

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

Schwerpunkt Endokrinologische Forschung
Leiter: Prof. Dr. med. F. Beuschlein

Häufigkeit und Ursachen von Nebennierenkrisen bei Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom

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

vorgelegt von
Marina Willige
aus Langenhagen
2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Felix Beuschlein

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Yoon S. Shin-Podskarbi
Prof. Dr. Michael Ritter

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Nicole Reisch

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

Tag der mündlichen Prüfung: 17.04.2014

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
1 EINLEITUNG	1
1.1 DAS ADRENOGENITALE SYNDROM.....	1
1.1.1 <i>Definition und Klassifikation</i>	1
1.1.2 <i>Epidemiologie</i>	2
1.1.3 <i>Genetik</i>	2
1.1.4 <i>Pathogenese</i>	3
1.1.5 <i>Klinik</i>	5
1.1.6 <i>Diagnostik</i>	6
1.1.7 <i>Therapie</i>	6
1.2 PRIMÄRE NEBENNIERENRINDENINSUFFIZIENZ	7
1.3 NEBENNIERENKRISEN	8
1.3.1 <i>Definition</i>	8
1.3.2 <i>Ätiologie</i>	8
1.3.3 <i>Pathophysiologie</i>	9
1.3.4 <i>Klinik</i>	12
1.3.5 <i>Diagnostik</i>	14
1.3.6 <i>Therapie</i>	15
1.3.7 <i>Nebennierenkrisenprävention</i>	16
1.4 STAND DER FORSCHUNG.....	17
1.5 ZIELE	19
2 PATIENTEN UND METHODEN	20
2.1 ETHIKKOMMISSION	20
2.2 STUDIENDESIGN.....	20
2.3 PATIENTENKOLLEKTIV.....	20
2.3.1 <i>Einschlusskriterien der Studie</i>	20
2.3.2 <i>Ausschlusskriterien der Studie</i>	21
2.3.3 <i>Patientenauswahl</i>	21
2.4 DATENBANK.....	22
2.4.1 <i>Nebennierenkrisenerfassung in der Datenbank</i>	23
2.5 ERHEBUNGSBOGEN	25
2.6 STATISTIK	26
3 ERGEBNISSE	27

3.1	AUSWERTUNG DER FRAGEBÖGEN	27
3.1.1	<i>Patientencharakteristika</i>	27
3.1.2	<i>Häufigkeit von Nebennierenkrisen</i>	28
3.1.3	<i>Ursachen von Nebennierenkrisen</i>	29
3.1.4	<i>Risikofaktoren für die Entwicklung von Nebennierenkrisen</i>	30
3.1.5	<i>Einschätzungen der Patienten</i>	37
3.1.6	<i>Prävention von Nebennierenkrisen</i>	39
3.2	AUSWERTUNG DER PATIENTENAKTEN.....	43
3.2.1	<i>Patientencharakteristika</i>	43
3.2.2	<i>Häufigkeit von Nebennierenkrisen</i>	44
3.2.3	<i>Ursachen von Nebennierenkrisen</i>	46
3.2.4	<i>Symptome von Nebennierenkrisen</i>	50
3.2.5	<i>Risikofaktoren für die Entwicklung von Nebennierenkrisen</i>	51
3.2.6	<i>Prävention von Nebennierenkrisen</i>	59
4	DISKUSSION	61
4.1	HÄUFIGKEIT VON NEBENNIERENKRISEN	61
4.2	URSACHEN VON NEBENNIERENKRISEN.....	64
4.3	SYMPTOME VON NEBENNIERENKRISEN	68
4.4	PRÄVENTION VON NEBENNIERENKRISEN	71
4.5	RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTWICKLUNG VON NEBENNIERENKRISEN	73
4.6	EINSCHÄTZUNG DES PATIENTEN	76
4.7	AUSBLICK	76
4.8	LIMITATIONEN.....	80
5	ZUSAMMENFASSUNG	82
6	ANHANG	83
6.1	ERHEBUNGSBOGEN	83
6.2	DOKUMENTATIONSBÖGEN	86
7	LITERATURVERZEICHNIS	90
8	LEBENS LAUF	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
9	VERÖFFENTLICHUNGEN	99
10	DANKSAGUNG	100

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Steroidsynthese bei 21-Hydroxylase-Defekt.....	1
Abbildung 2: Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse	4
Abbildung 3: Symptome der Nebennierenkrise bei Patienten mit AGS	13
Abbildung 4: Auftreten von Auslösern für Nebennierenkrisen	29
Abbildung 5: Dosisanpassung im Zusammenhang mit dem Auftreten von NNK.....	40
Abbildung 6: Gründe für eine Dosiserhöhung.....	41
Abbildung 7: Häufigkeit von Nebennierenkrisen	45
Abbildung 8: Auftreten von Auslösern pro NNK mit Erstdiagnose	47
Abbildung 9: Auftreten von Auslösern pro NNK ohne Erstdiagnose.....	48
Abbildung 10: Als „Vorhanden“ registrierte Symptome.....	51
Abbildung 11: Gründe für eine Dosiserhöhung.....	60
Abbildung 12: Die vier Ebenen der Nebennierenkrisenprävention	77

Abkürzungsverzeichnis

3 β -HSD	3 β -Steroiddehydrogenase
11 β -OH	11 β -Hydroxylase
17 α -OH	17 α -Hydroxylase
17-OHP	17-Hydroxyprogesteron
21-OHD	21-Hydroxylase Defizienz
AB	Antibiotika
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AT II	Angiotensin II
BMJ	British Medical Journal
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CARES	Congenital Adrenal Hyperplasia Research, Education, and Support Foundation, Inc.
cm	Zentimeter
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
d	Tag
DAKJ	Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
dl	Deziliter
DHEA	Dehydroepiandrosteron (-Sulfat)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Dr.	Doktor
eGK	elektronische Gesundheitskarte
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GC	Glukokortikoid
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HWI	Harnwegsinfektion
IL	Interleukin
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
l	Liter
LH	Luteinisierendes Hormon
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
m ²	Quadratmeter
MC	Mineralokortikoid
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMR	Masern, Mumps und Röteln
n	Anzahl
ng	Nanogramm
NNI	primäre und sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz
NNK	Nebennierenkrise
NNR	Nebennierenrinde
NNR-Insuffizienz	Nebennierenrindeninsuffizienz
p	Signifikanzwert

PAI	Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz
P450scc-Protein	P450 side chain cleavage -Protein
pmol	Picomol
PT	Pregnantriol
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SAI	Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz
SAS	Statistical Analysis System
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
STIKO	Ständige Impfkommission
SV	Simple Virilising
SV-AGS	einfach virilisierendes AGS (= simple virilising Form)
SW	Salt Wasting
SW-AGS	Salzverlust-AGS (= salt wasting Form)
Tab.	Tabelle
TART	Testikuläre Adrenale Resttumoren
Testo	Testosteron
TNF	Tumornekrosefaktor
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
v.a.	vor allem
VK	Variationskoeffizient
WHO	World Health Organisation
World J Surg	World Journal of Surgery
z.B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm

1 Einleitung

1.1 Das Adrenogenitale Syndrom

1.1.1 Definition und Klassifikation

Das Adrenogenitale Syndrom (AGS) umfasst eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die durch eine gestörte Steroidbiosynthese in den Nebennieren charakterisiert sind [1]. Die Ursache sind einzelne Enzymdefekte, die autosomal rezessiv vererbt werden [2].

Es gibt verschiedene Formen des AGS mit unterschiedlichen klinischen Ausprägungen, je nachdem welches Enzym durch den Gendefekt inaktiviert wird (siehe **Abbildung 1**).

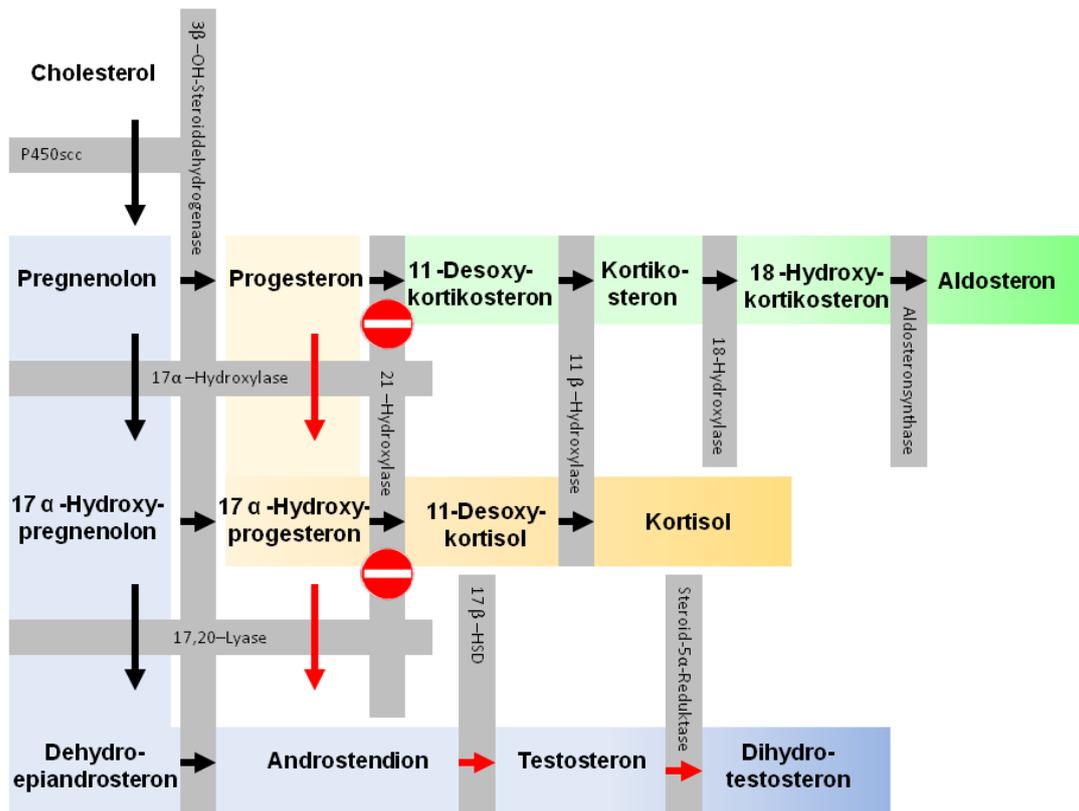


Abbildung 1: Steroidsynthese bei 21-Hydroxylase-Defekt

Der 21-Hydroxylase (21-OHD)-Defekt, der 11β-Hydroxylase (11β-OH)-Defekt, der 3β-Steroiddehydrogenase (3β-HSD)-Defekt und der 17α-Hydroxylase (17α-OH)-Defekt werden durch die Inaktivierung von Enzymen verursacht, die die verschiedenen Schritte der Steroidbiosynthese katalysieren [3]. Im Gegensatz dazu ist beim AGS, das

durch einen P450-Oxidoreduktase-Mangel verursacht wird, ein Enzym betroffen, das der Steroidsynthese beigeordnet ist [4]. Die P450-Oxidoreduktase fungiert als Elektronendonator für Klasse II-P450 Enzyme. Dadurch wird der 17 α -Hydroxylase- und der 21-Hydroxylase-Defekt kombiniert, was zu einem komplexen Phänotyp führt [3-5]. Die Inaktivierung des Enzyms P450scc-Protein (scc = side chain cleavage), das den ersten Schritt der Kortisolbiosynthese katalysiert, ist extrem selten und bisher nur in wenigen Patientenfällen beschrieben worden [6]. Da sich diese Arbeit mit dem 21-Hydroxylase-Defekt beschäftigt, der mit 95% die häufigste Form des AGS ist [1], wird im Folgenden nur noch auf diese Variante eingegangen.

Innerhalb des 21-Hydroxylase-Defekts unterscheidet man eine schwere, klassische und eine mildere, nicht-klassische Form. Die klassische Variante wird in zwei Gruppen unterteilt: ohne Salzverlust (einfach virilisierendes AGS) und mit Salzverlust (Salzverlust-AGS) [1]. Die Einteilung in diese Subformen des AGS erfolgt in der Regel nach der klinischen Ausprägung [7]. Beim nicht-klassischem AGS, früher auch Late onset genannt, weist die 21-Hydroxylase eine Restaktivität zwischen 20-50% [3] auf, so dass die Klinik vor allem durch den Androgenüberschuss geprägt ist. Es besteht meistens kein Kortisolmangel [1]. Daher treten beim nicht-klassischen AGS in der Regel keine Nebennierenkrisen auf [2]. Aufgrund der Fragestellung der Arbeit beschränkt sich diese Dissertation auf das klassische AGS.

1.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz für das klassische AGS mit 21-Hydroxylase-Mangel liegt zwischen 1:10.000 und 1:16.000 [7, 8]. Die Häufigkeit der Erkrankung variiert zwischen den ethnischen Bevölkerungen und zwischen den geographischen Gebieten. Die höchste Anzahl an Neuerkrankungen zeigt sich bei den Yupik Eskimos aus Alaska mit 1:282 [9] und bei der Bevölkerung von La Réunion mit 1:2100 [10]. In Japan (1:21.000) [11] und Taiwan (1:28.000) [12] dagegen tritt das AGS seltener auf. In Bayern liegt die Inzidenz bei 1:10.000 [13]. Das Salzverlust-AGS kommt mit einer Inzidenz von 3:1 häufiger vor, als das einfach virilisierende AGS [14]. Die Heterozygotenfrequenz beträgt 1:55, das heißt jeder 55te in der Bevölkerung ist Überträger eines 21-Hydroxylase-Defekts [4].

1.1.3 Genetik

Der Mensch besitzt zwei 21-Hydroxylase-Gene: das aktive CYP21A2-Gen und das inaktive Pseudogen CYP21A1 [15]. Beide Gene liegen auf dem kurzen Arm des

Chromosoms 6 in der HLA (Humanes Leukozyten Antigen)-III-Region (6p21.3) [16]. Das Pseudogen CYP21A1 produziert ein verkürztes Enzym ohne Funktion [17].

Die meisten Mutationen des CYP21A2-Gens entstehen durch homologe Rekombination [18]. Durch ein ungleiches crossing-over werden Sequenzen des Pseudogens einschließlich der Mutationen auf das CYP21A2-Gen übertragen und führen zu dem Gendefekt. Die schwersten Mutationen des CYP21A2-Gens gehen auf Gendeletionen, große Genkonversionen, Punktmutationen und die Deletion von acht Basenpaaren zurück [3], [5].

Bei 65-75% der Patienten kann eine Compound Heterozygotie festgestellt werden [5]. Das bedeutet, dass sowohl auf dem väterlichen, als auch auf dem mütterlichen Allel unterschiedliche Mutationen der CYP21A2 nachgewiesen werden können.

Der klinische Phänotyp wird immer durch den milderen Gendefekt herbeigeführt, das heißt durch die Mutation, die mit einer höheren enzymatischen Restaktivität assoziiert ist [5, 19]. Die Kategorisierung des Phänotyps nach dem Genotyp wurde anhand der Restaktivität der 21-Hydroxylase in einem in vitro System vorgenommen [5]: Die Mutationsgruppen Null und A führen mit einer Restaktivität von 0-1% in der Regel zu einem Salzverlust-AGS. Die Gruppe B mit einer Restaktivität von 1-5% ist mit einem einfach virilisierendem AGS assoziiert, während Gruppe C (Restaktivität ca. 20-50%) für das nicht-klassische AGS steht [5]. Die Übereinstimmung der Phänotyp-Genotyp-Korrelation ist bei den milden und den schweren Mutationen gut. Bei Gendefekten, die zu einem intermediären Schweregrad der Erkrankung führen, variiert hingegen der Phänotyp [19].

1.1.4 Pathogenese

Die Regulation der Glukokortikoidsekretion erfolgt durch einen Feedbackmechanismus über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse, während die Mineralokortikoidsekretion in erster Linie dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System unterliegt [20].

Der 21-Hydroxylase-Defekt ist in der Nebennierenrinde durch einen Kortisolmangel - mit oder ohne Aldosteronmangel - und durch eine massive Überproduktion von Androgenen gekennzeichnet (siehe **Abbildung 2**) [1].

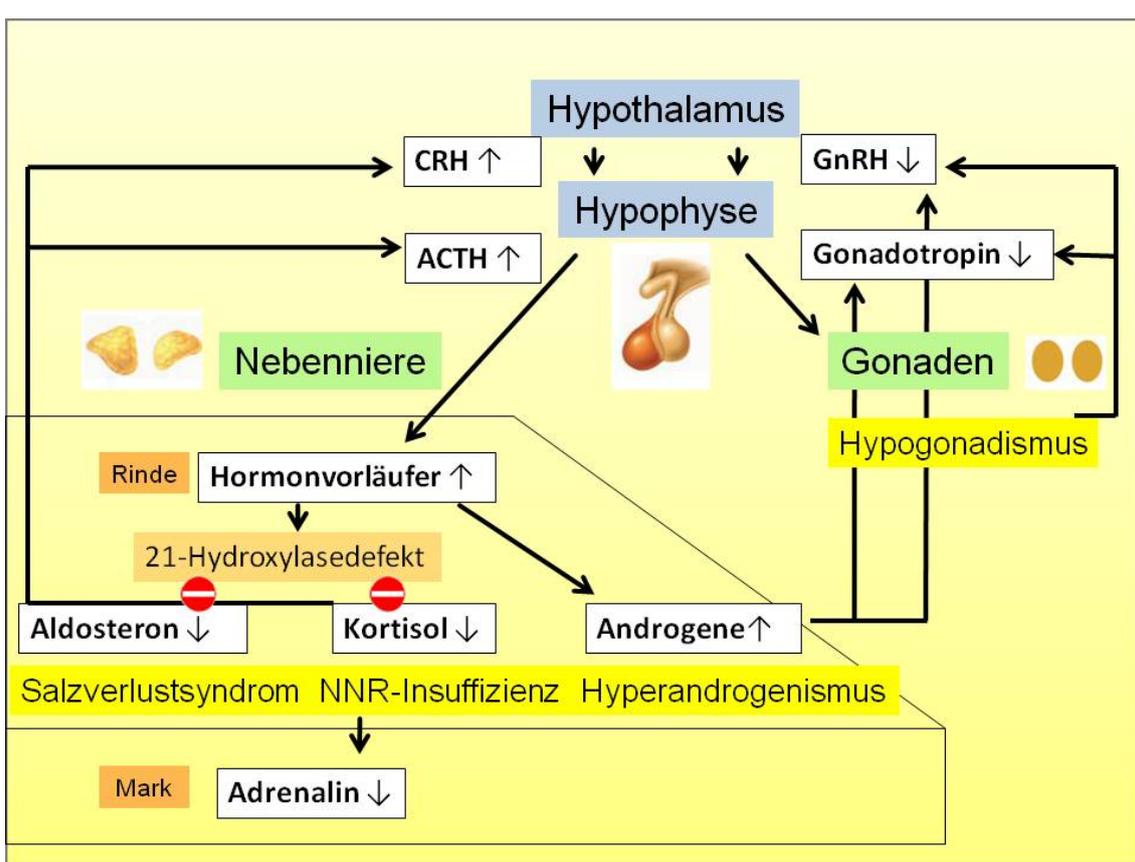


Abbildung 2: Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

Hinzu tritt eine Beeinträchtigung der Katecholaminsynthese im Nebennierenmark [21]. Der Kortisolmangel bewirkt im Hypothalamus aufgrund des negativen Feedbacks eine gesteigerte CRH (Corticotropin-releasing Hormon)-Sekretion, die wiederum eine erhöhte Freisetzung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) in der Hypophyse zur Folge hat [5].

Die chronische ACTH-Sekretion führt zur Nebennierenhyperplasie [22, 23]. Aus diesem Grund wird in der englischen Sprache die Erkrankung als „Congenital Adrenal Hyperplasia“ (angeborene Nebennierenhyperplasie) bezeichnet. Außerdem werden die Nebennierenrinden durch ACTH zu einer vermehrten Steroidsynthese stimuliert. Durch die inaktive 21-Hydroxylase kommt es zur Anhäufung von Vorläuferhormonen der Steroidbiosynthese, vor allem von 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) [23]. In Abhängigkeit von der Restaktivität der 21-Hydroxylase kann durch diesen Enzymblock auch ein Aldosteronmangel entstehen [24]. Da die Androgenbildung nicht von dem Gendefekt betroffen ist, werden die Vorläuferhormone vermehrt in diesen Syntheseweg weitergeleitet [23]. Es kommt zu einer massiven Überproduktion von Androgenvorstufen und Androgenen [1]. Der resultierende hohe Testosteronspiegel führt wiederum im Hypothalamus zu einer verminderten Gonadotropin-releasing

Hormon (GnRH)-Ausschüttung und damit zu einer verminderten Sekretion von Follikel stimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierende Hormon (LH) aus der Hypophyse [25]. Beide Hormone regulieren die Funktion der Eierstöcke und der Hoden. Ein Mangel trägt zur Infertilität bei [25].

1.1.5 Klinik

Betroffene Mädchen weisen nach der Geburt ein virilisiertes Genital auf, da die Entwicklung des äußeren Genitale durch eine exzessive Androgenproduktion beeinflusst wird [1]. Das innere Genital aller Mädchen mit AGS ist allerdings immer weiblich [23]. Bei der Geburt von Jungen mit Adrenogenitalem Syndrom ist das äußere Genitale bis auf eine eventuelle Hyperpigmentation des Scrotums und einen vergrößerten Penis unauffällig [1].

Bei Patienten mit Salzverlust-AGS kann sich durch die Kombination von Glukokortikoidmangel und Mineralokortikoidmangel eine Salzverlustkrise entwickeln. Diese ist lebensbedrohlich und manifestiert sich üblicherweise zwischen dem 7. und dem 21. Lebensjahr [5]. Es gibt aber auch Salzverlustkrisen, die erst im Säuglingsalter auftreten [26].

In Folge des Hyperandrogenismus weisen unbehandelte Kinder eine Pseudopubertas praecox [27] auf. Es kommt zunächst zu einem beschleunigten Wachstum [28]. Im fortgeschrittenen Kindesalter bewirkt die vermehrte Androgensynthese jedoch einen Minderwuchs durch vorzeitige Knochenreifung und verfrühten Schluss der Epiphysenfuge [1, 27]. Auch unter einer Glukokortikoidtherapie ist die Endgröße der Patienten im Mittel noch immer geringer als die der Bevölkerungsnorm [29].

Während der Pubertät treten durch die exzessive Androgenproduktion bei unzureichend behandelten heranwachsenden Frauen mehrere Virilisierungserscheinungen auf: Hirsutismus [30], androgenetischer Haarausfall [31], Akne [32], Seborrhö [33], eine tiefe Stimme, eine mangelnde Brustentwicklung, eine weitere Klitorishypertrophie und die Entwicklung einer männlichen Körperform [34]. Durch die erhöhten Androgene kann es auch zu einer primären Amenorrhö kommen [4]. Bei heranwachsenden Männern spiegeln ein vorzeitiges Auftreten der Sekundärbehaarung, Akne und die Penishypertrophie die Folgen einer erhöhten adrenalen Androgenkonzentration im Blut wieder [35, 36].

Die Nebennierenmarksfunktion ist bei Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom geschwächt [21, 23], da Glukokortikoide einerseits für eine normale Entwicklung des Nebennierenmarks und andererseits für die Adrenalinproduktion benötigt werden [37].

Patienten mit AGS haben ein höheres Risiko Herz-Kreislaufkrankungen zu entwickeln [38]. Es ist wahrscheinlich, dass die beeinträchtigte Nebennierenmarksfunktion und der intermittierende therapiebedingte Hyperkortisolismus dabei eine Rolle spielen [39].

1.1.6 Diagnostik

Das Neugeborenencreening wurde in Deutschland im Jahr 2005 flächendeckend eingeführt [13]. Dieses ermöglicht die Diagnose wenige Tage nach der Geburt, so dass eine rasche Betreuung des Patienten in einem spezialisierten, multidisziplinär arbeitenden Zentrum erfolgen kann.

1.1.7 Therapie

Die Therapie besteht in der lebenslangen Glukokortikoid- und bei Salzverlust-AGS zusätzlich der Mineralokortikoidgabe [40]. Eine wichtige Grundregel in der Substitutionsbehandlung ist, dass die Medikamenteneinnahme nie unterbrochen oder sogar abgebrochen werden darf [40], da ansonsten lebensgefährliche Komplikationen in Form von Nebennierenkrisen auftreten können. Eine regelmäßige Schulung des Patienten darüber und über das Verhalten bei Stresssituationen ist unerlässlich [41]. Der Patient sollte immer einen aktuellen Notfallausweis bei sich führen [42].

Nach der klinischen Leitlinie der Endocrine Society gilt für Kinder eine Hydrokortison-Richtdosierung von 10-15 mg/m² pro Tag, die in drei Tagesdosen aufgeteilt werden soll. Bei Erwachsenen liegt diese Richtdosis mit 15-25 mg/m² in zwei bis drei Einzeldosen pro Tag etwas höher [2].

Während der Kindheit wird das endogene Hydrokortison zur Substitution des Glukokortikoid-Mangels empfohlen [2], im Erwachsenenalter hingegen können auch länger wirkende, synthetische Glukokortikoide eingesetzt werden [43]. Dazu gehören Prednison und Prednisolon, das den aktiven Metaboliten von Prednison darstellt, sowie Dexamethason [2]. Die Vorteile dieser länger wirkenden Glukokortikoide sind die praktischere Handhabung und die damit verbesserte Compliance vieler Patienten [44]. Nachteilig dagegen sind die fehlende feinere Einstellungsmöglichkeit und die höhere Gefahr der Überdosierung [45].

Säuglinge mit klassischem AGS benötigen zusätzlich zu den Glukokortikoiden auch Mineralokortikoide (MC) [46], da ein Aldosteronmangel subklinisch bei allen Formen des 21-Hydroxylase-Mangels in verschiedenen Schwerheitsgraden zu finden ist [47,

48]. Die Mineralokortikoide dienen der Normalisierung der Elektrolyte und der Plasma-Renin-Aktivität [1]. Die Richtdosierung von Fludrokortison, einem synthetischem Mineralokortikoid, (Astonin H®, Fludrokortison ®) ist nach der aktuellen Leitlinie der Endocrine Society 0,05-0,2 mg/d in 1-2 Einzeldosen [2].

Die mineralokortikoide Potenz von 20 mg Hydrokortison entspricht ca. 50 µg Fludrokortison [49]. Bei Prednison und Prednisolon ist der mineralokortikoide Effekt schwächer und bei Dexamethason nicht vorhanden [42].

1.2 Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Die Nebennierenrinden(NNR)-Insuffizienz stellt den Zustand einer dauerhaften Unterfunktion der kortikotropen Achse dar [50]. Man unterscheidet die primäre NNR-Insuffizienz (PAI oder Morbus Addison), bei der die Nebennierenrinde selbst betroffen ist, von der sekundären NNR-Insuffizienz (SAI), die durch eine Störung im Bereich der Hypophyse oder des Hypothalamus charakterisiert ist [50]. Die Nebennierenrinde ist bei der PAI zu mehr als 90% zerstört und damit funktionell inaktiv [51]. Sämtliche Synthesewege sind beeinträchtigt, auch die Androgensynthese. Das stellt einen entscheidenden Unterschied zum AGS dar [1]. Zusätzlich besteht bei Patienten mit AGS häufig eine Restaktivität der 21-Hydroxylase von bis zu 5% [5]. Das AGS wird allerdings oft als eine mögliche Ursache für eine primäre Nebenniereninsuffizienz geführt [50]. Dies bezieht sich auf die Patienten, die eine Mutation des CYP21A2-Gens aufweisen, die keine Restfunktion der 21-Hydroxylase mit sich bringt. Somit ist der Vergleich der beiden Krankheitsbilder naheliegend.

Generell und vor allem im Kinder- und Jugendalter ist eine Nebenniereninsuffizienz eine relativ seltene Erkrankung [52]. Die Erkrankung wird vor allem im vierten Lebensjahrzent diagnostiziert [52]. Frauen sind häufiger betroffen als Männer [53-56].

Die Symptome der NNR-Insuffizienz können sehr unspezifisch sein und gehen hauptsächlich auf den Glukokortikoid- und Mineralokortikoidmangel zurück [52]. Bei Frauen kann es durch einen Mangel an Dehydroepiandrosteron (DHEA), einem Sexualhormonvorläufer, zu einer trockenen Haut, einem Verlust der Pubes- und Achselbehaarung und einer verringerten Libido kommen [57]. Häufig tritt eine generalisierte Hyperpigmentation auf, die ein charakteristisches Erkennungszeichen der primären Nebenniereninsuffizienz ist [50].

Wie beim AGS benötigen auch Patienten mit PAI eine lebenslange Glukokortikoid- und Mineralokortikoidsubstitution. Weitere Parallelen zur AGS-Therapie stellen

regelmäßige Patientenschulungen und das Mitführen eines aktuellen Notfallausweises durch den Patient dar [50].

1.3 Nebennierenkrisen

1.3.1 Definition

Die Nebennierenkrise stellt sowohl beim AGS, als auch bei der PAI eine lebensbedrohliche Komplikation dar, die durch einen Mangel an Glukokortikoiden, als auch Mineralokortikoiden ausgelöst wird [58].

Da die Diagnosestellung am Anfang der NNR-Insuffizienz durch unspezifische Symptome erschwert ist, kommt es in 50% der Fälle erst durch eine Nebennierenkrise zur Erstdiagnose [50, 59]. Das Risiko für Nebennierenkrisen besteht allerdings auch bei substituierten Patienten lebenslang. Unter anderem durch die Entwicklung von NNK ist die Mortalität bei Nebenniereninsuffizienz im Vergleich zur normalen Bevölkerung um das zweifache erhöht [60]. Auch Patienten mit AGS weisen ohne die Durchführung eines Neugeborenen Screenings eine erhöhte Sterberate auf [1, 42, 61]. Durch das Screening kurz nach der Geburt können viele Salzverlustkrisen verhindert werden [62]. Dennoch kann eine Entgleisung jederzeit im Leben, auch bei Patienten mit der einfach virilisierenden Form, auftreten [2].

Obwohl NNK bei AGS genauso ernst zu nehmen sind, wie bei PAI, wird die Krisenprävention dennoch üblicherweise weniger strikt eingehalten, so dass ein größeres Risiko besteht [42]. Dieses Risiko wird bei bestimmten Patienten mit AGS mit Nebennierenmarksinsuffizienz eventuell noch gesteigert [21, 42]. Bei der PAI ist bei der Mehrzahl der Patienten das Nebennierenmark nicht betroffen [63].

1.3.2 Ätiologie

Generell kann man zwischen direkten Ursachen, die die Substitutionstherapie betreffen, und indirekten Risikofaktoren, die die Substitutionstherapie beeinflussen, unterscheiden. In manchen Fällen sind keine bisher bekannten Auslöser für die aufgetretene Krise zu eruieren [64].

Wenn keine Substitutionstherapie durchgeführt wird, weil die Erkrankung zum Beispiel noch nicht diagnostiziert wurde, oder diese reduziert oder abgesetzt wird, stellt dies eine direkte Ursache für die NNK dar. Eine zu niedrige Erhaltungsdosis kann durch die Fehleinschätzung eines Arztes oder durch die Incompliance des Patienten verursacht

werden. Um eine Dosisreduktion durch den Patienten aufgrund von „Kortison-Angst“ [64] oder eine zu unregelmäßige Einnahme der Medikamente zu verhindern, muss der Patient regelmäßig über die Notwendigkeit der Therapie aufgeklärt werden. Bei körperlichen Stress-Situationen, zum Beispiel bei einem Infekt, besteht ein vermehrter Glukokortikoidbedarf [64]. Die Erhaltungstherapie muss durch eine zusätzliche GC-Dosis ergänzt werden. Wird eine Stressdosis nicht oder zu niedrig eingenommen, kann es zu einer Dekompensation kommen [58, 64]. Eine weitere Ursache für eine Entgleisung kann bei einem bestehenden Mineralokortikoidmangel ein unbedachter Wechsel von Hydrokortison auf Dexamethason sein, da Dexamethason im Gegensatz zu Hydrokortison keine mineralokortikoide Potenz aufweist [42, 49].

Risikosituationen sind Umstände, bei denen eine erhöhte Glukokortikoidgabe erfolgen muss um Nebennierenkrisen zu vermeiden. Dazu gehören vor allem gastrointestinale Infektionen, andere fiebrige Infektionen, Operationen, schwere körperliche Belastung, Unfall, schwere Migräne, Langstreckenflüge, Klimaveränderungen mit Hitze, Vorhofflimmern, Grand mal-Epilepsie und Schwangerschaft [64-66].

1.3.3 Pathophysiologie

Körperliche Stress-Situationen führen zu einem erhöhten GC-Bedarf, auf den ein gesunder Körper mit einer gesteigerten, bis zu sechsfach erhöhten, endogenen Kortisolsekretion reagiert [64, 67]. Sowohl beim AGS, als auch bei der PAI besteht diese Anpassungsmöglichkeit nicht. Es kommt zu einem zumindest relativen GC- und MC-Mangel. Auch wenn der Patient substituiert wird, kann die alltägliche Glukokortikoidgabe keine Entgleisung verhindern, da sie für den gesteigerten Bedarf zu niedrig ist.

Der Mangel an Mineralokortikoiden ist die Hauptursache für die Entwicklung des Kreislaufversagens [58, 63], aber auch das Fehlen der mineralokortikoiden Eigenwirkung der körpereigenen Glukokortikoide trägt dazu bei [58]:

Der Aldosteronmangel bewirkt in den Nieren eine vermehrte Natrium- und eine verminderte Protonen- und Kaliumausscheidung über den Harn [68, 69]. Als Folge kommt es zu einer Hyperkaliämie, zu einer Hyponatriämie, begleitet von einer Hypovolämie und zu einer metabolischen Azidose mit normaler Anionenlücke (renal-tubulöse Form Typ 4) [70, 71]. Die metabolische Azidose kann durch die Hyperkaliämie verstärkt werden [72, 73].

Im Gegensatz zur Hyperkaliämie, die alleine dem Aldosteronmangel zugeschrieben wird, wird die Hyponatriämie zusätzlich auch durch den Glukokortikoidmangel erklärt

[71]. Beim Aldosteronmangel nimmt die Plasmakonzentration von Natrium durch die Wasserrückgewinnung in der Niere in Folge einer vermehrten Vasopressin-Ausschüttung aus der Hypophyse ab [74, 75]. Diese gesteigerte Vasopressin-Sekretion kommt durch die von den Barorezeptoren am Sinus caroticus gemessene Hypovolämie zustande [71, 76]. Die Vasopressin-Ausschüttung beim Glukokortikoidmangel wird wahrscheinlich indirekt als sekretionsanregendes Mittel von ACTH durch Veränderung der CRH-Sekretion vermittelt [77]. Der genaue Mechanismus ist unklar.

Das Fehlen von Glukokortikoiden hat diverse Auswirkungen, da die Effekte von Glukokortikoiden breit gefächert sind [20]. Im Rahmen der NNC spielen vor allem die kardiovaskuläre Instabilität, der Appetitmangel und die Wirkung auf das Immunsystem eine Rolle [68].

Die kardiovaskuläre Folge des Glukokortikoidmangels lässt sich unter anderem mit der Beeinflussung des Sympathikus erklären. An der glatten Gefäßmuskulatur befinden sich vor allem α -Rezeptoren, während am Herzen β - Rezeptoren zu finden sind [69]. Der Glukokortikoidmangel führt zu einer verminderten Bindungsaffinität der Katecholamine an diese Rezeptoren [20, 78]. Die Katecholaminantwort ist dementsprechend niedrig. Zusätzlich verringert der Mangel an Glukokortikoiden die Anzahl der α - und β - Rezeptoren [79-81]. Beides führt zu einer verringerten Herzkontraktilität [82]. Die Synthese der beiden stark vasodilatatorisch wirkenden Botenstoffen Stickstoffmonoxid und Prostazyklin durch das Endothel wird ebenfalls durch die Glukokortikoide unterdrückt [83-85], so dass es bei einem Mangel zu einer verstärkten Vasodilatation kommt. Denselben Effekt hat die Beeinträchtigung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Durch den Glukokortikoidmangel kommt es zu einem verminderten Ansprechen der Gefäße auf Angiotensin II (AT II) [20, 78]. Gleichzeitig ist durch eine verringerte Reninsynthese die Angiotensinogensynthese herabgesetzt [20, 58].

Der Appetitmangel hängt mit der zentralen Rolle der Glukokortikoide im Glukosestoffwechsel zusammen. Sie fördern einerseits die Glukoneogenese und dadurch den Anstieg des Blutzuckerspiegels und andererseits die Senkung des Glukoseverbrauchs in der Peripherie [20]. Deshalb ist der Glukokortikoidmangel mit einer Hypoglykämie neigung vergesellschaftet [86]. Die appetitanregende Eigenschaft von Glukokortikoiden wird wahrscheinlich durch das Endocannabinoid-System vermittelt [87]. Bei einem Glukokortikoid-Defizit kommt es durch Appetitlosigkeit zur Gewichtsabnahme bis hin zur Kachexie [68].

Physiologischerweise verhindern die endogenen Glukokortikoide eine überschießende Immunantwort und erleichtern so den Heilungsprozess [68]. Die

entzündungshemmenden und immunmodulatorischen Effekte [88] beruhen unter anderem auf einer Hemmung der Leukozytenrekrutierung und einer Zugangsblockade zum Entzündungsort. Die Expression von Adhäsionsmolekülen wird unterdrückt [89]. Durch spezifische Mechanismen werden die Leukozyten-, Fibroblasten- und Endothelzellenfunktion ebenfalls beeinflusst. Auch die Zytokinfreisetzung ist beeinträchtigt. In Abwesenheit von Glukokortikoiden kommt es zu einer überschießenden Immunantwort. Eine Reihe lokaler oder systemischer Symptome können auftreten. Oftmals ähneln sie den Symptomen von Patienten mit immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen wie Arthralgie oder Myalgie [68]. Durch die nun vermehrte Zytokinfreisetzung kann zudem Fieber auftreten, ohne dass ein Infekt vorliegt [68].

In seltenen Fällen kann der Glukokortikoidmangel auch eine Hyperkalziämie verursachen, indem eine vermehrte Absorption im Gastrointestinaltrakt und eine verringerte Kalziumausscheidung über den Harn in der Niere stattfinden. Häufig liegt begleitend eine autoimmunbedingte Hyperthyreose vor, die die Kalziumfreisetzung aus den Knochen begünstigt [50].

Da Kortisol physiologisch die TSH-Ausschüttung hemmt, findet man bei Glukokortikoidmangel im Blut eine TSH-Erhöhung [90].

Das Fehlen der Glukokortikoide hat zudem Auswirkungen auf die Adrenalin synthese im Nebennierenmark. Die Expression der Phenylethanol-N-Methyltransferase, die Noradrenalin in Adrenalin umwandelt, ist bei einem Glukokortikoidmangel eingeschränkt [37, 91]. Es kommt also zu einer verminderten Adrenalinproduktion [37, 92]. Dies wirkt sich bei Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom, die zusätzlich entwicklungsbedingt eine Funktionseinschränkung des Nebennierenmarks [21] aufweisen, noch stärker aus. Das Nebennierenmark eines Patienten mit AGS zeigt sich dysplastisch und weist eine reduzierte Expression der Tyrosinhydroxylase und eine Verarmung von Adrenalin- Sekretionsvesikeln auf [21]. Die genauen Auswirkungen des Adrenalinmangels auf die Pathophysiologie und die Klinik einer NNK sind unklar [93]. Wahrscheinlich gibt es aber einen Zusammenhang zum Hypoglykämierisiko während fieberhafter Erkrankungen, vor allem bei jungen Kindern [2].

1.3.4 Klinik

Die Klinik der Nebennierenkrise kann in einen chronisch-subakuten und in einen akuten Zustand eingeteilt werden. Die Übergänge sind hierbei fließend. Die Schwere und der Ausbruch der ersten Symptome variieren, je nachdem was für eine Ätiologie vorliegt und inwieweit die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse beeinträchtigt ist [68]. Häufig führt eine Kombination der verschiedenen Ursachen und Risikofaktoren zu einer Entgleisung. Die Zeitspanne zwischen den ersten unspezifischen Symptomen und der Entwicklung einer akuten Exazerbation ist variabel. Bei der PAI entfällt sogar die subakute Phase bei bestimmten Auslösern, wie z.B. bei adrenalen Hämorrhagien oder bei Nebenniereninfarkt [68].

Die Symptome einer beginnenden Dekompensation entsprechen sowohl bei der PAI, als auch beim AGS den Symptomen einer fehlenden oder ungenügenden Therapie. Dazu gehören Müdigkeit mit vermehrten Schlafbedürfnis, Adynamie, Muskelschwäche, Schwindel, Hypotonie, Hypoglykämieeigung, Abdominalschmerzen, Gelenk- und Muskelschmerzen, chronische Übelkeit, Gewichtsverlust bis hin zur Anorexie und psychische Veränderungen [50, 51, 58, 94]. Durch den Mineralokortikoidmangel kann ein Salzhunger vorhanden sein [58]. Es kann auch eine Hyperpigmentation der Haut vorliegen, wenn der Glukokortikoidmangel bereits länger besteht [51]. Symptome, die nur bei der PAI aufgrund des DHEA-Mangels bei Frauen zu finden sind, sind, wie bereits erwähnt, die reduzierte Sekundärbehaarung, Hauttrockenheit und eine Abnahme der Libido [51, 58]. Beim AGS dagegen treten als Zeichen der Hyperandrogenämie zusätzlich Hirsutismus, Akne und Seborrhö [33] auf.

Das akute klinische Bild einer NNK ist komplex, da es einerseits zu einer Exazerbation der chronisch-subakuten Beschwerden kommt und andererseits, je nach Ätiologie der NNK, neue Symptome auftreten (siehe **Abbildung 3**) [63]. Leitsymptome sind Hypotonie bis zur manifesten Schocksymptomatik, generalisierte abdominelle Schmerzen mit Übelkeit und Erbrechen sowie febrile Temperaturen [58].

Wird bei den ersten akuten Symptomen keine oder eine nur unzureichende Therapie eingeleitet, kann es zum Kreislaufversagen kommen [95]. Der Schock durch Glukokortikoid- und Mineralokortikoidmangel ähnelt einem septischen Schock [95, 96]. Tachykardie, Hypotonie, Tachypnoe, blasse, kaltschweißige, marmorierte Haut, Bewusstseinsstörungen und reduzierte Urinproduktion gehören zur

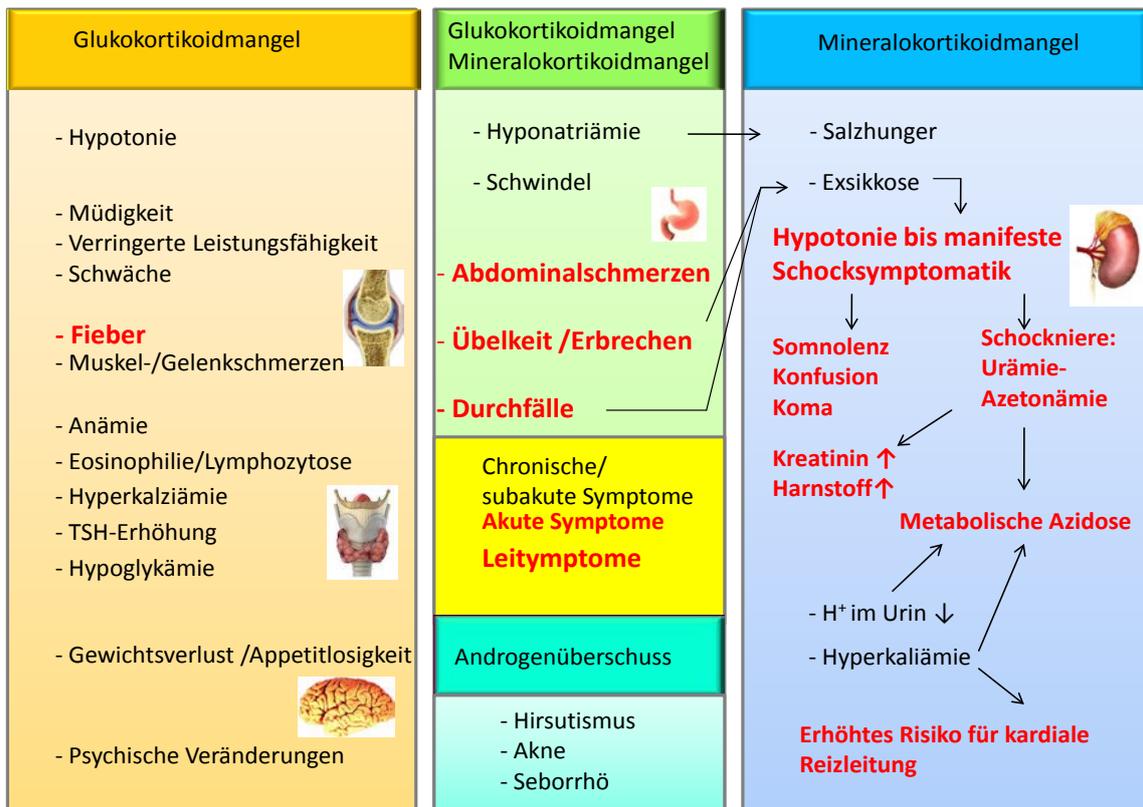


Abbildung 3: Symptome der Nebennierenkrise bei Patienten mit AGS

Zugrundeliegende Ursache:

- GC-Mangel = gelber Kasten
- MC-Mangel = blauer Kasten
- Kombiniertes GC- und MC-Mangel = grüner Kasten
- Androgenüberschuss = türkiser Kasten

Zeitlicher Verlauf und Ausprägung

- Chronische oder subakute Symptome = schwarze Schrift
- Akute Symptome = rote und kleine Schrift
- Leitsymptome = rote und große Schrift.

Pfeile = Folgen

Schocksymptomatik [97]. Wie beim septischen Schock kommt es beim Schock durch Glukokortikoid- und Mineralokortikoidmangel zu einer überschießenden Immunantwort. Ist die Niere vom Schock betroffen, kommt es zu einem Anstieg der Retentionsparameter, wie Harnstoff und Kreatinin [50, 98], zu Oligo- oder Anurie und zu einer metabolischen Azidose [99]. In seltenen Fällen kann bei einer Herzmanifestation des Schocks durch eine reversible Kardiomyopathie auch ein kardiogener Schock entstehen [100, 101].

Massives Erbrechen und Diarrhö führen zu einer ausgeprägten Exsikkose. Aufgrund des großen Flüssigkeitsverlusts kann eine Überlagerung der eigentlichen Schockform mit einem nicht-hämorrhagischen Volumenmangelschock auftreten [97]. Organmanifestationen des Schocks führen zu zusätzlichen klinischen Symptomen, bis hin zu einem Multiorganversagen [97].

Häufig wird die NNK, vor allem bei gleichzeitig bestehendem Fieber, als akutes Abdomen verkannt, da Bauchschmerzen, v.a. bei tiefer Palpation, imponieren können [102, 103]. Pathophysiologische Grundlagen dieser Pseudoperitonitis [104] sind der Glukokortikoid-, als auch der Mineralokortikoidmangel [50]. Anstelle der Abdominalschmerzen können auch Flanken-, Rücken- oder Brustschmerzen auftreten [58, 105].

Generell besteht eine stark ausgeprägte Schwäche und Antriebsarmut [51, 98]. Die Entwicklung von Benommenheit und Somnolenz bis hin zu Sopor und Koma wird durch die Hyponatriämie verursacht [51, 98]. Es können schwere enzephalopathische Allgemeinveränderungen im EEG auftreten [104]. Die Hyperkaliämie trägt zu einer Depolarisation der Zellmembran bei, so dass eine verminderte Erregbarkeit resultiert. Dies führt zu einer progredienten Muskelschwäche bis hin zur Paralyse [73]. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für kardiale Reizleitungsstörung [51]. Im EKG stellt sich die Hyperkaliämie mit abnormen T-Wellen, abgeflachten P-Wellen, verlängerten PQ-Intervallen, verlängerten QT-Intervallen und verbreiterten QRS-Komplexen dar [106, 107].

1.3.5 Diagnostik

Die hormonelle Diagnosesicherung ist in der akuten Notfallsituation zweitrangig. Um Folgeschäden oder sogar einen tödlichen Ausgang der NNK zu verhindern, sollte eine sofortige Therapieeinleitung erfolgen [68, 104]. Wenn möglich sollte aber bis zur Einlieferung des Patienten eine Blutprobe gesichert werden, damit die Möglichkeit einer späteren Diagnostik besteht [51, 58].

Das Vorliegen einer NNK kann durch den charakteristischen Symptomenkomplex bei der klinischen Untersuchung und durch die typischen laborchemischen Befunde, wie Hyponatriämie, Hyperkaliämie und metabolische Azidose festgestellt werden [68]. Das Ausmaß der metabolischen Azidose kann durch die Blutgasanalyse erfasst werden [108]. Spezifische Untersuchungen wie EKG und EEG zeigen im fortgeschrittenen Stadium einer NNK charakteristische Veränderungen [106, 107].

1.3.6 Therapie

Der Therapiezeitpunkt spielt neben möglichen Begleiterkrankungen eine entscheidende Rolle für den Ausgang einer NNK. Die frühe Intervention hat in der Regel ein unproblematisches Abklingen der Symptome zur Folge. Erfolgt die adäquate Therapie erst sehr spät oder gar nicht, kommt es zu Komplikationen, die tödlich enden können [109]. Auch wenn die NNK überlebt wird, können Folgeschäden, wie z.B. eine Nekrose der Hirnrinde [110] zurück bleiben.

Bei begründetem Verdacht auf eine NNK sollte unverzüglich die Glukokortikoid- und Flüssigkeitszufuhr eingeleitet werden. Diese sollte nur parenteral erfolgen. Nach einer Behandlungsempfehlung der amerikanischen Endocrine Society zum AGS beträgt die empfohlene Dosis der ersten intravenösen Hydrokortisongabe in Form eines Bolus bei Säuglingen und Kleinkinder 25 mg, bei Schulkindern 50 mg und bei Erwachsenen 100 mg [2]. Auch bei der PAI werden 100 mg i.v. als Bolus empfohlen [57, 67]. Das nachfolgende Prozedere sind entweder 100-200 mg Hydrokortison-Dauerinfusionen über 24 Stunden oder als Alternative 100 mg intravenöse Bolus-Gaben alle 6-8h über 24 Stunden [58]. Ein Übergang auf die Erhaltungsdosis sollte innerhalb von 4-10 Tagen erreicht werden, entsprechend des klinischen Befindens des Patienten. Es existieren allerdings keine festen Richtlinien für dieses Vorgehen [58]. Mineralokortikoide müssen nur dann zusätzlich verabreicht werden, wenn die Hydrokortisondosis weniger als 50 mg pro Tag beträgt. Die Ursache liegt, wie bereits erwähnt, in der mineralokortikoiden Potenz von Hydrokortison [2].

Als Volumenersatztherapie werden initial zwei bis drei Liter einer physiologischen Kochsalzlösung und einer 5%igen Glukose-Lösung im Verhältnis 1:1 durch einen großlumigen Zugang verabreicht [26]. Danach erfolgt, je nach zentralem Venendruck, eine Anpassung der Volumensubstitution [58]. Es sollte eine kontinuierliche Herz-Kreislaufüberwachung auf der Intensivstation erfolgen [51, 57]. Bei Hyperkaliämien mit EKG-Veränderungen ist die intravenöse Verabreichung einer Kalziumlösung sowie unter Umständen die Gabe von Insulin, Glukose und Ionenaustauscher indiziert [26]. Je nach auslösender Ursache ist zusätzlich eine antibiotische Therapie notwendig [51]. Die alleinige Volumengabe oder die Katecholamingabe bewirken keine Verbesserung der Notfallsituation. Dies ist unter anderem durch die periphere Vasodilatation bei hyperdynamen Kreislauf und durch die Verminderung der α - und β - Rezeptoren zu erklären [58].

1.3.7 Nebennierenkrisenprävention

Die wichtigste Präventionsmaßnahme stellt die regelmäßige Patientenschulung über die Therapieanpassung bei Stresssituationen und über die Notwendigkeit des Mitführens eines aktuellen Notfallausweises dar [45].

Ist die Resorption der oral zugeführten Medikamente aufgrund von Erbrechen und Durchfall nicht gewährleistet, besitzt der Patient im Idealfall Notfallmedikamente. Bei Erbrechen ohne Diarrhö besteht die Möglichkeit 100 mg Prednisolon in Form einer Rektalkapsel oder eines Zäpfchens zu verabreichen [26]. Bei Diarrhö und/oder Erbrechen kann sich der Patient Glukokortikoide über eine Injektionshilfe selbst intramuskulär verabreichen [66]. Wenn der Patient bewusstlos ist, muss die parenterale GC-Therapie durch den Notarzt oder bei vorhandenen Notfallmedikamenten durch Familienangehörige erfolgen [45, 66]. Falls keine Besserung auftritt, ist eine stationäre Aufnahme erforderlich.

Die Höhe der zu verabreichenden Stressdosis ist abhängig vom Schweregrad der Belastung [51]. Als geringe körperliche Belastungssituationen werden chirurgische Eingriffe unter Lokalanästhesie, Erkältungen und mäßig fiebrige Erkrankungen ohne Diarrhö/Erbrechen angesehen. Sie erfordern eine perorale Dosiserhöhung auf ca. 50 mg Hydrokortison pro Tag. Der Patient wird angehalten, die Dosis für den Zeitraum der Beschwerden zu verdoppeln bis zu verdreifachen [51, 67]. Zusätzlich wird empfohlen, reichlich Tee in Kombination mit Elektrolytlösungen einzunehmen [26]. Starke Belastungssituationen, wie sie zum Beispiel bei der Geburt oder bei einem schweren Unfall auftreten, verlangen eine Hydrokortisondosis von 100 bis 200 mg, die kontinuierlich in 5% Glukose-Lösung über 24 Stunden intravenös verabreicht wird [45, 51, 111].

Zur Vermeidung einer Übersubstitution muss nach Abklingen der Beschwerden wieder die ursprüngliche Erhaltungsdosis eingenommen werden [51]. Bei psychischem Stress und bei intensiver körperlicher Aktivität ist in der Regel keine Glukokortikoiderhöhung erforderlich [1, 112].

Eine weitere Präventionsmaßnahme besteht in der Fortsetzung der Nahrungsaufnahme im akuten Krankheitsfall, um Gewichtsverlust und Hypoglykämie zu verhindern [2].

1.4 Stand der Forschung

Die Häufigkeit und die Ursachen von Nebennierenkrisen sind beim AGS noch nicht erforscht. Auch bei der PAI existieren nur wenige Studien, die sich gezielt mit der Häufigkeit und den Ursachen auseinandersetzen (siehe **Tabelle 1**). Ein Vergleich der Studien wird durch die unterschiedlichen Definitionen einer NNK erschwert. Zusätzlich wird in manchen Studien nicht zwischen primärer und sekundärer Nebenniereninsuffizienz differenziert.

Author Journal	Jahr	n		Häufigkeit ≥ 1 NNK			Hauptursache	Risikofaktoren (wenn Differenzierung vorgenommen wurde, nur von PAI)
		NNI	PAI	NNI	PAI	NNI		
Hahner et al. Eur J Endocrinol	2010	444	254	6,3 Krisen pro 100 Jahre	42%	47%	Gastrointestinale Infektionen Fieber	Nicht-endokrinologische Begleiterkrankungen
White et al. Eur J Endocrinol	2010	767	767	8% pro Jahr	32% (NNI innerhalb der letzten 5 Jahre diagnosti- ziert)	32% (NNI innerhalb der letzten 5 Jahre diagnosti- ziert)	Gastrointestinale Infektionen	Diabetes Asthma Vorzeitiges Ovarialversagen Arbeit im Gesundheitsbereich Menschen, die keine bezahlte Arbeit haben
Thompson et al. Ann Surg	2007	39	39	Keine Angabe	23%	23%	Keine Angabe	Keine Angabe
Omori et al. Endocr J	2003	137	22	Keine Angabe	29%	27%	Keine Angabe	Steroidtherapie mehr als 4 Jahre psychische Störung unbehandelter Hypogonadismus
Arlt et al. Lancet	2003	53	Keine Angabe	3,8 Krisen pro 100 Jahre	20%	Keine Angabe	fehlende Anpassung der Hydrokortison dosis unter Stress Reduktion der chronischen Substitutionsdosis durch Patient oder Hausarzt	Frauen mit Autoimmunadrenalis Alter über 60
Nagesser et al. World J Surg	2000	44	44	Keine Angabe	20%	20%	Keine Angabe	Keine Angabe
Braatvedt et al. BMJ	1990	25	Keine Angabe	Keine Angabe	44%	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe

Tabelle 1: Übersicht der Studienlage zum Thema Häufigkeit von Nebennierenkrisen (NNI = primäre und sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz, PAI = Primäre Nebenniereninsuffizienz, NNK = Nebennierenkrise)

Hahner et al. [64] führten eine retrospektive Studie auf Basis einer Umfrage durch. Ein Ergebnis dieser Studie war, dass 47% der Patienten mit PAI zumindest eine NNK erlebt hatten. Die errechnete Häufigkeit von 6,3 Krisen pro 100 Patientenjahre bezog sich allerdings sowohl auf die primäre, als auch auf die sekundäre Nebenniereninsuffizienz. Die Definition der NNK war das Vorliegen eines beeinträchtigten Gesundheitszustands, der als Therapie eine intravenöse Gabe von

Glukokortikoiden mit einem stationären Aufenthalt notwendig machte. Als NNK-Ursachen konnten vor allem gastrointestinale Infekte und Fieber mit 45%, aber auch andere physische Stress-Situationen wie zum Beispiel starke Schmerzen, Operationen, psychischer Stress, Hitze oder Schwangerschaft eruiert werden. Es gab auch Nebennierenkrisen, bei denen die auslösende Ursache nicht gefunden werden konnte. Als Risikofaktor wurde bei der PAI das Vorhandensein einer nicht-endokrinen Begleiterkrankung genannt. Das Diagnosealter spielte in diesem Kollektiv als Risikofaktor keine Rolle.

Das widerspricht dem Ergebnis einer früheren Untersuchungen von Arlt und Allolio [50], die als Risikofaktoren ein Diagnosealter von über 60 Jahre angegeben hatten. Zusätzlich ist, laut dieser Studie, das Nebennierenkrisenrisiko von Frauen mit Autoimmunadrenitis erhöht. Das Ergebnis zur Krisenhäufigkeit lag bei 3,8 Krisen pro 100 Patientenjahre. 20% der Patienten machten mindestens eine NNK durch. Als grundlegende Ursachen wurden die fehlende Anpassung der Hydrokortisondosis unter Stress und die Reduktion der chronischen Substitutionsdosis durch Patient oder Hausarzt genannt.

Eine englische Studie aus dem Jahr 2010 war als retro- und prospektive Querschnitts- und Longitudinalstudie über Entgleisungen angelegt [66]. Für den retrospektiven Anteil wurden Fragebögen von 767 Patienten aus Selbsthilfegruppen aus Australien, Neuseeland, Kanada und Großbritannien zum Thema Notfallbehandlungen ausgewertet. Zwei Jahre später wurden prospektiv Mitglieder der Selbsthilfegruppe aus Großbritannien erneut zum Auftreten von Nebennierenkrisen befragt. Die Definition einer NNK war ähnlich wie bei Hahner et al. [64] eine parenterale Glukokortikoidgabe und ein stationärer Aufenthalt. 8% der befragten Patienten mit Nebenniereninsuffizienz brauchten jährlich eine stationäre Behandlung wegen einer Entgleisung. Als einziger Hauptauslöser wurden gastrointestinale Infektionen erfasst. Das gleichzeitige Vorliegen von Diabetes, Asthma oder vorzeitiger Ovarialinsuffizienz barg ein erhöhtes Risiko, eine Dekompensation zu erleben. Aber auch gesellschaftliche Risikofaktoren konnten herausgearbeitet werden, u.a. die Arbeit im Gesundheitsbereich oder Arbeitslosigkeit.

Während bei Hahner et al. die zugrundeliegende Ursache der Diagnose Nebenniereninsuffizienz durch Akteneinsicht verifiziert wurde, beschränkte sich dies bei White et al. auf die Patienteninformation. Dafür weist die Studie von White et al. einen größeren Patientenkollektiv und einen prospektiven Anteil auf.

Die Studie über Risikofaktoren der NNK von Omori et al. [65] ist im Rahmen dieser Dissertation kritisch zu sehen, da von den 137 untersuchten Patienten nur 22 an PAI erkrankt waren. In dieser Studie wurden als Hauptrisikofaktoren eine Steroidtherapie

über mehr als vier Jahre, eine psychische Störung und ein unbehandelter Hypogonadismus aufgelistet. Die Gültigkeit für Patienten mit PAI bleibt fraglich. Omori et al. definierten eine NNK nach Symptomen. Zusätzlich zu den üblichen Symptomen musste eine Hyponatriämie, eine Hypoglykämie, ein niedriger Blutdruck und Bewusstlosigkeit vorliegen.

Zwei Studien mit Patienten, an denen eine bilaterale Adrenalektomie durchgeführt wurde, stammen von Nagesser et al. [113] und Thompson et al. [114]. Beide Studien stellten fest, dass etwa 20% der Patienten mindestens eine Entgleisung mit anschließendem Krankenhausaufenthalt erfahren hatten. Bei Thompson et al. wurde die NNK nicht definiert. In dieser Studie wurde nur zwischen solchen Entgleisungen mit und ohne Krankenhausaufenthalt unterschieden. Bei Nagesser hingegen galt die gleiche Definition wie bei Hahner et al.

Braatvedt et al. [115] hatten bereits 1991 eine Abhandlung über Nebennierenkrisen geschrieben. Über die Hälfte der Patienten gab in einem Fragebogen eine NNK an.

Es bleibt damit festzuhalten, dass die Entwicklung einer NNK bei Patienten mit NNR-Insuffizienz ein relevantes klinisches Problem darstellt und wichtige Auslöser und Risikokonstellationen für diese Patientengruppe definiert werden können.

1.5 Ziele

Ziel der Erfassung der Häufigkeit und der Ursachen von Nebennierenkrisen bei Patienten mit klassischem Adrenogenitalem Syndrom im Rahmen einer Umfrage und einer Aktenauswertung mit detaillierter retrospektiver Auswertung war die Weiterentwicklung bisheriger Präventionsmaßnahmen.

Neben der Häufigkeit und der Ursachen wurden auch die Symptome der Entgleisung registriert, um ein besseres Bild der NNK bei Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom zu erhalten. Um mögliche Risikofaktoren für adrenale Krisen explorativ herauszufinden, wurden zusätzlich verschiedene Parameter erfasst. Weiterhin wurden der aktuelle Stand der Krisenprävention und die Einschätzung bezüglich Krankheitsbewältigung, Gesundheit und Belastbarkeit des Patienten aufgenommen, um diese mit dem Auftreten von Entgleisungen zu vergleichen.

Die Erkenntnisse über Nebennierenkrisen bei AGS und primärer NNR-Insuffizienz wurden gegenübergestellt, um die Unterschiede, als auch die Gemeinsamkeiten zwischen den beiden Erkrankungen herausarbeiten zu können.

2 Patienten und Methoden

2.1 Ethikkommission

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), der Charité Berlin und der Universität Würzburg prüften dieses Forschungsvorhaben aus ethischer und rechtlicher Sicht und erteilten die Genehmigung. Es liegen schriftliche Einverständniserklärungen der Patienten vor, in denen sie ihre Bereitschaft zur freiwilligen Teilnahme an der Umfrage dieser Studie erklären.

2.2 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Studie um eine retrospektive Datenauswertung in Form einer Umfrage und einer Aktendurchsicht. Die Durchführung erfolgte an der Medizinischen Klinik IV der LMU München und am Dr. von Haunerschen Kinderspital in München in Kooperation mit der Endokrinologie des Universitätsklinikums Würzburg und der Abteilung Endokrinologie der Universitätsmedizin Berlin Charité. Für die Erfassung der Nebennierenkrisen im Verlauf wurden die Untersuchungsergebnisse der Patienten mit AGS aus den Akten der von Haunerschen Kinderklinik und der Medizinischen Klinik IV in einer Access-Datenbank festgehalten. Durch einen Erhebungsfragebogen wurden die Patienten unter anderem nach aktuellen Nebennierenkrisen abgefragt.

2.3 Patientenkollektiv

2.3.1 Einschlusskriterien der Studie

- Molekulargenetisch und/oder biochemisch gesichertes, klassisches Adrenogenitales Syndrom bei 21-Hydroxylase-Mangel
 - mit und ohne Salzverlust
 - unter Glukokortikoidsubstitutionstherapie und bei Bedarf unter Mineralokortikoidsubstitutionstherapie
- Alter >18 Jahre
- Schriftliche Einverständniserklärung für die Auswertung der in der Studie verwendeten Fragebögen

-
- Retrospektiv regelmäßige Betreuung am Dr. von Haunerschen Kinderspital in München und am Klinikum IV der LMU München für die Auswertung der in der Studie verwendeten Patientenakten

2.3.2 Ausschlusskriterien der Studie

- Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz durch Autoimmunadrenalitis, andere Stoffwechselstörungen oder medikamentös bedingt
- Anderweitige chronisch steroidpflichtige Erkrankung (z.B. systemischer Lupus erythematoses)
- Alter <18 Jahre
- Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, die die Entscheidungsfähigkeit einschränken, Alkoholabusus
- Schwere Allgemeinerkrankungen (Kreatinin>1,8 mg/dl, Transaminasen mehr als dreifach erhöht)

2.3.3 Patientenauswahl

Für die Datenerhebung per Fragebögen wurden Patienten mit AGS aus Würzburg, Berlin und München angeschrieben. Zusätzlich wurde ein Aufruf zur Mithilfe im Vereinsblatt der Deutschen Selbsthilfegruppe: „Die AGS-Eltern- und Patienteninitiative e.V.“ abgedruckt.

38 Frauen und 30 Männer mit klassischem AGS wurden aus dem Register der endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik IV der LMU München für die Datenerfassung aufgenommen. Zwei Männer, ein Patient der Berliner Charité und ein Patient aus der Selbsthilfegruppe, wurden aus der Fragebogenaktion aufgrund von mitgeschickten Arztbriefen zu ausführlich dokumentierten Nebennierenkrisen zusätzlich in die Datenbank integriert. Die eindeutige Diagnose des klassischen AGS wurde aus den Arztbriefen entnommen. Mit Ausnahme von 14 Personen wurde diese Feststellung zusätzlich durch Vorlage einer molekulargenetischen Untersuchung verifiziert. In einem Fall war die genauere Klassifizierung des Genotyps nicht bekannt.

Drei Patientinnen mussten später aufgrund einer zu geringen Informationslage wieder ausgeschlossen werden, so dass die Kohorte am Schluss aus insgesamt 67 Patienten (35 Frauen und 32 Männer) bestand.

Von den 35 Frauen mit AGS wurden 28 von der von Haunerschen Kinderklinik in die Erwachsenen-Betreuung der Medizinischen Klinik IV überführt; das gleiche galt für 22

der 32 männlichen Patienten mit AGS. Damit konnte in dieser Subgruppe auch die pädiatrischen Unterlagen auf Nebennierenkrisen untersucht werden.

38 Patienten aus der endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik IV hatten zusätzlich an der Umfrage teilgenommen. Ein Vergleich der Ergebnisse von Umfrage und Patientenakten in Bezug auf Nebennierenkrisenanzahl war bei 32 Patienten der Medizinischen Klinik IV möglich, da in diesen Patientenfällen eine pädiatrische Akte vorlag.

Zusammen mit den zwei nachträglich eingeschlossenen Patienten aus der Selbsthilfegruppe konnten also bei insgesamt 34 Patienten die Unterschiede bezüglich der Anzahl der Nebennierenkrisen zwischen den zwei Erhebungsmethoden untersucht werden und damit eine Validierung des Fragebogens durchgeführt werden.

2.4 Datenbank

Als Grundlage für die Erfassung der Daten aus den Patientenakten wurde eine Access 2007 Datenbank erstellt. Dabei wurden Daten zu folgenden Teilbereichen erfasst: Patientendaten, Anamnese, klinische Untersuchung, Laboruntersuchung, genetische Untersuchung und Nebennierenkrisen.

Im Patientendatenbereich wurden das Geburtsdatum, die Bildung, die Allgemeinerkrankungen, die Ethnizität, die klinische AGS-Subform und der Zeitpunkt der AGS-Diagnose aufgeführt. Bei der genetischen Untersuchung wurden die Genmutationen des CYP21A2-Gens des jeweiligen Patienten eingetragen.

Das Menarchealter bei Frauen wurde im Anamnesebereich festgehalten. Auch die Krankenhausaufenthalte und die Operationen wurden hier registriert. Die Genitalveränderung wurde nach Prader kategorisiert [116]. Wenn in den Akten verzeichnet wurde, dass sich die Genitalveränderung zwischen zwei Kategorien befand, wurde eine Zwischenkategorie gewählt. Neben der Aufnahme der körperlichen Untersuchungsdaten, wie Größe und Gewicht, wurden auch Virilisierungserscheinungen, zu dem jeweiligen Untersuchungszeitpunkt in die Datenbank eingegeben. Auch psychische Beeinträchtigungen und stattgefundenen Harnwegsinfektionen wurden registriert. Die Definition für eine Neigung zu Harnwegsinfektionen war, dass mehr als zwei Harnwegsinfektionen vorlagen, oder der Begriff „rezidivierende Harnwegsinfektionen“ gefallen war. Ebenfalls wurden die Medikamente zur Einstellung des AGS verzeichnet.

2.4.1 Nebennierenkrisenerfassung in der Datenbank

Die Definition einer NNK in dieser Studie war ein akuter Zustand, bei dem eine parenterale Zufuhr von Glukokortikoiden nötig war und der einen stationären Aufenthalt zur Folge hatte. Das Datum der Nebennierenkrise und das Alter des Patienten zu diesem Zeitpunkt wurden erfasst. Wenn stattgefunden, wurden der jeweilige Krankenhausaufenthalt und die Dauer in Tagen vermerkt. Weitere erhobene Daten waren das Auftreten der ersten Symptome, Größe und Gewicht.

Aus den ärztlichen Unterlagen wurden die Symptome nach folgenden Kriterien zusammengetragen:

Fieber wurde ab einer Körpertemperatur von 38°C definiert [117, 118]. Tachypnoe wurde bei Erwachsenen mit einer Atemfrequenz von mehr als 20/min [119] und bei Kindern je nach Alter [120] festgestellt (siehe **Tabelle 2**).

	Alter	Referenzwert (pro min)
Atemfrequenz	Neugeborenes	bis 55
	10 Tage bis 2 Monate	36-42
	2-6 Monate	24-34
	6-12 Monate	23-29
	1-7 Jahre	19-26
	7-13 Jahre	18-22
	ab 13 Jahren	16-20

Tabelle 2: Referenzwerte der Atemfrequenz bei Kindern [120]

Eine Hypoglykämie wurde bei Frühgeborenen und Reifgeborenen bei einer Blutglukose von weniger als 45 mg/dl konstatiert [117]. Ab dem Kleinkindalter bis zum Erwachsenenalter wurde dieser Parameter durch einen Blutzucker von weniger als 50 mg/dl definiert [117, 121].

Hyponatriämie wurde bei einem Natriumwert von weniger als 135 mmol/l festgehalten. Bei Kindern lag der entsprechende Grenzwert bei <130 mmol/l [122]. Hyperkaliämie wurde bei Erwachsenen bei einem Kaliumwert von mehr als 5 mmol/l und bei Kindern bei mehr als 5,4 mmol/l [122] registriert. Ein Kreatininanstieg wurde bei Frauen ab einem Kreatininwert von 1 mg/dl und bei Männern ab einem Kreatininwert von 1,2 mg/dl erfasst [122]. Ein Harnstoffanstieg wurde bei beiden Geschlechtern ab einem Harnstoffwert von mehr als 50 mg/dl verzeichnet [122]. Sowohl bei Kreatinin [120], als auch bei Harnstoff [117] wurden entsprechend dem Alter auch die Kinder-Referenzwerte beachtet (siehe **Tabelle 3**).

	Alter	Referenzwert (mg/dl)
Harnstoff	Neugeborenes	17,4-60
	Säuglinge	10,8-32,4
	Kleinkinder/Kinder	17,4-45
	Erwachsene	18-50
Kreatinin	reife Neugeborene	0,02-1,2
	bis 3 Monate	0,04-0,06
	bis 12 Monate	0,45-0,68
	ältere Kinder	0,2-1

Tabelle 3: Referenzwerte von Kreatinin [120] und Harnstoff [117] bei Kindern

Eine metabolische Azidose wurde bei einem pH-Wert von weniger als pH 7,35 [70] festgehalten. Die pH-Referenzwerte für Kinder wurden ebenfalls berücksichtigt [120] (siehe **Tabelle 4**).

	Alter	Referenzwert pH
pH-Wert-Referenzwerte	reifer Neugeborener: nach Geburt	7,11-7,36
	reifer Neugeborener: nach 1h	7,26-7,49
	später	7,35-7,45

Tabelle 4: Referenzwerte vom Blut-pH-Wert bei Kindern [120]

Auch der Blutdruck wurde entsprechend des Alters differenziert. Während bei Erwachsenen ein systolischen Blutdruck kleiner 100 mmHg [122] als Hypotonie angesehen wurde, wurde diese Diagnose bei Kindern unter Berücksichtigung der Größenperzentile durch einen Vergleich mit dem jeweils geltenden Normwerten gestellt [123], [124]. Da in der Literatur kein eindeutiger Perzentilen-Grenzwert für Hypotension gefunden werden konnte, wurde in dieser Dissertation Hypotension bei Blutdrücken unterhalb der fünften Blutdruck-Perzentile angelegt.

Zusätzlich wurden folgende Symptome erfasst: Übelkeit/Erbrechen, Kaltschweißigkeit/kalte Extremitäten, Adynamie/Muskelhypotonie und Gewichtsverlust/Verlust von Appetit.

Es wurde weiterhin unterschieden, ob das jeweilige Symptom bei der entsprechenden Nebennierenkrise vorhanden war (mit oder ohne gemessenen Wert) oder ob der gemessene Wert nicht die oben genannten Kriterien erfüllte.

Neben den Nebennierenkrisensymptomen wurden auch mögliche Auslöser registriert. In manchen Fällen konnten auch mehrere eventuelle Ursachen ermittelt werden. Die

bei der Auswertung vorgenommene Kategorisierung erfasste 15 unterschiedliche Faktoren. Beim Auslöser „Infektion mit Fieber“ lag eine generalisierte Infektion mit Fieber vor, die man nicht einer Körperregion zuordnen konnte. Im Gegensatz dazu wurden unter „andere Infektion“ lokalisierte Infektionen gezählt, unabhängig davon, ob Fieber vorhanden war oder nicht. Die anderen Kategorien bezogen sich auf konkrete Ereignisse.

2.5 Erhebungsbogen

Die Untersuchung der Nebennierenkrisen anhand von Patientenangaben erfolgte durch einen speziell auf das AGS angepassten Fragebogen, den Erhebungsbogen. Zusammen mit einem Aufklärungsbogen wurde er an die Patienten mit der Post versendet (siehe **Anhang 6.1**).

In 29 offenen und geschlossenen Fragen wurden die Patienten im Erhebungsbogen zu verschiedenen Themenbereichen befragt. Dabei wurden demographische Informationen, Diagnosezeitpunkt, Therapie, Notfallmanagement, psychische Verfassung und weitere Erkrankungen abgedeckt. Einschätzung der Krankheitsbewältigung, der Gesundheit und der Belastungsfähigkeit konnten auf einer fünfstufigen Skala (1=„sehr gut“ bis 5=„sehr schlecht“) vorgenommen werden. Wenn ein Patient eine Zwischenstufe gewählt hatte, wurde diese als solche berücksichtigt. Zur Einteilung der Patienten in die beiden Subformen des klassischen Adrenogenitalen Syndroms wurde der klinische Mineralokortikoidbedarf herangezogen.

Der Bereich Notfallmanagement deckte nicht nur Nebennierenkrisen, sondern auch den Besitz eines Notfallausweises und/oder einer Notfallausrüstung ab. Eine Nebennierenkrise wurde in der Umfrage, genau wie in der Datenbank, über eine parenterale Zufuhr von Glukokortikoiden mit stationärem Aufenthalt definiert.

Es gab zwei Varianten des Erhebungsbogens. Am Universitätsklinikum Würzburg wurde eine Fassung verwendet, die in einer Studie von Hahner et al. [64] zur Erforschung von Nebennierenkrisen bei Nebenniereninsuffizienz entworfen und eingesetzt wurde. Patienten mit AGS an der LMU München und an der Universitätsmedizin Berlin Charité, aber auch Patienten mit AGS der Selbsthilfegruppe füllten eine gering erweiterte Form des Erhebungsbogens aus. Die Erweiterung umfasste die Frage nach Nebennierenkrisen innerhalb der letzten drei Jahre.

2.6 Statistik

Die mithilfe der Fragebögen erhobenen Daten wurden in Microsoft Excel 2007 tabellarisch erfasst. Auch die Daten aus der Microsoft Access 2007 Datenbank wurden mithilfe von Abfragen in Excel 2007-Format konvertiert. In beiden Fällen wurden die Patienten mit einer Identifikationsnummer versehen, so dass die Auswertung pseudonymisiert mit den statistischen Programmen SPSS (Statistical Product and Service Solutions) für Windows 18.0 und SAS (Statistical Analysis System) 9.2 erfolgen konnte.

Für die Häufigkeitsangabe wurde bei kontinuierlichen Variablen der Median (sowohl mit Q1-Q3 (Tukey-Angelpunkte), als auch Minimum- und Maximumwert) und bei kategorischen Variablen der Absolutwert und der Prozentsatz dargestellt. Die Häufigkeitsangabe der Nebennierenkrisen wurde in Krisen pro 100 Patientenjahre ausgedrückt. Ein Patientenjahr wurde als ein Verlaufsyear in der Studie definiert.

Zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen kategorialen Variablen wurden der Chi-Quadrat-Test und der exakte Fisher-Test verwendet. Der Mann-Whitney U-Test kam beim Gruppenvergleich zum Einsatz.

Bei Testung auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit Nebennierenkrisen wurde, wenn möglich, auch das Kreuzproduktverhältnis (Odds ratio) berechnet.

Das Signifikanzniveau α wurde mit einem p-Wert von $\leq 0,05$, festgelegt und da es sich um eine explorative Analyse handelt, wurden keine korrigierten p-Werte verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Auswertung der Fragebögen

3.1.1 Patientencharakteristika

122 Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom füllten den Erhebungsbogen aus. Davon waren 72 Frauen (59%) und 50 Männer (41%). Aus der endokrinologischen Ambulanz in München nahmen 20 Frauen und 22 Männer (insgesamt 34,4%) an der Studie teil. Zusätzlich füllten 13 Frauen und 12 Männer aus Berlin (insgesamt 20,5%) und neun Frauen und ein Mann aus Würzburg (insgesamt 8,2%) die Fragebögen aus. Die Selbsthilfegruppe wurde durch 30 Frauen und 14 Männer (insgesamt 36,1%) repräsentiert. Darüber hinaus hatte ein Patient mit AGS (0,8%) unabhängig von der Studie erfahren und an der Studie teilgenommen.

38 Patienten aus München (20 Frauen und 18 Männer) und zwei männliche Patienten aus der Selbsthilfegruppe konnten sowohl in der Umfrage, als auch in der Datenbank berücksichtigt werden. Für einen direkten Vergleich zwischen den beiden Erhebungsmethoden konnten 34 Patienten herangezogen werden.

Das Salzverlust-AGS war in der Fragebogenaktion mit 71 Patienten (58,2%) (42 Frauen und 29 Männer) und das einfach virilisierende AGS mit 51 Patienten (41,8%) (30 Frauen und 21 Männer) vertreten. Die Kategorisierung erfolgte nach dem klinischen Mineralokortikoidbedarf.

Der Altersmedianwert zum Zeitpunkt des Fragebogeneingangs betrug 35,1 Jahre (n=122; Q1-Q3 26,2-45,6 Jahre; Min-Max 18,2- 69,2 Jahre). Der BMI war im Median 26,2 kg/m² (n=119; Q1-Q3 23,5-30 kg/m²; Min-Max 17,7-40,9 kg/m²) auf. Der Medianwert bei Größe und Gewicht lag bei 162 cm (n=122; Q1-Q3 155-169 cm; Min-Max 136-184 cm) und 69,1 kg (n=119; Q1-Q3 59,5-80 kg; Min-Max 50-110 kg). Der Median des Diagnosealters betrug 0,2 Jahre (n=119; Q1-Q3 0-3 Jahre; Min-Max -0,6-49,5 Jahre).

Die Verteilung der Einnahme unterschiedlicher Glukokortikoidpräparate der 122 Patienten mit AGS ist in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Einzel-/Kombinationstherapie	Patientenanzahl n=122	%
Hydrokortison	59	48,4
Prednison oder Prednisolon	25	20,5
Dexamethason	16	13,1
Hydrokortison + Dexamethason	13	10,7
Prednison oder Prednisolon + Dexamethason	6	4,9
Hydrokortison + Prednison oder Prednisolon	3	2,5

Tabelle 5: Angegebene Glukokortikoid-Wirkstoffe

3.1.2 Häufigkeit von Nebennierenkrisen

In der Umfrage konnten insgesamt 257 Nebennierenkrisen auf 4456 Patientenjahre erfasst werden. Dies entspricht 5,8 Krisen in 100 Patientenjahre. Die Häufigkeit der Nebennierenkrisen in der Gesamtkohorte ist in **Tabelle 6** zusammengefasst.

Anzahl Nebennierenkrisen	Patientenanzahl n=122	%
0	52	42,6
1	27	22,1
2	14	11,5
3	9	7,4
≥4	20	16,4

Tabelle 6: Häufigkeit von Nebennierenkrisen

Von diesen 70 Patienten mit Nebennierenkrisen (57,4%) kreuzten 41 Patienten (58,6%) an, dass eine Krise auftrat, bevor das Adrenogenitale Syndrom diagnostiziert und behandelt wurde. Demgegenüber standen die 23 Patienten (32,9%), die diese Aussage verneinten. Sechs Patienten (8,6%) beantworteten diese Frage nicht, hatte aber im weiteren Verlauf des Fragebogens Entgleisungen nach der Diagnose verzeichnet.

Von den 41 Patienten mit einer Nebennierenkrise vor der Diagnose gaben 11 Patienten (26,8%) an, keine weiteren entsprechenden Notsituationen durchgemacht zu haben. 29 Patienten (70,7%) bekundeten allerdings weitere Krisen. Ein Patient (2,4%) machte zu weiteren adrenalen Krisen keine Aussage.

Folglich hätten durch das AGS-Neugeborenencreening Entgleisungen bei ca. 11 Patienten verhindert werden können. Der Anteil an Patienten mit Nebennierenkrisen wäre demnach 48,4% gewesen. Von den 257 berichteten adrenalen Krisen traten 216 Entgleisungen (84%) nach der Diagnose auf. Das entspricht 4,9 Krisen pro 100 Patientenjahre, wenn man die Krisen im Rahmen einer Erstdiagnose unberücksichtigt lässt.

Bei 112 Fragebögen war die Frage nach Nebennierenkrisen innerhalb der letzten drei Jahre ergänzt. Von diesen 112 Patienten mit AGS hatten 65 Patienten (58%) Entgleisungen. Diese listeten 237 Krisen auf, davon 198 (83,5%) nach der Diagnose. 23 der 198 Krisen nach der Diagnose (11,6%) kamen bei 15 der 65 Patienten (23,1%) innerhalb der letzten drei Jahre vor.

Bei 34 Patienten war ein Vergleich der erfassten Nebennierenkrisenanzahl zwischen Patientenakten und Fragebögen möglich. Innerhalb von 1104 Patientenjahren konnten in der Umfrage 66 Nebennierenkrisen (6 Krisen in 100 Patientenjahre) und in den Akten 52 Entgleisungen (4,7 Krisen in 100 Patientenjahre) erfasst werden. Bei 16 von 34 Patienten (47,1%) gab es keine Abweichung. Bei neun Patienten (26,5%) variierte das Ergebnis zwischen den beiden Erhebungsmethoden um eine Nebennierenkrise. Eine Abweichung von zwei Krisen konnte bei vier Patienten (11,8%) festgestellt werden. Eine Differenz ab drei Entgleisungen wurde bei fünf Patienten (14,7%) registriert.

3.1.3 Ursachen von Nebennierenkrisen

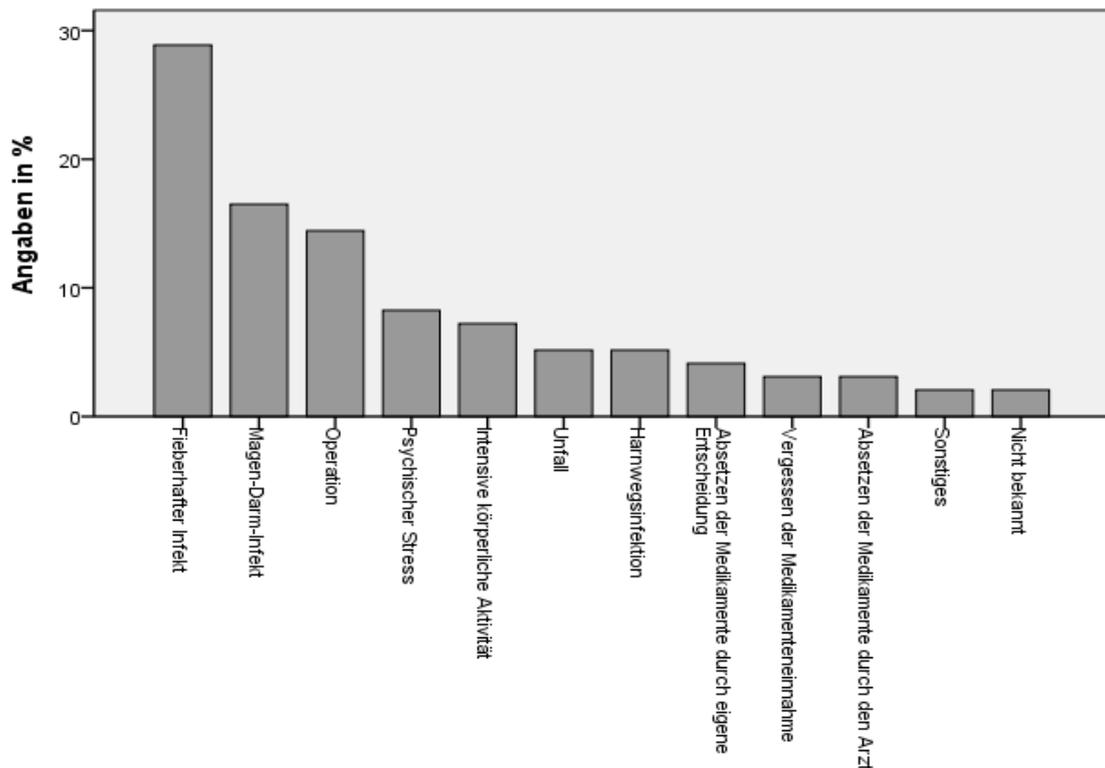


Abbildung 4: Auftreten von Auslösern für Nebennierenkrisen

58 Patienten (82,9%) der 70 Patienten mit Nebennierenkrisen wiesen Entgleisungen nach der Diagnose auf. Diese Patienten wurden im Erhebungsbogen gezielt nach den Begleitumständen dieser Nebennierenkrisen gefragt, um mögliche Auslöser von Krisen zu ermitteln. In 97 Fällen wurden Auslöser im Fragebogen markiert (siehe **Abbildung 4**). Am häufigsten wurde hierbei „Fieberhafter Infekt“ angekreuzt (28 Fälle; 28,9%). „Magen-Darm Infekt“ wurde in 16 Fällen (16,5%) und „Operationen“ in 14 Fällen (14,4%) als Situationen beschrieben, in denen Krisen aufgetreten waren. Die weiteren Ursachen für Nebennierenkrisen sind in **Abbildung 4** zusammengefasst.

3.1.4 Risikofaktoren für die Entwicklung von Nebennierenkrisen

3.1.4.1 Allgemeine Patienteneigenschaften

In der Umfrage hatten von den 51 Patienten mit einfach virilisierendem AGS 21 Personen (41,2%) Nebennierenkrisen angegeben. Bei den Patienten mit Salzverlust (n=71) berichteten 49 Patienten von Entgleisungen (69%). Die Einteilung in SV- und SW-AGS erfolgte nach dem klinischen Mineralokortikoidbedarf. Es bestand statistisch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nebennierenkrisen und der klinischen AGS-Subform ($p=0,002$) (siehe **Tabelle 7**). Der Medianwert der Fludrokortison-Dosis betrug 0,1 mg/Tag (n=62; Q1-Q3 0,075-0,2 mg/Tag; Min-Max 0,025-7,5 mg/Tag).

Eine Signifikanz zwischen Geschlecht und Entgleisungen konnte hingegen nicht gefunden werden ($p=0,39$). Bei den 50 Männern führten 31 Personen (62%) und bei den 72 Frauen 39 Personen (54, 2%) Nebennierenkrisen an (siehe **Tabelle 7**).

Interessant ist das unterschiedliche Verhältnis der Patienten mit und ohne Nebennierenkrisen aus den verschiedenen endokrinologischen Abteilungen der Universitätskliniken (n=77 Patienten; 63,1%) bzw. aus der Selbsthilfegruppe (n=45 Patienten; 36,9%) (siehe **Tabelle 8**). Auch statistisch spiegelt sich dies signifikant im p-Wert von 0,049 wieder (siehe **Tabelle 7**).

	NNK nein	%	NNK ja	%
Universitätsklinik	38	49,4	39	50,6
Selbsthilfegruppe	14	31,1	31	68,9

Tabelle 7: Häufigkeit der Patienten mit AGS - mit und ohne Nebennierenkrisen -, die entweder durch eine Universitätsklinik oder durch die AGS-Selbsthilfegruppe kontaktiert wurden und an der Umfrage teilnahmen

Der Altersmedianwert des Diagnosezeitpunktes bei Patienten, die Nebennierenkrisen angegeben hatten, lag bei 0,04 Jahre (n=69; Q1-Q3 0-0,8 Jahre; Min-Max -0,6-28,2 Jahre). Bei Patienten, die keine Nebennierenkrisen äußerten, betrug der gleiche Wert 1,6 Jahre (n=50; Q1-Q3 0-5,4 Jahre; Min-Max -0,6-49,5 Jahre). Es konnte eine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p=0,006$) (siehe **Tabelle 7**).

Die Schulbildung (n=122) und die Berufstätigkeit (n=121) waren im Hinblick auf Nebennierenkrisen statistisch nicht bedeutsam (Schulbildung $p=0,307$; Berufstätigkeit 0,133) (siehe **Tabelle 7**).

50 von 122 Patienten (41%) gaben als Schulabschluss das Abitur oder die Fachhochschulreife an. Davon hatten 25 Patienten (50%) zusätzlich das Auftreten von Entgleisungen bejaht. Den Realschulabschluss besaßen 38 Patienten (31,2%). Der Anteil von Patienten mit Nebennierenkrisen lag bei 68,4% (26 Patienten). Von 29 Patienten (23,8%), die den Hauptschulabschluss angekreuzt hatten, erlebten 17 Patienten (58,6%) eine Entgleisung. Fünf Patienten (4,1%) markierten „Sonstiges“, davon hatten zwei dieser Patienten (40%) Krisen durchgemacht.

Bei der Berufstätigkeit lagen Informationen von 121 Patienten (99,2%) vor. Ein Patient (0,8%) beantwortet diese Frage nicht, gab allerdings an, keine Nebennierenkrisen erlebt zu haben. 94 der 121 Patienten (77,7%) führten eine Erwerbstätigkeit an, 19 (15,7%) verneinten diese. Acht Patienten (6,6%) gaben an sich bereits in Rente zu befinden. Patienten, die laut eigener Angabe Nebennierenkrisen durchlebt hatten, stellten davon sieben Rentner (87,5%), 54 Berufstätige (57,5%) und neun Patienten (47,4%), die zum Zeitpunkt der Umfrage keiner Arbeit nachgingen (siehe **Tabelle 7**).

Auf die Frage nach einem Schichtdienst antworteten nur 101 Patienten (82,8%). Von den 21 Patienten (17,2%), die dieses Feld im Fragebogen nicht ausgefüllt hatten, führten neun Patienten (42,9%) Nebennierenkrisen an. 19 der 101 Patienten (18,8%) gaben einen Schichtdienst an, die restlichen Patienten negierten dies. Von diesen 19 Personen führten 12 (63,2%) an, dass Nebennierenkrisen im Laufe ihres Lebens vorkamen. Der Chi-Quadrat-Test ergab kein statistisch signifikantes Ergebnis bezüglich der Ausführung eines Schichtdienstes und Entgleisungen ($p=0,854$) (siehe **Tabelle 7**).

Auch bei der Anzahl von Fehltagen in den letzten 6 Monaten (n=97) konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit Nebennierenkrisen entdeckt werden ($p=0,736$) (siehe **Tabelle 7**).

Es wurde auch die Betreuung der Patienten mit AGS erfasst. In 53 von 122 Fällen (43,4%) wurde bei der Frage nach dem behandelnden Arzt ein endokrinologischer

Facharzt an einer Uniklinik angeführt. Von diesen 53 Patienten behaupteten 29 Personen (54,7%) eine oder mehrere Nebennierenkrisen erlebt zu haben. Ein Hausarzt wurde von 32 Patienten (26,2%) angegeben, 20 (62,5%) davon wiederum mit Krisenerfahrung. 22 Patienten (18%) listeten Fachkräfte in Endokrinologischen Praxen auf. Bei 13 dieser 22 Patienten (59,1%) waren Entgleisungen im Fragebogen registriert. In 15 Fällen (12,3%) wurde die Frage nicht beantwortet, acht (53,3%) davon waren Patienten mit Nebennierenkrisen. Es konnte aus dem statistischen Blickwinkel keine Signifikanz zwischen dem behandelnden Arzt und dem Auftreten von Entgleisungen festgestellt werden ($p=0,891$) (siehe **Tabelle 7**).

	Test	p-Wert		
Vergleich der Kohorten Uniklinik-Selbsthilfegruppe**	Exakter Fisher Test	0,049		
Diagnosezeitpunkt**	Mann-Whitney-U-Test	0,006		
Schulbildung**	Exakter Fisher Test	0,307		
Berufstätigkeit**	Exakter Fisher Test	0,133		
Fehltage**	Exakter Fisher Test	0,736		
Schichtdienst**	Chi-Quadrat-Test	0,854		
Betreuung**	Chi-Quadrat-Test	0,891		
	p-Wert	Odds ratio	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Klinische AGS-Subformen*	0,002	3,182	1,501	6,743
Geschlecht*	0,390	0,724	0,347	1,511

* mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet

** Berechnung der Odds ratio nicht möglich, da nur zulässig für Vierfelder-Kreuztabellen

Tabelle 8: Patienteneigenschaften als Risikofaktoren für Nebennierenkrisen

3.1.4.2 Endokrinologische Erkrankungen

Auf die Frage, ob neben dem Adrenogenitalem Syndrom weitere endokrinologische Erkrankungen festgestellt worden seien, antworteten 115 von 122 Patienten (94,3%). Von diesen 115 Personen kreuzten 90 Patienten (78,3%) ein „Nein“ und 25 Patienten ein „Ja“ (21,7%) an. Von den Personen, die laut eigener Aussage keine weiteren endokrinologischen Erkrankungen aufwiesen, äußerten 52 Patienten (57,8%) Nebennierenkrisen erlebt zu haben. Auf 13 der 25 Patienten (52%) mit weiteren endokrinologischen Krankheiten traf dieser Umstand ebenfalls zu. Unter den sieben Personen, die sich bei dieser Frage enthielten, waren fünf Patienten mit Entgleisungen (71,4%). Mit dieser Datengrundlage konnte kein statistisch signifikanter Bezug zu Nebennierenkrisen gefunden werden ($p=0,646$).

Von den 25 Patienten gaben drei Patienten (12%) sogar zwei weitere endokrinologische Beschwerden an. In einem Fall lagen -zusätzlich zum AGS- die Erkrankungen Diabetes mellitus Typ 2 und Hyperthyreose vor. Bei den anderen zwei Patienten war das Adrenogenitale Syndrom mit Hypothyreose und Hypogonadismus bzw. Wachstumshormonmangel kombiniert.

Während die Unterfunktion der Schilddrüse von 10 der 25 Patienten (40%) angegeben wurde, lag der Krankheitsbestand bei Hyperthyreose bei vier Personen (16%). Von den 10 Hypothyreose-Patienten gaben fünf Patienten (50%) Auskunft über durchgemachte Nebennierenkrisen. Auch bei der Hyperthyreose lag der Anteil der Patienten mit Entgleisungen bei 50% (zwei Patienten). Beide Schilddrüsenerkrankungen konnten statistisch in keinen signifikanten Zusammenhang mit Nebennierenkrisen gebracht werden (Hypothyreose $p=0,742$; Hyperthyreose $p=1$) (siehe **Tabelle 9**).

Diabetes mellitus Typ 2 wurde nur von einem der 25 Patienten (4%) genannt. Dieser hatte bisher keine Nebennierenkrisen erlebt. Es konnte kein statistisch signifikanter Bezug zu Entgleisungen festgestellt werden ($p=0,426$) (siehe **Tabelle 9**).

Drei Personen (12%) teilten einen Wachstumshormonmangel als weitere endokrinologische Erkrankung mit, allerdings machte nur ein Patient (33,3%) laut eigener Angabe Krisen durch. Mit dem exakten Fisher-Test ließ sich keine statistische Signifikanz zu Nebennierenkrisen nachweisen ($p=0,575$) (siehe **Tabelle 9**).

Ähnlich verhielt es sich mit einem Hypogonadismus. Unter den 25 Patienten mit weiteren endokrinologischen Erkrankungen befanden sich sieben Männer (28%) und 18 Frauen (72%). Von diesen sieben Männern gaben vier Patienten (57,1%) einen Hypogonadismus an; ein Patient davon (25%) teilte mit, Entgleisungen durchgemacht zu haben. Bei den 18 Frauen wurde nur in einem Fall (5,6%) eine Unterfunktion der Ovarien erwähnt. Allerdings führte diese Frau Nebennierenkrisen auf. Statistisch gesehen konnte bei beiden Unterfunktionen kein signifikanter Zusammenhang zu Entgleisungen nachgewiesen werden (Bei männlichen Patienten $p=0,311$; bei weiblichen Patienten $p=1$) (siehe **Tabelle 9**).

Die vier Erkrankungen Hypoparathyreoidismus, Hyperparathyreoidismus, Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes insipidus wurden von keinem der 122 Patienten mit AGS berichtet.

In einer Subanalyse wurde der statistische Zusammenhang zwischen den verwendeten Glukokortikoidwirkstoffen und den verschiedenen endokrinologischen Erkrankungen getestet. Es konnte kein signifikantes Ergebnis erzielt werden.

	p-Wert	Odds ratio	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Hypothyreose*	0,742	0,723	0,198	2,64
Hyperthyreose*	1,000	0,735	0,1	5,399
Diabetes mellitus Typ2*	0,426	***		
Wachstumshormonmangel*	0,575	0,362	0,032	4,107
Hypogonadismus (Mann)*	0,311	0,237	0,024	2,344
Hypogonadismus (Frau)*	1,000	***		

* mit dem exakten Fisher-Test berechnet

*** Berechnung der Odds ratio nicht möglich

Tabelle 9: Weitere berichtete endokrinologischen Erkrankungen der Patienten mit AGS

12 Patienten (9,8%) gaben bei der Frage nach der Einnahme von weiteren Hormonen - neben der Glukokortikoid- und Mineralokortikoids substitutionstherapie - das orale Kontrazeptivum an. Vier der 12 Personen (33,3%) gaben an, Nebennierenkrisen erfahren zu haben. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Entgleisungen und der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums ($p=0,076$) (siehe **Tabelle 10**).

Das gleiche galt auch für das Schilddrüsenhormon L-Thyroxin ($p=0,742$) (siehe **Tabelle 10**). Dieses wurde von 10 Patienten (8,2%) als zusätzliches hormonales Medikament gelistet. Fünf Patienten (50%) davon waren Patienten mit Entgleisungen. Der Medianwert der Dosis von L-Thyroxin/Euthyrox lag bei 75 µg/Tag ($n=9$; Q1-Q3 50-112 µg/Tag; Min-Max 5-150 µg/Tag).

Eine Testosteronsubstitution hatten sechs Personen (4,9%). Nebennierenkrisen wurden in zwei Fällen (33,3%) erlebt. Der p-Wert betrug 0,4 und war damit statistisch nicht signifikant (siehe **Tabelle 10**). Das Steroidhormon Dehydroepiandrosteron (DHEA), als auch Hormone im Rahmen einer weiblichen Hormonersatztherapie wurden in jeweils drei Fällen (2,5%) markiert. Während allerdings bei den drei Personen, die DHEA einnahmen, zwei Personen (66,7%) Entgleisungen aufzählten, waren es bei der weiblichen Hormonersatztherapie nur eine Person (33,3%). Beide Hormoneinnahmen standen in keinem signifikanten Zusammenhang mit Nebennierenkrisen (DHEA $p=1$; weibliche Hormonersatztherapie $p=0,575$) (siehe **Tabelle 10**).

Das Vasopressin-Analoga Minirin und das Wachstumshormon, die ebenfalls zu der Frage nach der Einnahme von weiteren Hormonen im Erhebungsbogen angekreuzt werden konnten, wurden von keinem einzigen an dieser Studie teilnehmenden Patienten mit AGS markiert.

	p-Wert	Odds ratio	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
DHEA*	1,000	1,5	1,32	17
L-Thyroxin/Euthyrox*	0,742	0,723	0,198	2,64
Orale Kontrazeptiva**	0,076	0,333	0,095	1,174
Testosteron*	0,400	0,353	0,062	2,005
Weibl. Hormonersatztherapie*	0,575	0,362	0,032	4,107

* mit dem exakten Fisher-Test berechnet

** mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet

Tabelle 10: Angegebene Hormoneinnahme der Patienten mit AGS

3.1.4.3 Nicht-endokrinologische Erkrankungen

121 von 122 Patienten (99,2%) beantworteten die Frage nach akuten oder chronischen sonstigen nicht-endokrinologischen Erkrankungen, ein Patient (0,8%) enthielt sich. 73 Patienten (59,8%) konnten diesen Umstand verneinen, jedoch in 48 Fällen (39,3%) listeten die Befragten eine oder mehrere weitere Krankheiten auf. Von den 48 Personen gaben 30 (62,5%) an, Krisensituationen erlebt zu haben. Von den Patienten mit AGS ohne eine weitere nicht-endokrinologische Erkrankung hatten 40 Personen (54,8%) eine Entgleisung angeführt. Die Person, die sich enthalten hatte, hatte keine Nebennierenkrise. Aus statistischer Sicht konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Nebennierenkrisen und nicht-endokrinologischen Erkrankungen nachgewiesen werden ($p=0,343$).

Eine Osteopenie oder Osteoporose wurde von 11 der 48 Patienten (22,9%) geäußert. Neun der 11 Patienten (81,8%) hatten Erfahrung mit Nebennierenkrisen, wobei kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden konnte ($p=0,114$) (siehe **Tabelle 11**). Orthopädische Probleme in Form von Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Bandscheibenvorfällen und Hüftdysplasien etc. wurden bei 10 der 48 Personen (20,8%) aufgeführt. In acht der 10 Fälle (80%) wurde von Entgleisungen berichtet. Es konnte kein signifikanter Bezug zu Krisen hergestellt werden ($p=0,187$) (siehe **Tabelle 11**).

Sechs der 48 Patienten (12,5%) gaben bei dieser Frage Arthrose an. Fünf (83,3%) davon hatten Entgleisungen vorzuweisen. Auch hier war der Bezug der Arthrose zu Krisensituationen statistisch nicht signifikant ($p=0,238$) (siehe **Tabelle 11**).

Eine arterielle Hypertonie wurde bei vier von 48 Patienten (8,3%) erwähnt. Drei der vier Personen (75%) hatten anscheinend Entgleisungen durchlebt. Es konnte keine statistische Signifikanz zu Nebennierenkrisen festgestellt werden ($p=0,635$) (siehe **Tabelle 11**).

Neurodermitis, Psoriasis und Ekzeme wurden unter dem Bereich „Hautprobleme“ zusammengefasst. Diese gesundheitlichen Beschwerden wurden ebenfalls von vier der 48 Personen (8,3%) aufgeführt. Allerdings kreuzten nur 50% (2 Personen) Nebennierenkrisen an. Es war kein statistisch signifikanter Bezug zu Entgleisungen zu erkennen ($p=1$) (siehe **Tabelle 11**).

Unter Magen-Darm-Entzündungen wurden eine chronische Gastritis, ein Magengeschwür und zwei Colitis ulzerosa-Diagnosen bei vier Personen (8,3%) zusammengefasst. Alle vier Patienten mit AGS (100%) hatten zusätzlich von adrenalen Krisen berichtet. Die Magen-Darm-Entzündungen stand in keinem signifikanten Zusammenhang zu Entgleisungen ($p=0,135$) (siehe **Tabelle 11**).

Bei psychische Problemen im Rahmen einer Depression, einer Angststörung, eines psychosomatischen Problems, einer Persönlichkeitsstörung nach posttraumatischer Belastungsstörung oder einer Depression in Kombination mit Burn out konnte ebenfalls keine Signifikanz zu Krisen festgestellt werden ($p=1$) (siehe **Tabelle 11**). Von den fünf vermeintlich betroffenen Patienten (10,4%, $n=48$) hatten drei (60%) von Entgleisungen berichtet.

Adipositas und Migräne bzw. schwere Kopfschmerzen wurden jeweils von vier der 48 Personen (8,3%) genannt. Jeweils drei Patienten (75%) hatten im weiteren Fragebogenverlauf Nebennierenkrisen angegeben. Beide waren im Hinblick auf Krisen statistisch nicht bedeutsam ($p=0,635$).

	p-Wert	Odds ratio	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Osteoporose/Osteopenie*	0,114	3,689	0,762	17,856
Arthrose*	0,238	3,923	0,444	34,639
Orthopädische Probleme*	0,187	3,226	0,655	15,876
Arterielle Hypertonie*	0,635	2,284	0,231	22,602
Hautprobleme*	1,000	0,735	0,1	5,399
Magen-Darm-Entzündungen*	0,135	***		
Psychische Probleme*	1,000	1,119	0,180	6,952
Adipositas*	0,635	2,284	0,231	22,602
Migräne/starke Kopfschmerzen*	0,635	2,284	0,231	22,602

* mit dem exakten Fisher-Test berechnet

*** Berechnung der Odds ratio nicht möglich

Tabelle 11: Angegebene nicht-endokrinologische Erkrankungen der Patienten mit AGS

Auffällig war, dass zwei Patienten mit AGS aussagten, an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt gewesen zu sein. Weitere zwei Personen hatten die Erkrankung Hämosiderose genannt.

Auch hier wurde in einer Subanalyse der Bezug zwischen den verwendeten Glukokortikoidwirkstoffen und den verschiedenen nicht-endokrinen Erkrankungen untersucht. Es konnte ebenfalls kein signifikantes Ergebnis erzielt werden.

3.1.5 Einschätzungen der Patienten

Die persönliche Sicht der Patienten bezüglich ihrer medikamentösen Einstellung wurde ebenfalls im Erhebungsbogen abgefragt. 114 der 122 Patienten mit AGS (93,4%) gaben an, dass sie sich gut eingestellt fühlten. Nur bei vier Patienten (3,3%) wurde eine Unzufriedenheit mit der Einstellungsgüte zum Ausdruck gebracht. Weitere vier Patienten (3,3%) enthielten sich.

Von den Patienten, die eine gute Einstellung anführten, hatten 63 (55,3%) eine Dekompensation erlebt. Dieselbe Erfahrung mussten laut eigener Aussage drei der vier Patienten (75%) machen, die aus ihrer Sicht nicht korrekt eingestellt waren. Die vier Patienten, bei denen eine Antwort fehlte, waren alle Patienten mit Nebennierenkrisen. Das subjektive Einstellungsgefühl korrelierte auf keine statistisch bedeutsame Weise mit Nebennierenkrisen (Exakter Fisher-Test; $p=0,204$). Es gab auch keinen signifikanten Geschlechtsunterschied bezüglich des Einstellungsgefühls (Exakter Fisher-Test; $p=0,629$).

Bei der Nachfrage, warum sich die vier Patienten nicht gut einstellen würden, führten zwei Patienten (50%) an, dass die Glukokortikoiddosis zu niedrig sei. Die restlichen zwei Patienten (50%) empfanden ihre Glukokortikoiddosis als zu hoch.

Die Einschätzungen der Patienten mit AGS in Bezug auf Krankheitsbewältigung, Gesundheit und Belastbarkeit konnten auf einer fünfstufigen Skala eingetragen werden. Einige Patienten wählten Zwischenstufen, die in der Statistik ebenfalls einbezogen wurden. Eine Person beantwortete diese Fragen nicht (0,8%), so dass nur 121 Patienten (99,2%) bei der Auswertung berücksichtigt werden konnten (siehe **Tabelle 12**).

Einschätzung	Bewältigung		Gesundheit		Belastbarkeit	
	n	%	n	%	n	%
sehr gut	58	47,9	39	32,2	28	23,1
sehr gut bis gut	1	0,8	3	2,5	2	1,7
gut	37	30,6	44	36,4	46	38,0
gut bis mittelmäßig	1	0,8	1	0,8	1	0,8
mittelmäßig	15	12,4	23	19,0	28	23,1
mittelmäßig bis schlecht	1	0,8	1	0,8	1	0,8
schlecht	6	5,0	7	5,8	9	7,4
sehr schlecht	2	1,7	3	2,5	6	5,0

Tabelle 12: Einschätzungen der Patienten mit AGS in Bezug auf Krankheitsbewältigung, Gesundheit und Belastbarkeit

Die patienteneigene Einschätzung von Krankheitsbewältigung, Gesundheit und Belastbarkeit konnte weder in einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit Nebennierenkrisen, noch mit dem Geschlecht gestellt werden (siehe **Tabelle 13 und 14**).

120 Patienten (98,4%) stellten sich der Frage, ob sie sich durch das Adrenogenitale Syndrom in ihrer Freizeitgestaltung eingeschränkt fühlen würden. Die Antworten von zwei Patienten (1,6%) fehlten. Die meisten Patienten (n=93; 76,2%) gaben an, dass dies nicht der Fall sei. Nur 19 Patienten (15,6%) bejahten dies. Acht Patienten (6,6%) waren sich nicht sicher, ob das AGS sie in den Freizeitaktivitäten beschränken würde, oder nicht. Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu Nebennierenkrisen ($p=0,525$) und Geschlecht ($p=0,746$) (siehe **Tabelle 13 und 14**).

Um den Einfluss der Erkrankung auf den Beruf zu erfassen, wurde im Erhebungsbogen auch nach einer Änderung der beruflichen Tätigkeit gefragt. Vier Personen (3,4%) ignorierten diese Fragestellung. Ein „Nein“ wurde von 101 der 118 Patienten mit AGS (85,6%) angekreuzt. Unsicher waren zwei Patienten (1,7%), so dass sie „weiß nicht“ auswählten. 15 Patienten (12,7%) allerdings berichteten von einer Änderung ihrer beruflichen Tätigkeit.

Bei der Nachfrage, inwiefern sich die Änderung gestaltet hatte, gaben sechs der 15 Personen (40%) an ihren Beruf deswegen nicht mehr auszuüben. Einen Berufswechsel vollzog nach eigener Aussage nur ein Patient (6,7%). Eine reduzierte Stundenzahl (n=3; 20%), als auch die Nichtausübung von Schichtdienst (n=2; 13,3%) waren weitere berufliche Konsequenzen der Erkrankungen, die berichtet wurden. In zwei Fällen (13,3%) wurde in Folge des AGS kein Außendienst verrichtet. Eine Person (6,7%) führte weniger körperlich schwere Arbeit an.

Änderungen der beruflichen Tätigkeit konnten nicht statistisch signifikant mit Entgleisung ($p=0,516$) oder mit dem Geschlecht ($p=0,126$) in Zusammenhang gebracht werden (siehe **Tabelle 13 und 14**).

	p-Wert (Exakter Fisher-Test)
Krankheitsbewältigung	0,436
Gesundheit	0,728
Belastbarkeit	0,657
Einschränkung der Freizeitgestaltung	0,525
Berufseinschränkungen	0,516

Tabelle 13: Zusammenhang der Patienteneinschätzungen mit Nebennierenkrisen

	p-Wert (Exakter Fisher-Test)
Krankheitsbewältigung	0,800
Gesundheit	0,515
Belastbarkeit	0,167
Einschränkung der Freizeitgestaltung	0,746
Berufseinschränkungen	0,126

Tabelle 14: Zusammenhang der Patienteneinschätzungen mit dem Geschlecht

3.1.6 Prävention von Nebennierenkrisen

Bei der Frage „In welchen Situationen erhöhen Sie Ihre Kortisondosis?“ konnten mehrere Felder markiert werden. Dosisanpassungen wurden von 109 der 122 Patienten (89,3%) durchgeführt. Von den 109 Patienten berichteten 68 (62,4%), dass sie Nebennierenkrisen durchgemacht hatten. Nur 13 Patienten (10,7%) gaben an, nie eine Erhöhung der GC-Dosis vorgenommen zu haben. Der Anteil an Patienten mit Nebennierenkrisen lag hier bei 15,4% (2 Patienten) (siehe **Abbildung 5**). Statistisch bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Entgleisungen und der Bereitschaft zu einer situationsangepassten Dosiserhöhung ($p=0,001$) (siehe **Tabelle 15 und Abbildung 5**).

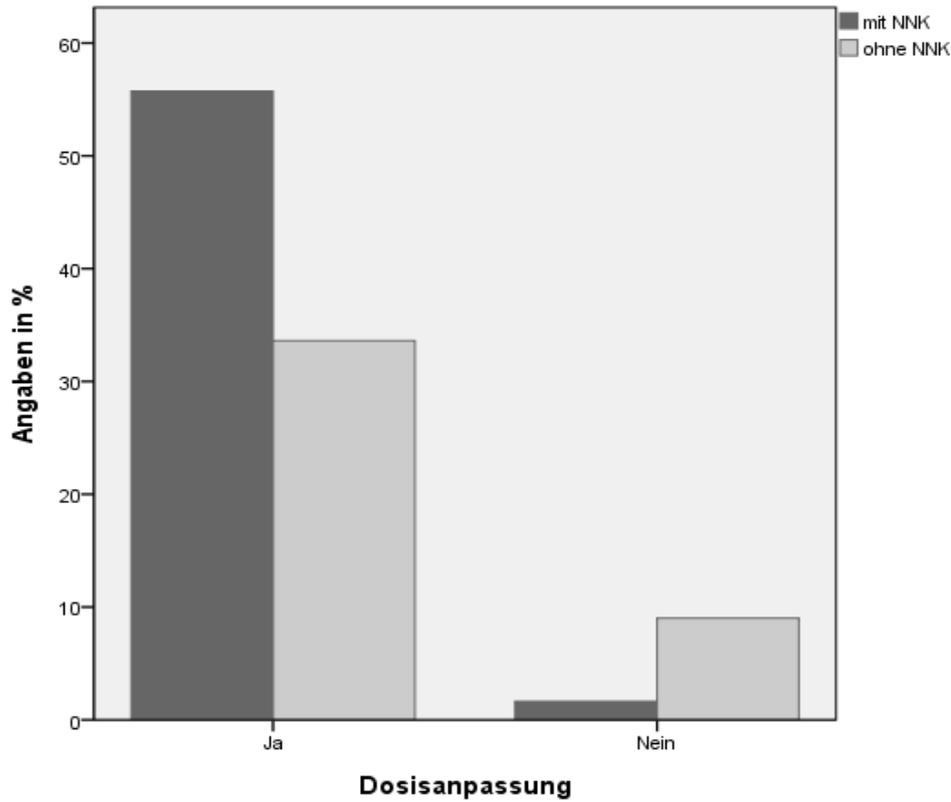


Abbildung 5: Dosisanpassung im Zusammenhang mit dem Auftreten von NNK

	p-Wert	Odds ratio	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
GC-Dosisanpassung*	0,001	0,11	0,023	0,519

* mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet

Tabelle 15: GC-Dosisanpassungen im Zusammenhang mit Nebennierenkrisen

93 der 109 Patienten (85,3%) gaben an, beim Auftreten von Fieber mehr Glukokortikoidtabletten als im Alltag einzunehmen. Bei Operationen kreuzten 73 (67%) Patienten an, dass sie in dieser Situation eine Dosiserhöhung vornehmen würden. Fieber und Operation stellten damit mit Abstand die häufigsten Gründe für Dosisanpassungen dar (siehe **Abbildung 6**). Von den 93 Patienten, die von einer Dosiserhöhung bei Fieber berichtet hatten, erlebten laut eigener Angabe 60 Patienten (64,5%) eine Krisensituation. Statistisch konnte keine Signifikanz zu Nebennierenkrisen ermittelt werden ($p=0,268$) (siehe **Tabelle 16**). Notfallmäßige parenterale Kortisongaben wurden von 47 der 73 Personen (64,4%), die Dosiserhöhungen im Rahmen von Operationen vorgenommen hatten, aufgeführt. Es

bestand ebenfalls statistisch kein bedeutsamer Zusammenhang zu Krisen ($p=0,540$) (siehe **Tabelle 16**).

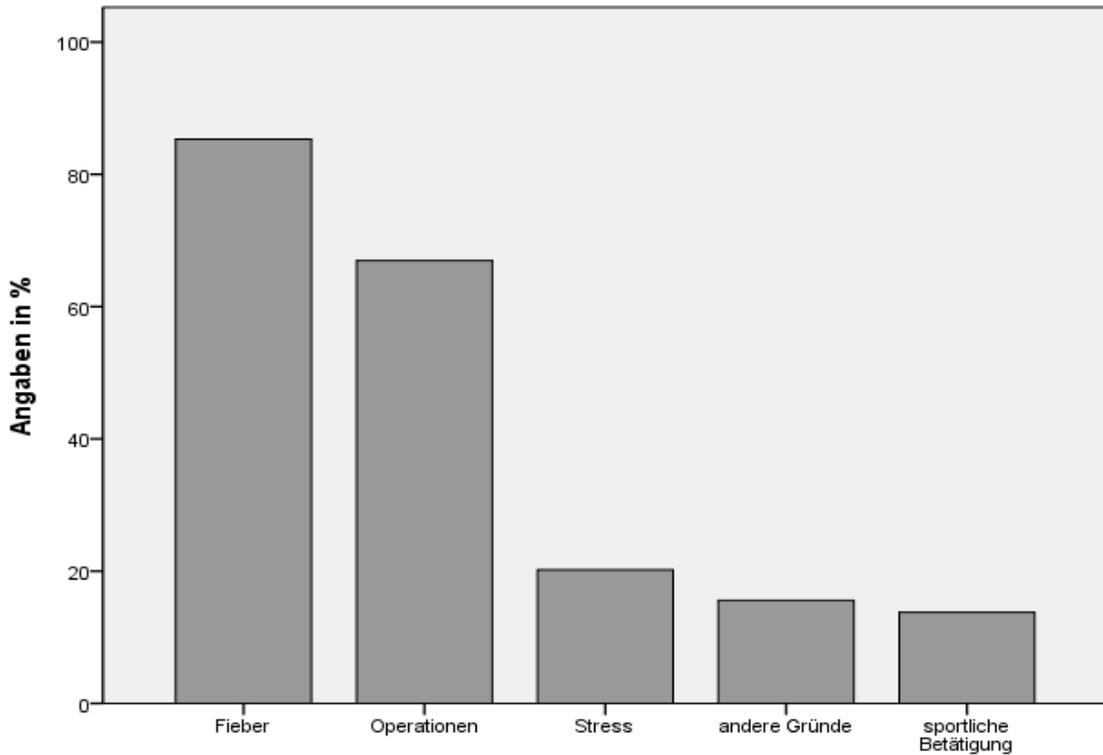


Abbildung 6: Gründe für eine Dosiserhöhung

Privater, als auch beruflicher Stress wurde von 22 Patienten (20,2%) als Anlass für eine Dosiserhöhung angesehen. Davon hatten 12 Personen (54,6%) in weiteren Fragen des Erhebungsbogens Entgleisungen erwähnt. Mit dem Chi-Quadrat-Test konnte kein signifikanter Bezug zu Nebennierenkrisen festgestellt werden ($p=0,396$) (siehe **Tabelle 16**). Für 15 der 109 Patienten (13,8%) galt eine sportliche Betätigung als Grund, die Anzahl der eingenommenen Glukokortikoidtabletten kurzfristig zu steigern. Acht der 15 Patienten mit AGS (53,3%) äußerten sich über durchlebte Krisen. Aus statistischer Sicht bestand kein signifikanter Bezug zu Entgleisungen ($p=0,436$) (siehe **Tabelle 16**). 17 Personen (15,6%) listeten andere Situationen auf, in denen sie Dosisanpassungen vornehmen würden. In einem offenen Feld konnten die Gründe näher erläutert werden. Als Erklärungen wurden von vier Personen (23,5%) Hitze, von jeweils drei Personen (17,7%) Unwohlsein oder Durchfall/Erbrechen, und von jeweils zwei Personen (11,8%) Müdigkeit, ein vom Alltag abweichender Tagesrhythmus, Unfälle und medizinische Interventionen genannt. Jeweils ein Patient (5,9%) gab an aufgrund einer Reise bzw. aufgrund der Vorgabe durch den Arzt die Dosis kurzfristig adaptiert zu haben.

Von diesen 17 Personen hatten 15 (88,2%) auch Nebennierenkrisen durchgemacht. Damit konnte ein statistisch signifikanter Nachweis erbracht werden, dass ein Zusammenhang zu Nebennierenkrisen bestand ($p=0,017$) (siehe **Tabelle 16**).

	p-Wert	Odds ratio	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Fieber*	0,268	1,818	0,625	5,291
Operationen*	0,540	1,291	0,57	2,925
Stress*	0,396	0,664	0,258	1,712
Sportliche Betätigung*	0,436	0,648	0,216	1,942
Andere Gründe*	0,017	5,519	1,192	25,545

* mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet

Tabelle 16: Situationen, in denen eine Dosiserhöhung angegeben wurde

Einen Notfallausweis besaßen laut eigener Aussage 110 der 122 an der Studie teilnehmenden Patienten mit AGS (90,2%). Davon hatten 65 Patienten (59,1%) eine Krisensituation erlebt. Statistisch gesehen lag keine Signifikanz für einen Zusammenhang zu Nebennierenkrisen vor ($p=0,246$) (siehe **Tabelle 17**). Eine deutlich geringere Anzahl von Patienten mit AGS ($n=27$, 22,1%) besaß - zusätzlich zum Notfallausweis- eine Notfallausrüstung. 92 Patienten (75,4%) verneinten den Besitz eines solchen Equipments und drei Personen (2,5%) enthielten sich einer Angabe. Patienten, die anführten keine Ausrüstung für den Notfall zu besitzen, hatten einen Anteil von Patienten mit Nebennierenkrisen von 54,4% (50 Personen). Bei Patienten mit Notfallausrüstung hatten 19 Personen (70,4%) Entgleisungen. Von den drei Patienten, die keine Aussage zu dieser Frage machten, hatte einer (33,3%) Krisensituationen erlebt. Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Bezug zu Nebennierenkrisen nachgewiesen werden ($p=0,215$) (siehe **Tabelle 17**).

	Test	p-Wert
Notfallausweis	Chi-Quadrat-Test	0,246
Notfallausrüstung	Exakter Fisher-Test	0,215

Tabelle 17: Zusammenhang von Notfallausweis und -ausrüstung mit Nebennierenkrisen

3.2 Auswertung der Patientenakten

3.2.1 Patientencharakteristika

Die Kohorte von 67 Patienten, die in der Datenbank aufgenommen wurde, bestand aus 11 Frauen (16,4%) und 10 Männer (14,9%) mit einem einfach virilisierenden AGS sowie 24 Frauen (35,8%) und 22 Männer (32,8%) mit einem Salzverlust-AGS.

Die Kategorisierung nach dem Genotyp konnte nur bei 52 (77,6%) Patienten vorgenommen werden. 15 Patienten (22,4%) blieben ohne Kategorisierung, da bei 14 Patienten keine molekulargenetischen Daten vorlagen und in einem Fall die Klassifizierung des Genotyps nicht bekannt war. Von den 67 Patienten wiesen 14 Patienten (20,9%) die Kategorie Null auf, 15 (22,4%) die Kategorie A. Die Gruppe B war mit 21 Patienten (31,3%) am stärksten präsentiert, während zur Gruppe C nur zwei Patienten (3%) zugeordnet werden konnten. Mit Ausnahme einer Patientin waren alle Frauen und Männer Kaukasier.

Der Medianwert des Alters beim letzten erfassten Untersuchungstermin betrug 31,1 Jahre (n=67; Q1-Q3 24,6-37,6 Jahre; Min-Max 19,6-66,3 Jahre). Bei Größe und Gewicht wies der Zentralwert eine Höhe von 165 cm (n=67; Q1-Q3 159-170 cm; Min-Max 142-181 cm) und 67 kg (n=67; Q1-Q3 59-75 kg; Min-Max 47-103 kg) auf. Der BMI des letzten Untersuchungstermins erreichte einen Medianwert von 24,5 kg/m² (n=67; Q1-Q3 22,1-28,8 kg/m²; Min-Max 17,7-35,7 kg/m²). Der Median des Diagnosealters betrug 0,08 Jahre (n=61; Q1-Q3= 0,02-4,26 Jahre; Min-Max= 0-11,78 Jahre). Die medizinische Betreuung lag folglich median bei 28,2 Jahre (n=61; Q1-Q3= 23-36,4 Jahre; Min-Max= 18,2-61,2 Jahre).

Beim letzten erfassten Untersuchungstermin war als aktuelles Glukokortikoid-Präparat bei 29 Patienten (44,6%) Hydrokortison und bei 27 Patienten (41,5%) Prednison angegeben. Dexamethason nahmen fünf Patienten mit AGS (7,7%) ein. Bei vier Patienten (6,2%) kamen Kombinationspräparate zum Einsatz: Sowohl Dexamethason kombiniert mit Hydrokortison, als auch Dexamethason zusammen mit Prednison wurden bei jeweils zwei Personen (3,1%) registriert.

Bei 13 der 65 Patienten (20%) war kein und bei 15 Patienten (23,1%) nur ein Glukokortikoidpräparatwechsel dokumentiert. Die meisten Patienten wiesen hingegen mehrere Wechsel auf. Zwei Therapieänderungen wurden bei neun Patienten (13,9%) festgehalten. Drei Wechsel wurden bei sieben Patienten (10,8%), vier bei fünf (7,7%) und fünf bei ebenfalls fünf Patienten (7,7%) vorgenommen. Mehr als sechs Veränderungen der Therapie fanden bei 11 Patienten (16,9%) statt (siehe **Tabelle 18**).

Anzahl Glukokortikoid-Präparatwechsel	Anzahl Patienten	%
0	13	20,0
1	15	23,1
2	9	13,9
3	7	10,8
4	5	7,7
5	5	7,7
≥6	11	16,9

Tabelle 18: Anzahl der Glukokortikoid-Präparatwechsel

Der Altersmedianwert des ersten GC-Präparatwechsels betrug 14,5 Jahre. Der Zentralwert des zweiten und dritten Wechsels fand im Alter von 16 und 17 Jahren statt (siehe **Tabelle 19**).

	N	Median*	Q1	Q3	Min	Max
1. Wechsel	52	14,5	4,5	18	0	65
2. Wechsel	37	16	11	24	1	65
3. Wechsel	28	17	10,5	26	3	66

* Alter in Jahren

Tabelle 19: Glukokortikoid-Präparatwechsel nach Lebensalter

3.2.2 Häufigkeit von Nebennierenkrisen

Von den 67 Patienten mit AGS, die an der retrospektiven Studie mit Auswertung der Patientenakten beteiligt waren, hatten 39 Patienten (58,2%) im Laufe ihres Lebens mindestens eine Nebennierenkrise durchgemacht. 22 Patienten (32,8%) hatten mehr als eine Nebennierenkrise erlebt (siehe **Tabelle 20** und **Abbildung 7**).

Anzahl der Nebennierenkrisen	n	%
0	28	41,8
1	17	25,4
2	10	14,9
3	4	6,0
≥4	8	11,9

Tabelle 20: Häufigkeit von Nebennierenkrisen bei Patienten mit AGS

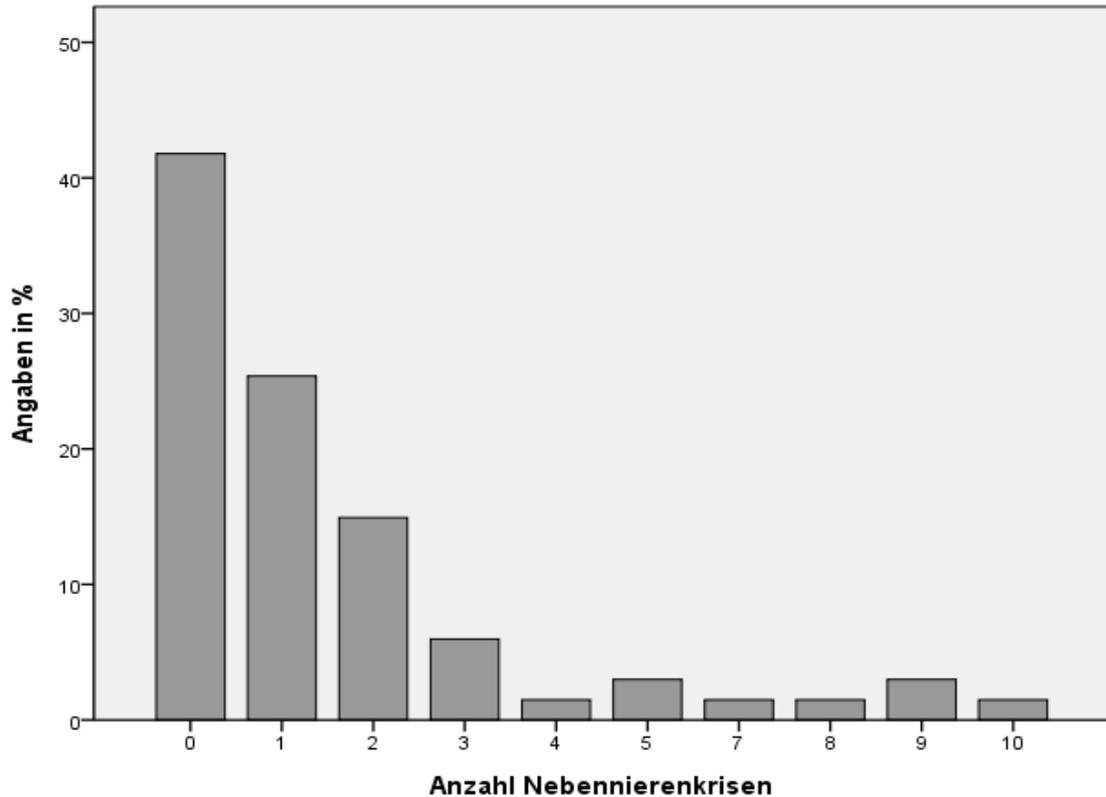


Abbildung 7: Häufigkeit von Nebennierenkrisen

Insgesamt konnten 106 Nebennierenkrisen in 2181 Patientenjahren registriert werden. Dies entspricht einer Häufigkeitsrate von 4,9 Krisen pro 100 Patientenjahren. Acht Patienten (11,9%) hatten mehr als vier Nebennierenkrisen: 57 der 106 Krisen (53,8%) wurden bei diesen Personen registriert.

Alter in Jahren	Anzahl Nebennierenkrisen	%
0	33	31,1
1-5	29	27,4
6-10	15	14,2
11-20	13	12,3
ab 21	16	15,1

Tabelle 21: Alter beim Zeitpunkt der Nebennierenkrise

Nebennierenkrisen traten zu 31,1% (33 Krisen) im Säuglingsalter und zu 27,4% (29 Krisen) in den ersten fünf Lebensjahren auf. Zwischen dem fünften und dem zwanzigsten Lebensjahr ereigneten sich 26,4% der Nebennierenkrisen (28 Krisen). Ab dem 21. Lebensjahr kamen 15,1% (16 Krisen) der Nebennierenkrisen vor (siehe

Tabelle 21). Der Medianwert des Alters beim Auftreten von Nebennierenkrisen lag bei 4,5 Jahren (n=106; Q1-Q3 0,5-13,5 Jahre; Min-Max 0-66,1 Jahre).

Betrachtet man die Häufigkeit der Nebennierenkrisen bei Patienten mit AGS ohne die Erstdiagnose zu berücksichtigen, dann durchlebten 31 von 67 Patienten mit AGS (46,3%) eine Entgleisung. Das heißt acht Patienten (11,9%) hatten nach der Nebennierenkrise im Rahmen der Erstdiagnose keine weiteren Entgleisungen mehr. Unter dieser Voraussetzung konnten 83 Nebennierenkrisen in 2181 Patientenjahren registriert werden. Dies entspricht einer Häufigkeitsrate von 3,8 Krisen pro 100 Patientenjahren.

Wenn man nur die Nebennierenkrisen berücksichtigt, die im Erwachsenenalter aufgetreten waren, hatten 12 Personen von 67 Patienten mit AGS (17,9%) Nebennierenkrisen. 21 Nebennierenkrisen in 2181 Patientenjahren wurden festgehalten und so eine Häufigkeitsrate von einer Krise pro 100 Patientenjahren errechnet.

3.2.3 Ursachen von Nebennierenkrisen

In **Abbildung 8** sind die retrospektiv erfassten Auslöser der in der Studie registrierten Entgleisungen zusammengefasst. Da manchen Nebennierenkrisen mehrere Ursachen zugeordnet werden konnten, waren einige Nebennierenkrisen mehrfach vertreten.

Der mit Abstand häufigste Auslöser war die gastrointestinale Infektion mit 38 von 106 Krisen (35,8%). In 14 Fällen (36,8%) wurde ein mikrobiologischer Befund in den Akten erwähnt. Davon konnte in sechs Fällen (42,9%) kein Erreger festgestellt werden.

Danach zeigt sich das bisher undiagnostizierte AGS mit 23 Krisen (21,7%). Bei 18 Krisen war der Auslöser unbekannt (17%). Die Atemwegsinfektion löste 17 Krisen (16%) aus, dicht gefolgt von der Infektion mit Fieber mit 10 Krisen (9,4%) und der Harnwegsinfektion mit neun Krisen (8,5%). Auffällig war, dass bei der Urogenitaltrakt-Infektion als Auslöser acht dieser Krisen (88,9%) von sieben Frauen und nur eine Krise (11,1%) von einem Mann durchgemacht wurden.

Otitis und körperliche Anstrengung kamen bei je drei Nebennierenkrisen vor (2,8%). Je eine Nebennierenkrise (0,9%) wurde durch Genitographie, durch psychologischen Stress und chirurgische Eingriffe verursacht.

Lokalisierte andere Infektionen traten bei acht Krisen auf (7,5%), allerdings fiel auf, dass diese mögliche Ursache für Nebennierenkrisen nie alleine aufgetreten war. Das galt auch für die subduralen Hämatome (drei Krisen, 2,8%), die Magersucht (eine Krise, 0,9%) und den Klimawechsel mit Hitze (eine Krise, 0,9%).

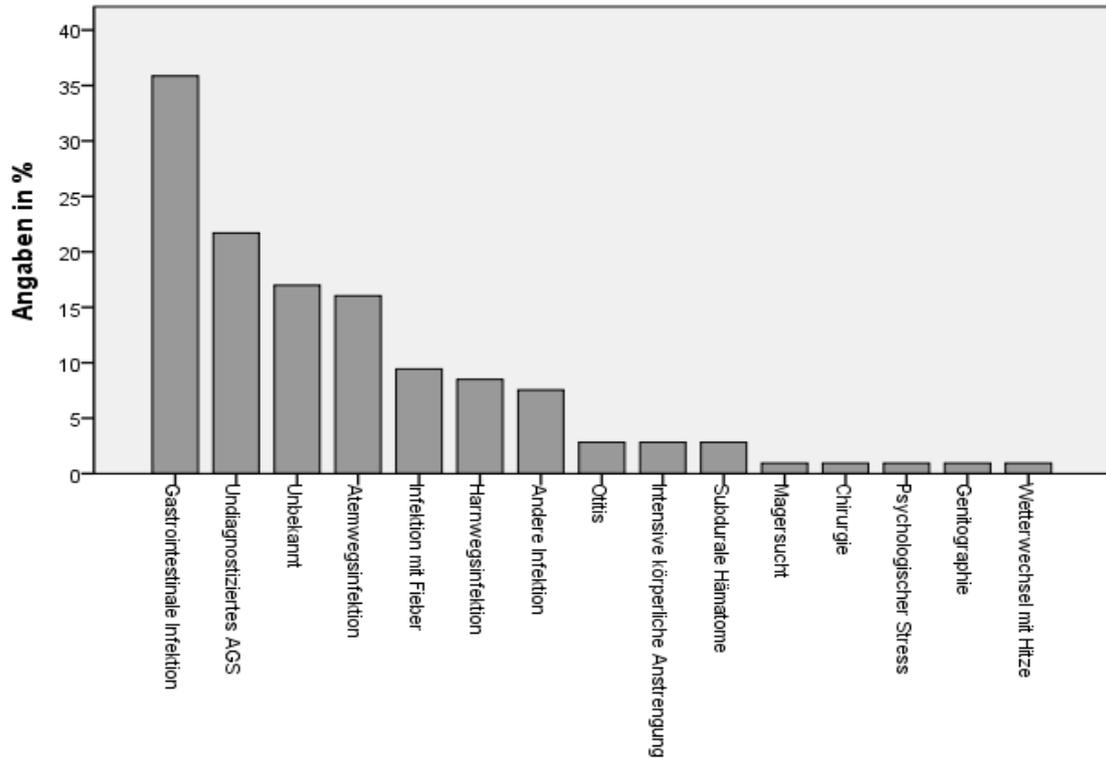


Abbildung 8: Auftreten von Auslösern pro NNK mit Erstdiagnose

Nur wenige Auslöser hatten bei den 67 Patienten mehrmals im Leben eines Patienten Nebennierenkrisen ausgelöst: Gastrointestinale Infektion, Atemwegsinfektion, Harnwegsinfektion, Infektion mit Fieber, unbekannte Ursache und andere Infektion.

Die Häufigkeitsverteilung der 14 retrospektiv erfassten möglichen Ursachen der 83 Nebennierenkrisen, die nicht im Rahmen einer Erstdiagnose stattfanden, ist in **Tabelle 22** und in **Abbildung 9** dargestellt.

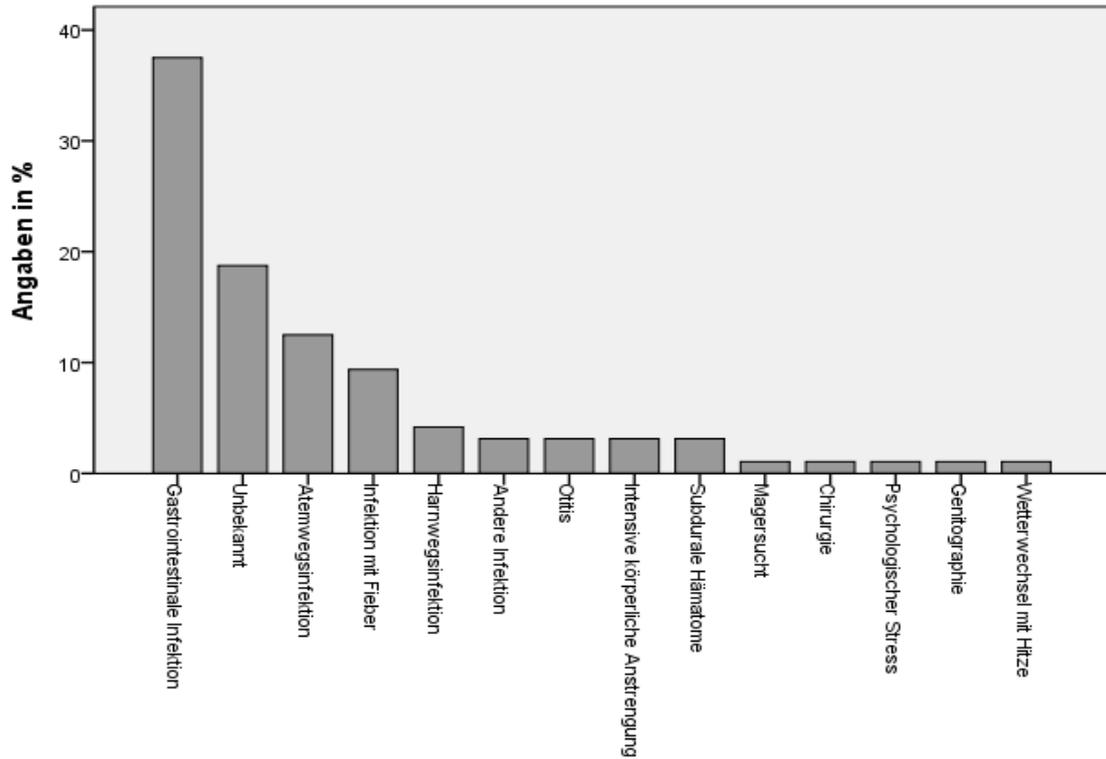


Abbildung 9: Auftreten von Auslösern pro NNK ohne Erstdiagnose

Auslöser	Anzahl Fälle	%
Gastrointestinale Infektion	36	37,5
Unbekannt	18	18,8
Atemwegsinfektion	12	12,5
Infektion mit Fieber	9	9,4
Harnwegsinfektion	4	4,2
Andere Infektion	3	3,1
Otitis	3	3,1
Intensive körperliche Anstrengung	3	3,1
Subdurale Hämatomie	3	3,1
Magersucht	1	1,0
Chirurgie	1	1,0
Psychologischer Stress	1	1,0
Genitographie	1	1,0
Wetterwechsel mit Hitze	1	1,0

Tabelle 22: Auftreten von Auslösern pro Nebennierenkrise ohne Erstdiagnose (n=96 Fälle)

Auslöser	N	Alters- median	Einheit	Q1 (Jahre)	Q3 (Jahre)	Min (Jahre)	Max (Jahre)
Undiagnostiziertes AGS	23	15	Tage	0,03	0,06	0,00	1,46
Andere Infektion	8	18	Tage	0,04	0,50	0,01	25,70
Harnwegsinfektion	9	4	Wochen	0,02	0,64	0,00	1,42
Subdurale Hämatome	3	7	Monate	0,48	0,62	0,36	0,64
Otitis	3	8	Monate	0,59	2,54	0,55	4,45
Atemwegsinfektion	17	2	Jahre	0,36	5,12	0,00	25,70
Genitographie	1	3	Jahre				
Infektion mit Fieber	10	6	Jahre	1,45	22,80	0,01	31,97
Gastrointestinale Infektion	38	7	Jahre	2,96	17,80	0,04	35,49
Unbekannt	18	9	Jahre	5,04	22,80	0,31	50,31
Chirurgie	1	14	Jahre				
körperliche Anstrengung	3	21	Jahre	17,25	43,47	13,70	66,13
Magersucht	1	26	Jahre				
Psychologischer Stress	1	56	Jahre				
Wetterwechsel mit Hitze	1	66	Jahre				

Tabelle 23: Übersicht der Altersmedianwerte der Auslöser von Nebennierenkrisen in Jahren (n=106 Nebennierenkrisen)

Der Medianwert des Alters bei Auftreten einer Nebennierenkrise (n=106) durch den entsprechenden Auslöser lag bei undiagnostiziertem AGS mit 15 Tagen (n=23; Q1-Q3 0,03-0,06 Jahre; Min-Max 0-1,46 Jahre), bei anderer Infektion mit 18 Tagen (n=8; Q1-Q3 0,04-0,5; Min-Max 0,01-25,7 Jahre), bei Harnwegsinfektion mit 4 Wochen (n=9; Q1-Q3 0,02-0,64 Jahre; Min-Max 0-1,42 Jahre), bei subduralem Hämatom mit 7 Monaten (n=3; Q1-Q3 0,48-0,62 Jahre; Min-Max 0,36-0,64 Jahre) und bei Otitis mit 8 Monaten (n=3; Q1-Q3 0,59-2,54 Jahre; Min-Max 0,55-4,45 Jahre) innerhalb des ersten Lebensjahres.

Im Zeitraum zwischen dem ersten und dritten Lebensjahr befand sich der Medianwert der Atemwegsinfektion mit 2 Jahren (n=17; Q1-Q3 0,36-5,12 Jahre; Min-Max 0-25,7 Jahre). Das Alter der Person, die aufgrund der Genitographie eine Nebennierenkrise erlitt, betrug 3 Jahren.

Unter zehn Jahren wurde der Altersmedianwert von Infektion mit Fieber mit 6 Jahren (n=10; Q1-Q3 1,45-22,8 Jahre; Min-Max 0,01-31,97 Jahre), von der gastrointestinalen Infektion mit 7 Jahren (n=38; Q1-Q3 2,96-17,8 Jahre; Min-Max 0,04-35,49 Jahre) und von der unbekanntem Ursache mit 9 Jahren (n=18; Q1-Q3 5,04-22,8 Jahre; Min-Max 0,31-50,31 Jahre) erfasst.

Der Altersmedianwert für die Nebennierenkrise durch intensive körperliche Anstrengung war bei 21 Jahren zu finden (n=3; Q1-Q3 17,25-43,47 Jahre; Min-Max 13,7-66,13 Jahre).

Die anderen Faktoren waren jeweils nur einmal vorgekommen. Die Nebennierenkrise aufgrund einer Operation geschah in einem Alter von 14 Jahren und aufgrund von Magersucht in einem Alter von 26 Jahren. Psychologischer Stress führte im Alter von 56 Jahren und ein Wetterwechsel mit Hitze im Alter von 66 Jahren zu einer Entgleisung. In **Tabelle 23** wurde eine Übersicht der Altersmedianwerte erstellt.

3.2.4 Symptome von Nebennierenkrisen

Die Dauer vom ersten Symptom bis zum Aufsuchen eines Arztes aufgrund einer Nebennierenkrise konnte insgesamt bei 64 Fällen ermittelt werden.

Der Medianwert insgesamt betrug einen Tag (n=64; Q1-Q3 0-3 Tage; Min-Max 0-22 Tage). Die unterschiedliche Entwicklungsdauer der Nebennierenkrise bei verschiedenen Auslösern ist in **Tabelle 24** aufgezeigt. Dabei konnten nur die Auslöser berücksichtigt werden, die mehr als einmal vorkamen.

Auslöser	N	Median	Min	Max	Q1	Q3
Gastrointestinale Infektion	25	0	0	12	0	1
Unbekannt	8	0,5	0	14	0	5,5
Intensive körperliche Anstrengung	2	0,5	0	1	0	1
Infektion mit Fieber	5	1	0	14	0	2
Atemwegsinfektion	16	2	0	14	0	4
Harnwegsinfektion	6	2	0	11	0	2
Andere Infektion	5	3	0	4	1	4
Undiagnostiziertes AGS	12	4	0	22	2,5	12

Tabelle 24: Unterschiedliche Entwicklungsdauer der Nebennierenkrise bei verschiedenen Auslösern (Medianwerte in Tagen)

Die mit Abstand am häufigsten dokumentierte Symptome der 106 manifestierten Nebennierenkrisen waren: Übelkeit oder Erbrechen (in 65 Fällen; 61,3%), Fieber (in 49 Fällen; 46,2%) und Exsikkose (in 37 Fällen; 34,9%) (siehe **Abbildung 10**).

Danach folgten Hyponatriämie (in 33 Fällen; 31,1%), Diarrhö (in 31 Fällen; 29,2%), Müdigkeit (in 30 Fällen; 28,3%) und Hyperkaliämie (in 27 Fällen; 25,5%). Abdominelle Beschwerden wie Gasansammlungen oder Druckschmerz und Gewichtsverlust bzw. Appetitverlust wurden beide bei 28 Nebennierenkrisen (26,4%) registriert. Bei 27 Entgleisungen (25,5%) trat eine Somnolenz auf.

In weniger als 20% der 106 Krisen wurde bei der klinischen Untersuchung eine allgemeine Blässe (in 18 Fällen; 17%), eine Adynamie oder Muskelhypotonie (in 14 Fällen; 13,2%) und/oder eine Tachypnoe (in 12 Fällen; 11,3%) registriert. Bei der laborchemischen Untersuchung wurden bei 20 Entgleisungen (18,9%) eine metabolische Azidose und bei 11 Nebennierenkrisen (10,4%) eine Kreatininerhöhung festgestellt.

Harnstoffserhöhung (in acht Fällen; 7,5%), Hypotonie (in sieben Fällen; 6,6%), kalte Extremitäten bzw. Kaltschweißigkeit und EKG-Veränderungen (in je sechs Fällen; 5,7%) wurden nur selten als Symptom einer Nebennierenkrise in den Akten erfasst. Noch seltener wurden nur die Hypoglykämie (in fünf Fällen; 4,7%), EEG-Veränderungen (in drei Fällen; 2,8%) und Virilisierungserscheinungen (in zwei Fällen; 1,9%) als vorhanden dokumentiert.

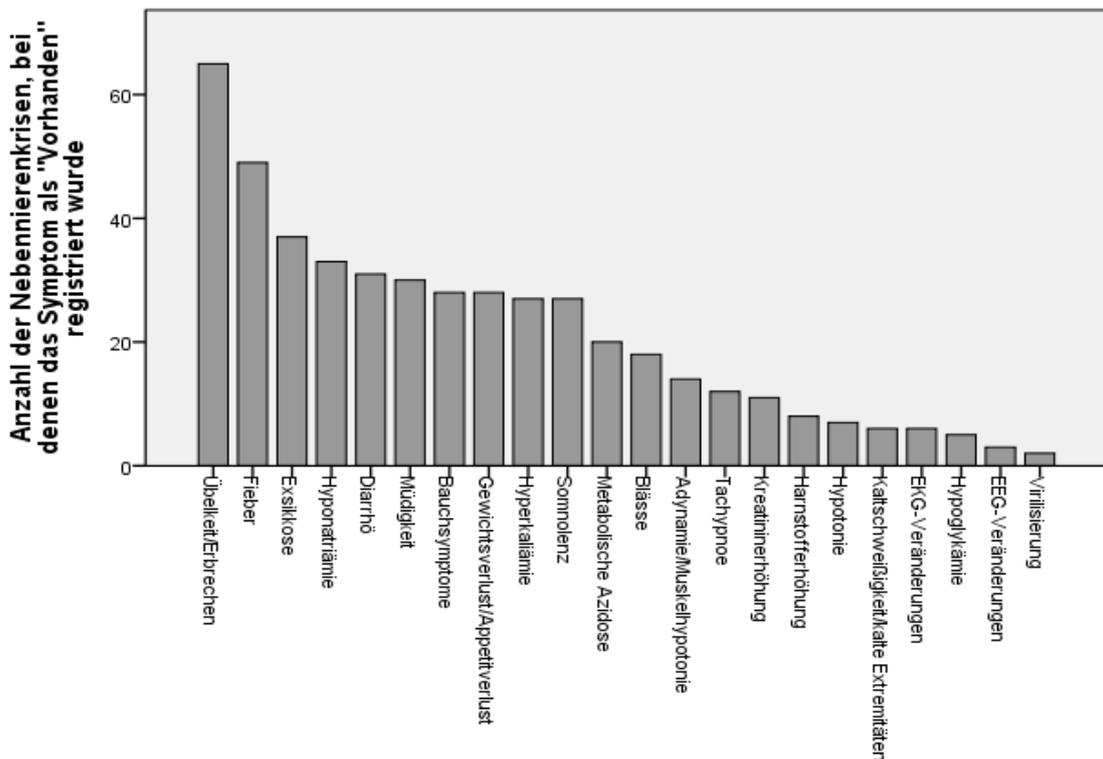


Abbildung 10: Als „Vorhanden“ registrierte Symptome

3.2.5 Risikofaktoren für die Entwicklung von Nebennierenkrisen

Die Daten zu Genotyp, Phänotyp, Geschlecht, Diagnosezeitpunkt und Schulbildung lagen von 67 Patienten vor. Bei den beiden Patienten, die nicht an der Medizinischen Klinik IV behandelt worden waren, wurden die entsprechenden Parameter durch den Fragebogen abgedeckt. Bei allen anderen untersuchten Risikofaktoren wurden nur die

65 Patienten berücksichtigt, bei denen eine Einsicht aller vorhandenen Akten stattgefunden hatte und damit eine longitudinale Erfassung gewährleistet war.

3.2.5.1 Allgemeine Patienteneigenschaften

Von den 39 Patienten mit Nebennierenkrisen hatten 33 Patienten (84,6%) ein Salzverlust-AGS und sechs Patienten (15,4%) ein einfach virilisierendes AGS. Auf der anderen Seite befanden sich unter den 28 Patienten, die keine Entgleisungen erlebt hatten, 15 Patienten (53,6%) mit einfach virilisierendem AGS und 13 Patienten (46,4%) mit Salzverlust-AGS. Es konnte folglich eine Signifikanz zwischen dem Auftreten von Nebennierenkrisen und der klinischen AGS-Subform nachgewiesen werden ($p=0,001$) (siehe **Tabelle 25**).

Ohne Berücksichtigung der Nebennierenkrisen, die im Rahmen einer Erstdiagnose stattfanden, hatten 31 von 67 Patienten (46,3%) Entgleisungen erlebt. Darunter befanden sich 26 Patienten mit Salzverlust-AGS (83,9%) und fünf Patienten mit einfach virilisierendem AGS (16,1%). Die Gruppe mit 36 Patienten ohne Nebennierenkrisen wurde durch 20 Patienten mit Salzverlust-AGS (55,6%) und 16 Patienten mit einfach virilisierendem AGS (44,4%) gebildet. Auch aus diesem Blickwinkel konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Entgleisungen und der klinischen AGS-Subformen aufgezeigt werden ($p=0,013$).

Die Kategorisierung des AGS nach dem Genotyp zeigte ebenfalls einen Zusammenhang mit Entgleisungen ($p=0,028$). Allerdings konnten sieben Patienten (17,9%) mit Nebennierenkrisen von den 39 Patienten nicht eingeordnet werden. 22 Patienten (56,4%) gehörten zur Gruppe Null und A, neun Patienten (23,1%) zur Gruppe B und ein Patient (2,6%) zur Gruppe C. Im Vergleich dazu konnten von den 28 Patienten ohne adrenale Krisen sieben Patienten (25%) der Gruppe Null und A, 12 Patienten (42,9%) der Gruppe B und ein Patient (3,6%) der Gruppe C zugeordnet werden. Acht dieser Patienten (28,6%) konnten genetisch nicht zugeordnet werden (siehe **Tabelle 25**).

Es konnte kein statistisch relevanter Bezug zwischen der Nebennierenkrisenhäufigkeit und dem Geschlecht festgestellt werden ($p=0,7559$). Unter den 39 Patienten mit Nebennierenkrisen befanden sich 18 Männer (46,2%) und 21 Frauen (53,9%). Demgegenüber hatten sowohl 14 (50%) Frauen, als auch 14 Männer (50%) keine Krisen (siehe **Tabelle 25**).

Der Diagnosezeitpunkt war bei 61 Patienten mit AGS (91%) dokumentiert. Davon wiesen 37 Patienten Entgleisungen auf. Der Medianwert dieser Gruppe für den

Diagnosezeitpunkt war 0,05 Jahre (n=37; Q1-Q3 0,02-1,46 Jahre; Min-Max 0-8,5 Jahre). Im Vergleich dazu betrug der Medianwert der Patienten ohne Nebennierenkrisen 3,13 Jahren (n=24; Q1-Q3 0,04-5,09Jahre; Min-Max 0-11,79 Jahre). Der Diagnosezeitpunkt unterschied sich signifikant zwischen den Patienten mit Nebennierenkrisen und ohne Nebennierenkrisen (p=0,0308) (siehe **Tabelle 25**).

Die Schulbildung konnte bei 49 Patienten retrospektiv herausgefunden werden. Von den 49 Patienten wiesen 17 Patienten (34,7%) ein bestandenes Abitur auf. 14 Patienten (28,6%) hatten einen Realschulabschluss, 17 (34,7%) einen Hauptschulabschluss und ein Patient (2%) einen Sonderschulabschluss abgelegt. Davon hatten 12 von 17 Patienten mit Abitur (70,6%), jeweils neun Patienten mit Realschulabschluss (64,3%) und mit Hauptschulabschluss (52,9%) und der Patient mit Sonderschulabschluss (100%) eine Krise aufgrund des Adrenogenitalen Syndroms durchgemacht. Es bestand keine statistische Signifikanz zwischen der Schulbildung und dem Auftreten von Nebennierenkrisen (p=0,7549) (siehe **Tabelle 25**).

	Test		p-Wert	
Genotyp-Kategorisierung	Exakter Fisher Test		0,028	
Diagnosezeitpunkt	Mann-Whitney U Test		0,031	
Schulbildung	Exakter Fisher Test		0,755	
	p-Wert	Odds ratio	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Klinische AGS-Subformen*	0,001	6,346	2,022	19,918
Geschlecht*	0,756	1,167	0,441	3,084

* mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet

*** Berechnung der Odds ratio nicht möglich, da nur zulässig für Vierfelder-Kreuztabellen

Tabelle 25: Allgemeine Patienteneigenschaften als Risikofaktoren für Nebennierenkrisen***

3.2.5.2 Medikamentöse Therapie

Bei 52 Patienten lag ein Genotyp vor. Von diesen wurden insgesamt 39 Patienten mit Mineralokortikoiden behandelt. 28 Patienten der Mutationsgruppe Null und A bekamen eine MC-Substitution, davon hatten 22 Patienten (78,6%) Nebennierenkrisen. 11 Patienten der Mutationsgruppe B und C erhielten ebenfalls Mineralokortikoide, davon erlebten fünf Patienten (45,5%) Entgleisungen (siehe **Tabelle 26**). Der Patient der Mutationsgruppe Null und A, der ohne Mineralokortikoide behandelt wurde, hatte keine Krisensituation durchlebt. 12 Patienten der Mutationsgruppe B und C hatten keine Mineralokortikoid-Behandlung, davon erlitten fünf Patienten (41,7%) Nebennierenkrisen (siehe **Tabelle 27**).

Das Auftreten von Entgleisungen konnte sowohl bei Patienten der Mutationsgruppe Null und A ($p=0,241$; Exakter Fisher Test), als auch bei Patienten der Mutationsgruppe B und C ($p=1$; Exakter Fisher Test) statistisch in keinen signifikanten Zusammenhang zu der MC-Behandlung gestellt werden.

Genotyp	NNK nein	%	NNK ja	%
Null und A n= 28	6	21,4	22	78,6
B und C n=11	6	54,6	5	45,5

Tabelle 26: Patienten mit Mineralokortikoid-Behandlung (n=39) stratifiziert nach Mutationsgruppe

Genotyp	NNK nein	%	NNK ja	%
Null und A n=1	1	100	0	0
B und C n=12	7	58,3	5	41,7

Tabelle 27: Patienten ohne Mineralokortikoid-Behandlung (n=13) stratifiziert nach Mutationsgruppe

Von den 22 Patienten mit Nebennierenkrisen der Mutationsgruppe Null und A, die eine Mineralokortikoid-Behandlung erhielten, hatten 16 Personen (72,7%) Entgleisungen als Erstdiagnose innerhalb der ersten 4 Lebenswochen.

3.2.5.3 Virilisierung, Menarchealter und Harnwegsinfektionen bei Frauen

	p-Wert	Odds ratio	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Tiefe Stimme *	1	0,781	0,169	3,622
Vermehrte Behaarung **	1	1	0,255	3,922
Akne*	0,793	***		
Jungenhaftes Benehmen *	0,676	1,875	0,309	11,372
Virile Muskelausschüttung *	0,673	1,35	0,335	5,439
Androgene Fettverteilung*	0,627	3,059	0,304	30,731

* mit dem exakten Fisher-Test berechnet

** mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet

*** Berechnung der Odds ratio nicht möglich, da nur zulässig für Vierfelder-Kreuztabellen

Tabelle 28: Virilisierung als Risikofaktor für Nebennierenkrisen

Da bei Patientinnen die Virilisierung als klinisches Zeichen eines Androgenüberschusses auf eine unzureichende Glukokortikoidbehandlung hinweist, wurde getestet, ob ein Zusammenhang zu Nebennierenkrisen besteht. Es konnte aber keine statistische Signifikanz festgestellt werden (siehe **Tabelle 28**).

Auch das Menarchealter bei den Frauen (n=28) stand in keinem signifikantem Zusammenhang mit Nebennierenkrisen ($p=1$). Der Altersmedianwert der Menarche betrug mit Nebennierenkrisen 13,9 Jahre (n=19; Q1-Q3 13,1-14,6 Jahre; Min-Max 11,3-17,1 Jahre) und ohne Entgleisungen 14,3 Jahre (n=9; Q1-Q3 13,3-15,4 Jahre; Min-Max 10,2-17 Jahre) (siehe **Tabelle 30**).

Von den 35 Frauen, die in der Datenbank erfasst waren, hatten 11 Patientinnen (31,4%) eine Neigung für Harnwegsinfektionen. Von diesen 11 weiblichen Personen hatten neun in ihrem Leben eine oder mehrere Nebennierenkrisen. Diese neun Patientinnen hatten alle eine Genitalkorrekturoperation. In acht Fälle (88,9%) wurde die operative Korrektur des Genitals erst nach dem Auftreten der ersten Nebennierenkrisen durchgeführt, in einem Fall (11,1%) trat die erste Nebennierenkrise erst nach der Operation auf. Eine der 11 Patientinnen hatte keine Genitalkorrekturoperation. Von den anderen zehn Frauen hatten nach der letzten durchgeführten Operation vier Patientinnen (40%) keine Probleme mehr mit dem Urogenitaltrakt, während sechs (60%) weitere Harnwegsinfektionen zu verzeichnen hatten.

Das Prader-Stadium war von neun der 11 Patientinnen mit HWI-Neigung bestimmt worden. Hier zeigte sich das von den neun Personen sechs Stadium IV (66,7%), zwei zwischen Stadium III und IV (22,2%) und eine Person Stadium II (11,1%) aufwiesen. Es wurde ein Vergleich zu den 17 Patientinnen, bei denen ebenfalls das Prader-Stadium bestimmt wurde, bezüglich der Neigung zu Harnwegsinfektionen durchgeführt. Beim Stadium IV war das Risiko für Harnwegsinfektionen mit 54,6% leicht erhöht. Wenn das Genital zwischen Stadium III und IV angesiedelt war, lag die Gefahr bei 50% (siehe **Tabelle 29**).

Prader-Stadium	HWI-Neigung		HWI-Neigung	
	Nein	%	Ja	%
2	4	80	1	20
2,5	1	100	0	0
3	5	100	0	0
3,5	2	50	2	50
4	5	45,5	6	54,6

Tabelle 29: Anzahl der Patienten mit HWI-Neigung in Bezug zum Prader-Stadium

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Neigung zu Harnwegsinfektionen und dem Auftreten von Nebennierenkrisen gefunden werden ($p=0,137$) (siehe **Tabelle 30**). Auch beim Prader-Stadium konnte keine Signifikanz mit Nebennierenkrisen festgestellt werden ($p=0,069$) (siehe **Tabelle 30**).

	p-Wert	Odds ratio	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Menarche *	1	***		
Prader-Stadium*	0,069	***		
HWI-Neigung *	0,137	4,5	0,799	25,346

* mit dem exakten Fisher-Test berechnet

*** Berechnung der Odds ratio nicht möglich, da nur zulässig für Vierfelder-Kreuztabellen

Tabelle 30: Menarche, Prader-Stadium und HWI-Neigung als Risikofaktoren für Nebennierenkrisen

3.2.5.4 Erkrankungen

Das Adrenogenitale Syndrom stellt eine psychische Belastung für den Patienten dar, die in manchen Fällen eine Psychotherapie zur Krankheitsbewältigung notwendig werden lässt. Zusätzlich können das Gefühl des Unwohlseins im eigenen Körper und - gerade bei Frauen- Geschlechtsidentifikationsprobleme auftreten.

	p-Wert	Odds ratio	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Psychische Auswirkungen AGS*	1	1,01	0,207	4,927
Depressionen/ Antidepressiva/ Suizid*	0,13	5,226	0,591	46,181
Angststörungen*	0,689	2,031	0,364	11,338
Verhaltensauffälligkeiten*	0,692	1,576	0,267	9,283

* mit dem exakten Fisher-Test berechnet

Tabelle 31: Psychische Probleme und Erkrankungen als Risikofaktoren für Nebennierenkrisen

Von den 65 Patienten wurden sieben Patienten (10,8%) registriert, die in dieser Richtung psychische Probleme aufwiesen. Vier (57,1%) davon hatten Entgleisungen durchgemacht. Es konnte statistisch keine Signifikanz zu Nebennierenkrisen festgestellt werden ($p=1$) (siehe **Tabelle 31**).

Angststörungen, wie zum Beispiel phobische Angst vor Blutabnahmen, starke Versagensängste oder Klaustrophobien konnten ebenfalls bei sieben Patienten (10,8%) ausgemacht werden. Davon hatten fünf Personen (71,4%) adrenale Krisen. Sechs Personen (9,2%) zeigten auch Verhaltensauffälligkeiten in Form von Sprechverweigerung und Nägelkaugen, häufig auch in Form von aggressivem Verhalten. Vier Patienten (66,7%) davon hatten Entgleisungen.

Depressionen, die Einnahme von Antidepressiva oder in einem Fall ein Suizidversuch fanden sich bei sieben Patienten (10,8%). Die NNK-Patienten machten von dieser Gruppe 85,7% (6 Personen) aus.

Sowohl bei Angststörung, Verhaltensauffälligkeiten, als auch in der zuletzt genannten Patientengruppe konnte kein signifikanter Zusammenhang zu Nebennierenkrisen festgestellt werden (Angststörung $p=0,689$; Verhaltensauffälligkeiten $p=0,692$; Depressionen/Suizid/Antidepressiva $p=0,13$) (siehe **Tabelle 31**).

Die häufigsten registrierten Virusinfektionen der Patienten mit AGS waren das Pfeiffersche Drüsenfieber, die Varizella- und die Herpesinfektionen. Von den 37 Patienten mit Entgleisungen hatten vier Patienten (10,8%) im Laufe des Lebens eine Mononukleose, 11 Patienten eine Varizella-Infektion (29,7%) und fünf Patienten (3,5%) eine Infektion mit einem Herpesvirus. Bei Patienten ohne Nebennierenkrisen ($n=28$) trat die Mononukleose nicht auf; Windpocken wurden in zwei Fällen (7,1%) dokumentiert. Herpes kam bei einem Patienten vor (3,6%). Patienten mit Nebennierenkrisen waren deutlich häufiger an Varizellen erkrankt (84,6%), als Patienten, die keine adrenale Krise aufweisen konnten (15,4%). Es konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Varizelleninfektion und Nebennierenkrisen festgestellt werden ($p=0,024$). Bei den anderen Infektionen war dies nicht möglich (Mononukleose $p=0,128$; Herpes $p=0,224$) (siehe **Tabelle 32**).

Auffällig war, dass die Patienten mit Nebennierenkrisen eine erhöhte Infektanfälligkeit aufwiesen. 36,4% der Patienten hatten zusätzlich eine Neigung zu Harnwegsinfektionen, 27,3% der Patienten machten eine Epstein-Barr-Virusinfektion durch. Weitere 27,3% hatten eine Herpes simplex-Infektion. Bei den Patienten, die eine Windpocken-Infektion, aber keine Nebennierenkrise durchmachten, konnten keine weiteren Infektionen registriert werden.

	p-Wert	Odds ratio	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Mononukleose*	0,128	1,121	1,002	1,254
Varizellen**	0,024	5,5	1,109	27,288
Herpes*	0,224	4,219	0,464	38,352

* mit dem exakten Fisher-Test berechnet

** mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet

Tabelle 32: Virusinfektionen als Risikofaktoren für Nebennierenkrisen

Allergien traten bei 12 (18,5%) der 65 untersuchten Patienten auf. Davon waren 11 (91,7%) Patienten mit Nebennierenkrisen; eine allergische Person mit AGS (8,3%) hatte keine adrenale Krisen. Auch der Chi-Quadrat-Test ergab im Hinblick auf Entgleisungen einen statistisch signifikanten Testwert ($p=0,007$) (siehe **Tabelle 33**). Es bestand bis auf eine Ausnahme jedoch kein direkter Zusammenhang zwischen allergischen Attacken und Nebennierenkrisen. Drei der Patienten mit

Nebennierenkrisen mit Allergien (27,3%) waren Personen mit mehr als vier adrenalen Krisen. Sechs der 11 Patienten mit Entgleisungen (54,5%) wiesen eine Medikamentenallergie auf. 66,7% (Vier der sechs Personen) der Medikamentenallergien waren gegen Antibiotika gerichtet, die meisten anderen waren bezogen sich auf Analgetika und unbekannte Bestandteile einer Infusion. Auch die Person ohne Entgleisung litt an einer AB-Allergie. Neben den Medikamentenallergien wurden von acht der 12 allergischen Personen (66,7%) Nahrungsmittelallergien, Heuschnupfen, Hausstauballergien, Sonnenallergien, Insektenallergien usw. genannt.

Bei Anämien ($p=0,721$) war dies nicht der Fall (siehe **Tabelle 33**). Neun Anämien (13,8% der 65 Patienten) waren in den Akten dokumentiert. Patienten mit Nebennierenkrisen machten davon sechs Fälle (66,7%) aus.

	p-Wert	Odds ratio	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Allergie**	0,007	11,423	1,376	94,86
Anämie*	0,721	1,613	0,366	7,104

* mit dem exakten Fisher-Test berechnet

** mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet

Tabelle 33: Allergie und Anämie als Risikofaktoren für Nebennierenkrisen

Da testikuläre adrenale Resttumoren naturgemäß nur bei Männern vorkommen können, betrug die Gesamtzahl der Kohorte, die im Hinblick auf Nebennierenkrisen getestet wurde, hier 30 Patienten. Entgleisungen hatten 16 Patienten (53,3%). Unter diesen Männern befanden sich sieben Personen (43,8%) mit TART. Bei acht Personen (50%) konnte TART ausgeschlossen werden und in einem Fall (6,3%) war die Diagnose unbekannt. Die Patienten ohne Nebennierenkrise machten mit 14 Personen 46,7% der Gesamtkohorte aus. Von diesen Patienten war bei fünf Personen (35,7%) TART nachgewiesen worden. Bei zwei Patienten (14,3%) war TART weder ausgeschlossen worden, noch als Diagnose gestellt. Sieben Personen (50%) hatten kein TART. Statistisch gesehen konnte kein signifikanter Bezug zwischen TART und Entgleisungen festgestellt werden ($p=0,877$) (siehe **Tabelle 34**).

	p-Wert	Odds ratio	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
TART*	0,877	***		

* mit dem exakten Fisher-Test berechnet

*** Berechnung der Odds ratio nicht möglich, da nur zulässig für Vierfelder-Kreuztabellen

Tabelle 34: TART als Risikofaktor für Nebennierenkrisen

3.2.6 Prävention von Nebennierenkrisen

In einer Subanalyse wurde bei den 35 Frauen registriert, wann die alltägliche Glukokortikoiddosis für einen kurzen Zeitraum erhöht wurde. Bei 29 (82,9%) Patientinnen konnten solche angepassten Stressdosen gefunden werden. Bei sechs Personen (17,1%) fanden diese nicht statt.

Von den 29 Patientinnen, die situationsbedingt die GC-Dosis erhöht hatten, hatten 20 Frauen (69%) eine Nebennierenkrise erlebt. Neun Frauen (31%), machten dagegen keine Dekompensation durch. Von den sechs Patienten, die keine Dosisanpassungen vornahmen, hatte eine Person (16,7%) eine Krise.

Die häufigste Situation, in der präventiv eine Dosisanpassung erfolgte, war eine geplante Operation. Diese Maßnahme fand bei allen 20 Nebennierenkrisepatientinnen (100%) ein oder mehrmals im Leben statt. Weiterhin erhöhten 16 der 20 NNK-Patientinnen (80%) von sich aus die Erhaltungsdosis bei Fieber oder Infektionen. Aus individuellen Gründen wurde die GC-Dosisanpassung von 11 Patientinnen mit Entgleisungen (55%) durchgeführt. Zum Beispiel hatte eine Patientin ein Ehlers-Danlos-Syndrom und in Folge dieser Erkrankungen mehrere Schulterluxationen. Medizinische Interventionen wie z.B. Vaginalbougieungen oder Genitographien führten bei acht Frauen mit Nebennierenkrisen (40%) zu einer oder zu mehreren Glukokortikoiddosiserhöhungen. Bei sieben der 20 Personen mit Entgleisungen (35%) wurde eine Übelkeit oder ein Erbrechen als Anlass für eine Stressdosierung genommen. In fünf Fällen (25%) derselben Patientengruppe war eine Stressdosierung durch die Patientin selbst vorgenommen worden, ohne dass eine Ursache für dieses Handeln in den Akten dokumentiert wurde. Beruflicher und privater Stress nahmen sechs Personen mit Entgleisungen als Grund (30%), um ihre Glukokortikoid-Dosis zu erhöhen. Eine Frau mit Nebennierenkrisen sah intensive körperliche Anstrengung als eine Situation an, die eine Anpassung erforderte. Von den neun Frauen, die keine Entgleisung durchlebt hatten, erhöhten vier Frauen (44,4%) bei Fieber bzw. bei Infektion ihre Dosis. Ebenfalls vier Frauen erhielten bei Operationen und eine Patientin (11,1%) aufgrund einer medizinischen Intervention eine Anpassung an die Erhaltungsdosis. Bei drei Patientinnen (33,3%) war die Ursache für die Stessdosis nicht bekannt.

Die in den Akten retrospektiv erfassten Gründe für die situationsbedingte GC-Dosiserhöhung sind in **Abbildung 11** und **Tabelle 35** festgehalten.

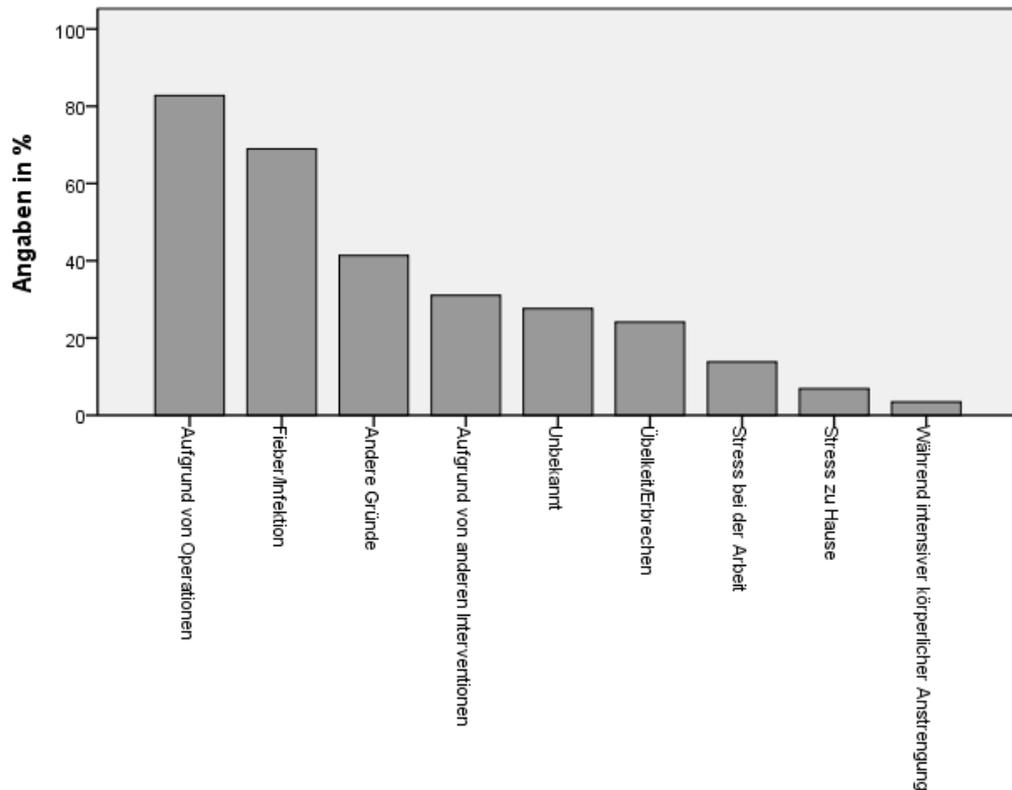


Abbildung 11: Gründe für eine Dosiserhöhung

Dosiserhöhung	n=29	Angaben in %
Aufgrund von Operationen	24	82,8
Fieber/Infektion	20	69,0
Andere Gründe	12	41,4
Aufgrund von anderen Interventionen	9	31,0
Unbekannt	8	27,6
Übelkeit/Erbrechen	7	24,1
Stress bei der Arbeit	4	13,8
Stress zu Hause	2	6,9
Während intensiver körperlicher Anstrengung	1	3,4

Tabelle 35: Gründe für eine Dosisanpassung (n=29 Frauen)

4 Diskussion

4.1 Häufigkeit von Nebennierenkrisen

Im Rahmen der Aktenauswertung hatten 58,2% der Patienten mit AGS im Laufe ihres Lebens mindestens eine Nebennierenkrise durchgemacht. Ein ähnliches Resultat mit 57,4% konnte in der Umfrage ermittelt werden. Allerdings sind diese Zahlen aufgrund des AGS-Screenings heutzutage in den meisten Industrieländern nicht mehr aktuell. In Deutschland zum Beispiel wurde das AGS-Neugeborenen-Screening, wie bereits in der Einleitung erwähnt, im Juli 2005 durch Änderung der Kinderrichtlinien im Rahmen der U2 flächendeckend eingeführt [13]. Um dennoch eine annähernde Aussage über die gegenwärtige Krisenhäufigkeit unter Patienten mit AGS in diesen Ländern zu ermöglichen, wurden Patienten, die nur Nebennierenkrisen im Rahmen der Erstdiagnose aufwiesen, in einer zweiten Berechnung nicht berücksichtigt. Nach diesem Ausschluss lag der Anteil an Nebennierenkrisepatienten mit AGS bei ungefähr 47% (Umfrage: 48,4%; Datenbank 46,3%). Die Häufigkeit der Nebennierenkrisepatienten mit PAI liegt nach aktuellen Studien bei 47% aufwärts [64, 66]. So kann generell von einem vergleichbaren Patientenanteil mit Nebennierenkrisen bei AGS und bei PAI ausgegangen werden.

Ein wichtiger Unterschied zwischen den beiden Erkrankungen ist die unterschiedliche Altersverteilung beim Auftreten der Nebennierenkrisen. Bei PAI wird die Diagnose, die zu 50% durch das Auftreten einer Krise bedingt ist, am häufigsten in der vierten Lebensdekade gestellt [50]. Anders verhält es sich beim AGS. 58,5% der in der Datenbank registrierten Nebennierenkrisen fanden innerhalb der ersten fünf Lebensjahre statt, alleine 31,1% im Säuglingsalter. Dies ist im Wesentlichen deckungsgleich mit den Ergebnissen einer Studie über die Mortalität bei Patienten mit AGS, in der festgestellt wurde, dass die Mortalität vor allem zwischen dem ersten und dem vierten Lebensjahr gesteigert ist [61]. Ein zweiter, geringerer Anstieg der Häufigkeit von adrenalen Krisen ist im Alter von ca. 18 bis 25 Jahren zu finden.

Das gehäufte Auftreten von Entgleisungen im Säuglings- und Kleinkindalter kann verschiedene Gründe haben. Gerade in den ersten fünf Lebensjahren gestaltet sich die frühzeitige Diagnostik von Nebennierenkrisen - selbst bei bekannter AGS-Diagnose - schwieriger als beim Erwachsenen. Das Kind kann seine Beschwerden nicht oder nur unzureichend artikulieren. Der behandelnde Arzt kann sich nur auf die ihm zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten und auf die Aussage der Eltern stützen. Darüber hinaus hängt die Krisenprävention im Säuglings und Kleinkindalter zu

einem großen Teil von der Mitarbeit und dem Informationsstand der Eltern ab. Heutzutage sind durch das Internet, Selbsthilfegruppen und entsprechende Informationsbroschüren zahlreiche Möglichkeiten gegeben, sich mit dem Krankheitsbild zu beschäftigen. In den 70er und den 80er Jahren, also in den Kindheitsjahren der meisten Patienten aus den beiden Kohorten, war dies noch nicht der Fall. Ein weiterer Grund für das Auftreten der Nebennierenkrisen vor allem im Neugeborenenalter könnte eine physiologische Mineralokortikoid-Resistenz der Nieren darstellen [125], die mit zunehmender Reifung rückläufig ist. Sie könnte zusammen mit dem AGS-bedingten Mineralokortikoidmangel die Entstehung einer Nebennierenkrise fördern. Auch die Unreife des Immunsystems bis zum Kleinkindalter könnte eine Rolle spielen. Gerade bei Neugeborenen und Säuglingen ist das Immunsystem in seiner Funktion noch deutlich eingeschränkt [126]. Die Infektionsabwehr geschieht durch den sogenannten Nestschutz, indem mütterlichen IgG über die Plazenta auf das Kind übertragen werden [127]. Diese physiologische Infektanfälligkeit kann bei Patienten mit AGS, falls keine Dosisanpassung erfolgt, zu einer Dekompensation führen. Der beim AGS vorhandene Adrenalinmangel könnte ebenfalls das Auftreten von Nebennierenkrisen im Kindesalter begünstigen. Allerdings sind die genauen Auswirkungen des Adrenalinmangels in Bezug auf Entgleisungen nicht bekannt [93]. Wahrscheinlich ist das Hypoglykämierisiko vor allem bei jungen Kindern aufgrund des Fehlens von Adrenalin während fieberhafter Erkrankungen erhöht [2].

Die höhere Nebennierenkrisenhäufigkeit im Alter von ungefähr 18 bis 25 Jahren hängt vermutlich zum einen mit der Transition, dem Wechsel von der pädiatrischen Versorgung in die Erwachsenenendokrinologie, und zum anderen mit der in diesem Alter häufig neugewonnen Eigenverantwortlichkeit für den Umgang mit der Erkrankung zusammen [2, 128]. Um die Gefahr eines Informationsverlustes durch die Transition zu minimieren, werden gemeinsame Übergangssprechstunden zwischen Pädiatrischen und Internistischen Endokrinologen empfohlen [129, 130]. Die Bedeutung der Transition, auch als Krisenpräventionsmaßnahme, wurde in den letzten Jahren immer mehr erkannt. Dennoch gibt es in Deutschland immer noch kein flächendeckendes Netz von Übergangssprechstunden [130]. Wie sich der derzeitige Stand der Transition auf die Nebennierenkrisenrate auswirkt, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Bei den Patienten mit AGS, die den Fragebogen ausgefüllt hatten, konnten 5,8 Krisen pro 100 Patientenjahre berechnet werden. Aus den Daten der Aktenauswertung wurde eine Frequenz von 4,9 pro 100 Patientenjahre abgeleitet. Ohne Berücksichtigung der Nebennierenkrisen im Rahmen der Erstdiagnose konnten für die Datenbank 3,8 Krisen pro 100 Patientenjahre und für die Umfrage 4,9 Krisen pro 100 Patientenjahre ermittelt

werden. Damit liegen die errechneten Häufigkeitsraten für AGS in der gleichen Größenordnung, die für Patienten mit PAI festgestellt wurde [64].

Die geringfügig höhere Krisenfrequenz der Umfrage (5,8 Krisen pro 100 Patientenjahre) gegenüber der Aktenauswertung (4,9 Krisen pro 100 Patientenjahre) bei Patienten mit AGS kann durch verschiedene Faktoren erklärt werden. Erstens können Nebennierenkrisen leicht mit parenteralen Glukokortikoidgaben im Rahmen von präventiven Maßnahmen verwechselt werden. Zweitens greift der Patient oft auf die Erinnerung der Eltern zurück, da die Krisen häufig im Säuglings- bzw. im Kleinkindalter stattfinden. Drittens waren Patienten mit Nebennierenkrisen vor allem aus der Selbsthilfegruppe deutlich motivierter an der Umfrage teilzunehmen, als Patienten ohne Beschwerden. Alle genannten Gesichtspunkte können zu einer Überschätzung der Nebennierenkrisenrate führen. Die niedrigere Rate an Nebennierenkrisen im Rahmen der Aktenauswertung kann auch mit einer guten Compliance und einer guten Patientenschulung in Zusammenhang gebracht werden, da in den meisten Fällen eine lebenslange, kontinuierliche Betreuung vorlag (Medianwert des Alters beim letzten erfassten Untersuchungstermin: 31 Jahre). Die eigentliche Krisenfrequenz liegt höchstwahrscheinlich zwischen den selbstberichteten und den dokumentierten Daten (ca. vier Krisen pro 100 Patientenjahre).

Ein direkter Methodenvergleich zwischen Umfrage und Aktenauswertung konnte bei 34 Patienten durchgeführt werden. Die Nebennierenkrisenanzahl stimmte mit einer Abweichung von einer NNK bei 73,6% der Patienten überein. Damit liegt die Nebennierenkrisenhäufigkeit jeweils in der gleichen Größenordnung, was wiederum die Validität der Daten zeigt.

Im Rahmen des Erhebungsbogens konnte festgestellt werden, dass 11,6% der Nebennierenkrisen bei Patienten mit bekanntem AGS innerhalb der letzten drei Jahre auftraten. Entgleisungen können sich also trotz der laufenden Präventionsmaßnahmen und einer regelmäßigen Betreuung immer noch entwickeln. Es besteht damit ein signifikantes Nebennierenkrisenrisiko bei Patienten mit AGS. Im Mai 2013 hatte Deutschland rund 80 550 000 Einwohner [131]. 50 bis 80 Neuerkrankungen des AGS treten pro Jahr in Deutschland auf [13]. Wenn man eine Inzidenz von 1:10.000 annimmt, bedeutet dies, dass ungefähr 8055 Patienten mit AGS in Deutschland leben. Durch die Einführung des AGS-Neugeborenen Screenings kann bereits eine Krise pro 100 Patientenjahre verhindert werden. So ergeben sich rechnerisch heutzutage ungefähr 320 Krisen pro Jahr. Das Ziel der Nebennierenkrisenforschung bei Patienten mit AGS ist diese Zahl durch eine fortlaufende Optimierung der Präventionsmaßnahmen nochmals deutlich zu senken.

4.2 Ursachen von Nebennierenkrisen

In der Umfrage wurden fieberhafte Infekte (28,9%) und Magen-Darm-Infekte (16,5%) als häufigste Ursachen bei Patienten mit AGS aufgeführt. Diese Ergebnisse ähneln den Erkenntnissen über die Ursachen von Nebennierenkrisen bei PAI. Gastrointestinale Infektionen werden als Hauptauslöser angesehen (Hahner et al. 32,6%; White et al 56%), während andere Infektionen einen geringeren Stellenwert einnehmen (Hahner et al. 24,3%; White et al. 17%) [64, 66]. Generell weisen Patienten mit AGS und PAI, die über längere Zeit eine hohe Dosis an Glukokortikoiden erhalten, eine Prädisposition für Infektionen [132] auf. Das Infektionsrisiko ist bei Patienten mit AGS häufig zusätzlich verschärft, da diese zur Unterdrückung der Androgenexpression oft höhere GC-Dosen verschrieben bekommen als Patienten mit PAI [42]. Dies spiegelt sich aber offensichtlich nicht in den Ergebnissen wider. Dass Infektionen bei Patienten mit AGS häufig Ursachen für Entgleisungen sind, könnte auch an dem Auftreten von Nebennierenkrisen vor allem im Säuglings- und Kleinkindalter liegen. Durch die bereits erwähnte verminderte Immunfunktion bei Kleinkindern liegt eine physiologische Infektanfälligkeit vor [127]. Das Ausmaß der Häufigkeit von Infekten wird unter anderem auch durch andere Umwelteinflüsse etc. bestimmt. So konnte in einer Studie zum Beispiel herausgefunden werden, dass Kinder, die in Tageseinrichtungen untergebracht werden ein höheres Risiko für Atemwegsinfektionen aufweisen [133]. Der Kontakt zu anderen Kindern spielt also eine wesentliche Rolle. Die Glukokortikoideinstellung bei Patienten mit AGS im Neugeborenenalter ist sehr anspruchsvoll [1]. Zur Sicherheit gaben in der Vergangenheit manche Ärzte in dieser Phase höhere Dosen an Hydrokortison [1], obwohl dieses Verfahren wissenschaftlich nicht anerkannt ist und inzwischen bekannt ist, dass es Langzeitfolgen in Bezug auf das Wachstum nach sich zieht [134, 135]. Aber auch in der Pubertät gestaltet sich die medikamentöse AGS-Einstellung als schwierig. Dies ist nicht nur auf die geringere Bereitschaft zur Mitarbeit [23], sondern auch auf die Veränderungen im endokrinen Milieu des Patienten [136] zurückzuführen. Eine zu hohe Substitutionsdosis über einen längeren Zeitraum kann Infekte begünstigen [64]. Wird beim Infekt keine oder nur eine mangelnde Dosisanpassung durchgeführt, ist dadurch das Nebennierenkrisenrisiko gesteigert. Auf der anderen Seite besteht ein Entgleisungsrisiko auch bei einer generell zu niedrigen Glukokortikoiddosierung.

Im Rahmen der Aktenauswertung konnten Altersmedianwerte der Auslöser berechnet werden. Dadurch konnte ein altersabhängiges Auftrettmuster der Infektionen erkannt werden. Bei Säuglingen, hauptsächlich bei Mädchen, wurden Nebennierenkrisen vor allem durch Harnwegsinfektionen ausgelöst. Dies steht im Zusammenhang mit dem

virilisierten Genitale und den zusammenhängenden Genitalkorrekturoperationen [137]. Allerdings konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis für das Prader-Stadium oder die HWI-Neigung als Risikofaktor für Nebennierenkrisen erzielt werden. Im frühen Kleinkindalter stellte die Atemwegsinfektion die Hauptursache für Nebennierenkrisen dar. Bei Kindern generell sind gehäufte Atemwegsinfektionen innerhalb der ersten Lebensjahre beschrieben. Man kann mit circa sechs bis acht solcher Infektionen pro Jahr rechnen [138]. Zudem haben Kinder einen kleineren Bronchiendurchmesser, so dass der Atemwegswiderstand im Vergleich zu Erwachsenen höher ist [138]. Auch das führt zu den vermehrten Atemwegsinfektionen im Kindesalter. Bei Kindern und Jugendlichen löste vor allem die gastrointestinale Infektion die meisten Nebennierenkrisen aus. Dies ist nicht verwunderlich, da die akute Gastroenteritis die häufigste pädiatrische Infektionserkrankung nach den Atemwegsinfektionen darstellt [139]. Das Rotavirus stellt bei Kindern die einzige Hauptursache für akute Gastroenteritis dar [140]. Als effektive Prävention kann eine Impfung erfolgen [141]. Aber auch generalisierte Infektionen mit Fieber traten hauptsächlich in dieser Lebensphase auf. Allerdings ist die Fallzahl (n=10) gegenüber der gastrointestinalen Infektion (n=38) wesentlich geringer. Die genaue Ursache für den fieberhaften Infekt wurde in den Arztbriefen nicht erwähnt. Ob das Fieber durch Glukokortikoidmangel oder durch eine Infektion entstanden ist, kann retrospektiv nicht unterschieden werden. Natürlich können alle bisher genannten Infektionsarten auch beim Erwachsenen zum Teil mit anderer Ätiologie auftreten und zu einer Nebennierenkrise führen. Durch das Wissen, dass es ein altersabhängiges Auftreten von Infektionsarten gibt, die adrenale Krisen auslösen können, kann die Krisenprävention jedoch gezielt darauf eingehen.

Neben den Infektionen konnte ein breites Spektrum anderer Nebennierenkrisenursachen registriert werden: Da das AGS-Neugeborenencreening bei Geburt der hier untersuchten Patienten noch nicht etabliert war, stellte die fehlende Diagnose (21,7%) nach der gastrointestinalen Infektion (35,8%) bei Betrachtung sämtlicher registrierten Nebennierenkrisen (n=106) einen weiteren Hauptfaktor für adrenale Krisen dar. Das heißt ungefähr ein Viertel aller Nebennierenkrisen wurden durch ein undiagnostiziertes AGS ausgelöst. Die Früherkennung der Erkrankung spielt in der Krisenprävention also eine entscheidende Rolle. In einigen Ländern, wie zum Beispiel Großbritannien, ist das AGS-Neugeborenencreening noch nicht eingeführt worden [142], obwohl der Nutzen des Screenings eindeutig nachgewiesen ist [2]. Die aktuelle Leitlinie der Endocrine Society empfiehlt, dass das AGS-Screening in alle Neugeborenencreenings integriert wird [2]. Die Todesrate für Salzverlust-Patienten in diesen Ländern liegt vermutlich bei ungefähr 4% [143].

Sowohl bei der Aktenauswertung (18,8%,) und bei der Umfrage von Patienten mit AGS (2,1%), aber auch bei Patienten mit PAI (6,6%) wurden Nebennierenkrisen registriert, bei denen der Auslöser unbekannt blieb [64].

Ein plötzlicher Abbruch der Glukokortikoidtherapie aus verschiedenen Gründen führte in der Umfrage bei 10,3% der Fälle zu einer Nebennierenkrise. Ein ähnliches Ergebnis liegt auch bei den Patienten mit PAI vor [64]. Dieses Verhalten verstößt grundlegend gegen die Therapiegrundregeln [40] und unterstreicht die Dringlichkeit regelmäßiger Schulungen. Im Rahmen der Aktenauswertung wurden keine Nebennierenkrise aufgrund eines Therapiestopps registriert.

In der AGS-Umfrage fanden 14,4% der Nebennierenkrisen aufgrund von Operationen statt. Dieser hohe Anteil kann zwei Gründe haben. Entweder es fand eine Verwechslung der Notfallsituation mit Präventionsmaßnahmen statt oder die Nebennierenkrisengefahr bei Operationen von Patienten mit AGS wurde von Ärzten nicht erkannt oder zu wenig ernstgenommen, so dass keine oder eine zu geringe Krisenprävention stattfand. Für Ersteres würde sprechen, dass Operationen als Nebennierenkrisenauslöser bei Patienten mit PAI (7%) [64] und in der Aktenauswertung (1%) eher selten genannt wurden. Das würde aber auch bedeuten, dass der Informationsstand entweder über die Notfallsituation selber oder zu Nebennierenkrisen im Allgemeinen bei den Patienten nicht ausreichend war, um eine Differenzierung vornehmen zu können. In der Datenbank wurde zusätzlich die Durchführung einer Genitographie in Narkose als Grund für eine Nebennierenkrise genannt. Dies macht deutlich, dass nicht nur vor chirurgischen Eingriffen, sondern auch vor medizinischen Interventionen in Narkose Präventionsmaßnahmen notwendig sind. Es muss beachtet werden, dass Kinder generell durch diverse Faktoren ein deutlich erhöhtes Narkoserisiko aufweisen [144]. Hierzu zählt auch das AGS als Grunderkrankung.

Dosisanpassungen aufgrund intensiver körperlicher Anstrengung und psychischem Stress werden in der klinischen Leitlinie nicht empfohlen [2]. Letzteres beruht auf eine Studie von Weise et al. [112], die nachwies, dass eine kurzfristig erhöhte Hydrokortisongabe während einer kurzen, intensiven körperlichen Anstrengung keine Vorteile erbrachte. Während der körperlichen Anstrengung benötigen Patienten mit AGS vor allem Glukose [145]. Dennoch konnten sowohl in der Umfrage (7,2%), als auch in der Aktenauswertung (3,1%) unserer Kollektive Nebennierenkrisen aufgrund von intensiver körperlicher Anstrengung bei Patienten mit AGS erfasst werden. Genau das gleiche gilt für Nebennierenkrisen aufgrund psychischen Stress (Aktenauswertung: 1%; AGS-Umfrage 8,2%; PAI-Umfrage 3,3% [64]). In diesen Fällen hätte eine

Dosisanpassung in Kombination mit Glukosegabe eventuell eine NNK verhindern können. Das Problem ist die individuelle Auslegung der Patienten, wann Situationen wie psychischer Stress und körperliche Anstrengung vorliegen. Durch klare Kriterien und intensive Patientenschulung mit Aufklärung über die Risiken könnte unter Umständen Abhilfe geschaffen werden. Diese Kriterien für eine Dosiserhöhung könnten zum Beispiel nur extreme Situationen abdecken, wie zum Beispiel einen Nervenzusammenbruch oder eine länger andauernde körperliche Anstrengung über mehrere Stunden [146]. Trotz der gegenwärtigen Leitlinie für AGS gaben im Rahmen der Umfrage und der Datenbank Patienten mit AGS an, genau aus diesen Gründen präventiv die Dosis erhöht zu haben (Stress: Umfrage 20,2%, Akten 20,7%; sportliche Betätigung: Umfrage 13,8%, Akten 3,4%). Dies könnte an den von AGS divergierenden Empfehlungen der Dosisanpassung für Nebenniereninsuffizienz-Patienten liegen [146]. Die genaue Wirkung einer Dosiserhöhung bei intensiver körperlicher Anstrengung über einen längeren Zeitraum oder bei psychischen Extremsituationen müssen erst erforscht werden [112].

In der Aktenauswertung konnte bei jeweils einem Patienten Magersucht (1%) und Klimawechsel mit Hitze (1%) als Krisenauslöser dokumentiert werden. Beide Faktoren traten in Kombination mit anderen möglichen Auslösern auf. Allerdings hätten beide Faktoren theoretisch auch alleine eine Nebennierenkrise auslösen können. Denn, wenn ein Patient mit AGS einer nicht gewöhnten erhöhten Temperatur und Luftfeuchtigkeit ausgesetzt ist, müssen eine Glukokortikoid- und eventuell auch eine Mineralokortikoid-Anpassung erfolgen, je nach verwendeten Präparaten. Allerdings wird gerade die Mineralokortikoid-Steigerung oftmals nicht beachtet [64]. Dabei besteht erhöhter Salzverlust über Schwitzen [45]. Klimawechsel mit Hitze wurde in der PAI-Umfrage öfters als Nebennierenkrisenauslöser genannt [64]. Auch Magersucht kann das Risiko von Hypoglykämien und von Elektrolytenverschiebungen steigern. In der Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass Patienten mit AGS ein Fasten während einer Erkrankung vermeiden sollten [2]. Dies kann bei Magersucht allerdings Teil des Krankheitsbildes sein [147]. Auch andere Verhaltensweisen bei Magersucht wie Erbrechen, Laxantien und Diuretika-Abusus zur Gewichtsreduktion können zu internistischen Komplikationen führen [147].

4.3 Symptome von Nebennierenkrisen

In der Aktenauswertung konnten bei Patienten mit AGS als klinische Leitsymptome der Nebennierenkrisen Übelkeit oder Erbrechen (61,3%) und Fieber (46,2%) erfasst werden. Beide Symptome stimmen mit den Leitsymptomen von Patienten mit PAI überein. Auffällig ist allerdings, dass eine ausgeprägte Hypotonie im Vergleich zu Patienten mit PAI nur bei wenigen Nebennierenkrisen von Patienten mit AGS dokumentiert wurde (6,6%). Auch andere Schocksymptomatiken traten selten auf: Blässe (17%), Tachypnoe (11,3%), und Kaltschweißigkeit/kalte Extremitäten (5,7%). Organmanifestation eines Schocks wurden nur bei einem geringen Anteil der Entgleisungen berichtet. Harnstoff- und Kreatininerhöhung, die Zeichen der beginnenden Organmanifestation des Schocks in der Niere sind, wurden bei 7,5 bzw. 10,4% der Nebennierenkrisen festgestellt. Drei mögliche Erklärungen könnten zu der Abwesenheit der Schocksymptomatik geführt haben. Erstens, dass Patienten mit AGS zwar mit einer beginnenden Krise in die Klinik kamen, jedoch durch eine zeitnahe Behandlung eine schwerere Manifestation der Entgleisung vermieden werden konnte. Zweitens, dass die Patienten in den meisten Fällen einen gewissen Zeitraum hatten, um in die Klinik zu gelangen. Bei Patienten mit AGS im Rahmen dieser Dissertation konnte nur bei Nebennierenkrisen aufgrund einer gastrointestinalen Infektion eine Entwicklung der Entgleisung innerhalb weniger Stunden beobachtet werden. Drittens könnte die mangelnde Dokumentation der Symptome in der Notfallsituation eine Rolle gespielt haben.

Neben den Leitsymptomen traten vor allem Exsikkose (34,9%) und Diarrhö (29,2%) als akute klinische Symptome bei Entgleisungen von Patienten mit AGS auf. Dies entspricht den Erkenntnissen bei Patienten mit PAI. Die Exsikkose ist dabei wahrscheinlich Folge des Erbrechens, der Diarrhö, aber auch des Aldosteronmangels an sich [71, 73].

Auch verstärkt ausgeprägte chronische Symptome wie Müdigkeit (28,3%), Bauchsymptome in Form von Gasansammlungen oder Druckschmerz (26,4%) und Gewichtsverlust und/ oder Appetitmangel (26,4%) konnten bei über einem Viertel aller Nebennierenkrisen gefunden werden. Zur Nebennierenkrisenprävention sollte auch über diese Symptome aufgeklärt werden. Erwähnt der Patient im Rahmen einer Kontrolluntersuchung diese Symptome, sollte der Arzt einerseits die Einstellung des Patienten überprüfen und andererseits den Patienten nach Besonderheiten seit der letzten Kontrolluntersuchung wie Infekte oder Unfälle usw. befragen. In jedem Fall muss eine erneute Aufklärung über Präventionsmaßnahmen erfolgen.

Im Rahmen der Aktenauswertung wurden auch die Altersmedianwerte der bei Nebennierenkrisen aufgetretenen Symptome bei Patienten mit AGS erfasst. Das mittlere Alter befand sich allerdings bei den meisten Symptomen innerhalb der ersten fünf Lebensjahre, da die Nebennierenkrisen in diesem Zeitraum am häufigsten stattfanden. Dennoch können beim Vergleich der Altersmedianwerte möglich Tendenzen erfasst werden. Eine unterschiedliche Ausprägung der Nebennierenkrisensymptome je nach Alter konnte empirisch bereits beobachtet werden [148]. Speiser beschreibt bei Säuglingen vor allem die Symptome Lethargie, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Gedeihstörungen; bei älteren Kindern vor allem chronische Müdigkeit, Kopfschmerzen und gastrointestinale Symptome [148]. Ähnliche Ergebnisse konnten im Rahmen der Dissertation erzielt werden. Bei Neugeborenen konnten vor allem Hyperkaliämie und dessen klinische Folgeerscheinungen registriert werden. Im ersten Lebensjahr traten überwiegend Exsikkose und Hyponatriämie auf. Aber auch Appetitverlust bzw. Gewichtsverlust und metabolische Azidose wurden in diesem Lebensalter am häufigsten dokumentiert. Müdigkeit trat median vor allem im zweiten Lebensjahr auf. Auffällig ist, dass die Altersmedianwerte der Leitsymptome Fieber und Übelkeit oder Erbrechen, aber auch Diarrhö und Bauchsymptome vor allem zwischen vierten und fünften Lebensjahr liegen. Daraus lässt sich schließen, dass diese Symptome häufig auch bei Nebennierenkrisen ab dem Alter von fünf Jahren aufgetreten sind. Auch der Altersmedianwert der Hypoglykämie beträgt fünf Jahre, allerdings muss das Ergebnis durch die geringe Fallzahl (n=5) anders interpretiert werden. Von fünf Nebennierenkrisen, bei denen eine Hypoglykämie auftrat, fanden vier Krisen im Kindesalter statt. In der Literatur wird über Nebenniereninsuffizienz geschrieben, dass Hypoglykämien bei adrenalen Krisen im Erwachsenenalter seltener auftreten [149]. Dies scheint auch für Entgleisungen bei Patienten mit AGS zu gelten. Generell kann die Annahme gestellt werden, dass die klinische Symptomatik im Kindesalter vor allem durch von der Norm abweichende Laborparameter, aber auch von Exsikkose, Müdigkeit und Gewichtsverlust geprägt wird. Im Erwachsenenalter hingegen überwiegen Fieber und abdominelle Beschwerden. Dies könnte auch im Zusammenhang mit dem altersabhängigen Auftrittsmuster der Auslöser von Nebennierenkrisen stehen. Das Wissen um die klinische Ausprägung einer Nebennierenkrise bei Patienten mit AGS führt zu einer schnelleren adäquaten Diagnose und trägt damit entscheidend zur Krisenprävention bei.

Generell muss beachtet werden, dass durch die retrospektive Studie die Dokumentation der Symptome nicht einheitlich war. Eine vollständige Nebennierenkrisendokumentation könnte aber die Basis bilden um die Prävention in Zukunft weiter ausbauen zu können. Aus diesem Grund wurde in Anlehnung an die

Ergebnisse aus dieser Arbeit ein Formblatt zur Dokumentation der Symptome erstellt (siehe **Anhang 6.2**).

Durch den retrospektiven Charakter dieser Arbeit konnte kein exakter zeitlicher Ablauf der Symptome im Laufe der Nebennierenkrisenmanifestation bei Patienten mit AGS ermittelt werden. Es wurden lediglich der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem ersten Arztkontakt registriert. Bei Nebenniereninsuffizienzpatienten wurde für Entgleisungen im Rahmen einer Erstdiagnose zwei Manifestationsabläufe beschrieben [68]: Auf der einen Seite gibt es Nebennierenkrisen, die sich langsam aufbauen. Diese gehen von einer chronischen asymptomatischen Phase in eine Phase mit unspezifischen Symptomen über und werden durch einen verhältnismäßig geringfügigen Grund ausgelöst. Auf der anderen Seite existieren Nebennierenkrisen, die sich von einem Moment zum nächsten durch eine schwerwiegende Ursache entwickeln. Bei AGS werden sich höchstwahrscheinlich auch andere Faktoren wie Einstellungsgüte oder AGS-Subform sich auf den klinischen Ablauf einer Krise auswirken. Empirisch wurde bereits von unterschiedlichen Krisenverläufen bei Patienten mit AGS berichtet [148].

Auf Basis von theoretischen Grundlagen und von empirischen Erfahrungen wurde in **Tabelle 36** folgendes Modell zur Einteilung der Nebennierenkrise in vier Verlaufsstadien vorgeschlagen. Je höher der Grad, umso fortgeschrittener ist die Nebennierenkrisenmanifestation. Je später der Eingriff in den Entwicklungsprozess einer Entgleisung erfolgt, umso höher ist das Risiko Folgeschäden zu erleiden, die unter Umständen tödlich enden können. Ein Nachteil dieser Einteilung ist, dass die Übergänge zwischen den einzelnen Stufen fließend sind. Zusätzlich gilt, dass ein einzelnes Symptom nicht für die Kategorisierung geeignet ist. Das Gesamtbild ist entscheidend. Eine prospektive Evaluierung dieser Stadieneinteilung ist erforderlich.

Stufe	Schweregrad	Symptomatik	Klinische Symptome	Laborchemie	Behandlung
I	Beginnende/ leichte NNK	Unspezifische Symptome	Stärkere Ausprägung der klinischen Symptome eine Untersubstitution: Müdigkeit verringertes Durchhaltevermögen Adynamie Muskelschwäche Schwindel Hypotonie Hypoglykämieeigung Abdominalschmerzen Übelkeit Gelenk- und Muskelschmerzen Gewichtsverlust bis hin zur Anorexie psychische Veränderungen Salzhunger	Stärkere Ausprägung der laborchemischen Symptome eine Untersubstitution: Hyponatriämie Hyperkaliämie Metabolische Azidose Hypoglykämie Hyperkalziämie Anämie Lymphozytose Eosinophilie TSH-Erhöhung	ambulante Behandlung
II	Moderate NNK	Spezifische Symptome	Wie Stufe I und zusätzlich: Übelkeit/Erbrechen Fieber Diarrhö Exsikkose	Wie Stufe I, allerdings verstärkt	stationäre Behandlung
III	Schwere NNK	Schocksymptomatik vorhanden und/oder Folgerscheinungen	Wie Stufe I+II und zusätzlich: Ausgeprägte Hypertonie Tachykardie Tachypnoe Blässe/Kaltschweißigkeit Somnolenz, Konfusion, Koma EEG-Veränderungen EKG-Veränderungen	Wie Stufe II, allerdings nochmals verstärkt	Intensivstation
IV	Sehr schwere NNK	Organmanifestation des Schocks	Wie Stufe I+II+III und zusätzlich: Niere: reduzierte Urinproduktion	Wie Stufe III und zusätzlich: Harnstofferrhöhung Kreatininerhöhung	Intensivstation

Tabelle 36: Klinische Einteilung der Nebennierenkrise

4.4 Prävention von Nebennierenkrisen

90,2% der Patienten mit AGS besaßen laut Umfrage einen Notfallausweis und 22,1% eine Notfallausrüstung. In den Akten wurde der Besitz eines Ausweises und von Notfallmedikamenten bei den Patienten mit AGS nur selten dokumentiert. Dies sollte übersichtlicher und strukturierter erfolgen und mit jedem Ambulanzbesuch aktualisiert werden. Nur so ist es möglich Defiziten effizient entgegen zu wirken.

Die Ergebnisse der AGS-Umfrage ähneln denen der PAI-Fragebogenaktion [64]. Die Anzahl der Patienten mit PAI, die einen Notfallausweis hatten, lag bei 93,8%. Der Besitz einer Notfallausrüstung wurden von 29,6% der Patienten mit PAI berichtet. Das

bedeutet, dass die beiden Patientengruppen bezüglich dieser zwei Maßnahmen der Krisenprävention vergleichbar sind. 9,9% der Patienten mit PAI hatten noch nie eine GC-Dosisanpassung durchgeführt [64]; beim AGS betrug der Anteil dieser Patienten in der Umfrage 10,7%. Es konnte ein statistisch signifikanter Bezug zu Nebennierenkrisen gefunden werden. Patienten, die in ihrem Leben bereits eine adrenale Krise durchgemacht hatten, führten öfters Dosiserhöhungen durch, als Patienten, die nie eine Entgleisung erfahren hatten. Es erscheint natürlich, dass Patienten, die bereits ein traumatisches Erlebnis hatten, ein vorsichtigeres Verhalten an den Tag legen. Allerdings sollte die Bedeutung der Maßnahme nicht erst nach einer durchgemachten Nebennierenkrise erfasst werden. Ziel ist es daher, den Patienten oder den Eltern eines Kindes mit AGS die Wichtigkeit der Dosisanpassung verständlich näher zu bringen, bevor sich überhaupt eine Nebennierenkrise entwickeln kann. Zusätzlich sollte den Patienten auch die Risiken der Übersubstitution bewusst gemacht werden. Nur so kann verhindert werden, dass die Tabletten zu oft in erhöhter Dosis eingenommen werden.

Nach der aktuellen Leitlinie der Endocrine Society sind Dosiserhöhungen in Situationen wie fieberhafte Erkrankungen ($>38,5^{\circ}$), Gastroenteritis mit Dehydratation, Operationen unter Vollnarkose und bei größeren Traumata empfohlen [2]. Sowohl in den Akten, als auch in der Umfrage waren vor allem Fieber (Umfrage: 85,3%, Aktenauswertung Frauen: 69%) und Operationen (Umfrage: 67%, Aktenauswertung Frauen: 82,8%) die Hauptgründe, warum Patienten eine Adaption ihrer Glukokortikoiddosis vorgenommen hatten. Das Wissen bezüglich des vermehrten Glukokortikoidbedarfs in diesen Situationen scheint bei den meisten Patienten, aber auch bei Ärzten vorhanden gewesen zu sein. Anders verhält es sich mit der Empfehlung der Dosisadaptation bei Gastroenteritis. Aufgrund von Übelkeit oder Erbrechen erhöhten 24,1% der im Rahmen der Aktenauswertung untersuchten Frauen ihre Dosis. In der Umfrage gaben 2,8% der Patienten an, die Substitutionsdosis aus diesem Grund erhöht zu haben. Das bedeutet, dass die Prävention vor allem in Hinblick auf Gastroenteritis mit Dehydratation noch stärker ausgebaut werden muss. Gerade mit Gastroenteritis als einer der Hauptauslöser von Nebennierenkrisen sollte eine intensivere Patientenschulung in diese Richtung erfolgen.

Regelmäßige, strukturierte Ausbildung von Patienten und Eltern, aber auch von betreuenden Ärzten, die keinen endokrinologischen Fachhintergrund haben, sollten verpflichtend sein.

4.5 Risikofaktoren für die Entwicklung von Nebennierenkrisen

Das Risiko für Nebennierenkrisen von Frauen unterschied sich nicht signifikant von dem der Männer. Da sowohl in der Aktenauswertung, als auch in der Umfrage dasselbe Ergebnis erzielt werden konnte, kann von einer Grundtendenz ausgegangen werden. Bei White et al. konnte dieselbe Folgerung auch für Patienten mit PAI angestellt werden [66]. Hahner et al. registrierten hingegen bei PAI ein höheres Risiko bei Frauen [64]. Unter Umständen lag dies aber an der Tatsache, dass bei Hahner et al. der Frauenanteil mit 75,2% deutlich überwog [64]. Bei den beiden AGS-Datenerhebungen stellten Frauen ebenfalls die Mehrheit dar, allerdings nicht in dem Ausmaß (Umfrage 59%, Datenbank 52,2%). Bei White et al. konnte keine Angaben diesbezüglich gefunden werden.

Die Einteilungen der AGS-Subformen nach Phänotyp (mit oder ohne Mineralokortikoidmangel) und nach dem Genotyp standen beide in einem statistisch signifikanten Bezug zu Nebennierenkrisen. Es konnte sowohl im Rahmen der Umfrage, als auch bei der Aktenauswertung ein höheres Nebennierenkrisenrisiko bei Patienten mit Salzverlust-AGS festgestellt werden. Dies bestätigt die Beobachtungen einer Studie von Merke et al. [21], dass Salzverlust-Patienten häufiger wegen Nebennierenkrisen ins Krankenhaus eingeliefert wurden, als Patienten mit einfach virilisierendem AGS. Aber auch andere Studien weisen auf dieses Ergebnis hin. So konnte bei Kovács et al. eine fünfmal höhere Säuglingsmortalitätsrate bei Patienten mit SW-AGS im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung in fünf mitteleuropäischen Ländern festgestellt werden [150]. Weiterhin registrierten Hahner et al., dass Patienten mit PAI mit zusätzlichem Mineralokortikoidmangel anfälliger für Nebennierenkrisen sind, als Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz [64]. Die Erkenntnis ist umso wichtiger, da das Salzverlust-AGS mit einer Inzidenz von 3:1 häufiger vorkommt, als das einfach virilisierende AGS [62]. Eine mögliche Erklärung für das erhöhte Nebennierenkrisenrisiko bei Patienten mit SW-AGS im Vergleich zu Patienten mit SV-AGS ist das unterschiedliche Ausmaß des Hormonmangels. Das Salzverlust-AGS unterscheidet sich vom einfach virilisierendem AGS nicht nur durch den Aldosteronmangel, sondern auch durch eine stärkere Ausprägung der Unterfunktion des Nebennierenmarks [151]. Dies führt zu einer verminderten Katecholaminreaktion auf Stress [93]. Die Auswirkungen dieser Nebennierenmarksunterfunktion auf metabolische Erkrankungen wie zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Übergewicht, Hyperinsulismus usw. ist noch nicht erforscht. Unter Umständen haben Patienten mit Salzverlust-AGS mehr Gesundheitsprobleme, als Patienten mit einfach

virilisierendem AGS. Dies könnte sich ebenfalls auf das Nebennierenkrisenrisiko auswirken.

Im Rahmen der Umfrage konnte statistisch signifikant festgestellt werden, dass Patienten, die über die Selbsthilfegruppe rekrutiert worden waren, mehr Nebennierenkrisen durchgemacht hatten. Dies ist nachvollziehbar, da Menschen, die einer Selbsthilfegruppe beitreten, häufig einen höheren Leidensdruck durch einen schlechteren Krankheitsverlauf aufweisen. Zusätzlich ist die Motivation an einer Umfrage zur Prävention von Nebennierenkrisen teilzunehmen bei betroffenen Patienten mit AGS höher, als bei Patienten mit AGS, die keine Entgleisung durchmachen mussten. Bei Hahner et al. konnte hingegen kein wesentlicher Unterschied der Nebennierenkrisenhäufigkeit zwischen Patienten mit PAI, die über die Universitätskliniken rekrutiert wurden, und Patienten mit PAI, die über eine Selbsthilfegruppe kontaktiert wurden, festgestellt werden [64].

Im Laufe der Aktenauswertung konnte ein statistisch signifikanter Bezug zwischen dem generellen Auftreten von Nebennierenkrisen und Varizellen nachgewiesen werden. Die Nebennierenkrisen wurden dabei nicht von der Varizelleninfektion ausgelöst, sondern durch andere Faktoren verursacht. Betrachtet man die Patienten mit Nebennierenkrisen mit durchgemachter Varizelleninfektion genauer, fällt auf, dass generell eine erhöhte Infektanfälligkeit bei diesen Patienten bestand. Inwiefern vor allem Windpocken, oder aber auch die erhöhte Infektanfälligkeit an sich mit Nebennierenkrisen im Zusammenhang stehen, muss erst weiter erforscht werden. Da die Manifestation von Windpocken durch eine Impfung verhindert werden kann [152] würde sich eine direkte Therapierelevanz ergeben.

Durch die Aktenauswertung konnte festgestellt werden, dass Patienten mit Nebennierenkrisen deutlich mehr Allergien aufwiesen. Der Bezug konnte statistisch signifikant dargelegt werden. Es bestand bis auf eine Ausnahme zeitlich kein direkter Zusammenhang zwischen Allergie-induzierten Symptomen und einer Nebennierenkrise. 27,3% der Patienten mit Nebennierenkrisen mit Allergien waren Patienten mit mehr als vier adrenalen Krisen. Generell ist in vielen westlichen Ländern eine Zunahme der Allergien zu verzeichnen. Dies wird unter anderem auf eine saubere Umgebung und auf einen häufigen Einsatz von Antibiotika zurückgeführt (Hygienehypothese) [153]. Auffällig war, dass bei allergischen Patienten mit AGS mit Nebennierenkrisen 54,5% eine Medikamentenallergie aufwiesen.

Ein weiteres Resultat, in dem sich sowohl die Aktenauswertung, als auch die Umfrage glichen, war, dass bei Patienten mit AGS keine statistische Signifikanz sowohl zwischen endokrinologischen Erkrankungen, als auch nicht-endokrinologischen

Erkrankungen und Nebennierenkrisen nachgewiesen werden konnte. Im Rahmen der Aktenauswertung konnte lediglich ein statistisch signifikantes Ergebnis bei Allergien, Windpocken erzielt werden (s.o.). Dies widerspricht den Ergebnissen bei Patienten mit PAI. Nach Hahner et al. ist eine weitere nicht-endokrinologische Erkrankung bei Patienten mit PAI ein Risikofaktor für adrenale Krisen [64]. Allerdings ist bei Hahner et al. keine weitere Differenzierung zwischen den einzelnen Erkrankungen ersichtlich. Im Rahmen dieser Dissertation wurde jedes Krankheitsbild bei Patienten mit AGS einzeln auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang getestet. Auch bei White et al. konnte eine erhöhte Nebennierenfrequenz mit Diabetes Typ I bzw. Typ II, Asthma und prämaturne Ovarialinsuffizienz in Zusammenhang gebracht werden [66]. Bei Vorliegen von mehreren schweren endokrinologischen, aber auch nicht-endokrinologischen Erkrankungen kann eine Krisenprävention sehr komplex werden, so dass eine höhere Nebennierenkrisenrate nachvollziehbar ist. Unter Umständen kann ein Teil der Ergebnisse von White et al. mit der Ätiologie der PAI erklärt werden. In den Industrienationen ist die häufigste Ursache die Autoimmunadrenitis, die oftmals im Rahmen des autoimmunen polyendokrinen Syndroms auftritt. Diabetes und prämaturne Ovarialinsuffizienz können ebenfalls zu diesem Krankheitsbild gehören [154]. Damit liegt die Prävalenz dieser endokrinologischen Erkrankungen bei Patienten mit PAI vermutlich höher als bei Patienten mit AGS. Tatsächlich traten Diabetes und prämaturne Ovarialinsuffizienz in den AGS-Studien nur bei einzelnen Patienten auf. Ähnlich verhält es sich mit Asthma bronchiale. Es konnte bei diesen Patienten mit AGS kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu Nebennierenkrisen gefunden werden. Aufgrund der geringen Fallzahl sind die Ergebnisse jedoch kritisch zu betrachten. Eine weitere Erforschung des Nebennierenkrisenrisikos bei Patienten mit AGS, die auch an Asthma, Diabetes und Ovarialinsuffizienz leiden, ist erforderlich. Aufgrund der geringen Prävalenz innerhalb der AGS-Kohorte kann davon ausgegangen werden, dass diese nicht zu den Hauptrisikofaktoren gehört.

Das Nebennierenkrisenrisiko bei Patienten mit AGS stand in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang zum Schulbildungsniveau. Auch bei Patienten mit PAI konnte dies nachgewiesen werden [64]. Folglich sollten intensive regelmäßige Schulung bei allen Patienten gleichermaßen durchgeführt werden.

Auch die tatsächlich erfolgte Mineralokortikoidgabe im Vergleich zur theoretisch erforderlichen MC-Gabe nach der Kategorisierung nach dem Genotyp erbrachte statistisch kein signifikantes Ergebnis in Hinblick auf NNK.

Obwohl Virilisierungserscheinungen ein Zeichen für eine unzureichende Glukokortikoidtherapie sind, konnte auch hier kein statistisch signifikanter Bezug zu

Nebennierenkrisen hergestellt werden. Dies liegt unter Umständen daran, dass der Zeitraum, bis sich solche Symptome ausprägen länger ist; Nebennierenkrisen können aber schon nach einer kurzen Zeitspanne der Untersubstitution auftreten.

Das Prader-Stadium und die HWI-Neigung stellten ebenfalls keine statistisch signifikanten Risikofaktoren für Entgleisungen dar. Zwar hatten Patienten mit AGS mit höheren Prader-Stadien ein höheres Risiko für Harnwegsinfektionen, aber nicht jede Harnwegsinfektion führte zu einer Nebennierenkrise. Interessanterweise konnte auch kein Zusammenhang zwischen Salzverlust-AGS und pränataler Virilisation gefunden werden [19].

4.6 Einschätzung des Patienten

Die Einschätzung der Patienten mit AGS in Bezug auf Krankheitsbewältigung, Gesundheit und Belastbarkeit konnte mit Nebennierenkrisen in keinen statistisch signifikanten Zusammenhang gebracht werden. Die meisten Patienten gaben an, mit der Krankheit sogar sehr gut zurechtzukommen (47,9%); Gesundheit (36,4%) und körperliche Belastbarkeit (38%) wurde vor allem als gut eingestuft. Dies entspricht den Ergebnissen von Reisch et al. [14], nach denen die Lebensqualität von Patienten mit AGS nur leicht beeinträchtigt wird und deutlich besser ist, als bei Patienten mit PAI. Innerhalb der Nebennierenkrisengruppe unterschieden sich bezüglich der Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit Patienten mit wenigen Krisen deutlich von Patienten mit mehr als vier Krisen. Patienten mit hoher Nebennierenkrisenfrequenz hatten kein einziges Mal „sehr gut“ angekreuzt. Dies ist psychologisch nachvollziehbar, da diese Patienten wiederholt Nebennierenkrisen durchmachen mussten, nachdem sie einer körperlichen Belastungssituation ausgesetzt waren.

4.7 Ausblick

Die Krisenpräventionsmaßnahmen können in vier Ebenen eingeteilt werden (siehe **Abbildung 12**). Die Ebenen 1-3 stellen indirekte und direkte Ursachen von adrenalen Krisen dar. Ebene 4 repräsentiert die Nebennierenkrisentherapie an sich, die sich auf den Ablauf der Entgleisung auswirkt. Je höher die Ebene, umso stärker ist der Einfluss auf die Entwicklung einer Nebennierenkrise. Die Präventionsmaßnahmen orientieren sich an den Ebenen.

Das Vorhandensein der schwereren Ausprägung des Adrenogenitalen Syndroms, das Salzverlust-AGS, erhöht das Risiko von Nebennierenkrisen (Ebene 1). Das AGS-Neugeborenencreening ist für eine frühe Erkennung der Erkrankung entscheidend

Support Foundation, Inc.) werden inzwischen interdisziplinäre Behandlungszentren für Patienten mit AGS diskutiert [159]. Ob sich dieses Modell an den Universitätskliniken in Deutschland umsetzen lässt, ist noch offen.

Da vielen Patienten gerade der Wechsel von der Kinder- in die Erwachsenenbetreuung schwer fällt, sollten Übergangssprechstunden stattfinden. Es wurde ein Transitionsdokumentationsbogen in Anlehnung an Dörr et al. [26] erstellt, um den Erwachsenenendokrinologen einen schnellen Überblick über die wichtigsten Hintergrundinformationen des Patienten zu ermöglichen. Dieser befindet sich im **Anhang 6.2**.

Die geplante Einführung der elektronische Gesundheitskarte (eGK) in Deutschland, die in Zukunft auch eine elektronische Patientenakte mit Notfallinformationen beinhalten soll, könnte in Kombination mit Gesundheitstelematik für Patienten mit AGS eine weitere Verbesserung der medizinischen Versorgung bedeuten [160, 161]. Gerade für Krankheiten mit geringer Prävalenz ist der Nutzen der Telemedizin klar erkennbar [160].

Eine intensive Aufklärung des Patienten bzw. der Eltern über die Erkrankungen und den Sinn der Hormonsubstitution ist ebenfalls eine wesentliche Voraussetzung für eine gute Therapieeinstellung. Die Mitgliedschaft in Selbsthilfegruppen kann bei der Krankheitsbewältigung und beim Verständnis der Erkrankung unterstützend wirken. Durch die offiziellen Homepages von Selbsthilfegruppen (zum Beispiel CARES Foundation, Inc., <http://www.caresfoundation.org/> oder AGS-Eltern- und Patienteninitiative e.V. <https://www.ags-initiative.de/>), durch Blogs und Foren können sich Patienten mit AGS selbstständig Informationen über die Erkrankung einholen. Durch ein gezieltes Einsetzen dieser Kommunikationsmittel kann eine schnelle Informationsübertragung aktueller Forschungserkenntnisse zum Patienten stattfinden.

Erfolgt keine Glukokortikoiddosisanpassung in Stresssituationen besteht ein akutes Risiko für Nebennierenkrisen (Ebene 3). Eine regelmäßige Schulung von Patienten bzw. Aufklärung der Eltern über die Stressdosierung und das Mitführen eines aktuellen Notfallausweises ist notwendig [45]. In dieser Dissertation konnten positive Ergebnisse bezüglich der Dosisanpassung bei Fieber und Operationen verzeichnet werden. Bei Gastroenteritis mit Dehydratation besteht allerdings noch ein intensiver Schulungsbedarf.

Impfungen zum Schutz vor Infektionskrankheiten sind bei Patienten mit AGS von großer Bedeutung, da vor allem bakterielle und virale Infekte Nebennierenkrisen mit sich bringen können. In einer Studie von Weiss et al. konnte kein erhöhtes Impfrisiko bei Patienten mit AGS festgestellt werden [162]: Der Nutzen der Schutzimpfung bei

Patienten mit AGS sollte in Hinblick auf die Krisenprävention überwiegen. Allgemein empfohlene Impfungen sind gegen Hepatitis B, Haemophilus influenzae Typ b, Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Pneumokokken und Meningokokken, Masern, Mumps und Röteln (MMR), Varizellen und Humanpathogene Papillomaviren [163]. Patienten mit AGS sollten sich zusätzlich die Indikationsimpfung gegen Influenza [163] überlegen. Die Rotavirusimpfung wurde noch nicht von der STIKO empfohlen [164], dafür allerdings von der Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DAKJ) [165]. Damit könnte die Anzahl der gastrointestinalen Infektionen bei Patienten mit AGS reduziert werden. Ein weiterer Baustein des Infektionsschutzes sind einfache Maßnahmen wie Händehygiene [166].

Sobald die ersten Symptome einer Nebennierenkrise auftreten, geht es um eine schnelle Intervention in den Entwicklungsprozess der Krise durch eine parenterale Glukokortikoidgabe (Ebene 4). Ärzte sollten kontinuierlich geschult werden einen Nebennierenkrise frühzeitig zu erkennen und richtig zu therapieren. Zur Einordnung des klinischen Entwicklungsgrades der Nebennierenkrise wurde im Rahmen dieser Dissertation ein Modell erstellt (siehe **Tabelle 36**). Sowohl für die Symptome, als auch für die Ursachen einer Nebennierenkrise konnte ein altersabhängiges Auftrettmuster festgestellt werden (s.o.), die unter Umständen ebenfalls eine schnellere Diagnose der Nebennierenkrisen ermöglichen.

Im Idealfall besitzt der Patient Notfallmedikamente, die er sich selbst zuführen kann. Alternativ können geschulte Familienmitglieder, Partner, Freunde oder Kollegen die intramuskuläre Glukokortikoidgabe übernehmen, wenn der Patient dazu nicht mehr in der Lage ist. Leider besitzen derzeit nur ungefähr 22% der Patienten eine Notfallsausrüstung. Die Selbstinjektionstechnik muss in regelmäßigen Abständen geübt werden. Arzthelfer/innen können wesentlich zu einer effektiven Schulung beitragen [66]. Zusätzlich gibt es über Selbsthilfegruppen die Möglichkeit Broschüren herunterzuladen oder Video-Online-Trainings über die Selbstinjektionstechniken anzuschauen (zum Beispiel CARES Foundation, Inc.). Wenn sich der Patient oder die Eltern nicht sicher sind, ob es sich bereits um eine beginnende Nebennierenkrise handelt, sollte der Hausarzt angerufen werden können. Bei den restlichen Patienten, muss der Notarzt gerufen werden. Aufgrund dessen ist ein Ziel der Prävention, den Patienten und seine Familie noch stärker in die akute Nebennierenkrisentherapie einzubeziehen. Die Aufklärung über Nebennierenkrisen und über die Selbstinjektion von Glukokortikoiden kann noch deutlich ausgebaut werden. Denn nur durch die frühzeitige Therapie kann eine Manifestation der Nebennierenkrise verhindert werden. Sobald der Patient ambulant oder stationär behandelt wird, ist das Vorliegen eines

Notfallausweises wichtig, so dass der betreuende Endokrinologe in der Therapiefindung eingebunden werden kann.

Wichtig ist, dass bei Vorliegen einer Nebennierenkrise eine umfassende Dokumentation der ersten Symptome, des klinischen Verlaufs und des Auslösers, aber auch der Therapie stattfindet. Dadurch haben Ärzte und Patienten unter Umständen bei erneutem Auftreten der ersten Symptome oder des Auslösers schneller die Möglichkeit die sich anbahnende Nebennierenkrise zu erkennen. Zu diesem Zweck wurde ein NNK-Formblatt für Ärzte entwickelt, das den stationären Aufenthalt abdeckt (siehe **Anhang 6.2**). Ein weiterer Dokumentationsbogen wurde für Patienten erstellt, der vor dem Routine-Ambulanztermin ausgefüllt werden soll. Damit kann der betreuende Endokrinologe sichergehen, dass keine Nebennierenkrise bei der Therapiekontrolle unbeachtet bleibt (siehe **Anhang 6.2**).

Durch die Telemedizin, neue Therapieansätze, die besseren Impfmöglichkeiten und durch ein besseres Krisenmanagement werden künftig deutliche Verbesserungen der Krisenprävention zu erwarten sein. Ziel ist es, die Auftrittsrate von Nebennierenkrise zu minimieren. Falls doch eine adrenale Krise entstehen sollte, muss eine adäquate Therapie so schnell wie möglich eingeleitet werden. Die im Rahmen der Dissertation über die Häufigkeit und Ursachen der Nebennierenkrisen bei Patienten mit AGS retrospektiv gewonnenen Erkenntnisse müssen mit prospektiven Studien belegt werden.

4.8 Limitationen

Der in dieser Dissertation verwendete Erhebungsbogen wurde bereits in einer Studie über Nebennierenkrisen bei NNR-Insuffizienz verwendet [64]. Dadurch ist ein gezielter Vergleich zwischen PAI und AGS möglich. Bei der Gegenüberstellung muss allerdings beachtet werden, dass die Kohorte der Studie von Hahner et al. (n= 254 Patienten mit PAI) wesentlich größer war, als die der AGS-Studien (Datenbank n=67 Patienten; Umfrage n=122 Patienten). Das AGS ist eine im Vergleich zur PAI seltenere Erkrankung, so dass es schwierig war, eine höhere Patientenzahl zu erzielen. Diese ungleiche Kohortengröße muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Eine Problematik, die sowohl bei der Aktenauswertung, als auch bei der Auswertung der Umfrage bestand, war, dass retrospektiv nicht entschieden werden konnte, ob wirklich eine gastrointestinale Infektion vorlag, oder ob die Diarrhö oder das Erbrechen bereits Symptome einer Nebennierenkrise waren. Eine klare Differenzierung war nur

im Rahmen der Aktenauswertung möglich, wenn zum Zeitpunkt der Nebennierenkrise gastrointestinale Erreger über einen Mikrobiologischen Befund nachgewiesen werden konnten. Die Mikrobiologische Untersuchung führt allerdings trotz der ärztlichen Einschätzung eines gastrointestinalen Infektes nicht immer zu einem Ergebnis. Dies traf auf 42,9% der mikrobiologischen Befunde zu.

Weiterhin wurde die medizinische Betreuung von Patienten mit AGS innerhalb der letzten Jahrzehnte fortlaufend weiterentwickelt, so dass die Ergebnisse beider AGS-Studien nicht ohne Vorbehalt auf die heutige Situation übertragen werden können.

5 Zusammenfassung

Es konnte eine Häufigkeitsrate von fünf Krisen pro 100 Patientenjahre, bzw. vier Krisen pro 100 Patientenjahre nach Einführung des Neugeborenen Screenings errechnet werden. Das heißt pro Jahr treten ungefähr 320 Krisen auf. 58,5% der Nebennierenkrisen bei Patienten mit AGS fanden innerhalb der ersten fünf Lebensjahre statt. Ein zweiter, geringerer Anstieg der Häufigkeit von adrenalen Krisen war im Alter von ca. 18 bis 25 Jahren zu finden. Infektionen, vor allem gastrointestinaler Art, konnten als Hauptauslöser für Nebennierenkrisen ermittelt werden. Da die retrospektive Datenerfassung auch die Salzverlustkrisen bei Erstdiagnose vor Einführung des Neugeborenen Screenings erfasste, stellte die Nicht-Diagnose (21,7%) nach der gastrointestinalen Infektion (35,8%) bei Betrachtung sämtlicher registrierten Nebennierenkrisen (n=106) einen weiteren Hauptfaktor für adrenale Krisen dar. Bei Patienten mit AGS konnten als klinische Leitsymptome der Nebennierenkrisen Übelkeit oder Erbrechen (61,3%) und Fieber (46,2%) erfasst werden. 90,2% der Patienten mit AGS besaßen laut Umfrage einen Notfallausweis und 22,1% eine Notfallausrüstung. Es konnte ein höheres Nebennierenkrisenrisiko bei Patienten mit Salzverlust-AGS festgestellt werden. Sowohl zwischen endokrinologischen Erkrankungen, als auch nicht-endokrinologischen Erkrankungen und Nebennierenkrisen konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse ermöglichen die Entwicklung eines Modells der Nebennierenkrisenprävention in vier Ebenen - speziell angepasst auf Patienten mit AGS. Die vier Ebenen werden gebildet durch Risikofaktor, Einstellungsgüte, Auslöser und Nebennierenkrisentherapie. Je höher die Ebene, umso stärker ist der Einfluss auf die Entwicklung der Nebennierenkrise. Danach richten sich auch die Präventionsmaßnahmen. Das Auftreten von Nebennierenkrisen bei Patienten mit AGS muss ernst genommen werden.

6 Anhang

6.1 Erhebungsbogen

																																																							
<p>CAMPUS INNENSTADT NEUROLOGISCHE KLINIK Direktor: Prof. Dr. med. Martin Rinkel Endokrinologische Fachambulanz Prof. Dr. med. Felix Brossmer</p>				<p>9. An welcher Erkrankung leiden Sie?</p> <p><input type="radio"/> primäre NNRI (z.B. Addison, chirurgische Entfernung)</p> <p><input type="radio"/> sekundäre NNRI (z.B. Störung im Bereich der Hirnanhangsdrüse/Hypophyse)</p> <p><input type="radio"/> unbekannt</p> <p><input type="radio"/> Adrenogenitales Syndrom</p> <p>10. Auf welche der folgenden Ursachen ist Ihre Nebennieren-/Hypophysenerkrankung zurück zu führen (bitte soweit Ihnen möglich näher benennen)?</p> <p><input type="radio"/> Autoimmun (Mb. Addison)</p> <p><input type="radio"/> Sheehan-Syndrom</p> <p><input type="radio"/> Hypophysentzündung</p> <p><input type="radio"/> Bestrahlung</p> <p><input type="radio"/> Tuberkulose oder andere Infekte</p> <p><input type="radio"/> Operation im Bereich d. Hirnanhangsdrüse/Hypophyse</p> <p><input type="radio"/> Entfernung beider Nebennieren</p> <p><input type="radio"/> Einblutung in die Nebennieren</p> <p><input type="radio"/> unbekannt</p> <p><input type="radio"/> andere, bitte benennen</p>	<p>11. Welches "Cortison"-Präparat nehmen Sie ein?</p> <p><input type="radio"/> Hydrocortison</p> <p><input type="radio"/> Prednison oder Prednisolon</p> <p><input type="radio"/> Cortison Acetat (z.B. Cortison CIBA)</p> <p><input type="radio"/> Dexamethason</p> <p><input type="radio"/> sonstiges, bitte angeben</p>	<p>12. In welcher Dosierung und zu welcher Uhrzeit nehmen Sie das "Cortison"-Präparat ein?</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> </tr> <tr> <td>1. Dosis</td> <td>Uhrzeit</td> <td>Menge in mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>th : min</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>2. Dosis</td> <td>th : min</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>3. Dosis</td> <td>th : min</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>4. Dosis</td> <td>th : min</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td colspan="6">Gesamtmenge (in mg) pro Tag</td> </tr> <tr> <td colspan="6"> </td> </tr> </table>							1. Dosis	Uhrzeit	Menge in mg					th : min					2. Dosis	th : min					3. Dosis	th : min					4. Dosis	th : min					Gesamtmenge (in mg) pro Tag												<p>13. In welchen Situationen erhöhen Sie Ihre Cortisonosis? (Mehrfachantworten möglich)</p> <p><input type="checkbox"/> Fieber / Infekte</p> <p><input type="checkbox"/> beruflicher Stress</p> <p><input type="checkbox"/> nie</p> <p><input type="checkbox"/> vor spontaner Betätigung</p> <p><input type="checkbox"/> vor Operationen</p> <p><input type="checkbox"/> andere, bitte nennen</p>
1. Dosis	Uhrzeit	Menge in mg																																																					
	th : min																																																						
2. Dosis	th : min																																																						
3. Dosis	th : min																																																						
4. Dosis	th : min																																																						
Gesamtmenge (in mg) pro Tag																																																							

Nebennierenkrisen bei AGS und NNRI – Ersterhebungsbogen Pat.-ID _____

									
<p>CAMPUS INNENSTADT NEUROLOGISCHE KLINIK Direktor: Prof. Dr. med. Martin Rinkel Endokrinologische Fachambulanz Prof. Dr. med. Felix Brossmer</p>				<p>1. Bitte geben Sie Ihren Namen, Geburtsdatum, Adresse und Telefonnummern an.</p> <p>Datum: _____ Tag / Monat / Jahr</p> <p>Vorname _____</p> <p>Nachname _____</p> <p>Geburtsdatum: _____ tag / Monat / Jahr</p> <p>Straße _____</p> <p>PLZ, Ort _____</p> <p>Telefonnr. _____</p> <p>Vorname _____</p> <p>Nachname _____</p> <p>Straße _____</p> <p>PLZ, Ort _____</p> <p>Telefonnr. _____</p>	<p>2. Wer ist Ihr behandelnder Arzt?</p> <p>Nachname _____</p> <p>Straße _____</p> <p>PLZ, Ort _____</p> <p>Telefonnr. _____</p>	<p>3. Wie groß sind Sie? _____ cm</p> <p>4. Wieviel wiegen Sie? _____ kg</p>	<p>5. Welchen Schulabschluss haben Sie erlangt?</p> <p><input type="radio"/> kein Abschluss</p> <p><input type="radio"/> Realschulabschluss/ Mittlere Reife</p> <p><input type="radio"/> Sonstiges, _____</p> <p><input type="radio"/> Hauptschulabschluss</p> <p><input type="radio"/> Abitur/ Fachhochschulreife</p>	<p>6. Welche Berufsausbildung oder Studium haben Sie absolviert?</p> <p><input type="radio"/> ja</p> <p><input type="radio"/> nein</p> <p><input type="radio"/> berentet</p> <p>wenn ja, Welchen Beruf üben Sie aus? _____</p> <p>Arbeiten Sie im Schichtdienst? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Wie viele Tage haben Sie in den letzten 6 Monaten krankheitsbedingt am Arbeitsplatz gefehlt? _____ Tage</p>	<p>8. Wann wurde die Diagnose eines AGS oder einer chronischen Nebennierenminderinsuffizienz bei Ihnen gestellt?</p> <p>_____ Monat / Jahr</p>

Nebennierenkrisen bei AGS und NNRI – Ersterhebungsbogen Pat.-ID _____

LMU **KLINIKUM** **DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

CAMPUS INNERSTADT
 MEDIZINISCHE KLINIK
 Endokrinologische Forschung
 Prof. Dr. med. Felix Brausehahn



20. In welchen Situationen sind solche Krisen aufgetreten nachdem Ihr AGS bzw. Ihre Nebennierenrindensuffizienz bereits bekannt war?

Fieberhafter Infekt Operationen
 Vergessen der Einnahme des "Cortison"-Präparats Magen-Darm Infekt
 Unfall starke körperliche Aktivität durch eigene Entscheidung durch einen Arzt
 Absetzen der Medikamente nicht bekannt
 Psychischer Stress sonstige Situationen, bitte nennen _____
 Hamwegsinfekt _____

21. Wie gut kommen Sie mit Ihrer Erkrankung des AGS bzw. der Nebennierenrindensuffizienz zurecht?

sehr gut 1 2 3 4 5 sehr schlecht

22. Wie gut würden Sie generell Ihre Gesundheit einschätzen?

sehr gut 1 2 3 4 5 sehr schlecht

23. Wie würden Sie Ihre körperliche Belastbarkeit einschätzen?

sehr gut 1 2 3 4 5 sehr schlecht

24. Fühlen Sie sich durch die Erkrankung des AGS bzw. der Nebennierenrindensuffizienz in Ihren Freizeitaktivitäten eingeschränkt?

ja nein weiss nicht
 wenn ja, welche
 arbeite deshalb nicht mehr reduzierte Stundenzahl
 kein Schichtdienst mehr
 Berufswechsel, bitte angeben _____
 Sonstiges, bitte angeben _____

25. Hat sich eine Änderung Ihrer beruflichen Tätigkeit durch die Erkrankung des AGS bzw. der Nebennierenrindensuffizienz ergeben?

ja nein weiss nicht
 wenn ja, welche
 arbeite deshalb nicht mehr reduzierte Stundenzahl
 kein Schichtdienst mehr
 Berufswechsel, bitte angeben _____
 Sonstiges, bitte angeben _____

LMU **KLINIKUM** **DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

CAMPUS INNERSTADT
 MEDIZINISCHE KLINIK
 Endokrinologische Forschung
 Prof. Dr. med. Felix Brausehahn



26. Sind bei Ihnen weitere endokrinologisch Erkrankungen festgestellt worden?

ja nein

wenn ja, bitte ankreuzen (Mehrfachnennungen möglich)

Hypothyreose Hyperthyreose
 Hypoparathyreoidismus (Unterfunktion der Nebenschilddrüsen) Hyperparathyreoidismus (Überfunktion der Nebenschilddrüsen)
 Diabetes mellitus Typ 1 Diabetes mellitus Typ2
 Diabetes insipidus Wachstumshormonmangel
 Unterfunktion der Hoden Unterfunktion der Eierstöcke (Hypogonadismus/ Wechseljahre festgestellt)

27. Leiden Sie an sonstigen Erkrankungen (akut oder chronisch)?

ja nein

wenn ja, bitte benennen _____

28. Nehmen Sie auf Grund einer der oben genannten Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus Typ 1, Hypertonie, Parkinson, Bluthochdruck, Schlaganfall, Herz-Kreislauferkrankungen, Nierenerkrankungen, Osteoporose, etc.) Medikamente (Tabletten, Spray, Creme) ein?

ja nein

wenn ja, Erkrankung _____ Medikamentenname (Dosis in mg, falls in Tabletten form) _____

29. Welche weiteren Medikamente nehmen Sie auf Grund anderer Erkrankungen ein? Bitte Namen auflisten:

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

6.2 Dokumentationsbögen

 KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN	CAMPUS INNENSTADT MEDIZINISCHE KLINIK Prof. Dr. med. Martin Reuschke Endokrinologische Ambulanz		<p style="text-align: center;">Transitions-Checkliste für AGS</p> <p>1) Alter bei Diagnosestellung _____ Jahre</p> <p>2) Alter bei Therapiebeginn _____ Jahre</p> <p>3) Wie wurde das AGS entdeckt? <input type="checkbox"/> Neugeborenen Screening <input type="checkbox"/> Symptome <input type="checkbox"/> Salzverlustkrise <input type="checkbox"/> Beschleunigtes Wachstum <input type="checkbox"/> Schambehaarung <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____</p> <p>4) Molekulargenetischer Befund <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Wenn vorhanden: _____ Ergebnis: _____</p> <p>5) Familienstammbaum <input type="checkbox"/> AGS-erkrankte Eltern <input type="checkbox"/> AGS-erkrankte Geschwister <input type="checkbox"/> AGS-erkrankte andere Verwandte <input type="checkbox"/> Verwandte Genträger <input type="checkbox"/> nichts bekannt <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____</p> <p>6) Probleme bei der Therapie im Kindesalter? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Wenn vorhanden: _____ Welche: _____</p> <p>7) Stationäre Aufenthalte? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Wenn vorhanden: _____ Ursache(n): _____ Darunter Nebenwirkungen? Wieviele? _____ sehr gut <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 sehr schlecht</p> <p>8) Beurteilung der Compliance <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5</p> <p>9) Regelmäßige Kontrolle anhand von welchen Laborparametern? Glukokortikoide Serum: <input type="checkbox"/> 17OHP <input type="checkbox"/> Pregantriol <input type="checkbox"/> An <input type="checkbox"/> Pregantriol <input type="checkbox"/> Testo <input type="checkbox"/> DHEAS <input type="checkbox"/> DHEAS <input type="checkbox"/> Renin / PRA <input type="checkbox"/> Blutdruck <input type="checkbox"/> Na/K Mineralokortikoide <input type="checkbox"/> Na/K <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Wieviele? <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5</p> <p>10) Genitalkorrektur-OP Alter in Jahren _____ Datum der OP Tag/Monat/Jahr _____ 11) Beteiligte Operateure (OP-Bericht) _____ Name: _____ Krankenhaus: _____</p>
 KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN	CAMPUS INNENSTADT MEDIZINISCHE KLINIK Prof. Dr. med. Martin Reuschke Endokrinologische Ambulanz		<p>12) Beginn der Pubertät _____ Jahre</p> <p>13) Alter bei der Menarche _____ Jahre</p> <p>14) Zyklus <input type="checkbox"/> regelmäßig <input type="checkbox"/> kein Zyklus</p> <p>15) Hodenpalpation <input type="checkbox"/> Volumen: _____ <input type="checkbox"/> Konsistenz: _____ <input type="checkbox"/> Resistenz: _____</p> <p>16) Gewichtsveränderungen <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Wenn vorhanden: In welchem Ausmaß: _____ kg</p> <p>17) Alter bei Erreichen der Endgröße _____ Jahre</p> <p>18) Genetische Zielgröße _____ cm</p> <p>19) Impfstatus <input type="checkbox"/> vollständig <input type="checkbox"/> unklar <input type="checkbox"/> lückenhaft</p> <p>20) Abschluss <input type="checkbox"/> kein Abschluss <input type="checkbox"/> Mittlere Reife/ <input type="checkbox"/> Realschulabschluss <input type="checkbox"/> Fachhochschulreife <input type="checkbox"/> Hauptschulabschluss <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____</p> <p>21) Beruf _____</p> <p>22) Klinische Daten Körperhöhe _____ cm Gewicht _____ kg BMI _____ kg/m² Blutdruck _____ / _____ mmHg Hyperandrogenismus: <input type="checkbox"/> Hirsutismus <input type="checkbox"/> Akne <input type="checkbox"/> Seborrhö <input type="checkbox"/> Striae <input type="checkbox"/> Vollmondsicht <input type="checkbox"/> Stammleitsucht <input type="checkbox"/> Mineralokortikoide Cushing-Zeichen: <input type="checkbox"/> Glukokortikoide <input type="checkbox"/> Wirkstoff: _____ mg/Tag <input type="checkbox"/> Zu hoch <input type="checkbox"/> Ausreichend <input type="checkbox"/> Sehr gut <input type="checkbox"/> Schlecht <input type="checkbox"/> Gut <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>23) Aktuelle Therapie <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>24) Aktuelle Labortwerte - Einstellungsgute <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>25) Aktueller Notfallausweis? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>26) Notfallmedikamente? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>27) Sonstige wichtigen Befunde _____</p> <p>28) Selbsthilfegruppe-Mitglied? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>29) Adresse der beteiligten Ärzte (Hausarzt) _____</p>

Nebenrierkrisendokumentation für klassisches AGS

Vorname _____

Nachname _____

Geburtsdatum _____
Tag/ Monat/ Jahr

Datum des Ambulanztermins _____
Tag/ Monat/ Jahr

1) Besitzen Sie einen **Notfallausweis**? Ja Nein

2) Haben Sie eine **Notfallausrüstung** z.B. „Cortison“-Zäpfchen, „Cortison“-Spritzen? Ja Nein

3) In welchen Situationen **erhöhen Sie** Ihre „Cortison dosis“?
 Fieber/Infekte
 Benüchtlicher Stress
 Vor sportlicher Betätigung
 Vor Operationen
 Nie
 Andere, bitte nennent: _____

4) Haben Sie seit dem letzten Ambulanzbesuch die **Dosis kurzfristig erhöht**? Ja Nein

5) Treffen folgende **Symptome** auf Sie zu?
 Gewichtsverlust, seit _____ Um _____ Kg
 vermehrte Müdigkeit
 verminderte Leistungsfähigkeit
 vermehrte Behaarung
 Probleme mit der Verdauung/ Bauchschmerzen
 Gelenkschmerzen/ Muskelschmerzen
 vermehrtes Durstgefühl/ Salz hunger
 Schwindelanfälle

6) Hätten Sie seit Ihrem letzten Ambulanzbesuch eine „Cortisongabe“ in Form einer **Spritze oder Infusion**? Ja Nein

BITTE nur weiterlesen, wenn die letzte Frage mit Ja beantwortet wurde

7) Wie oft hatten Sie eine „Cortisongabe“ in Form einer Spritze oder Infusion? 0 1 0 2 0 3
 mehr
Tag/ Monat/ Jahr Tag/ Monat/ Jahr Tag/ Monat/ Jahr

8) **Wann** fand die „Cortisongabe“ in Form einer Spritze oder Infusion statt?

9) **In welcher/welchen Situationen** und bei **welchen Beschwerden** fand die „Cortisongabe“ in Form einer Spritze oder Infusion statt?
 Magen-Darm-Infekt
 Bauchschmerzen
 Hamwegsinfektion
 Infektion des Atemtrakts
 Infektion ohne Fieber
 Infektion mit Fieber
 Starke körperliche Aktivität
 Operationen
 Psychischer Stress
 Abgeschlagenheit/Müdigkeit
 Benommenheit bis Bewusstlosigkeit
 Kopfschmerzen
 Vergessen der Einnahme des „Cortison“-Präparates
 Unfall
 Absetzen der Medikamente durch einen Arzt
 Absetzen der Medikamente durch eigene Entscheidung
 Sonstige Situationen _____

10) **Mussten Sie stationär im Krankenhaus aufgenommen** werden?
 Ja Nein
 Wenn ja, wie lange? Anzahl der Tage: _____

11) **Wurde Ihnen vom Notarzt „Cortison“-Präparate** in Form einer Spritze oder einer Infusion gegeben?
 Ja Nein

12) **Wurde Ihnen im Krankenhaus „Cortison“-Präparate** in Form einer Spritze oder einer Infusion gegeben?
 Ja Nein

13) **Haben Sie andere Medikamente** im Krankenhaus erhalten? Ja Nein
 Wenn ja, wissen Sie welche? _____



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN



CAMPUS INNENSTADT
MEDIZINISCHE KLINIK
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Kiecke



CAMPUS INNENSTADT
MEDIZINISCHE KLINIK
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Kiecke

Therapie

Therapie durch den Notarzt Ja Nein

Datum (Tag/Monat/Jahr) _____

Konsistenz der Stühle weich blutig wässrig Sonstiges: _____

Stuhlfrequenz _____ pro Tag

Bauchschmerzen Ja Nein

Druckschmerz Ja Nein

Blähungen Ja Nein

Hirsutismus Ja Nein

Akne / Seborrhö Ja Nein

Muskelreflexe verzögert Ja Nein

Labor

Ja/Nein	Einheit	Referenzbereich	Befund
<input type="checkbox"/>	mmol/l	135-145	_____
<input type="checkbox"/>	mmol/l	3,5-5	_____
<input type="checkbox"/>	pH	7,35-7,45	_____
<input type="checkbox"/>	mg/dl	70-115	_____
<input type="checkbox"/>	mmol/l	2,15-2,6	_____
<input type="checkbox"/>	g/dl	12-16	_____
<input type="checkbox"/>	µU/ml	0,3-4	_____
<input type="checkbox"/>	mg/dl	9-23	_____
<input type="checkbox"/>	mg/dl	0,5-1	_____
<input type="checkbox"/>	mg/dl	<0,5	_____

Leukozyten	G/l	4-11	_____
Erythrozyten	G/l	4,2-5,1	_____
Thrombozyten	G/l	150-440	_____
Segmentierte Diff.-BB	%	40-70	_____
Eosinophile Diff.-BB	%	2-4	_____
Lymphozyten Diff.-BB	%	25-40	_____
170HP (Serum)	ng/ml	0,2-1	_____
An (Serum)	ng/ml	0,3-3,3	_____
Renin (Serum)	mU/l	Aufreicht: 4,4-46,1	_____
Pregnanthol (Urin)	µg/24h	Liegend: 2,8-39,9	_____
		<5.000 bis 7.000	_____

Stationäre Therapie Aufenthalt auf Intensivstation nötig

Medikament	Dosierung	Applikation	Uhrzeit	Datum (Tag/Monat/Jahr)	Tage
<input type="checkbox"/> Hydrocortison (Bolus)	_____ mg	<input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> i.m.	___:___ Uhr	___/___/___	___
<input type="checkbox"/> Hydrocortison-Dauertropfinfusion	_____ mg	i.v.	___/___/___	___/___/___	___
<input type="checkbox"/> Prednisolon	_____ mg	<input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> i.m.	___:___ Uhr	___/___/___	___
<input type="checkbox"/> Fludrocortison	_____ mg	<input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> i.m.	___:___ Uhr	___/___/___	___

Medikament	Dosierung	%	Applikation	Uhrzeit	Datum (Tag/Monat/Jahr)	Tage
<input type="checkbox"/> Volumensubstitution	_____ mg		i.v.	___:___ Uhr	___/___/___	___
<input type="checkbox"/> Glukose	_____ mg		i.v.	___:___ Uhr	___/___/___	___
<input type="checkbox"/> Glukose-NaCl-Lösung	_____ mg		i.v.	___:___ Uhr	___/___/___	___
<input type="checkbox"/> NaCl-Lösung	_____ mg		i.v.	___:___ Uhr	___/___/___	___

7 Literaturverzeichnis

1. Merke, D.P. and S.R. Bornstein, *Congenital adrenal hyperplasia*. Lancet, 2005. **365**(9477): p. 2125-36.
2. Speiser, P.W., et al., *Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(9): p. 4133-60.
3. Krone, N. and P.M. Stewart, *Adrenal function: An overlooked cause of glucocorticoid deficiency?* Nat Rev Endocrinol, 2009. **5**(7): p. 362-3.
4. Riepe, F.G., *Das klassische Adrenogenitale Syndrom*, in *Androgenisierung bei Mädchen in Kindheit und Adoleszenz*, H.G. Dörr and M.B. Ranke, Editors. 2010, Wissenschaftliche Scripten: Auerbach. p. 61-67.
5. Krone, N., et al., *Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency*. Clin Endocrinol (Oxf), 2007. **66**(2): p. 162-72.
6. Kim, C.J., et al., *Severe combined adrenal and gonadal deficiency caused by novel mutations in the cholesterol side chain cleavage enzyme, P450scc*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(3): p. 696-702.
7. Reisch, N., et al., *Quality of life is less impaired in adults with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency than in patients with primary adrenal insufficiency*. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **74**(2): p. 166-73.
8. van der Kamp, H.J. and J.M. Wit, *Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia*. Eur J Endocrinol, 2004. **151 Suppl 3**: p. U71-5.
9. Pang, S., et al., *A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska*. J Clin Endocrinol Metab, 1982. **55**(3): p. 413-20.
10. Pang, S.Y., et al., *Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Pediatrics, 1988. **81**(6): p. 866-74.
11. Mikami, A., et al., *Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Sapporo City: sixteen years experience*. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 1999. **30 Suppl 2**: p. 100-2.
12. Lee, H.H., et al., *Carrier analysis and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency in Chinese*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(2): p. 597-600.
13. Dörr, H. and U. Nennstiel-Ratzel, *AGS-Screening - Neugeborenen-Screening auf das Adrenogenitale Syndrom mit 21-Hydroxylase-Defekt*. Kinderärztliche Praxis, 2005. **76**: p. 284-291.
14. Reisch, N., et al., *Quality of life is less impaired in adults with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency than in patients with primary adrenal insufficiency*. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **74**(2): p. 166-173.
15. Kawaguchi, H., C. O'HUigin, and J. Klein, *Evolutionary origin of mutations in the primate cytochrome P450c21 gene*. Am J Hum Genet, 1992. **50**(4): p. 766-80.
16. Levine, L.S., et al., *Genetic mapping of the 21-hydroxylase-deficiency gene within the HLA linkage group*. N Engl J Med, 1978. **299**(17): p. 911-5.
17. Speiser, P.W. and P.C. White, *Congenital adrenal hyperplasia*. N Engl J Med, 2003. **349**(8): p. 776-88.
18. White, P.C., et al., *Mutations in steroid 21-hydroxylase (CYP21)*. Hum Mutat, 1994. **3**(4): p. 373-8.

19. Krone, N., et al., *Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(3): p. 1059-65.
20. Arlt, W. and P.M. Stewart, *Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2005. **34**(2): p. 293-313, viii.
21. Merke, D.P., et al., *Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency.* N Engl J Med, 2000. **343**(19): p. 1362-8.
22. Jaresch, S., et al., *Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 1992. **74**(3): p. 685-9.
23. Riepe, F. and W. Sippell, *Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders, 2007. **8**(4): p. 349-363.
24. Hiort, O., et al., *Nebenniere,* in *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie 2010*, Springer Berlin Heidelberg. p. 365-390.
25. Knappe, P., et al., *[Testicular adrenal rest tumors (TART) in adult men with classic congenital adrenal hyperplasia (CAH)].* Urologe A, 2008. **47**(12): p. 1596-7, 1599-602.
26. Dörr, H.G., *Adrenogenitales Syndrom (AGS),* in *Praktische Endokrinologie*, B. Allolio, Schulte, H.M., Editor 2010, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH: München. p. 246-263.
27. Bonfig, W. and H.P. Schwarz, *Growth Pattern of Untreated Boys with Simple Virilizing Congenital Adrenal Hyperplasia Indicates Relative Androgen Insensitivity during the First Six Months of Life.* Horm Res Paediatr, 2010.
28. Jaaskelainen, J. and R. Voutilainen, *Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height.* Pediatr Res, 1997. **41**(1): p. 30-3.
29. Muthusamy, K., et al., *Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(9): p. 4161-72.
30. Brodell, L.A. and M.G. Mercurio, *Hirsutism: Diagnosis and management.* Gend Med, 2010. **7**(2): p. 79-87.
31. Hoffmann, R., *Androgenetische Alopezie.* Der Hautarzt, 2004. **55**(1): p. 89-111.
32. Somani, N., S. Harrison, and W.F. Bergfeld, *The clinical evaluation of hirsutism.* Dermatol Ther, 2008. **21**(5): p. 376-91.
33. Karck, U., *Therapie der Hyperandrogenämie und ihrer Symptome Hirsutismus, Seborrhö und Akne.* Der Gynäkologe, 2002. **35**(1): p. 22-30.
34. Heidrich, I., et al., *Hirsutismus, tiefe Stimme und Klitorishypertrophie.* Monatsschrift Kinderheilkunde, 2007. **155**(7): p. 594-597.
35. Riede, U.-N., et al., *Nebennierenrinde,* in *Basiswissen Allgemeine und Spezielle Pathologie 2009*, Springer Berlin Heidelberg. p. 541-546.
36. Zouboulis, C.C., *Acne vulgaris.* Der Hautarzt, 2010. **61**(2): p. 107-114.
37. Zuckerman-Levin, N., et al., *The importance of adrenocortical glucocorticoids for adrenomedullary and physiological response to stress: a study in isolated glucocorticoid deficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(12): p. 5920-4.
38. Kim, M.S. and D.P. Merke, *Cardiovascular disease risk in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Semin Reprod Med, 2009. **27**(4): p. 316-21.

-
39. Charmandari, E. and G.P. Chrousos, *Metabolic syndrome manifestations in classic congenital adrenal hyperplasia: do they predispose to atherosclerotic cardiovascular disease and secondary polycystic ovary syndrome?* Ann N Y Acad Sci, 2006. **1083**: p. 37-53.
 40. Dörr, H.G. and E. Schulze, *Das adrenogenitale Syndrom (AGS)*. Der Gynäkologe, 1998. **31**(1433-0393 (Electronic)).
 41. Reisch, N., *Probleme des Adrenogenitalen Syndroms (AGS) im Erwachsenenalter*, in *Syllabus zum XI. Intensivkurs für Klinische Endokrinologie 2008*: Leipzig.
 42. Arlt, W. and N. Krone, *Adult consequences of congenital adrenal hyperplasia*. Horm Res, 2007. **68 Suppl 5**: p. 158-64.
 43. Speiser, P.W., et al., *A Summary of the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency*. Int J Pediatr Endocrinol, 2010. **2010**: p. 494173.
 44. Riepe, F.G., et al., *Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire*. Horm Res, 2002. **58**(4): p. 196-205.
 45. Reisch, N. and W. Arlt, *Fine tuning for quality of life: 21st century approach to treatment of Addison's disease*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2009. **38**(2): p. 407-18, ix-x.
 46. Clayton, P.E., et al., *Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*. Horm Res, 2002. **58**(4): p. 188-95.
 47. Nimkarn, S., et al., *Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(1): p. 137-42.
 48. Frisch, H., et al., *Salt wasting in simple virilizing congenital adrenal hyperplasia*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2001. **14**(9): p. 1649-55.
 49. Reisch, N., W. Arlt, and N. Krone, *Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Horm Res, 2011.
 50. Arlt, W. and B. Allolio, *Adrenal insufficiency*. Lancet, 2003. **361**(9372): p. 1881-93.
 51. Hahner, S., W. Arlt, and B. Allolio, *[Adrenal crisis. Diagnostic and therapeutic management of acute adrenal cortex insufficiency]*. Internist (Berl), 2003. **44**(10): p. 1243-52.
 52. Shulman, D.I., M.R. Palmert, and S.F. Kemp, *Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood*. Pediatrics, 2007. **119**(2): p. e484-94.
 53. Kong, M.F. and W. Jeffcoate, *Eighty-six cases of Addison's disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 1994. **41**(6): p. 757-61.
 54. Willis, A.C. and F.P. Vince, *The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK*. Postgrad Med J, 1997. **73**(859): p. 286-8.
 55. Laureti, S., et al., *Is the prevalence of Addison's disease underestimated?* J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(5): p. 1762.
 56. Lovas, K. and E.S. Husebye, *High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway*. Clin Endocrinol (Oxf), 2002. **56**(6): p. 787-91.
 57. Arlt, W., *Adrenal insufficiency*. Clin Med, 2008. **8**(2): p. 211-5.
 58. Woenckhaus, U., A. Vasold, and L.C. Bollheimer, *Akute Nebenniereninsuffizienz („Addison-Krise“)*. Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2005. **42**(4): p. 345-354.

-
59. Zelissen, P.M., *Addison patients in the Netherlands: medical report of the survey*. The Hague: Dutch Addison Society, 1994.
 60. Bergthorsdottir, R., et al., *Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(12): p. 4849-53.
 61. Swerdlow, A.J., et al., *Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study*. J Pediatr, 1998. **133**(4): p. 516-20.
 62. White, P.C. and P.W. Speiser, *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Endocr Rev, 2000. **21**(3): p. 245-91.
 63. Bouillon, R., *Acute adrenal insufficiency*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2006. **35**(4): p. 767-75, ix.
 64. Hahner, S., et al., *Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies*. Eur J Endocrinol, 2010. **162**(3): p. 597-602.
 65. Omori, K., et al., *Risk factors for adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency*. Endocr J, 2003. **50**(6): p. 745-52.
 66. White, K. and W. Arlt, *Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event*. Eur J Endocrinol, 2010. **162**(1): p. 115-20.
 67. Hahner, S. and B. Allolio, *Therapeutic management of adrenal insufficiency*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009. **23**(2): p. 167-79.
 68. Berghe, G., P. Lee, and K. Ho, *Acute Adrenal Crisis*, in *Acute Endocrinology 2008*, Humana Press. p. 45-62.
 69. Huppelsberg, J. and K. Walter, *Kurzlehrbuch Physiologie*. 2 ed 2005, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 423
 70. Michels, G., T. Schneider, and S. Teschner, *Störungen des Säure-Basen-Haushalts*, in *Klinikmanual Innere Medizin 2010*, Springer Berlin Heidelberg. p. 537-545.
 71. Schrier, R.W., *Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(7): p. 1820-32.
 72. Szymlan, P., et al., *Role of hyperkalemia in the metabolic acidosis of isolated hypoaldosteronism*. N Engl J Med, 1976. **294**(7): p. 361-5.
 73. Schneeweiss, B., *Akute Störung des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes*, in *7. Refresher-Kurs Intensivmedizin 2006*: Traunkirchen/Traunsee.
 74. Ishikawa, S. and R.W. Schrier, *Effect of arginine vasopressin antagonist on renal water excretion in glucocorticoid and mineralocorticoid deficient rats*. Kidney Int, 1982. **22**(6): p. 587-93.
 75. Oelkers, W., *Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism*. N Engl J Med, 1989. **321**(8): p. 492-6.
 76. Ishikawa, S.E. and R.W. Schrier, *Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. **58**(1): p. 1-17.
 77. Papanek, P.E. and H. Raff, *Physiological increases in cortisol inhibit basal vasopressin release in conscious dogs*. Am J Physiol, 1994. **266**(6 Pt 2): p. R1744-51.
 78. Dodt, C., et al., *Glukokortikoide und Hypertonie*. Der Internist, 2009. **50**(1): p. 36-41.

-
79. Collins, S., M.G. Caron, and R.J. Lefkowitz, *Beta-adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids*. Journal of Biological Chemistry, 1988. **263**(19): p. 9067-9070.
 80. Sakaue, M. and B.B. Hoffman, *Glucocorticoids induce transcription and expression of the alpha 1B adrenergic receptor gene in DTT1 MF-2 smooth muscle cells*. J Clin Invest, 1991. **88**(2): p. 385-9.
 81. Allolio, B., et al., *Reduced lymphocyte beta 2-adrenoceptor density and impaired diastolic left ventricular function in patients with glucocorticoid deficiency*. Clin Endocrinol (Oxf), 1994. **40**(6): p. 769-75.
 82. Bouachour, G., et al., *Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency*. Intensive Care Medicine, 1994. **20**(2): p. 138-141.
 83. Yang, S. and L. Zhang, *Glucocorticoids and vascular reactivity*. Curr Vasc Pharmacol, 2004. **2**(1): p. 1-12.
 84. Xu, R., et al., *Hydrocortisone modulates the effect of estradiol on endothelial nitric oxide synthase expression in human endothelial cells*. Life Sci, 2001. **69**(23): p. 2811-7.
 85. Lewis, G.D., W.B. Campbell, and A.R. Johnson, *Inhibition of prostaglandin synthesis by glucocorticoids in human endothelial cells*. Endocrinology, 1986. **119**(1): p. 62-9.
 86. Artavia-Loria, E., et al., *Frequency of hypoglycemia in children with adrenal insufficiency*. Acta Endocrinol Suppl (Copenh), 1986. **279**: p. 275-8.
 87. Dallman, M.F., et al., *Minireview: glucocorticoids--food intake, abdominal obesity, and wealthy nations in 2004*. Endocrinology, 2004. **145**(6): p. 2633-8.
 88. Buttgereit, F. and G.-R. Burmester, *Glucocorticoids*, in *Primer on the Rheumatic Diseases*, J.H. Klippel, et al., Editors. 2008, Springer New York. p. 644-650.
 89. Cronstein, B.N., et al., *A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992. **89**(21): p. 9991-5.
 90. Hangaard, J., et al., *Pulsatile thyrotropin secretion in patients with Addison's disease during variable glucocorticoid therapy*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(7): p. 2502-7.
 91. Wong, D.L., B. Siddall, and W. Wang, *Hormonal control of rat adrenal phenylethanolamine N-methyltransferase. Enzyme activity, the final critical pathway*. Neuropsychopharmacology, 1995. **13**(3): p. 223-34.
 92. Bornstein, S.R., et al., *Plasma catecholamines in patients with Addison's disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 1995. **42**(2): p. 215-8.
 93. Weise, M., et al., *Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glucose elevation in response to high-intensity exercise*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(2): p. 591-7.
 94. Allolio, B., K. Lang, and S. Hahner, *Addisonian crisis in a young man with atypical anorexia nervosa*. Nat Rev Endocrinol, 2011. **7**(2): p. 115-21.
 95. Sabharwal, P., R.S. Fishel, and M.J. Breslow, *Adrenal insufficiency--an unusual cause of shock in postoperative patients*. Endocr Pract, 1998. **4**(6): p. 387-90.
 96. Kwok, M.Y., M.C. Scanlon, and A.H. Slyper, *Atypical presentation of shock from acute adrenal insufficiency in an adolescent male*. Pediatr Emerg Care, 2005. **21**(6): p. 380-3.

97. Reuter, P., F.J. Kretz, and S. Remppis, *Schock*, in *Springer Lexikon Diagnose & Therapie* 2006, Springer Berlin Heidelberg. p. 1437-1454.
98. Gärtner, R. and J. Schopohl, *Metabolische Notfälle*. Notfall + Rettungsmedizin, 2000. **3**(1): p. 2-11.
99. Stahl, W., *Endokrinologische Notfälle*. Notfall + Rettungsmedizin, 2007. **10**(4): p. 301-314.
100. Wolff, B., et al., *Acute reversible cardiomyopathy with cardiogenic shock in a patient with Addisonian crisis: a case report*. Int J Cardiol, 2007. **116**(2): p. e71-3.
101. Müller-Werdan, U., et al., *Die akute septische Kardiomyopathie*. Intensivmedizin und Notfallmedizin, 1997. **34**(5): p. 333-351.
102. Lelubre, C. and P.E. Lheureux, *Epigastric pain as presentation of an addisonian crisis in a patient with Schmidt syndrome*. Am J Emerg Med, 2008. **26**(2): p. 251 e3-4.
103. Balasubramanian, S.S. and D. Bose, *Adrenal crisis presenting as an acute abdomen*. Anaesthesia, 2006. **61**(4): p. 413-4.
104. Arlt, W., *Erkrankungen der Nebennieren*, in *Medizinische Therapie 2005|2006*, J. Schölmerich, et al., Editors. 2005, Springer Berlin Heidelberg. p. 590-614.
105. Kovacs, K.A., Y.M. Lam, and J.L. Pater, *Bilateral massive adrenal hemorrhage. Assessment of putative risk factors by the case-control method*. Medicine (Baltimore), 2001. **80**(1): p. 45-53.
106. Lenz, T., B. Becker, and R. Bergner, *Nierenerkrankungen: cave Kalium!* Medizinische Klinik, 2004. **99**(7): p. 355-361.
107. Soutodeh, R., et al., *Acquired long QT interval in a recurrent septic female patient with polymorphic ventricular tachycardia due to primary acute adrenal insufficiency*. Clinical Research in Cardiology, 2010: p. 1-5.
108. Bösch, D. and C.-P. Criée, *Blutgasanalyse*, in *Lungenfunktionsprüfung* 2007, Springer Berlin Heidelberg. p. 119-126.
109. Hahner, S. and B. Allolio, *Management of adrenal insufficiency in different clinical settings*. Expert Opin Pharmacother, 2005. **6**(14): p. 2407-17.
110. Saito, Y., et al., *Laminar cortical necrosis in adrenal crisis: sequential changes on MRI*. Brain Dev, 2008. **30**(1): p. 77-81.
111. Oelkers, W., *Adrenal Insufficiency*. New England Journal of Medicine, 1996. **335**(16): p. 1206-1212.
112. Weise, M., et al., *Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(8): p. 3679-84.
113. Nagesser, S.K., et al., *Long-term results of total adrenalectomy for Cushing's disease*. World J Surg, 2000. **24**(1): p. 108-13.
114. Thompson, S.K., et al., *Improved quality of life after bilateral laparoscopic adrenalectomy for Cushing's disease: a 10-year experience*. Ann Surg, 2007. **245**(5): p. 790-4.
115. Braatvedt, G.D., P.G. Newrick, and R.J. Corral, *Patients' self administration of hydrocortisone*. BMJ, 1990. **301**(6764): p. 1312.
116. Prader, A., *[Perfect male external genital development and salt-loss syndrome in girls with congenital adrenogenital syndrome]*. Helv Paediatr Acta, 1958. **13**(1): p. 5-14.
117. Speer, C., et al., *Endokrinologie*, in *Pädiatrie* 2009, Springer: Heidelberg. p. 731-780.

-
118. Riedel, F., *Fieber und fiebersenkende Maßnahmen*, in *Pädiatrie*, M.J. Lentze, et al., Editors. 2007, Springer Berlin Heidelberg. p. 1850-1851.
 119. Schuster, H.P. and U. Müller-Werdan, *Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen*, in *Sepsis und MODS*, K. Werdan, H.-P. Schuster, and U. Müller-Werdan, Editors. 2005, Springer Berlin Heidelberg. p. 3-22.
 120. Sitzmann, F.C., *Pädiatrie*. 3rd ed. Duale Reihe 2007, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 982.
 121. Harms, E., *Hypoglykämie*, in *Pädiatrie*, M.J. Lentze, et al., Editors. 2007, Springer Berlin Heidelberg. p. 340-347.
 122. Herold, G., *Innere Medizin* 2009, Köln: Gerd Herold. 296-298.
 123. *The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents*. Pediatrics, 2004. **114**(2 Suppl 4th Report): p. 555-76.
 124. *Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children--1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland*. Pediatrics, 1987. **79**(1): p. 1-25.
 125. Martinerie, L., et al., *Physiological partial aldosterone resistance in human newborns*. Pediatr Res, 2009. **66**(3): p. 323-8.
 126. Niehues, T., *Immunologie*, in *Pädiatrie mit StudentConsult-Zugang*, E. Mayatepek, Editor 2007, Urban & Fischer bei Elsev. p. 437-450.
 127. Wahn, V., *Das infektanfällige Kind*. HNO, 2000. **48**(3): p. 231-234.
 128. Dorr, H.G. and C. Schofl, *[Congenital adrenal hyperplasia and growth hormone deficiency. Special care in transition to adulthood]*. Internist (Berl), 2009. **50**(10): p. 1202, 1204, 1206 passim.
 129. Knappe, P., et al., *[Treatment of adult men with congenital adrenal hyperplasia syndrome due to 21-hydroxylase deficiency]*. Dtsch Med Wochenschr, 2008. **133**(19): p. 1025-9.
 130. Lausch, M. and M. Reincke, *[Transition clinics in endocrinology and diabetology for the chronically ill in Germany. A recent inquiry]*. Dtsch Med Wochenschr, 2004. **129**(20): p. 1125-9.
 131. Länder, S.Ä.d.B.u.d. *Bevölkerung - Deutschland*. 2013 [cited 2013 18.11.]; Available from: http://www.statistik-portal.de/Statistik-Portal/de_zs01_bund.asp.
 132. Saag, K.G., et al., *Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events*. Am J Med, 1994. **96**(2): p. 115-23.
 133. Nafstad, P., et al., *Day care centers and respiratory health*. Pediatrics, 1999. **103**(4 Pt 1): p. 753-8.
 134. Soliman, A.T., et al., *Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: linear growth during infancy and treatment with gonadotropin-releasing hormone analog*. Metabolism, 1997. **46**(5): p. 513-7.
 135. Rasat, R., E.A. Espiner, and G.D. Abbott, *Growth patterns and outcomes in congenital adrenal hyperplasia; effect of chronic treatment regimens*. N Z Med J, 1995. **108**(1005): p. 311-4.
 136. Charmandari, E., et al., *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(6): p. 2701-8.
 137. Nabhan, Z.M. and E.A. Eugster, *Upper-tract genitourinary malformations in girls with congenital adrenal hyperplasia*. Pediatrics, 2007. **120**(2): p. e304-7.
 138. Kröner, C. and B. Koletzko, *Erkrankungen des Respirationstrakts*

-
- Basiswissen Pädiatrie*, 2010, Springer Berlin Heidelberg. p. 234-260.
139. Kröner, C. and B. Koletzko, *Erkrankungen des Verdauungstrakts Basiswissen Pädiatrie*, 2010, Springer Berlin Heidelberg. p. 261-293.
 140. Yang, S.T., L.H. Lin, and H.M. Wu, *Clinical characteristics of rotavirus gastroenteritis in children in a medical center*. *Pediatr Neonatol*, 2010. **51**(2): p. 112-5.
 141. Leung, A.K., J.D. Kellner, and H.D. Davies, *Rotavirus gastroenteritis*. *Adv Ther*, 2005. **22**(5): p. 476-87.
 142. Pai, B., N. Shaw, and W. Hogler, *Salt-losing crisis in infants-not always of adrenal origin*. *Eur J Pediatr*, 2011.
 143. Grosse, S.D. and G. Van Vliet, *How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia?* *Horm Res*, 2007. **67**(6): p. 284-91.
 144. Larsen, R., *Anästhesie*. Vol. 9. 2010, München: Elsevier GmbH. 1441.
 145. Green-Golan, L., et al., *Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glycemic control during prolonged moderate-intensity exercise*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(8): p. 3019-24.
 146. Hahner, S. and B. Allolio, *[Replacement therapy with adrenal steroids]*. *Internist (Berl)*, 2008. **49**(5): p. 545-6, 548-50, 552.
 147. Csef, H., *Magersucht und Bulimia nervosa*. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 1999. **147**(4): p. 396-406.
 148. Speiser, P.W. *During Illness and Emergency* [cited 2011 02.09]; Available from: http://www.caresfoundation.org/productcart/pc/Adrenal_Crisis.html.
 149. Wohlschläger-Krenn, E., A. Luger, and A. Gessl, *Endokrinologische Notfälle*. *Wiener klinische Wochenschrift Education*, 2010. **5**(3): p. 137-164.
 150. Kovacs, J., et al., *Lessons from 30 years of clinical diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia in five middle European countries*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(7): p. 2958-64.
 151. Charmandari, E., et al., *Adrenomedullary function may predict phenotype and genotype in classic 21-hydroxylase deficiency*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(7): p. 3031-7.
 152. Wutzler, P., M. Knuf, and J. Liese, *Varicella: efficacy of two-dose vaccination in childhood*. *Dtsch Arztebl Int*, 2008. **105**(33): p. 567-72.
 153. Stephan, V., *Allergologie*, in *Pädiatrie mit StudentConsult-Zugang*, E. Mayatepek, Editor 2007, Urban & Fischer bei Elsev. p. 469-483.
 154. Badenhoop, K., *Autoimmun polyglanduläre Syndrome*, in *Praktische Endokrinologie*, B. Allolio, Schulte, H.M., Editor 2010, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH: München. p. 484-490.
 155. Merke, D.P., *Approach to the adult with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. **93**(3): p. 653-60.
 156. Merza, Z., et al., *Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006. **65**(1): p. 45-50.
 157. Verma, S., et al., *A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended-release hydrocortisone (Chronocort) vs. conventional hydrocortisone (Cortef) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010. **72**(4): p. 441-7.

-
158. Debono, M. and R.J. Ross, *Optimal glucocorticoid therapy*. *Endocr Dev*, 2011. **20**: p. 173-80.
 159. Auchus, R.J., et al., *Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia: Guidance from the CARES Foundation Initiative*. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2010. **2010**: p. 275213.
 160. Klar, R. and E. Pelikan, *Stand, Möglichkeiten und Grenzen der Telemedizin in Deutschland*. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 2009. **52**(3): p. 263-269.
 161. Heise, V. *Elektronische Gesundheitskarte: Krankenversicherungskarten werden bald ungültig*. 2013 23.11.2013 [cited 2013 02.10.]; Available from: http://www.heise.de/newsticker/meldung/Elektronische-Gesundheitskarte-Krankenversicherungskarten-werden-bald-ungueltig-1971681.html?wt_mc=rss.ho.beitrag.atom.
 162. Weiss, M., et al., *Vaccine tolerance in steroid substituted patients with congenital adrenal hyperplasia*. *Eur J Med Res*, 1997. **2**(7): p. 290-2.
 163. Speer, C.P., M. Gahr, and U. Heininger, *Impfungen Pädiatrie*, 2009, Springer Berlin Heidelberg. p. 449-458.
 164. *Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2011*, in *Epidemiologisches Bulletin 30/2011*2011, Robert Koch-Institut: Berlin.
 165. *Empfehlung zur Rotavirusimpfung Stellungnahme der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ* Monatsschrift Kinderheilkunde 2006. **154 (11)** p. 1130-1132
 166. Meilicke, G., et al., *Mit Wasser und Seife gegen die Grippe*. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 2008. **51**(11): p. 1273-1279.

8 Veröffentlichungen

- Reisch N., Willige M., Kohn D., Schwarz H.P., Allolio B., Reincke M., Quinkler M., Hahner S., Beuschlein F.
„Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency“
Eur J Endocrinol April 18, 2012 EJE-12-0161

9 Danksagung

Diese Dissertation konnte nur deshalb geschrieben werden, weil mich eine Vielzahl von Menschen auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Martin Reincke danke ich für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Dissertation an der Medizinischen Klinik IV der LMU München. Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Felix Beuschlein, gilt mein besonderer Dank für die herzliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und für die hervorragende Betreuung. Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Dr. med. Nicole Reisch für ihre hervorragende Unterstützung bedanken. Mit ihren fundierten fachlichen Ratschlägen, Diskussionen und Anmerkungen stand sie mir stets zur Seite. Durch ihre motivierte und engagierte Art förderte sie meine Freude am wissenschaftlichen Arbeiten.

Für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung bei der Datenerfassung möchte ich danken: Frau Dr. med. S. Hahner von der Universität Würzburg, Herrn Prof. Dr. H. P. Schwarz vom Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU München und seinen Mitarbeitern/innen, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. Quinkler der Charité Universitätsmedizin Berlin und seinen Mitarbeitern/innen sowie Dr. med. M. Bidlingmaier und den Mitarbeitern/innen des Endokrinologischen Labors der Medizinischen Klinik IV. An dieser Stelle möchte ich mich vor allem bei Brigitte Mauracher bedanken, die mich mit ihrer warmherzigen und hilfsbereiten Art wesentlich unterstützt hat. Ich danke auch Dr. Kathrin Schaak und Rita Schwaiger für die konstruktiven Gespräche, die diese Arbeit bereichert haben. Marietta Rottenkolber vom IBE im Klinikum Großhadern München danke ich für ihre Hilfe und ihre Anregungen bezüglich statistischer Fragestellungen. Katharina Biechele und Anais Greifenstein möchte ich für ihre Unterstützung und ihre Hilfe bei der Einarbeitung in diese Dissertation danken.

Mein besonderer Dank richtet sich an meine Großeltern Helga Theilen und Annemarie und Erwin Willige, an meine Mutter Prof. Dr. habil. Barbara Theilen-Willige, an meinen Vater Prof. Dr. Ing. Andreas Willige und an meine Geschwister Bettina, Verena und Christian Willige. Herzlich danken möchte ich auch meinem Freund Dominik Wetzel, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und seiner Familie. Zudem danke ich Veronika Müller, Desiree Wick, Nicole Wick, Elke Pfeiffer, Isabella Neumayer, Roberta Liestak und Daniel Engel, die mich in der Zeit des Schreibens unterstützt haben.

Eidesstattliche Versicherung

Willige, Marina

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Häufigkeit und Ursachen von Nebennierenkrisen bei Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

München, den 25.04.2014