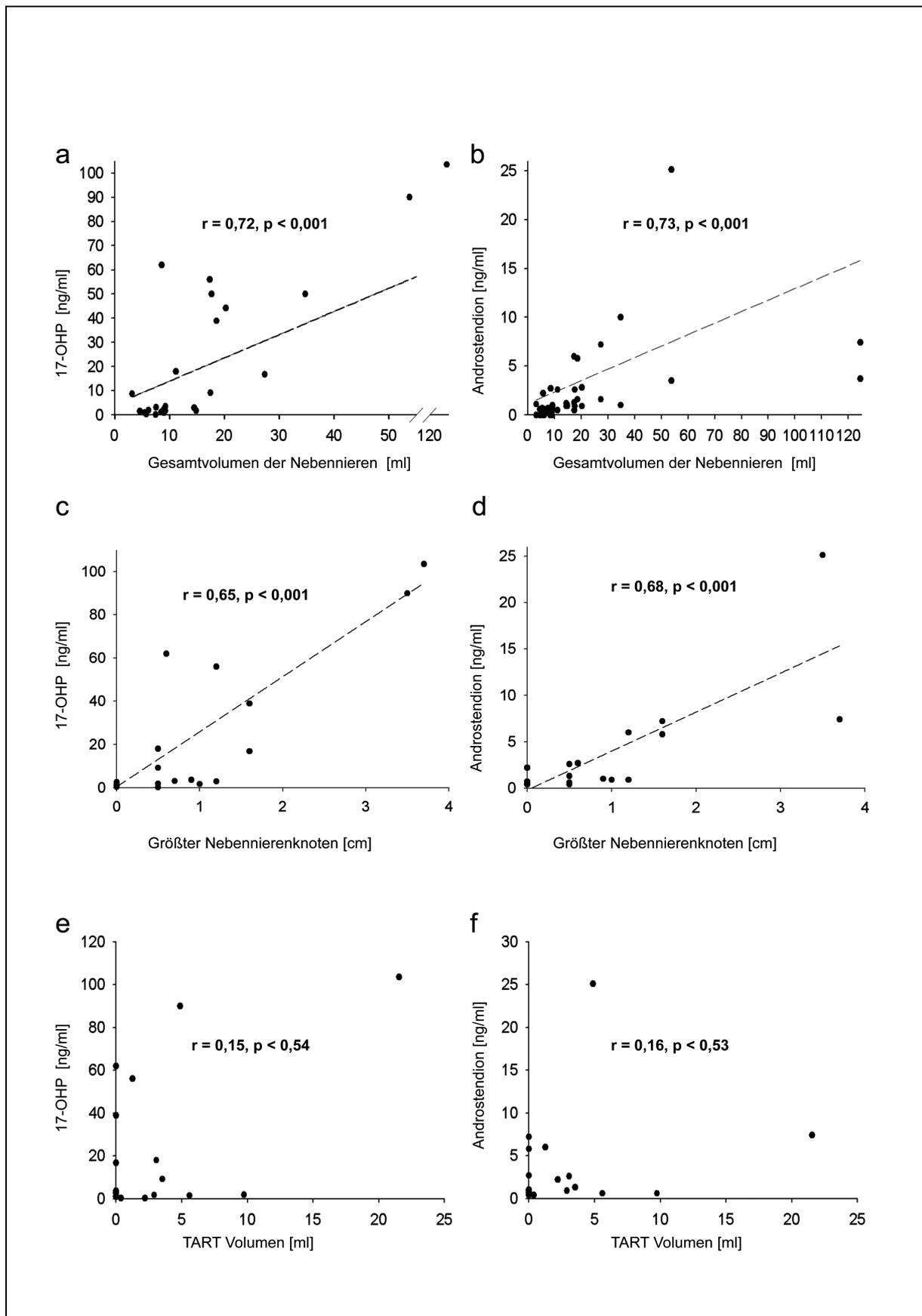
Insgesamt fanden wir bei 27 % der Patienten mit AGS eine unauffällige Nebennierenmorphologie ohne Knoten, während die Nebennieren bei 69 % der Kontrollgruppe als Normalbefund eingestuft wurden. Knoten mit einem Durchmesser  $> 0,5$  cm sahen wir bei 15/26 Patienten mit AGS, wobei der Knoten mit dem größten Durchmesser 3,7 cm maß. In der Kontrollgruppe fanden sich nur bei drei Personen Knoten  $> 0,5$  cm, wobei der größte lediglich 1,2 cm maß. Es zeigte sich zwischen dem Volumen des jeweils größten Nebennierenknotens und dem Nebennierenvolumen eine positive Korrelation ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,001$ ) (s. Abb. 12 a). Einen ausführlichen Überblick der Nebennierenvolumina und -morphologie der Patienten mit AGS und die entsprechenden Daten der Kontrollgruppe gibt Tab. 14 wieder.

Patient Nr.	Volumen NN rechts [ml]		Volumen NN links [ml]		Volumen NN bds. [ml]		Konfiguration NN bds.	
	AGS	Kontrolle	AGS	Kontrolle	AGS	Kontrolle	AGS	Kontrolle
I/1	Ko01	1,8	5,2	2,8	4,6	10,8	unauffällig	kleinknotig
I/2	Ko02	4,7	4,3	4,6	6,0	10,3	verplumpt, knotig	unauffällig
I/4	Ko03	8,8	2,8	8,6	3,7	6,5	verplumpt, knotig	unauffällig
I/5	Ko04	10,0	4,8	17,4	4,8	9,6	verplumpt, knotig	unauffällig
I/6	Ko05	12,5	2,7	41,3	3,1	5,8	verplumpt, knotig	knotig
I/7	Ko06	3,1	3,6	4,4	4,5	8,1	kleinknotig	unauffällig
I/8	Ko07	5,4	4,8	5,8	3,8	8,6	kleinknotig	unauffällig
I/9	Ko08	5,8	2,8	3,5	3,3	6,1	kleinknotig	unauffällig
I/10	Ko09	33,3	3,9	91,2	4,7	8,6	verplumpt	kleinknotig
I/11	Ko10	2,9	4,8	2,6	6,0	10,8	unauffällig	knotig
I/12	Ko11	4,8	3,6	3,8	5,4	9,0	kleinknotig	unauffällig
I/14	Ko12	4,3	4,2	4,2	4,0	8,2	unauffällig	unauffällig
I/15	Ko13	5,3	2,2	9,2	3,5	5,7	knotig	unauffällig
I/17	Ko14	7,2	3,6	10,3	4,0	7,6	kleinknotig	unauffällig
I/19	Ko15	2,3	3,1	3,5	4,2	7,3	unauffällig	kleinknotig
I/20	Ko16	4,9	3,0	10,0	4,1	7,1	verplumpt	unauffällig
I/21	Ko17	12,8	2,8	15,8	4,6	7,4	verplumpt, knotig	knotig
I/22	Ko18	5,2	3,9	3,9	2,7	6,6	unauffällig	unauffällig
I/23	Ko19	3,4	2,3	4,2	4,3	6,6	kleinknotig	kleinknotig
II/1	Ko20	5,1	3,8	12,6	2,4	6,2	verplumpt, kleinknotig	kleinknotig
II/2	Ko21	1,3	4,4	1,9	3,7	8,1	unauffällig	unauffällig
II/3	Ko22	3,7	3,6	5,0	3,8	7,4	kleinknotig	unauffällig
II/5	Ko23	5,1	3,5	3,9	3,2	6,7	kleinknotig	unauffällig
II/9	Ko24	3,6	2,9	2,6	2,6	5,5	unauffällig	unauffällig
II/10	Ko25	8,4	3,2	11,9	4,2	7,4	verplumpt	unauffällig
II/14	Ko26	18,3	4,3	16,5	4,9	9,2	verplumpt, knotig	unauffällig
Median		5,1	3,6	4,8	4,9	7,4		
Range		1,3-33,3	2,2-5,2	1,9-91,2	4,2-6,0	3,2-124,5	5,5-10,8	

Tab. 14: Untersuchung von Nebennierenvolumen und Nebennierenmorphologie im MRT.

Das Nebennierenvolumen korrelierte positiv mit den Laborparametern, die zur Beurteilung der Therapieeinstellung bestimmt worden waren: Androstendion ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,01$ ), morgendliches 17-OHP i.S. ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,01$ ) (s. Abb. 12 a/b), gemittelte Tagesprofile des 17-OHP im Speichel ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,01$ ) und Pregnantriol im 24 Std.-Urin ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,01$ ). Keine Korrelation zeigte sich hingegen für DHEAS ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,24$ ), Testosteron ( $r = - 0,37$ ;  $p = 0,07$ ) bzw. für die Reninkonzentration ( $r = - 0,11$ ;  $p = 0,67$ ). Auch die basalen ACTH-Konzentrationen waren nicht mit den Nebennierenvolumina ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,15$ ) korreliert.

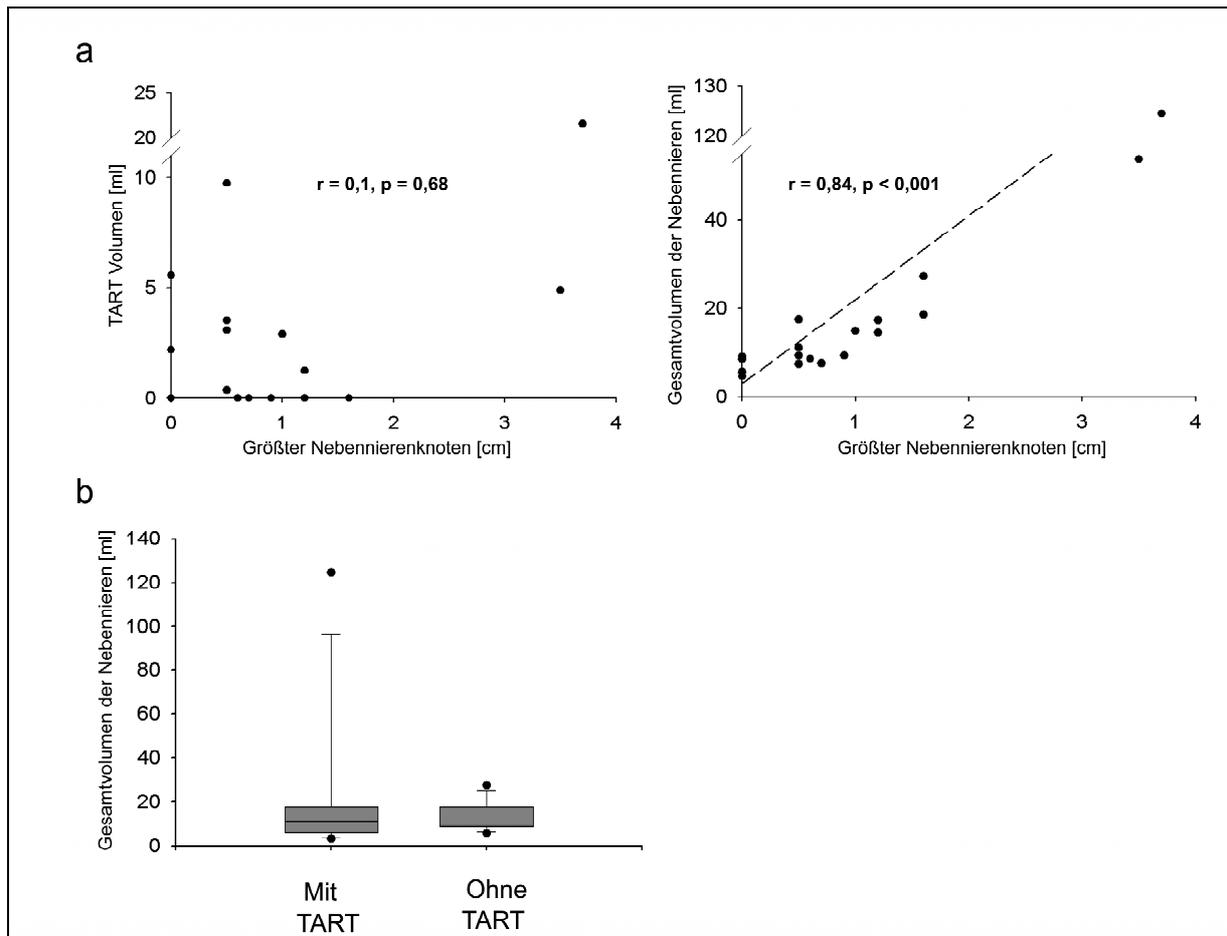
Wenn man den Durchmesser des größten vorhandenen Nebennierenknotens betrachtet, zeigte sich auch hier eine Korrelation mit der laborparametrischen Therapieeinstellung: Androstendion ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,001$ ), morgendliches 17-OHP i.S. ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,001$ ) (s. Abb. 12 c/d) und Pregnantriol im 24 Std.-Urin ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,01$ ).



**Abb. 12:** Korrelation zwischen der laborparametrischen Therapieeinstellung und der Nebennieren- bzw. Hodenmorphologie.

Die basalen LH- ( $r = -0,6$ ;  $p = 0,002$ ) und FSH-Konzentrationen ( $r = -0,56$ ;  $p = 0,004$ ) korrelierten negativ mit dem adrenalen Gesamtvolumen und den jeweils größten Knotendurchmessern (LH:  $r = -0,558$ ;  $p = 0,004$ ; FSH:  $r = -0,576$ ;  $p = 0,003$ ).

Zwischen dem TART-Volumen und dem Nebennierenvolumen ( $r = 0,237$ ;  $p = 0,33$ ) bzw. der Prävalenz von Nebennierenknoten ( $r = 0,1$ ;  $p = 0,68$ ) gab es keine Korrelation (s. Abb. 13 a/b).



**Abb. 13:** Korrelation zwischen adrenalem Gesamtvolumen, adrenalen Knoten und TART.

### 3.5 Psychosexuelle Zufriedenheit

Die Auswertung des mSFI ergab leichte Einschränkungen des sexuellen Antriebes und der sexuellen Aktivität im AGS-Kollektiv im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe aus der Literatur (Punkte MW:  $4,5 \pm 1,06$ ;  $p = 0,031$ ) (100). Die allgemeine sexuelle Zufriedenheit unterschied sich hingegen nicht signifikant von derjenigen des Kontrollkollektivs. Ebenso wenig gab es Unterschiede in der

Beurteilung der Erektion, Ejakulation und Belastung durch Einschränkungen im sexuellen Bereich.

Erwähnt sei hierbei jedoch, dass die gesunde Kontrollgruppe aus der Literatur (100) im Mittel etwas älter war als die untersuchte AGS-Gruppe ( $\text{Alter}_{\text{Kontrolle}}$ : MW 41 Jahre;  $\text{Alter}_{\text{AGS}}$ : MW 30,8 Jahre).

Das im mSFI abgefragte subjektive Erleben der sexuellen Einschränkung korrelierte negativ mit der Spermienkonzentration ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ). Die Ergebnisse der Befragung zur Erektion standen im positiven Zusammenhang mit der Inhibin B-Konzentration i.S. ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ). Zwischen der laborparametrischen Therapieeinstellung, dem Vorkommen bzw. der Größe von TART oder dem funktionellen testikulären Volumen und der allgemeinen sexuellen Zufriedenheit der Patienten ergab sich kein Zusammenhang.

## 4 Diskussion

### 4.1 Stellungnahme zur Bewertung der Spermiogrammbefunde

Die konventionelle Untersuchungstechnik von Ejakulatproben und die Bewertungskriterien für die dabei erhobenen Parameter wurden von der WHO im „Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermatozoen-Zervikalschleim-Interaktion“ standardisiert (1987, 1993 und 1999) (106). Die WHO-Kriterien gründen auf Untersuchungen an fertilen Populationen, deren Durchschnittswerte als „Normwerte“ bezeichnet wurden, ein Umstand, der immer wieder für Diskussionen sorgte (108-111) und dazu führte, dass Männer, deren Spermiogrammbefunde nicht innerhalb dieser Durchschnittswerte lagen als subfertil und behandlungsbedürftig eingestuft wurden (112, 113). In der letzten Version des Laborhandbuches zur Spermiogrammbefundung wurde die Nomenklatur von „Normwerte“ in „Referenzwerte“ geändert (106).

Andererseits finden sich Studien, welche die Bewertungskriterien sogar strenger ansetzen würden, als die Weltgesundheitsorganisation. Obwohl die Samenqualität in der europäischen Population im Allgemeinen gesunken zu sein scheint (114-116), liegt das untere Limit der normalen Spermienkonzentration im WHO-Manual mit 20 Mio./ml (106) deutlich niedriger, als beispielsweise bei einer jungen deutschen Population aus Hamburg und Leipzig (Spermienkonzentration Median: 44 Mio./ml) (116) oder einer fertilen Schweizer Population (Spermienkonzentration Median: 47 Mio./ml) (117). Nach den WHO-Referenzwerten zu urteilen, hätten 58 % unserer Kohorte eine normale Spermienkonzentration. Geht man jedoch von den Daten einer prospektiven Studie an Paaren mit aktuellem Kinderwunsch von Bonde et al. (118) aus, so wären Männer mit einer Spermienkonzentration unter 40 Mio./ml als subfertil einzuschätzen und nur mehr 42 % der AGS-Kohorte hätten Normalwerte erreicht. Ein noch strengeres Limit setzt eine europäische Studie (119): Erst Spermienkonzentrationen ab 55 Mio./ml, kombiniert mit mindestens 19 % morphologisch normalen Spermien erhöhten hier die Wahrscheinlichkeit für eine Konzeption. Nur drei Patienten unserer untersuchten AGS-Kohorte (16 %) wären nach dieser Beurteilung uneingeschränkt fertil.

Alle genannten Studien geben jedenfalls einen Hinweis darauf, dass ein Anstieg der Spermienkonzentration innerhalb eines gewissen Rahmens die Wahrscheinlichkeit

für eine Konzeption steigert (116-119). Somit ist der Spermienkonzentration bei der Einschätzung des Fertilisierungspotentials eine große Rolle zuzusprechen.

Es stellt sich die Frage, welche Voraussagekraft die anderen Spermioigrammparameter für das Fertilisierungspotential haben, da auch der Spermienmorphologie eine große Bedeutung zugeschrieben wird (108, 111, 118, 119). Im WHO-Manual gab es anhaltende Diskussionen um den Normwert für diesen Parameter. Ursprünglich wurde der Normwert mit  $> 50\%$  normal geformter Spermien/Ejakulat angegeben (1987). Dieser wurde 1993 auf  $> 30\%$  gesenkt, was jedoch überraschenderweise ohne grundlegende biologische Daten geschah (111). Die letzte Version des WHO-Manuals von 1999 gibt keinen Norm- bzw. Referenzwert mehr für die Spermienmorphologie an, so dass wir unsere Auswertung auf die Tygerberg-Kriterien (108) stützen, die international anerkannt sind (120-126) und im aktuellen Laborhandbuch der WHO empfohlen werden (106).

Die Motilität wird bezüglich ihrer Auswirkung auf das Fertilisierungspotential in der Literatur unterschiedlich bewertet. MacLeod und Gold (1953), Jouannet et al. (1988), Larsen et al. (2000) und andere Forschungsgruppen fanden einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Anteil der motilen Spermien und der Wahrscheinlichkeit einer Konzeption (127-130). Auch die bereits angeführte Studie von Crazzolaro kommt zu diesem Ergebnis (117). Andere Studien konnten wiederum keinen signifikanten Einfluss der Motilität auf die Zeugungsfähigkeit bestätigen (111, 118, 119).

Letztlich gibt es keinen einheitlichen Konsens darüber, welcher Parameter des Spermioigrammes das Fertilitätspotential am besten voraussagt. Sicherlich macht es aber Sinn, die einzelnen Parameter immer im Zusammenhang zu betrachten.

Zu bedenken bleibt die intraindividuelle Variabilität der Ejakulatproben eines Probanden. Eine Studie von Poland et al. konnte zeigen, dass die interindividuellen Differenzen der Parameter größer waren, als die intraindividuellen Schwankungen. zwölf von 15 Probanden konnten ihren Spermioigrammbefunden aufgrund deren Reproduzierbarkeit zugeordnet werden (105). Ein wichtiger Faktor für die Reproduzierbarkeit einer Samenanalyse scheint die Präejakulationsabstinenz zu sein. Ein Anstieg der Parameter Volumen, Spermienkonzentration und Motilität der Spermien konnte mit jedem zusätzlichen Tag der Abstinenz vor Probenabgabe (bis hin zu drei Tagen) korreliert werden (131). So haben unsere Probanden gemäß den WHO-Richtlinien vor Abgabe der Probe eine Abstinenz von mindestens drei Tagen

eingehalten, so wie es auch in den anderen genannten Studien gehandhabt wurde (108, 116, 117, 119).

Unsere Kohorte umfasst Patienten im Alter zwischen 19 und 48 Jahren. Eine dänische Follow-up Studie konnte zeigen (132), dass sich die Spermienqualität im Allgemeinen mit dem Alter nicht verschlechtert, so dass wir von einer insgesamt guten Vergleichbarkeit innerhalb des Kollektivs ausgehen können.

#### 4.2 Hypophysen-Gonaden-Funktion

Laut der WHO-Kriterien für Motilität und Vitalität und den Tygerberg-Kriterien für Morphologie zeigte unsere Kohorte eine eingeschränkte Ejakulatqualität, woraus wir auf ein erniedrigtes Fertilisierungspotential schließen. In nächster Konsequenz würde man eine verlängerte Dauer bis zum Eintreten einer Konzeption bei betroffenen Paaren erwarten, wobei eine Empfängnis innerhalb eines Jahres ungeschützten Koitus als normal gilt. Da es sich bei dem Spermogramm aber um einen *in vitro* Test handelt, kann letztendlich keine klare Aussage über die Auswirkung der Ergebnisse *in vivo* gemacht werden. Einer unserer Patienten wurde während der Studie Vater. Interessanterweise hatte er eine hohe Spermienkonzentration von 177,8 Mio./ml und keine Hodentumoren (Pat. I/15).

Die erniedrigten Testosteronkonzentrationen der an AGS erkrankten Männer deuten darauf hin, dass nicht nur Sertolizellfunktion und Spermatogenese eingeschränkt sind, sondern auch die Leydigzellfunktion. Nimmt man die fünf eher mangelhaft substituierten Patienten aus der Wertung, um so zu sichern, dass nicht adrenale Androgene oder aromatisierte Östrogen zur Suppression der Gonadotropinsekretion führen, so liegt die mediane Testosteronkonzentration bei 399,0 ng/dl (Bereich: 141,9 - 711,0 ng/dl). Dem gegenüber steht ein Median von 640 ng/dl (Bereich: 343 - 1098 ng/dl) in der deutschen männlichen Normalbevölkerung (116).

Die Einschränkung der Leydigzellfunktion lässt sich über zwei Wege erklären. Der erste Mechanismus basiert auf dem negativen Feedback der krankheitsbedingt vermehrten adrenalen Steroide auf Hypothalamus und Hypophyse, woraufhin die Sekretion von Gonadotropinen supprimiert wird (74). Ein solcher Effekt ist bei fünf unserer Patienten anzunehmen, denn sie wiesen hohe Androstendionkonzentrationen im Serum auf, während die LH-Konzentrationen im unteren Normbereich (n = 1) bzw. unterhalb des Normwertes (n = 4) lagen. Auch das

Testosteron im Serum war im unteren Normbereich ( $n = 4$ ) oder sogar erniedrigt ( $n = 1$ ). Der zweite Mechanismus, nämlich die Schädigung der Leydigzellen aus mechanischen Gründen bzw. durch lokale Steroidproduktion der TART (54) könnte bei acht Patienten zugrunde liegen, welche normale LH-Werte bei erniedrigtem Testosteron im Serum zeigten, wobei fünf von ihnen auch adrenale Hodentumore aufwiesen.

Trotz dieser Überlegungen mussten wir feststellen, dass zwischen den Testosteronkonzentrationen und den gemessenen Markern der Therapieeinstellung bzw. den gemessenen TART-Parametern kein signifikanter Zusammenhang bestand. Mit einem HCG-Test lässt sich die Funktion der Leydigzellen überprüfen. Messgröße ist dabei das basale Testosteron und der Testosteronwert nach Gabe von je 5000 I.E. eines HCG-Präparates an zwei verschiedenen Tagen. Bei normaler Funktion der Leydigzellen erwartet man einen Anstieg der Testosteronkonzentration um das zweifache des Ausgangswertes (133). Einen solchen Test haben wir im Rahmen der Studie nicht durchgeführt, womit die Vermutung einer Funktionsstörung der Leydigzellen unbestätigt bleibt. Die Tatsache, dass die gesamte Kohorte, bis auf einen Patienten, normale Ergebnisse im GnRH-Test erreichte zeigt hingegen, dass eine Störung der Hypophysen-Gonaden-Achse (HGA) durch Stimulation reversibel ist.

#### *4.3 Einflussfaktoren auf die Spermatogenese*

##### 4.3.1 Medikamentöse Einstellung und Hypophysen-Gonaden-Achse

Wir untersuchten sowohl die Laborwerte bezüglich der medikamentösen Einstellung der Patienten mit AGS, als auch die Hormonwerte der HGA. Keiner der erstgenannten Parameter hatte Voraussagekraft für die Spermogrammparameter und somit für das Fertilisierungspotential. Damit muss jedoch nicht unbedingt ausgeschlossen sein, dass ein kausaler Zusammenhang besteht. Unser Ergebnis erklären wir damit, dass die Routinekontrolle der Therapieeinstellung einer Momentaufnahme gleichkommt. Somit werden zwar unmittelbare Zusammenhänge abgebildet, jedoch nicht langfristige Einflüsse der Therapiegüte auf die Ejakulatqualität aufgedeckt.

#### 4.3.2 Funktionelles Hodengewebe und Obstruktion der Hodenkanälchen durch TART

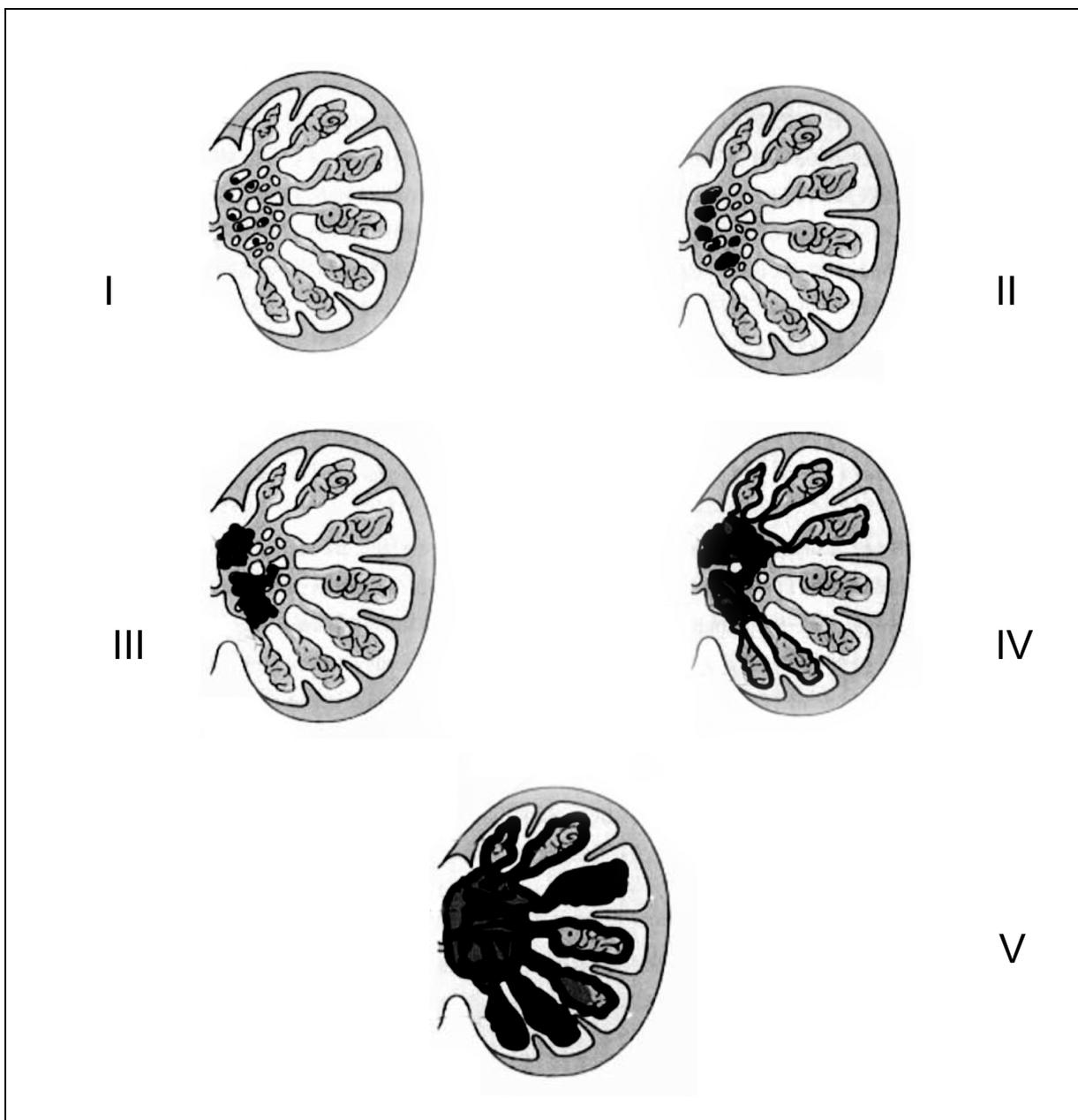
Als ein Hauptfaktor für Subfertilität durch TART wird eine mechanische Obstruktion der Tubuli Seminiferi angenommen (67). Wir fanden eine Korrelation zwischen den Spermogrammparametern und dem TART-Volumen, v.a. aber mit dem funktionellen Hodenvolumen. Demnach haben sowohl der Anteil an normalem Hodengewebe, als auch das Volumen der TART großen Einfluss auf die Spermatogenese und somit auf das Fertilisierungspotential.

Dass in diesem Zusammenhang das funktionelle Hodenvolumen die stärkste Korrelation bot und nicht das TART-Volumen selbst, könnte darin begründet sein, dass die Einschränkungen durch TART bis zu einer gewissen Tumorgroße von funktionellem Hodengewebe ausgeglichen werden können. Funktionelle Schäden des Hodengewebes durch mechanische Einwirkungen scheinen bis zu einem gewissen Grad reversibel zu sein z.B. unter einer Dexamethasonstoßtherapie (134, 135).

Der Hypothese der reversiblen Schäden bei Obstruktion stehen die Ergebnisse einer weiteren Studie von Claahsen-van der Grinten et al. (136) entgegen, bei welcher trotz der operativen Entfernung von TART unter Schonung des gesunden Hodengewebes weder die Parameter der HGA normalisiert werden konnten, noch die Ejakulatqualität verbessert wurde. Jedoch sollte bei der Betrachtung der Ergebnisse auch das Risiko für eine dauerhafte Schädigung der empfindlichen Hodenkanälchen durch die Operation selbst bedacht werden.

Weder wir, noch andere Forschungsgruppen (24, 54) konnten im Rahmen einer Querschnittsstudie einen Zusammenhang zwischen der medikamentösen Einstellung der Patienten mit AGS und dem Vorkommen bzw. der Größe von TART herstellen. Es wurde bereits gezeigt, dass TART aus steroidproduzierenden Zellen bestehen, die den Melanocortin-2-Rezeptor (= ACTH-Rezeptor) exprimieren (72). Tatsächlich ist eine Regression der Tumoren durch Dexamethasontherapie möglich, was im Umkehrschluss ihre ACTH-Abhängigkeit zeigt (134, 135). Für die dennoch nicht vorhandene Korrelation in unserer Untersuchung könnte es mehrere Gründe geben. Die Tatsache, dass TART in einer chilenischen Studie bereits bei präpubertären Jungen mit AGS entdeckt wurden (39), deutet darauf hin, dass die Tumoren sich langsam entwickeln und somit wohl weniger die unmittelbare Therapieeinstellung widerspiegeln, dafür aber eventuell als Langzeitindikator für die Güte der

Hormonsubstitutionstherapie dienen könnten. Möglicherweise wäre ein solcher Langzeitparameter sogar sensitiver in der Bewertung der Therapie, als die Kontrolle der Hormonwerte im Serum. Ein weiterer Erklärungsansatz ergibt sich aus einer aktuell erschienen Publikation von Claahsen-van der Grinten (59), die eine mögliche Einteilung für die Entwicklung von TART vorgeschlägt (s. Abb. 14). Ausgehend von diesem Modell könnten sich die Tumoren unserer Patienten in unterschiedlichen Entwicklungsstadien befinden. Einige unter ihnen könnten bereits eine beginnende Fibrose innerhalb des Tumors entwickelt haben und so eine verminderte Ansprechbarkeit auf eine medikamentöse Therapie aufweisen.



**Abb. 14:** Mögliche Stadieneinteilung für TART (59).

Ein weiterer Faktor für eine fehlende Ansprechbarkeit des Tumorgewebes auf eine nebenierensuppressive Therapie könnte eine Entdifferenzierung mit Verlust des Melanocortin-2-Rezeptor sein.

#### 4.3.3 Inhibin B als Marker für Spermatogenese und TART

Inhibin B, ein reliabler Parameter für die Sertolizellfunktion (104, 137-139) korreliert einerseits positiv mit der Anzahl der Sertolizellen (140) und andererseits negativ mit dem Ausmaß der Schäden an den Tubuli seminiferi (141). Bei unseren Patienten zeigte sich eine deutliche Korrelation von Inhibin B mit der Spermienkonzentration und dem TART-Volumen. Dieses Ergebnis unterstützt die Hypothese der obstruktiven Schädigung der Tubuli seminiferi und legt auch eine Minderung der Sertolizellzahl durch mechanische Hodenparenchymschäden nahe. Zum anderen wurde in einer chilenischen Studie von Martinez-Aguayo et al. (39) bei präpubertären Jungen mit AGS erniedrigte Inhibin B-Konzentration gemessen, selbst wenn diese keine TART aufwiesen. Somit erhärtet sich auch die Vermutung, dass Patienten mit AGS unabhängig vom Auftreten von TART unter einer eingeschränkten Hodenentwicklung und somit auch einer eingeschränkten Sertolizellfunktion leiden. Untermuert werden diese Annahmen durch die in unserer Untersuchung gefundene Korrelation des funktionellen Hodenvolumens mit den Inhibin B-Konzentrationen. Demnach könnte Inhibin B ein sehr nützliches und unkompliziert zu erhebendes diagnostisches Instrument zur Verlaufskontrolle der Spermatogenese und somit der Fertilität von Männern mit AGS sein.

#### 4.3.4 Psychosexuelles Befinden und Fertilität

Die suboptimale psychologische Verarbeitung der AGS-Erkrankung wurde von Jaaskelainen et al. als wichtiger Faktor für die Subfertilität angesehen, da in seiner Untersuchung keine Einschränkungen der HGA, sowie normale Inhibin B-Konzentration gefunden wurden (55). Auch in unserer Kohorte lagen LH, FSH und Inhibin B bei den meisten Patienten im Normbereich, bei Inhibin B waren es sogar 82 %. Dennoch lagen die Werte deutlich unter jenen einer jungen deutschen Population aus Hamburg und Leipzig (116). Dies und andere bereits diskutierte Ergebnisse unserer Studie veranlassen uns dazu, eher somatische Gründe für die Subfertilität bei Patienten mit AGS in den Vordergrund zu stellen. Zudem bewertete unsere Kohorte ihr Sexualleben im mSFI als normal und zufrieden stellend. Sicherlich muss

man aufgrund der Thematik damit rechnen, dass die Beantwortung der Fragen sich selbst und den Auswertenden gegenüber einer gewissen Hemmschwelle unterlag, wenngleich die Patienten Gelegenheit hatten, den Fragebogen ungestört und ohne Zeitdruck auszufüllen und im Voraus nochmals explizit versichert wurde, dass die Daten aus dieser Erhebung anonymisiert ausgewertet werden. Ein weiterer Grund für die positive Bewertung ihrer psychosexuellen Lebensqualität könnte sein, dass die meisten Patienten eine Einschränkung der Fertilität aufgrund mangelnden Kinderwunsches noch nicht als Belastung wahrnehmen. 8/22 Patienten waren jünger als 25 Jahre und beschäftigten sich aktuell nicht mit der Familienplanung. Von den über 25jährigen (14/22) waren bereits vier Patienten Väter. Zwei weitere hatten die Familienplanung bereits kinderlos abgeschlossen. Von den verbleibenden acht Patienten äußerten drei einen konkreten Kinderwunsch. Es wäre interessant, die Befragung zu einem Zeitpunkt zu wiederholen, zu welchem der Kinderwunsch ein präsenderes Thema für die Patienten darstellt.

#### *4.4 Diskussion der Nebennierenuntersuchung*

Das Adrenogenitale Syndrom wird im angloamerikanischen Raum als „congenital adrenal hyperplasia“ (CAH) bezeichnet, ein Begriff der bereits bilaterale adrenale Hyperplasie als charakteristisches Symptom der Erkrankung impliziert. Als zugrunde liegender Mechanismus gilt die fehlende negative Rückkopplung auf Hypophyse und Hypothalamus und der daraus folgende ACTH Anstieg, welcher auf Dauer zur Nebennierenhyperplasie führt. Die Substitution von Glukokortikoiden bei Patienten mit AGS soll dieses Hormonungleichgewicht der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse normalisieren und damit auch die Nebennierenhyperplasie verhindern.

##### 4.4.1 Nebennierenhyperplasie und Nebennierenadenome

Unsere Studie deckt eine starke Korrelation zwischen der Nebennierengröße, den Nebennierenknoten und den Markern der laborparametrischen Therapieeinstellung bei behandelten Patienten mit AGS auf. Im Gegensatz zu diesem Ergebnis, zeigte die ACTH-Konzentration in unserer Untersuchung interessanterweise keinen Zusammenhang mit der Nebennierenmorphologie und auch nicht mit der Güte der Hormonsubstitution. Dabei wird ACTH als Hauptfaktor für die Steuerung der

Nebennierenfunktion und das postnatale Nebennierenwachstum angesehen (89-92). Als solcher ruft es sowohl hyperplastische, als auch hypertrophe Effekte an Nebennierenzellen *in vitro* hervor (92). Diese Effekte bestätigten sich auch in verschiedenen *in vivo* Modellen (91, 93, 94). Zwar können bei Einzelmessungen leichte Unregelmäßigkeiten im zirkadianen Sekretionsrhythmus wegen der starken Schwankungen der ACTH-Sekretion und der kurzen Halbwertszeit nicht ausgeschlossen werden, weswegen ACTH-Einzelmessungen nicht als geeigneter Marker für die aktuelle Therapiequalität bei AGS angesehen werden, doch unser Ergebnis bedarf noch weiterer Erklärungen.

In Übereinstimmung mit unseren Untersuchungen steht die Beobachtung, dass auch Patienten mit heterozygotem AGS eine hohe Prävalenz von Nebennierenhyperplasie aufweisen (45 %) (87), obwohl sie normale ACTH-Konzentrationen haben bzw. nur bei CRH-Stimulation eine gesteigerte ACTH-Antwort zeigen (142). Das könnte bedeuten, dass bereits geringe ACTH-Erhöhungen, die nur in Stresssituationen auszumachen sind, zu einer Nebennierenhyperplasie beitragen können. Andererseits wurde bisher nicht belegt, dass die Inzidenz von Nebennierenadenomen bei 21-OHD-Trägern überhaupt höher ist, als bei gesunden Kontrollen. Die Interpretation der ACTH-Werte in unserer Untersuchung ist zudem eventuell dadurch eingeschränkt, dass die Patienten ihre morgendliche Medikation vor der Blutentnahme zu sich nahmen.

17-OHP und Androstendion, korrelierten beide stark mit der Nebennierengröße. Da die 17-OHP-Produktion durch ACTH gesteuert wird, gibt die Konzentration dieses Steroidmetaboliten beim AGS indirekt den ACTH-Effekt auf die Nebenniere wieder. Auch Pregnantriol, das im Urin ausgeschiedenen wird, bietet sich als Verlaufsparemeter an, da es die periodischen Schwankungen, denen die ACTH-Konzentration im Serum unterliegt dank seiner längeren Halbwertszeit genau und gut messbar widergespiegelt.

Es könnte sogar möglich sein, dass adrenale Steroide selbst im Zusammenwirken mit ACTH eine Schlüsselfunktion für die Stimulation des Nebennierenwachstums innehaben. Bei Ratten und Mäusen konnte ein direkter Effekt von steroidalen Sexualhormonen auf das Nebennierengewicht gezeigt werden (143). Weibliche Mäuse hatten ein höheres Nebennierengewicht, als ihre männlichen Artgenossen (144) und eine Östrogenbehandlung ovariektomierter Ratten führte zum Nebennierenwachstum (143). Hingegen bewirkte eine Behandlung mit Testosteron

bei den weiblichen Tieren eine Regression der so genannten X-Zone, einem postpartalen Überbleibsel der fetalen Nebenniere bei Mäusen und Ratten (144, 145). Jedoch können diese Ergebnisse sicherlich nicht zwingend auf den Menschen übertragen werden. Bei der signifikanten Korrelation von Androstendion und dem Nebennierenvolumen in unserer Studie bleibt unklar, ob sich hierin Ursache oder Konsequenz des gesteigerten Nebennierenrindenwachstums zeigt.

Neben einem wahrscheinlich erscheinenden direkten Effekt von Sexualhormonen auf das Nebennierenwachstum, beweisen verschiedene Untersuchungen am Mausmodell auch einen Zusammenhang von LH und Nebennierengröße bzw. adrenaler Tumorentwicklung (146-148). Nachdem unsere Untersuchung eine negative Korrelation zwischen LH und der Nebennierengröße ergab, folgern wir jedoch, dass LH als adrenaler Wachstumsfaktor, wenn überhaupt, nur eine untergeordnete Rolle spielt. Die negative Korrelation könnte durch die Umwandlung von Androstendion zu Östron erklärt werden, da dieser Metabolit die LH-Ausschüttung über einen negativen Feedback Mechanismus unterdrückt. Östron könnte also wiederum ein relevanter Stimulus für das Nebennierenwachstum sein. Da wir diesen Parameter nicht gemessen haben, lässt sich diese Vermutung mit unseren Daten allerdings nicht belegen.

Des Weiteren gilt auch Angiotensin II (AT II) als Einflussfaktor für das adrenale Wachstum (59). Eine unzureichende Substitutionstherapie bei Patienten mit der Salzverlustform des AGS kann zur vermehrten Ausschüttung von AT II führen und somit zur adrenalen Hyperplasie beitragen. In unseren Untersuchungen zeigte jedoch Renin, dass ja in hohem Maße mit AT II korrelieren sollte, keinen Zusammenhang mit dem Nebennierenvolumen.

Die signifikante Korrelation der adrenalen Volumina mit den Parametern der aktuellen Therapieeinstellung, wie 17-OHP und Androstendion, unterstreicht die unmittelbare Anpassungsfähigkeit der adulten Nebenniere an die hormonellen Gegebenheiten.

Da wir zwischen Patienten mit der SW-Form und SV-Form keinen Unterschied der Nebennierenvolumina finden konnten, gehen wir davon aus, dass die Therapipegüte eine größere Bedeutung für das Wachstum hat, als die Schwere des Enzymdefektes. Eine Schwäche unserer Studie ist, dass keine absolute Sicherheit darüber besteht, dass unsere Kontrollgruppe tatsächlich frei von Patienten mit AGS mit nicht-klassischer 21-OHD ist, da wir keinen ACTH-Stimulationstest oder genetische

Untersuchungen bei diesen Teilnehmern durchgeführt haben. Diese Unsicherheit reduziert sich aber auf ein Minimum, da unsere Kontrollgruppe durchwegs eine unauffällige medikamentöse und endokrinologische Vorgeschichte mit keinerlei Hinweis auf Fertilitätsprobleme hat und zudem die Frequenz der nicht-klassischen 21-OHD in einer durchmischten Population gering ist.

Bei unseren Untersuchungen entdeckten wir auch eine hohe Inzidenz von Nebennierenknoten (73 %) in der AGS-Kohorte, wobei die Anzahl an Nebennierenadenomen mit der Organgröße anstieg. Dies könnte darauf hindeuten, dass adrenale Adenome aus hyperplastischem Nebennierengewebe hervorgehen. Der jeweils größte Knotendurchmesser, welcher in unserer Untersuchung die Tumormasse eines Patienten widerspiegeln soll, korrelierte ebenfalls positiv mit den Markern der Therapieeinstellung (17-OHP, Androstendion, Pregnantriol im 24-Std. Urin). Dieser Umstand wirft die Frage auf, ob die hyperplastischen Anteile des Nebennierengewebes adrenale Androgene sezernieren. Wie beim Nebennierenvolumen selbst, findet sich auch zwischen dem größten Knotendurchmesser und LH eine negative Korrelation, was wiederum die Hypothese der LH-Suppression durch aktive adrenale Androgene stützt.

Bezüglich der Nebennierenknoten muss man anmerken, dass die Ausmessung des Adenomvolumens technisch schwierig ist. Am besten ließ sich der Durchmesser der Nebennierenknoten ermitteln. Der jeweils größte Knotendurchmesser wurde dann den weiteren Untersuchungen zugrunde gelegt. Die methodischen Schwierigkeiten limitieren hier die Aussagekraft.

#### 4.4.2 Orthotopes und ektopes Nebennierengewebe (TART) bei Patienten mit AGS

Unsere klinische Beobachtung, zeigt bei Männern mit verschiedenen Schweregraden des AGS ein unterschiedliches Wachstumsverhalten des orthotopen Nebennierengewebes und des ektopen testikulären adrenalen Tumorgewebes. Während Nebennierenhyperplasien auch bei heterozygoten Patienten mit 21-OHD häufig sind (45 %; (87)), wurden bei diesen Patienten nie TART beschrieben. Dass heterozygote AGS-Patienten in der Regel klinisch nicht apparent sind und somit auch nicht auf TART hin untersucht werden, schwächt diese Beobachtung sicherlich ab. Doch auch unsere Untersuchungen zeigen bei Patienten mit der SV- und SW-Form keine Unterschiede der Nebennierenvolumina, während Patienten mit Salzverlust bei gleicher Therapiégüte signifikant größere TART-Volumina aufwiesen, als solche mit

der einfach virilisierenden Form. Aktuell wurde aufgrund einer Studie vermutet, dass das sich im Laufe des Lebens manifestierende TART-Wachstum schon während der Fetalperiode entscheidend durch hohe ACTH-Konzentrationen getriggert wird (59). Wir können nur vermuten, dass dies den Zusammenhang von TART-Volumen und Phänotyp in unserer Untersuchung erklärt. Eine weitere Erklärung wäre die bereits beschriebene Interpretation von TART als Langzeitfolge einer mangelhaften hormonellen Therapieeinstellung.

Val et al. (149) nimmt an, dass TART aus nebennierenartigen Zellen hervorgehen. Diese Hypothese basiert auf Studien an Mäusen und kann daher nicht ohne Weiteres auf die menschliche Physiologie übertragen werden, sollte aber dennoch nicht außer Acht gelassen werden.

Im Gegensatz zum Nebennierenvolumen konnten wir und andere (24, 54) im Rahmen einer Querschnittsstudie keine Korrelation zwischen der TART-Größe und der Güte der Steroidsubstitutionstherapie bzw. der ACTH-Konzentration feststellen. Es ist zunächst möglich, dass in den Hoden mancher Patienten kein adrenales Restgewebe vorliegt und sich damit trotz hoher ACTH-Konzentrationen keine TART ausbilden können. Um diesen potentiell verfälschenden Einfluss auszuschließen, haben wir Korrelationen der Kontrollparameter und dem klinischen Phänotyp getrennt in der Subgruppe der Patienten mit detektierbaren TART durchgeführt. Selbst in diesem Kollektiv ergab sich jedoch kein Zusammenhang zwischen der Therapieeinstellung und der TART-Größe. Die Hodentumoren kamen sogar bei Patienten vor, die eher übersubstituiert waren und supprimierte ACTH-Werte hatten. Dafür könnte es verschiedene mögliche Erklärungen geben. Die Raumforderungen könnten in einem hormoninaktiven Stadium sein, um nochmals Bezug auf die Stadieneinteilung für TART durch Claahsen-van der Grinten et al. Bezug zu nehmen (59) (s. Abb. 14). Eine beginnende Fibrose oder Entdifferenzierung des Tumorgewebes würde die Steuerbarkeit durch ACTH bzw. AT II herabsetzen.

#### *4.5 Ausblick*

Es werden Longitudinalstudien bei Kindern in größeren Kohorten nötig sein, um das TART-Wachstum, deren Entwicklung und die unterschiedlichen Mechanismen, denen TART-Entwicklung und adrener Umbau folgen, besser verstehen zu können.

Aufgrund der Beziehung zwischen dem Vorkommen von TART und der eingeschränkten Ejakulatqualität in unserer Kohorte sind wir der Meinung, dass Männer mit AGS regelmäßig auf das Vorkommen von TART hin kontrolliert werden sollten. Vor dem Hintergrund der Hypothese fetal getriggelter TART-Entwicklung von Claashen-van der Grinten et al. (59) und der chilenischen Studie von Martinez-Aguayo et al. (39), die bei präpubertären Jungen schon TART entdeckte, sollten die Kontrollen im Idealfall schon im Kindesalter durchgeführt werden, um möglichst frühzeitig mit einer Behandlung beginnen zu können und Spätschäden zu vermeiden. Da es leider über einige Fälle zu berichten gibt, in denen eine Orchidektomie bei Verdacht auf malignen Hodentumor durchgeführt wurde, obwohl bereits TART bekannt waren, könnte zum Beispiel auch die Dokumentation von TART und deren Verlaufsdaten in einem Ausweis sinnvoll sein, um eine bessere interdisziplinäre Kommunikation zu gewährleisten. Dafür würde sich z.B. der Notfallausweis anbieten, den die Patienten ohnehin bei sich tragen.

Auch die Ejakulatqualität sollte in gewissen Abständen im Rahmen der Routinediagnostik bei AGS beobachtet werden, da es im Falle eines unerfüllten Kinderwunsches vielleicht schon zu spät für ein therapeutisches Eingreifen ist. Unter diesem Aspekt ist sicherlich auch die genauere Untersuchung von Inhibin B als Monitor für das Fertilitätspotential weiterzuverfolgen.

Bezüglich der psychosexuellen Zufriedenheit wäre es interessant, die Befragung mit dem mSFI zu einem Zeitpunkt zu wiederholen, zu welchem der Kinderwunsch ein präsenderes Thema für die Patienten darstellt, als in dieser Studie.

## 5 Zusammenfassung

Das Adrenogenitale Syndrom (AGS) ist einer der häufigsten monogenetisch vererbten Stoffwechseldefekte, mit einer Mutation von Enzymen der adrenalen Steroidbiosynthese, aus der ein absoluter oder teilweiser Mangel an Kortisol und je nach Schweregrad der Erkrankung auch an Aldosteron resultiert. Aufgrund des fehlenden negativen Feedbacks zur Adenohypophyse wird deutlich vermehrt Adrenokortikotropin (ACTH) sezerniert, was zu einer Dauerstimulation der Nebennierenrinde führt. Aus diesem hormonellen Ungleichgewicht ergeben sich verschiedene Probleme in der klinischen Betreuung dieser Patienten:

Neben der Hyperplasie der Nebennierenrinde, kommt es durch den ACTH-Überschuss auch zu einem Wachstum von testikulärem, also ektoem, adrenalen Restgewebe (TART). Auch eine Einschränkung der Fertilität bei Männern mit AGS scheint laut einzelner Studien ein gehäuftes Phänomen darzustellen (24, 54-56).

Über die Prävalenz dieser Folgen, mögliche Entstehungsmechanismen und kausale Zusammenhänge zwischen den einzelnen Symptomen fanden sich in der bisherigen Literatur nur wenige und heterogene Angaben. TART und sexualpsychologische Hintergründe wurden als Gründe für die eingeschränkte Fertilität der AGS-Patienten angesehen (55).

Mit der vorliegenden kontrollierten, wissenschaftlichen Querschnittstudie wollten wir die Hypophysen-Gonaden-Achse, die Ejakulatqualität, die Prävalenz von TART, das psychosexuelle Befinden sowie die Prävalenz von Nebennierenpathologien an einem engmaschig betreuten Kollektiv von erwachsenen männlichen AGS-Patienten untersuchen. Zudem sollten mögliche kausale Zusammenhänge zwischen den untersuchten Parametern aufgedeckt werden.

Dazu untersuchten wir zum einen laborparametrische Daten zur Therapiegüte (Androstendion, 17-OHP im Serum zwei Stunden nach Glukokortikoid-Einnahme, 17-OHP im Speicheltagesprofil, sowie Pregnantriol im 24 Std.-Urin), zum anderen führten wir bildgebende Untersuchungen mit Ultraschall und MRT durch, um das Vorkommen und die Ausdehnung von TART und die Nebennierengröße bzw. –morphologie zu erfassen. Zur Beurteilung der Nebennierenmorphologie setzten wir eine altersgematchte Kontrollgruppe ein. In der AGS-Kohorte nahmen wir zusätzlich die Befunde eines Spermioogrammes und des „Male Sexual Function Index“ (mSFI) in die Studie auf.

Ergebnisse: 8/22 Patienten waren laborparametrisch gut medikamentös eingestellt, während fünf Patienten mangelhaft substituiert waren und die Konstellation bei neun Patienten auf eine Übersubstitution mit Glukokortikoiden hindeutete. Keiner der 22 Patienten zeigte einen normalen Spermogrammbebefund. Die TART-Prävalenz lag bei 10/22 Patienten (8 SW, 2 SV). Unter den zehn betroffenen Männern waren auch jene fünf, mit der mangelhaft eingestellten Therapie. Die TART-Größe betrug im Median 3,3 ml (Bereich: 0,4 – 21,6 ml). Eine signifikante Korrelation fanden wir vor allem zwischen der Spermienkonzentration und dem funktionellen Hodenvolumen, welches dem Hodenvolumen exklusive TART-Volumen entspricht ( $r = 0,70$ ,  $p < 0,005$ ). Dementsprechend korrelierten auch das TART-Volumen selbst ( $r = - 0,62$ ,  $p < 0,02$ ), sowie die Inhibin B-Konzentration ( $r = 0,78$ ,  $p = 0,001$ ) mit der Spermienkonzentration.

Das Gesamtvolumen der Nebennieren unterschied sich mit einem Median von 9,3 ml (Bereich: 3,2 – 124,5 ml) signifikant von dem der Kontrollgruppe (Median: 7,4 ml; Bereich: 5,5 – 10,8 ml;  $p = 0,005$ ). Bezüglich der Nebennierenmorphologie konnten nur 27% der AGS-Kohorte als normal und frei von Knoten eingestuft werden, während dies für 69% der Kontrollgruppe zutraf. Kein Patient der Kontrollgruppe, jedoch 42% der AGS-Kohorte zeigten ein adrenales Gesamtvolumen von  $> 11$  ml. Im Gegensatz zu den TART-Volumina korrelierte das Gesamtvolumen der Nebennieren mit den laborparametrischen Parametern, welche die aktuelle Therapiegröße widerspiegeln (Androstendion, 17-OHP i.S., Pregnantriol im 24 Std.-Urin; jeweils  $p < 0,001$ ). Die Entstehung von TART scheint also eher Langzeiteffekten der Therapieeinstellung zu entsprechen. Die ACTH-Konzentration war sowohl von der Nebennierengröße, als auch von den TART-Volumen unabhängig. Auch zwischen Nebennierengröße bzw. dem Volumen der orthotopen adrenalen Tumoren und TART konnte kein Zusammenhang gefunden werden. Daher halten wir es für wahrscheinlich, dass das Wachstum von Nebennierentumoren und TART durch unterschiedliche Faktoren bestimmt wird.

Die Auswertung des mSFI ergab leichte Einschränkungen des sexuellen Antriebes und der sexuellen Aktivität des AGS-Kollektivs im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (Punkte MW:  $4,5 \pm 1,06$ ;  $p = 0,031$ ) (100). Die allgemeine sexuelle Zufriedenheit unterschied sich jedoch nicht signifikant von derjenigen des Kontrollkollektivs.

Das Problem der eingeschränkten Fertilität scheint also in erster Linie Ausdruck der mangelhaften Ejakulatqualität zu sein. Vor allem das funktionelle Hodenvolumen, aber auch das TART-Volumen und die Inhibin B-Konzentration zeigten sich als mögliche prädiktive Faktoren für die Ejakulatqualität und somit als Monitoring-Instrumente für eine Fertilitätseinschränkung.

Um dem TART-Wachstum rechtzeitig vorbeugen zu können und Fehlbehandlungen zu vermeiden, sollten bildgebende Untersuchungen der Hoden bereits ab dem Kindesalter durchgeführt werden und die Befunde in einem AGS-Ausweis dokumentiert werden. Zudem sollten Kontrollen der Ejakulatqualität in die Routinediagnostik aufgenommen werden.

## 6 Anhang



Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke  
*Abteilung für Endokrinologische Forschung*  
 Leiter: Prof. Dr. med. Felix Beuschlein

### Einverständniserklärung

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Im Falle einer wissenschaftlichen Veröffentlichung der Studienergebnisse werden Ihre Daten ausschließlich in anonymer Form bearbeitet.

Durch autorisierte Personen (Gesundheitsbehörden) kann Einsicht in die Originaldaten genommen werden, v.a. zur Überwachung der Studiensicherheit. Die Daten, die wir im Rahmen der Studie erheben, werden ebenso, wie es mit allen klinischen Daten üblich ist, mindestens 10 Jahre lang in der Medizinischen Klinik Innenstadt aufbewahrt.

\_\_\_\_\_  
**Name, Vorname**

\_\_\_\_\_  
**Geburtsdatum**

\_\_\_\_\_  
**Ort, Datum**

\_\_\_\_\_  
**Unterschrift des Patienten**

\_\_\_\_\_  
**Ort, Datum**

\_\_\_\_\_  
**Unterschrift des Studienleiters**

Anschrift: D-80336 München • Ziemsenstraße 1 • Fon +49 (89) 51 60-0 (Vermittlung)  
 Verkehrsverb.: U1, U2, U3, U6, U7, U8, 17, 18, 27, N 17, N 27, N 40, 52 o. 152 bis Haltestelle  
 Sendlinger Tor  
 Verkehrsverb.: U3, U6, 58 oder N 40 bis Haltestelle Goetheplatz

#### Anhang 1: Einverständniserklärung

**Anleitung Speichelprobe:**

## 1. Darauf sollen Sie achten:

- Medikamente erst nach Probeentnahme einnehmen

30 min. vor Durchführung der Speichelprobe sollten Sie nicht mehr:

- essen und trinken
- rauchen
- Zähne putzen

## 2. Durchführung:

- Watterolle in den Mund fallen lassen  
!! BITTE NICHT MIT DEN HÄNDEN ANFASSEN!!
- 2-3 Minuten kauen, bis der Wattebausch mit Speichel getränkt ist
- Watte in den Behälter zurück fallen lassen und wieder  
!! BITTE NICHT MIT DEN HÄNDEN BERÜHREN!!
- Gefäß schließen und mit der jeweiligen Uhrzeit beschriften

## 3. Uhrzeiten

- 06.00 Uhr  
(vor dem Zähneputzen, der Medikamenteneinnahme Frühstück)
- 09.00 Uhr
- 12.00 Uhr (vor dem Mittagessen)
- 16.00 Uhr
- 23.00 Uhr  
(vor dem Zähneputzen, Medikamente nachher einnehmen)

4. Falls eine Uhrzeit nicht eingehalten werden kann,  
bitte die tatsächliche Uhrzeit auf dem Röhrchen vermerken.

## 5. Bitte bringen Sie die Röhrchen mit zu Ihrem Termin in der Ambulanz.

Vielen Dank für Ihr Mitwirken!

**MEASURING MALE SEXUAL FUNCTION/ SEXUAL FUNCTION INDEX****German Version****Approved Translation of the Sexual Function Index**

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

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

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

- <sub>0</sub> An keinem Tag  
<sub>1</sub> Nur an wenigen Tagen  
<sub>2</sub> An manchen Tagen  
<sub>3</sub> An den meisten Tagen  
<sub>4</sub> An fast jedem Tag

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

- <sub>0</sub> Nicht vorhanden  
<sub>1</sub> Niedrig  
<sub>2</sub> Mittel  
<sub>3</sub> Mäßig hoch  
<sub>4</sub> Hoch

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

- <sub>0</sub> Nie  
<sub>1</sub> Einige Male  
<sub>2</sub> Ziemlich oft  
<sub>3</sub> Fast immer  
<sub>4</sub> Immer

4. Wenn Sie in den letzten 30 Tagen Erektionen hatten, wie oft waren diese fest genug, um Geschlechtsverkehr zu haben?
- <sub>0</sub> Nie
  - <sub>1</sub> Einige Male
  - <sub>2</sub> Ziemlich oft
  - <sub>3</sub> Fast immer
  - <sub>4</sub> Immer
5. Wieviele Schwierigkeiten bereitete es Ihnen in den letzten 30 Tagen, eine Erektion zu bekommen?
- <sub>0</sub> Bekam gar keine Erektion
  - <sub>1</sub> Viele Schwierigkeiten
  - <sub>2</sub> Einige Schwierigkeiten
  - <sub>3</sub> Kaum Schwierigkeiten
  - <sub>4</sub> Keine Schwierigkeiten
6. Wieviele Schwierigkeiten haben Sie in den letzten 30 Tagen damit gehabt, zu ejakulieren, wenn Sie sexuell stimuliert worden sind?
- <sub>0</sub> Hatte im letzten Monat keine sexuelle Stimulation
  - <sub>1</sub> Viele Schwierigkeiten
  - <sub>2</sub> Einige Schwierigkeiten
  - <sub>3</sub> Kaum Schwierigkeiten
  - <sub>4</sub> Keine Schwierigkeiten
7. Wie sehr betrachteten Sie in den letzten 30 Tagen die Menge an Samenflüssigkeit, die Sie ejakulierten, als ein Problem für Sie?
- <sub>0</sub> Hatte keinen Orgasmus
  - <sub>1</sub> Ein großes Problem
  - <sub>2</sub> Ein mittleres Problem
  - <sub>3</sub> Ein kleines Problem
  - <sub>4</sub> Kein Problem

8. In welchem Ausmaß war in den letzten 30 Tagen ein Mangel an sexuellem Verlangen ein Problem für Sie?
- <sub>0</sub> Ein großes Problem  
<sub>1</sub> Ein mittleres Problem  
<sub>2</sub> Ein kleines Problem  
<sub>3</sub> Ein sehr kleines Problem  
<sub>4</sub> Kein Problem
9. In welchem Ausmaß empfanden Sie in den letzten 30 Tagen Ihre Fähigkeit, Erektionen zu bekommen und zu halten als Problem?
- <sub>0</sub> Ein großes Problem  
<sub>1</sub> Ein mittleres Problem  
<sub>2</sub> Ein kleines Problem  
<sub>3</sub> Ein sehr kleines Problem  
<sub>4</sub> Kein Problem
10. In welchem Ausmaß empfanden Sie in den letzten 30 Tagen Ihre Ejakulation als Problem?
- <sub>0</sub> Ein großes Problem  
<sub>1</sub> Ein mittleres Problem  
<sub>2</sub> Ein kleines Problem  
<sub>3</sub> Ein sehr kleines Problem  
<sub>4</sub> Kein Problem
11. Wie zufrieden waren Sie, insgesamt gesehen, in den letzten 30 Tagen mit Ihrem Sexualleben?
- <sub>0</sub> Sehr unzufrieden  
<sub>1</sub> Meist unzufrieden  
<sub>2</sub> Neutral oder gemischt (etwa zu gleichen Teilen zufrieden und unzufrieden)  
<sub>3</sub> Meist zufrieden  
<sub>4</sub> Sehr zufrieden

**Anhang 3: mSFI – male Sexual Function Index**

## 7 Literaturverzeichnis

1. **New MI** 2004 An update of congenital adrenal hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci* 1038:14-43
2. **De Crecchio L** 1865 Sopra un caso di apparenze virili in una donna Morgagni 7:151-183
3. **Wilkins L, Lewis RA, Klein R, Rosemberg E** 1950 Suppression of androgen secretion in congenital adrenal hyperplasia. *AMA Am J Dis Child* 80:883-884
4. **Bartter FC, Forbes AP, Leaf A** 1950 Congenital adrenal hyperplasia associated with the adrenogenital syndrome: an attempt to correct its disordered hormonal pattern. *J Clin Invest* 29:797
5. **Bongiovanni AME, Walter R.** 1958 Defective Steroidal Biogenesis in congenital adrenal hyperplasia *Pediatrics* 21:661-672
6. **White PC, Speiser PW** 2000 Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 21:245-291
7. **Miller WL, Levine LS** 1987 Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 111:1-17
8. **Arlt W, Walker EA, Draper N, Ivison HE, Ride JP, Hammer F, Chalder SM, Borucka-Mankiewicz M, Hauffa BP, Malunowicz EM, Stewart PM, Shackleton CH** 2004 Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study. *Lancet* 363:2128-2135
9. **Fluck CE, Tajima T, Pandey AV, Arlt W, Okuhara K, Verge CF, Jabs EW, Mendonca BB, Fujieda K, Miller WL** 2004 Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nat Genet* 36:228-230
10. **Baumgartner-Parzer SM, Nowotny P, Heinze G, Waldhausl W, Vierhapper H** 2005 Carrier frequency of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in a middle European population. *J Clin Endocrinol Metab* 90:775-778
11. **Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S** 1988 Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 81:866-874
12. **Dörr HGN-R, U.** 2005 AGS-Screening Neugeborenen screening auf das Adrenogenitale Syndrom mit 21-Hydroxylase-Defekt *Kinderärztliche Praxis* 76, 284-291
13. **Merke DP, Bornstein SR** 2005 Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 365:2125-2136
14. **Chrousos GP, Loriaux DL, Mann D, Cutler GB, Jr.** 1982 Late-onset 21-hydroxylase deficiency is an allelic variant of congenital adrenal hyperplasia characterized by attenuated clinical expression and different HLA haplotype associations. *Horm Res* 16:193-200
15. **Rainey WE** 1999 Adrenal zonation: clues from 11beta-hydroxylase and aldosterone synthase. *Mol Cell Endocrinol* 151:151-160
16. **Dupont B, Oberfield SE, Smithwick EM, Lee TD, Levine LS** 1977 Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Lancet* 2:1309-1312
17. **White PC, New MI, Dupont B** 1987 Congenital adrenal hyperplasia (2). *N Engl J Med* 316:1580-1586

18. **White PC, New MI, Dupont B** 1987 Congenital adrenal hyperplasia. (1). *N Engl J Med* 316:1519-1524
19. **Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie-Luna MT, Lesser M, New MI, White PC** 1992 Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 90:584-595
20. **Sinnott P, Collier S, Costigan C, Dyer PA, Harris R, Strachan T** 1990 Genesis by meiotic unequal crossover of a de novo deletion that contributes to steroid 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:2107-2111
21. **Baumgartner-Parzer SM, Fischer G, Vierhapper H** 2007 Predisposition for de novo gene aberrations in the offspring of mothers with a duplicated CYP21A2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1164-1167
22. **Claahsen-van der Grinten HL, Hoefsloot LH** 2007 [From gene to disease: adrenogenital syndrome and the CYP21A2 gene]. *Ned Tijdschr Geneesk* 151:1174-1177
23. **Carel JC, Marrakchi Z, Roger M, Morel Y, Chaussain JL** 1993 [Late diagnoses of 21-hydroxylase deficiencies in children (after the age of 3 years)]. *Ann Pediatr (Paris)* 40:410-420
24. **Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI** 2001 Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3070-3078
25. **Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH** 2001 Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr* 138:26-32
26. **Jaaskelainen J, Voutilainen R** 1997 Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res* 41:30-33
27. **Nguyen AT, Brown JJ, Warne GL** 2006 Growth in congenital adrenal hyperplasia. *Indian J Pediatr* 73:89-93
28. **Prader A** 1954 [Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms.]. *Helv Paediatr Acta* 9:231-248
29. **Dumic M, Janjanin N, Ille J, Zunec R, Spehar A, Zlopasa G, Francetic I, New MI** 2005 Pregnancy outcomes in women with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18:887-895
30. **Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisen L, Thoren M, Nordenskjold A** 2008 Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod*
31. **Hoepffner W, Schulze E, Bennek J, Keller E, Willgerodt H** 2004 Pregnancies in patients with congenital adrenal hyperplasia with complete or almost complete impairment of 21-hydroxylase activity. *Fertil Steril* 81:1314-1321
32. **Jaaskelainen J, Hippelainen M, Kiekara O, Voutilainen R** 2000 Child rate, pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79:687-692
33. **Krone N, Wachter I, Stefanidou M, Roscher AA, Schwarz HP** 2001 Mothers with congenital adrenal hyperplasia and their children: outcome of pregnancy, birth and childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:523-529

34. **Lo JC, Grumbach MM** 2001 Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:207-229
35. **Lo JC, Schwitzgebel VM, Tyrrell JB, Fitzgerald PA, Kaplan SL, Conte FA, Grumbach MM** 1999 Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84:930-936
36. **Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA** 1987 Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 316:178-182
37. **New MI** 2006 Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4205-4214
38. **Premawardhana LD, Hughes IA, Read GF, Scanlon MF** 1997 Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46:327-332
39. **Martinez-Aguayo A, Rocha A, Rojas N, Garcia C, Parra R, Lagos M, Valdivia L, Poggi H, Cattani A** 2007 Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4583-4589
40. **Nennstiel-Ratzel U, Liebl B, Zapf A** 2003 [Model project for reorganising of newborn screening]. *Gesundheitswesen* 65 Suppl 1:S31-35
41. **Owerbach D, Ballard AL, Draznin MB** 1992 Salt-wasting congenital adrenal hyperplasia: detection and characterization of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene, CYP21, using the polymerase chain reaction. *J Clin Endocrinol Metab* 74:553-558
42. **Helmbert A, Tabarelli M, Fuchs MA, Keller E, Dobler G, Schnegg I, Knorr D, Albert E, Kofler R** 1992 Identification of molecular defects causing congenital adrenal hyperplasia by cloning and differential hybridization of polymerase chain reaction-amplified 21-hydroxylase (CYP21) genes. *DNA Cell Biol* 11:359-368
43. **Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz HP** 2000 Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1059-1065
44. **Pang S, Hotchkiss J, Drash AL, Levine LS, New MI** 1977 Microfilter paper method for 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 45:1003-1008
45. **Knorr D, Bidlingmaier F, Holler W, Kuhnle U** 1983 Diagnosis of homozygosity and heterozygosity in congenital adrenal hyperplasia (CAH) and control of treatment. *J Steroid Biochem* 19:645-653
46. **Dörr HGR, F.G.** 2010 Adrenogenitales Syndrom. In: Januar 2010 ed: AWMF Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) als Sektion der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
47. **Ravichandran R, Lafferty F, McGinniss MJ, Taylor HC** 1996 Congenital adrenal hyperplasia presenting as massive adrenal incidentalomas in the sixth decade of life: report of two patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1776-1779

48. **Hughes IA** 2004 Congenital adrenal hyperplasia: transitional care. *Growth Horm IGF Res* 14 Suppl A:S60-66
49. **Forest MG** 2004 Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update* 10:469-485
50. **Riepe FG, Krone N, Viemann M, Partsch CJ, Sippell WG** 2002 Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire. *Horm Res* 58:196-205
51. **Kruse B, Riepe FG, Krone N, Bosinski HA, Kloehn S, Partsch CJ, Sippell WG, Monig H** 2004 Congenital adrenal hyperplasia - how to improve the transition from adolescence to adult life. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112:343-355
52. **Dorr HG, Schofl C** 2009 [Congenital adrenal hyperplasia and growth hormone deficiency. Special care in transition to adulthood]. *Internist (Berl)* 50:1202, 1204, 1206 passim
53. **Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G, Creighton SM, Liao LM, Conway GS** 2006 Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64:2-11
54. **Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CG, Noordam K, Hermus AR** 2001 High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5721-5728
55. **Jaaskelainen J, Kiekara O, Hippelainen M, Voutilainen R** 2000 Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest* 23:23-27
56. **Urban MD, Lee PA, Migeon CJ** 1978 Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 299:1392-1396
57. **Crosignani PG, Rubin BL** 2000 Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 15:723-732
58. **WHO** 1993 **Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermatozoen-Zervikalschleim-Interaktion.** . 3. Auflage. Springer-Verlag
59. **Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MM, Sweep FC, Hermus AR** 2009 Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:209-220
60. **Fujieda K, Tajima T** 2005 Molecular basis of adrenal insufficiency. *Pediatr Res* 57:62R-69R
61. **Mesiano S, Jaffe RB** 1997 Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev* 18:378-403
62. **Dahl EV, Bahn RC** 1962 Aberrant adrenal cortical tissue near the testis in human infants. *Am J Pathol* 40:587-598
63. **Al-Ahmadie HA, Stanek J, Liu J, Mangu PN, Niemann T, Young RH** 2001 Ovarian 'tumor' of the adrenogenital syndrome: the first reported case. *Am J Surg Pathol* 25:1443-1450
64. **Avila NA, Premkumar A, Shawker TH, Jones JV, Laue L, Cutler GB, Jr.** 1996 Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: findings at Gray-scale and color Doppler US. *Radiology* 198:99-104
65. **Claahsen-van der Grinten HL, Hulsbergen-van de Kaa CA, Otten BJ** 2006 Ovarian adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia--a patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 19:177-182

66. **Russo G, Paesano P, Taccagni G, Del Maschio A, Chiumello G** 1998 Ovarian adrenal-like tissue in congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 339:853-854
67. **Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Hermus AR, Sweep FC, Hulsbergen-van de Kaa CA** 2008 Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage. *Fertil Steril* 89:597-601
68. **Rich MA, Keating MA** 2000 Leydig cell tumors and tumors associated with congenital adrenal hyperplasia. *Urol Clin North Am* 27:519-528, x
69. **Clark RV, Albertson BD, Munabi A, Cassorla F, Aguilera G, Warren DW, Sherins RJ, Loriaux DL** 1990 Steroidogenic enzyme activities, morphology, and receptor studies of a testicular adrenal rest in a patient with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1408-1413
70. **Bercovici JP, Fiet J, Gibault L, Volant A, Abalain JH, Floch HH, Sonnet E, Fournier G** 2005 Testicular adrenal rest tumours in salt wasting congenital adrenal hyperplasia (in vivo and in vitro studies). *J Steroid Biochem Mol Biol* 93:67-72
71. **Blumberg-Tick J, Boudou P, Nahoul K, Schaison G** 1991 Testicular tumors in congenital adrenal hyperplasia: steroid measurements from adrenal and spermatic veins. *J Clin Endocrinol Metab* 73:1129-1133
72. **Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FC, Span PN, Ross HA, Meuleman EJ, Hermus AR** 2007 Testicular tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency show functional features of adrenocortical tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3674-3680
73. **Combes-Moukhovsky ME, Kottler ML, Valensi P, Boudou P, Sibony M, Attali JR** 1994 Gonadal and adrenal catheterization during adrenal suppression and gonadal stimulation in a patient with bilateral testicular tumors and congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1390-1394
74. **Bonaccorsi AC, Adler I, Figueiredo JG** 1987 Male infertility due to congenital adrenal hyperplasia: testicular biopsy findings, hormonal evaluation, and therapeutic results in three patients. *Fertil Steril* 47:664-670
75. **Rich MA, Keating MA, Levin HS, Kay R** 1998 Tumors of the adrenogenital syndrome: an aggressive conservative approach. *J Urol* 160:1838-1841
76. **Rutgers JL, Young RH, Scully RE** 1988 The testicular "tumor" of the adrenogenital syndrome. A report of six cases and review of the literature on testicular masses in patients with adrenocortical disorders. *Am J Surg Pathol* 12:503-513
77. **Avila NA, Shawker TS, Jones JV, Cutler GB, Jr., Merke DP** 1999 Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: serial sonographic and clinical findings. *AJR Am J Roentgenol* 172:1235-1238
78. **Stikkelbroeck NM, Suliman HM, Otten BJ, Hermus AR, Blickman JG, Jager GJ** 2003 Testicular adrenal rest tumours in postpubertal males with congenital adrenal hyperplasia: sonographic and MR features. *Eur Radiol* 13:1597-1603
79. **Agarwal PK, Palmer JS** 2006 Testicular and paratesticular neoplasms in prepubertal males. *J Urol* 176:875-881
80. **Al-Agha OM, Axiotis CA** 2007 An in-depth look at Leydig cell tumor of the testis. *Arch Pathol Lab Med* 131:311-317
81. **Jou P, MacLennan GT** 2009 Leydig cell tumor of the testis. *J Urol* 181:2299-2300

82. **Young RH** 2008 Testicular tumors--some new and a few perennial problems. *Arch Pathol Lab Med* 132:548-564
83. **Avila NA, Premkumar A, Merke DP** 1999 Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: comparison of MR imaging and sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 172:1003-1006
84. **Adesokan A, Adegboyega PA, Cowan DF, Kocurek J, Neal DE, Jr.** 1997 Testicular "tumor" of the adrenogenital syndrome: a case report of an unusual association with myelolipoma and seminoma in cryptorchidism. *Cancer* 80:2120-2127
85. **Knudsen JL, Savage A, Mobb GE** 1991 The testicular 'tumour' of adrenogenital syndrome--a persistent diagnostic pitfall. *Histopathology* 19:468-470
86. **Newell ME, Lippe BM, Ehrlich RM** 1977 Testis tumors associated with congenital adrenal hyperplasia: a continuing diagnostic and therapeutic dilemma. *J Urol* 117:256-258
87. **Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R** 1992 Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 74:685-689
88. **Falhammar H, Thoren M** 2005 An 88-year-old woman diagnosed with adrenal tumor and congenital adrenal hyperplasia: connection or coincidence? *J Endocrinol Invest* 28:449-453
89. **Cater DB, Stack-Dunne MP** 1953 The histological changes in the adrenal of the hypophysectomised rat after treatment with pituitary preparations. *J Pathol Bacteriol* 66:119-133
90. **Engeland WC, Ennen WB, Elayaperumal A, Durand DA, Levay-Young BK** 2005 Zone-specific cell proliferation during compensatory adrenal growth in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288:E298-306
91. **Nussdorfer GG, Rebuffat P, Mazzocchi G, Belloni AS, Meneghelli V** 1974 Investigations on adrenocortical mitochondria turnover. I. Effect of chronic treatment with ACTH on the size and number of rat zona fasciculata mitochondria. *Cell Tissue Res* 150:79-94
92. **Ulrich-Lai YM, Figueiredo HF, Ostrander MM, Choi DC, Engeland WC, Herman JP** 2006 Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291:E965-973
93. **Helseth A, Siegal GP, Haug E, Bautch VL** 1992 Transgenic mice that develop pituitary tumors. A model for Cushing's disease. *Am J Pathol* 140:1071-1080
94. **Kemppainen RJ, M EP** 1994 Animal models of Cushing's disease. *Trends Endocrinol Metab* 5:21-28
95. **Katz S** 1987 The science of quality of life. *J Chronic Dis* 40:459-463
96. **Bullinger M** 1997 [Health related quality of life and subjective health. Overview of the status of research for new evaluation criteria in medicine]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 47:76-91
97. **WHO** 1946 Verfassung der Weltgesundheitsorganisation.
98. **Ware JE, Jr., Gandek B** 1998 Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 51:903-912
99. **Bullinger M, Hasford J** 1991 Evaluating quality-of-life measures for clinical trials in Germany. *Control Clin Trials* 12:91S-105S

100. **O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, Barber B, Sagnier PP, Guess HA, Barry MJ** 1995 A brief male sexual function inventory for urology. *Urology* 46:697-706
101. **Hautmann R, Huland H** 2006 *Urologie*. Berlin: Springer
102. **Dressendorfer RA, Strasburger CJ, Bidlingmaier F, Klug I, Kistner A, Siebler T, Kiess W** 1998 Development of a highly sensitive nonisotopic immunoassay for the determination of salivary 17-hydroxyprogesterone: reference ranges throughout childhood and adolescence. *Pediatr Res* 44:650-655
103. **Knorr D, Bidlingmaier F, Kuhnle U** 1982 Diagnosis and monitoring of therapy of the various enzymatic defects causing congenital adrenal hyperplasia by semiautomatic capillary gas-liquid chromatography. *Horm Res* 16:201-208
104. **Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, Groome NP, Illingworth PJ, McNeilly AS, Bremner WJ** 1996 Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3341-3345
105. **Poland ML, Moghissi KS, Giblin PT, Ager JW, Olson JM** 1986 Stability of basic semen measures and abnormal morphology within individuals. *J Androl* 7:211-214
106. **WHO** 1999 *Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion*. 4. Auflage. Springer-Verlag
107. **Menkveld R, Kruger TF** 1995 Advantages of strict (Tygerberg) criteria for evaluation of sperm morphology. *Int J Androl* 18 Suppl 2:36-42
108. **Menkveld R, Wong WY, Lombard CJ, Wetzels AM, Thomas CM, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP** 2001 Semen parameters, including WHO and strict criteria morphology, in a fertile and subfertile population: an effort towards standardization of in-vivo thresholds. *Hum Reprod* 16:1165-1171
109. **Comhaire FH, Vermeulen L, Schoonjans F** 1987 Reassessment of the accuracy of traditional sperm characteristics and adenosine triphosphate (ATP) in estimating the fertilizing potential of human semen in vivo. *Int J Androl* 10:653-662
110. **Helmerhorst FM, Oei SG, Bloemenkamp KW, Keirse MJ** 1995 Consistency and variation in fertility investigations in Europe. *Hum Reprod* 10:2027-2030
111. **Ombelet W, Bosmans E, Janssen M, Cox A, Vlasselaer J, Gyselaers W, Vandeput H, Gielen J, Pollet H, Maes M, Steeno O, Kruger T** 1997 Semen parameters in a fertile versus subfertile population: a need for change in the interpretation of semen testing. *Hum Reprod* 12:987-993
112. **Comhaire FH, Huysse S, Hinting A, Vermeulen L, Schoonjans F** 1992 Objective semen analysis: has the target been reached? *Hum Reprod* 7:237-241
113. **Ombelet W, Menkveld R, Kruger TF, Steeno O** 1995 Sperm morphology assessment: historical review in relation to fertility. *Hum Reprod Update* 1:543-557
114. **Andersen AG, Jensen TK, Carlsen E, Jorgensen N, Andersson AM, Krarup T, Keiding N, Skakkebaek NE** 2000 High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. *Hum Reprod* 15:366-372
115. **Jorgensen N, Carlsen E, Nermoen I, Punab M, Suominen J, Andersen AG, Andersson AM, Haugen TB, Horte A, Jensen TK, Magnus O,**

- Petersen JH, Vierula M, Toppari J, Skakkebaek NE** 2002 East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod* 17:2199-2208
116. **Paasch U, Salzbrunn A, Glander HJ, Plambeck K, Salzbrunn H, Grunewald S, Stucke J, Vierula M, Skakkebaek NE, Jorgensen N** 2008 Semen quality in sub-fertile range for a significant proportion of young men from the general German population: a co-ordinated, controlled study of 791 men from Hamburg and Leipzig. *Int J Androl* 31:93-102
117. **Crazzolaro S, Wunder D, Nageli E, Bodmer C, Graf S, Birkhauser MH** 2007 Semen parameters in a fertile Swiss population. *Swiss Med Wkly* 137:166-172
118. **Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB, Scheike T, Giwercman A, Olsen J, Skakkebaek NE** 1998 Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 352:1172-1177
119. **Slama R, Eustache F, Ducot B, Jensen TK, Jorgensen N, Horte A, Irvine S, Suominen J, Andersen AG, Auger J, Vierula M, Toppari J, Andersen AN, Keiding N, Skakkebaek NE, Spira A, Jouannet P** 2002 Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod* 17:503-515
120. **Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Veeck LL, Morshedi M, Brugo S** 1987 New method of evaluating sperm morphology with predictive value for human in vitro fertilization. *Urology* 30:248-251
121. **Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S** 1988 Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 49:112-117
122. **Oehninger S, Acosta AA, Kruger T, Veeck LL, Flood J, Jones HW, Jr.** 1988 Failure of fertilization in in vitro fertilization: the "occult" male factor. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 5:181-187
123. **Oehninger S, Toner J, Muasher SJ, Coddington C, Acosta AA, Hodgen GD** 1992 Prediction of fertilization in vitro with human gametes: is there a litmus test? *Am J Obstet Gynecol* 167:1760-1767
124. **Enginsu ME, Dumoulin JC, Pieters MH, Bras M, Evers JL, Geraedts JP** 1991 Evaluation of human sperm morphology using strict criteria after Diff-Quik staining: correlation of morphology with fertilization in vitro. *Hum Reprod* 6:854-858
125. **Grow DR, Oehninger S, Seltman HJ, Toner JP, Swanson RJ, Kruger TF, Muasher SJ** 1994 Sperm morphology as diagnosed by strict criteria: probing the impact of teratozoospermia on fertilization rate and pregnancy outcome in a large in vitro fertilization population. *Fertil Steril* 62:559-567
126. **Toner JP, Mossad H, Grow DR, Morshedi M, Swanson RJ, Oehninger S** 1995 Value of sperm morphology assessed by strict criteria for prediction of the outcome of artificial (intrauterine) insemination. *Andrologia* 27:143-148
127. **Jouannet P, Ducot B, Feneux D, Spira A** 1988 Male factors and the likelihood of pregnancy in infertile couples. I. Study of sperm characteristics. *Int J Androl* 11:379-394
128. **Larsen L, Scheike T, Jensen TK, Bonde JP, Ernst E, Hjollund NH, Zhou Y, Skakkebaek NE, Giwercman A** 2000 Computer-assisted semen analysis

- parameters as predictors for fertility of men from the general population. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Hum Reprod* 15:1562-1567
129. **Macleod J, Gold RZ** 1953 The male factor in fertility and infertility. 7. Semen quality in relation to age and sexual activity. *Fertil Steril* 4:194-209
130. **Nallella KP, Sharma RK, Aziz N, Agarwal A** 2006 Significance of sperm characteristics in the evaluation of male infertility. *Fertil Steril* 85:629-634
131. **Poland ML, Moghissi KS, Giblin PT, Ager JW, Olson JM** 1985 Variation of semen measures within normal men. *Fertil Steril* 44:396-400
132. **Carlsen E, Swan SH, Petersen JH, Skakkebaek NE** 2005 Longitudinal changes in semen parameters in young Danish men from the Copenhagen area. *Hum Reprod* 20:942-949
133. **Eichenauer R, Sandmann J, Vanherpe H** 2003 *Klinikleitfaden Urologie*. München, Jena: Urban&Fischer
134. **Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FC, Hermus AR** 2007 Repeated successful induction of fertility after replacing hydrocortisone with dexamethasone in a patient with congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors. *Fertil Steril* 88:705 e705-708
135. **Stikkelbroeck NM, Hermus AR, Suliman HM, Jager GJ, Otten BJ** 2004 Asymptomatic testicular adrenal rest tumours in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia: basal and follow-up investigation after 2.6 years. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:645-653
136. **Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, Meuleman EJ, Hulsbergen-van de Kaa C, Sweep FC, Hermus AR** 2007 Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients. *J Clin Endocrinol Metab* 92:612-615
137. **Andersson AM, Petersen JH, Jorgensen N, Jensen TK, Skakkebaek NE** 2004 Serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels as tools in the evaluation of infertile men: significance of adequate reference values from proven fertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2873-2879
138. **Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, Henriksen TB, Ernst E, Bonde JP, Olsen J, McNeilly A, Groome NP, Skakkebaek NE** 1997 Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab* 82:4059-4063
139. **Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF** 1998 Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3110-3114
140. **Ramaswamy S, Marshall GR, McNeilly AS, Plant TM** 1999 Evidence that in a physiological setting Sertoli cell number is the major determinant of circulating concentrations of inhibin B in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Androl* 20:430-434
141. **Suescun MO, Lustig L, Calandra RS, Groome NP, Campo S** 2001 Correlation between inhibin secretion and damage of seminiferous tubules in a model of experimental autoimmune orchitis. *J Endocrinol* 170:113-120
142. **Charmandari E, Merke DP, Negro PJ, Keil MF, Martinez PE, Haim A, Gold PW, Chrousos GP** 2004 Endocrinologic and psychologic evaluation of 21-hydroxylase deficiency carriers and matched normal subjects: evidence for physical and/or psychologic vulnerability to stress. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2228-2236

143. **Saruhan BG, Ozdemir N** 2005 Effect of ovariectomy and of estrogen treatment on the adrenal gland and body weight in rats. *Saudi Med J* 26:1705-1709
144. **Bielohuby M, Herbach N, Wanke R, Maser-Gluth C, Beuschlein F, Wolf E, Hoeflich A** 2007 Growth analysis of the mouse adrenal gland from weaning to adulthood: time- and gender-dependent alterations of cell size and number in the cortical compartment. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293:E139-146
145. **HersHKovitz L, Beuschlein F, Klammer S, Krup M, Weinstein Y** 2007 Adrenal 20alpha-hydroxysteroid dehydrogenase in the mouse catabolizes progesterone and 11-deoxycorticosterone and is restricted to the X-zone. *Endocrinology* 148:976-988
146. **Bernichtein S, Petretto E, Jamieson S, Goel A, Aitman TJ, Mangion JM, Huhtaniemi IT** 2008 Adrenal gland tumorigenesis after gonadectomy in mice is a complex genetic trait driven by epistatic loci. *Endocrinology* 149:651-661
147. **Beuschlein F, Looyenga BD, Bleasdale SE, Mutch C, Bavers DL, Parlow AF, Nilson JH, Hammer GD** 2003 Activin induces x-zone apoptosis that inhibits luteinizing hormone-dependent adrenocortical tumor formation in inhibin-deficient mice. *Mol Cell Biol* 23:3951-3964
148. **Beuschlein F, Looyenga BD, Reincke M, Hammer GD** 2004 Role of the inhibin/activin system and luteinizing hormone in adrenocortical tumorigenesis. *Horm Metab Res* 36:392-396
149. **Val P, Jeays-Ward K, Swain A** 2006 Identification of a novel population of adrenal-like cells in the mammalian testis. *Dev Biol* 299:250-256

8 Veröffentlichungen

Kongressbeiträge

- Flade L., Reisch N., Scherr M., Rottenkolber M., Pedrosa Gil F., Bidlingmaier M., Wolff H., Schwarz H.P., Quinkler M., Beuschlein F., Reincke M.  
*„Evaluation of sexual function and well being in adult male patients with congenital adrenal hyperplasia“*  
8. Dt. Nebennierenkonferenz 2007, München/Deutschland;  
Vortrag
  
- Flade L., Reisch N., Reincke M., Beuschlein F.  
*„Eingeschränkte Fertilität und hohe Prävalenz von testikulären adrenalen Resttumoren (TART) bei männlichen AGS-Patienten“;*  
114. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) 2008, Wiesbaden/Deutschland;  
Posterpräsentation PS126
  
- Reisch N., Flade L., Scherr M., Rottenkolber M., Pedrosa Gil F., Bidlingmaier M., Wolff H., Schwarz H.P., Quinkler M., Beuschlein F., Reincke M.  
*„Reduced fertility rates and high prevalence of testicular rest tumors (TART) in male patients with congenital adrenal hyperplasia“;*  
10. Europäischer Kongress für Endokrinologie (ECE) 2008, Berlin/Deutschland;  
Vortrag
  
- Auszeichnung mit dem „Novartis Oncology ESE Young Investigator Award“
  
- Flade L., Reisch N., Reincke M., Beuschlein F.  
*„Reduced fertility rates and high prevalence of testicular rest tumors (TART) in male patients with congenital adrenal hyperplasia“;*  
90th Annual Meeting of the Endocrine Society (ENDO) 2008, San Francisco/USA;  
Vortrag
  
- Reisch N., Scherr M., Flade L., Bidlingmaier M., Schwarz H.P., Reincke M., Quinkler M., Beuschlein F.  
*„Dependency of adrenal size but not testicular adrenal rest tumor volume on hormonal control in CAH patients“;*  
91th Annual Meeting of the Endocrine Society (ENDO) 2009, Washington/USA;  
Vortrag
  
- Krone N., Reisch N., Hughes B.A., Vassiliadi D.A., Flade L., Bidlingmaier M., Shackleton C.L.H., Stewart P.M., Arlt W.  
*“The role of serum and urinary steroids in the monitoring of glucocorticoid therapy in adults with congenital adrenal hyperplasia“;*  
91th Annual Meeting of the Endocrine Society (ENDO) 2009, Washington/USA;  
Posterpräsentation
  
- Krone N., Reisch N., Hughes B.A., Vassiliadi D.A., Flade L., Bidlingmaier M., Shackleton C.L.H., Stewart P.M., Arlt W.  
*“The role of serum and urinary steroids in the monitoring of glucocorticoid therapy in adults with congenital adrenal hyperplasia“;*  
British Endocrine Society BES 2009

Posterpräsentation P377

Originalarbeiten:

- Reisch N., Flade L., Scherr M., Rottenkolber M., Pedrosa Gil F., Bidlingmaier M., Wolff H., Schwarz H.P., Quinkler M., Beuschlein F., Reincke M.  
*„ High prevalence of reduced fecundity in male patients with congenital adrenal hyperplasia“*  
J Clin Endocrinol Metab. 2009 May; 94(5): 1665-70.
- Reisch N., Scherr M., Flade L., Bidlingmaier M., Schwarz H.P., Reincke M., Quinkler M., Beuschlein F.  
*“Total adrenal volume but not testicular adrenal rest tumor volume is associated with hormonal control in patients with congenital adrenal hyperplasia”*  
J Clin Endocrinol Metab 2010 May; 95(5): 2065-72.
- Reisch N., Hahner S., Bleicken B., Flade L., Gil F.P., Loeffler M., Ventz M., Hinz A. Beuschlein F., Allolio B., Reincke M., Quinkler M.  
*„Quality of life is less impaired in adults with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency than in patients with primary adrenal insufficiency“*  
Clin Endocrinol (Oxf.) 2010 Nov 2. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03920.x.
- Krone N, Reisch N., Hughes B.A., Vassiliadi D.A., Flade L., Bidlingmaier M., Shackleton C.L.H., Stewart P.M., Arlt W.  
*“The role of serum and urinary steroids in the monitoring of glucocorticoid therapy in adults with congenital adrenal hyperplasia”*  
In Vorbereitung

## 9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Martin Reincke möchte ich für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit an der Medizinischen Klinik – Innenstadt der LMU München durchführen zu dürfen und für seine wohlwollende Unterstützung danken.

Besonders gedankt sei meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Felix Beuschlein, für die Bereitstellung des interessanten Themas, die herzliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die hervorragende, konstruktive Betreuung meiner Arbeit.

Frau Dr. med. Nicole Reisch, meiner Betreuerin, gilt der mit Abstand größte Dank für ihre überaus engagierte, sachkundige und motivierende Unterstützung und Hilfe bei der Planung, Durchführung, Auswertung und Korrektur der Dissertation.

Ihr unermüdliches Engagement und die unkomplizierte, neugierige Herangehensweise an ihre Forschungsarbeit haben auch mein Interesse für das wissenschaftliche Arbeiten geweckt. Sie hat dieses Interesse weit über das übliche Maß hinaus gefördert. Auch dafür ganz herzlichen Dank!

Für die unkomplizierte Zusammenarbeit und Unterstützung bei der Datenerhebung und Auswertung möchte ich danken:

Prof. Dr. H.P. Schwarz vom Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU München und seinen Mitarbeitern/innen, Dr. med. M. Bidlingmaier und den Mitarbeitern/innen des Endokrinologischen Labors der Medizinischen Klinik Innenstadt. Insbesondere möchte ich Brigitte Mauracher danken, die mit ihrer ausgesprochen hilfsbereiten und warmherzigen Art meine Arbeit sehr bereichert hat.

Ferner danke ich den Mitarbeitern/innen der Endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt, Prof. Dr. med. U. Mueller-Lisse und Dr. med. M. Scherr vom Institut für klinische Radiologie des Klinikums der LMU München, Dr. med. F. Pedrosa Gil von der psychosomatischen Ambulanz der medizinischen Klinik Innenstadt, Prof. Dr. med. H. Wolff und den Mitarbeitern/innen der Andrologischen Abteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München, Priv.-Doz. Dr. med. M. Quinkler der Charité Universitätsmedizin Berlin, Bereich Klinische Endokrinologie und Frau Dipl.-Stat. M. Rottenkolber vom IBE im Klinikum Großhadern München.

Selbstverständlich sei auch den Patienten gedankt, die einen ganzen Tag voller Termine und Untersuchungen auf sich nahmen und die Daten zur wissenschaftlichen Auswertung zur Verfügung stellten.

Mein privater Dank geht an meine engste Familie, die mich stets unterstützt, allen voran an meine Eltern Ulrich und Thresiamma Hackenberg und meinen Mann Nick Flade.