

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

**Stoffwechseleffekte und Interaktionen der Hypothalamus-Hypophysen-
Nebennieren und -Gonadenachse am Beispiel endokrinologischer
Patientenkohorten**

Kumulative Habilitationsschrift
vorgelegt von
Dr. med. Matthias Auer,
M.Sc. (Endocrinology and Diabetology, Queen Mary University, London)
aus Heidelberg

2022

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitende Zusammenfassung	3
2. Fragestellungen.....	4
3. Einzelne Projekte mit Methodik/Ergebnissen	7
3. 1. Adrenogenitales Syndrom	7
3.1.1 Stoffwechseleffekte der Androgen- und Glukokortikoidexposition.....	8
3.1.2 Effekte der Androgen- und Glukokortikoidexposition auf den Knochenstoffwechsel	8
3.1.3 Langzeitmonitoring der Steroid- und Glukokortikoidexposition.....	11
3.2. Effekte einer geschlechtsanpassenden Hormontherapie auf den Stoffwechsel und die HHN-Aktivität	13
3.2.1 Metabolisches Syndrom und metabolische Chemokine unter GAHT	14
3.2.2 Effekte der Sexualsteroiden auf die Hypophysen-Nebennieren-Achse	17
3.3. Effekte von Hydrocortison in Patienten mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz	20
3.3.1 Nichtalkoholische Fettleber bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz	20
3.3.2 Telomerlänge bei Patienten mit nicht funktionellen Hypophysentumoren und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz.....	22
4. Zusammenfassung	24
5. Ausblick.....	29
6. Referenzen.....	33
7. Publikationen.....	37
8. Publikationen der kumulativen Habilitationsleistung	42
9. Danksagung	44

1. Einleitende Zusammenfassung

Hormone sind als wesentliche Botenstoffe des Körpers an einer Vielzahl von Stoffwechselprozessen beteiligt. Insbesondere der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)- sowie der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden (HHG)-Achse kommen hierbei eine wesentliche Bedeutung zu.

Patientenpopulationen mit angeborenen oder erworbenen Störungen dieser Hormonsysteme eignen sich als Modell, um detailliertere Rückschlüsse auf deren allgemeine Funktion und Wirkung zu ziehen. Während z.B. allgemein bekannt ist, dass eine langanhaltende, hochdosierte Glukokortikoidtherapie, wie sie bei entzündlichen und insbesondere autoimmunen Krankheitsbildern häufig Verwendung findet, schwere nachteilige Effekte im Hinblick auf die metabolische Gesundheit haben kann, sind die Prozesse, die durch einen endogenen, z.B. stressadaptierten Cortisolüberschuss ausgelöst werden, noch unzureichend verstanden (1). Es ist zwar bekannt, dass z.B. depressive Patienten, bei denen sich meist eine chronische Überaktivität der HHN-Achse nachweisen lässt, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms aufweisen. Ob dieser Zusammenhang jedoch kausal ist, oder vielmehr durch weitere Kofaktoren, wie z.B. einen entsprechenden ungünstigen Lebenswandel erklärt werden kann, ist aktuell noch Gegenstand kontroverser Diskussionen (2).

Es besteht darüber hinaus eine enge Interaktion der HHN- mit der HHG-Achse (3). Während allgemein akzeptiert ist, dass eine über einen längeren Zeitraum hinaus anhaltende Stressexposition, im Sinne einer energiekonservierenden Adaptation, zu einer Suppression der Reproduktionsfunktion führt, ist der umgekehrte Zusammenhang, nämlich welchen Einfluss das Sexualhormonmilieu auf die HHN-Aktivität hat, deutlich weniger gut erforscht.

Einem weiteren wichtigen Aspekt wurde erst in den letzten Jahren besondere Bedeutung beigemessen, nämlich welche geschlechtsspezifischen Stoffwechseleffekte Testosteron bei Frauen (4) und Estradiol bei Männern besitzt (5). Das am besten untersuchte, weil sehr prävalente Krankheitsbild in diesem Zusammenhang, stellt bei Frauen das sogenannte polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS)-Syndrom dar (6). Dieses ist eng mit dem metabolischen Syndrom assoziiert; es existiert aber weiterhin kein komplett überzeugendes pathophysiologisches Erklärungsmodell.

Bei Männern wiederum konnte sowohl anhand von angeborenen Defekten im Östrogenrezeptor bzw. im Aromatasegen, als auch im Rahmen von „block and replace“-Studien bei gesunden Probanden gezeigt werden, dass für viele Stoffwechseleffekte, die

früher eigentlich direkt dem Testosteron zugeschrieben wurden, in Wirklichkeit die Aromatisierung zu Estradiol entscheidend ist (5).

Hormonelle Erkrankungen, die mit einer Über- oder Unterfunktion entsprechender Hormonachsen einhergehen, können hier dazu dienen, sowohl einen genaueren Einblick in die individuellen, geschlechtsspezifischen Stoffwechsel-Effekte der Sexualhormone und Glukokortikoide, als auch in deren Interaktion zu gewinnen, und hieraus mögliche Rückschlüsse auf die Allgemeinbevölkerung zu ziehen.

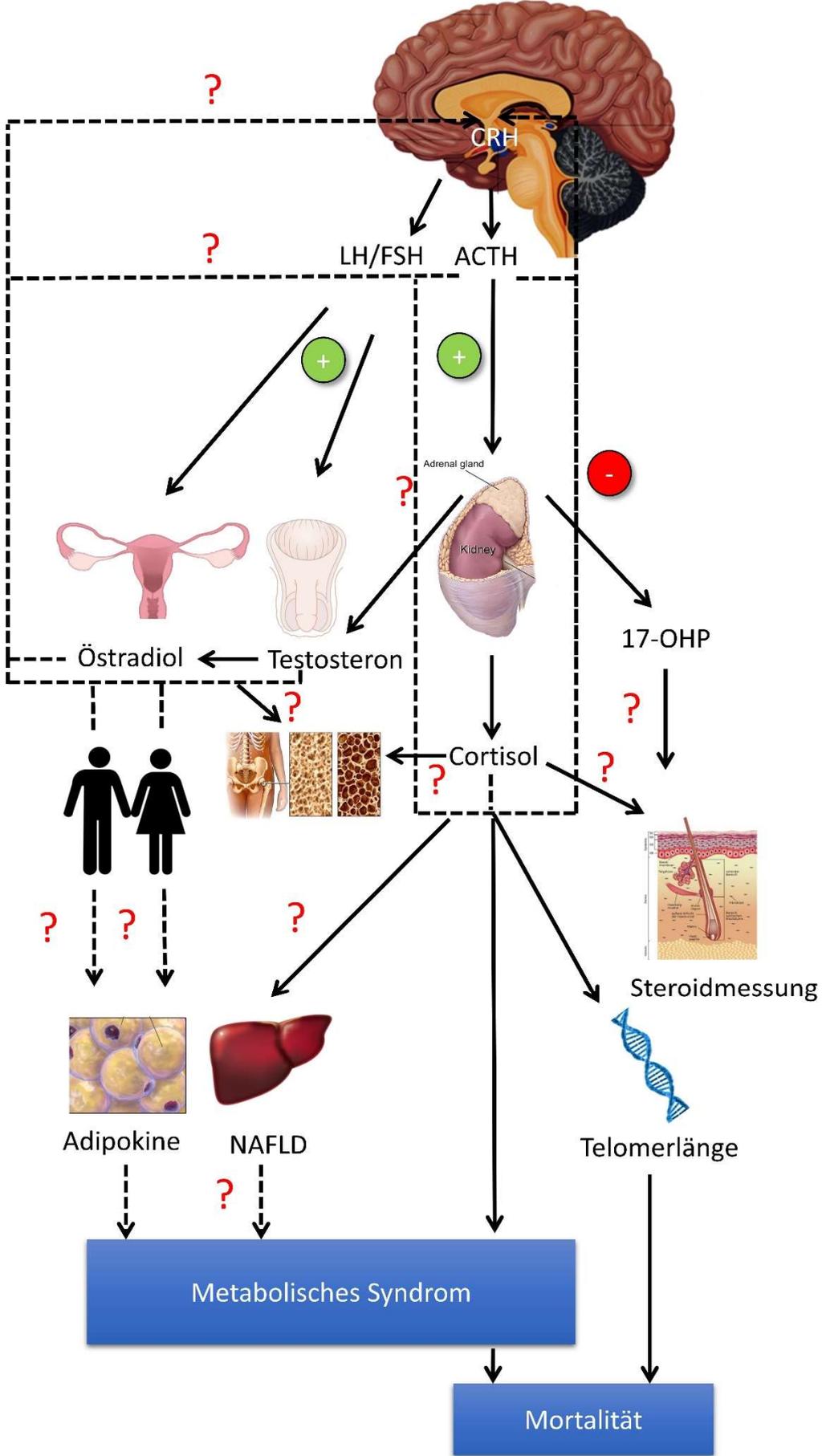
In der vorliegenden Arbeit soll daher anhand von drei besonderen endokrinologischen Patientenpopulationen sowohl exploriert werden, welche spezifischen Stoffwechsel-Effekte durch eine Androgen-Exposition bei Frauen (am Beispiel des adrenogenitalen Syndroms (AGS) und bei männlichen Transgender-Patienten), durch eine Estradiol-Exposition bei Männern (am Beispiel von weiblichen Transgender-Patienten), durch eine Cortisol-Exposition bei beiden Geschlechtern (am Beispiel von Patienten mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz bei nichtfunktionellen Hypophysentumoren und Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz beim AGS) vermittelt werden, als auch aufgezeigt werden, welcher bidirektionale Zusammenhang zwischen der HHN- und der HHG-Achse besteht (am Beispiel des AGS und bei Transgender-Patienten).

2. Fragestellungen

Genauer soll inhaltlich damit ein Beitrag zu folgenden Fragestellungen geleistet werden:

1. Welche geschlechtsspezifischen Effekte haben ein endogener Androgenexzess sowie eine exogene Glukokortikoidexposition am Beispiel des AGS sowohl auf die Komponenten des metabolischen Syndroms und den Knochenstoffwechsel als auch auf deren Interaktion untereinander?
2. Eignet sich die Steroidbestimmung im Haar als möglicher Langzeitmarker um sowohl einen endogenen Androgenexzess als auch eine exogene Glukokortikoidexposition zu quantifizieren?
3. Welche metabolischen Effekte lassen sich bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz unabhängig vom Sexualhormonmilieu nachweisen, die innerhalb eines physiologischen Rahmens mit Hydrocortison substituiert werden?
4. Welche geschlechtsspezifischen metabolischen Effekte lassen sich in einem vom genetischen Hintergrund getrennten Sexualhormonmilieu bei Transgender-Patienten finden?
5. Welche Interaktion besteht zwischen der HHN- und der HHG-Achse unabhängig vom genetischen geschlechtsspezifischen Hintergrund?

Abbildung 1 Graphische Übersicht der Habilitationsarbeit

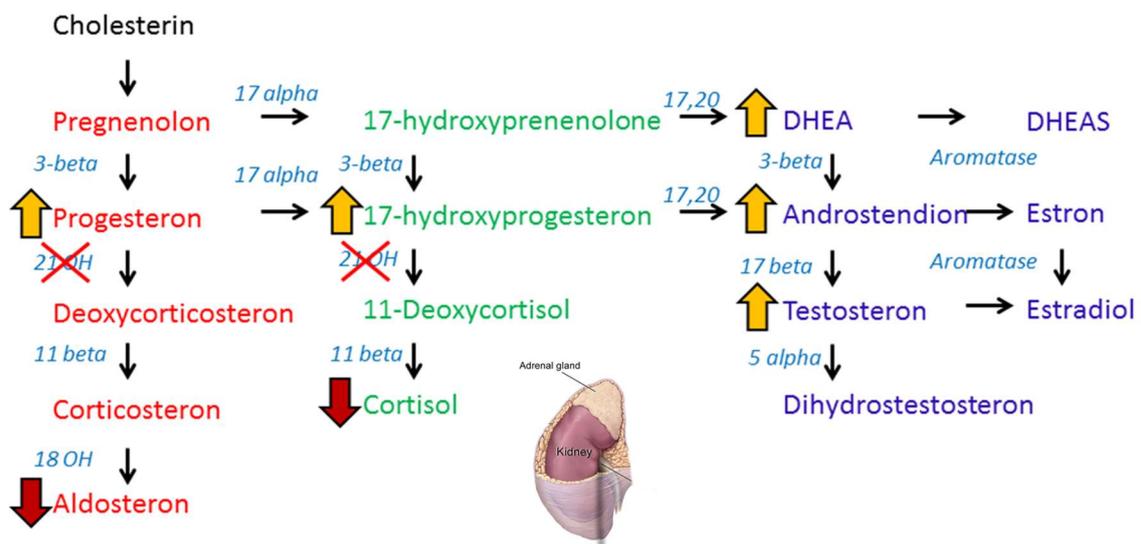


3. Einzelne Projekte mit Methodik/Ergebnissen

3. 1. Adrenogenitales Syndrom

Das klassische AGS stellt eine Gruppe von erblichen Erkrankungen dar, die durch Mutationen in Genen für Schlüsselenzyme der Cortisolbiosynthese charakterisiert sind. In 95% der Fälle ist dies auf Mutationen im 21-Hydroxylase-Gen zurückzuführen, die 10.000 bis 15.000 Lebendgeburten pro Jahr betrifft (7). Abhängig vom Schweregrad der zugrundeliegenden Mutation führt die Erkrankung entweder zu einem alleinigen Glukokortikoidmangel (einfach virilisierende Form = simply virilizing (SV)) oder zum sogenannten Salzverlust-Syndrom (Salt wasting = SW), wenn bei weniger als 1–2% verbleibender enzymatischer Aktivität auch die Aldosteronproduktion beeinträchtigt ist. Eine ACTH-Übersekretion aufgrund einer verringerten negativen Rückkopplung auf Hypothalamus-Hypophysen-Ebene führt wiederum zu einem Überschuss an adrenalen Androgenen (Abbildung 1). Aufgrund des spezifischen Enzymdefekts, der die Konversion von 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) zu 11-Deoxycortisol katalysiert, kommt es zu einer Akkumulation des Ausgangsprodukts, welches zur Sicherung der Diagnose bestimmt wird (8) (Abbildung 2).

Abbildung 2. Störungen der Steroidsynthese bei 21-Hydroxylase-Mangel



Die Behandlung zielt einerseits auf eine angemessene Gluko-/ bzw. Mineralokortikoid-Substitution und andererseits auf eine Normalisierung der Androgensekretion ab. Um eine Normalisierung der Androgenproduktion der Nebennieren zu erreichen, sind jedoch in den meisten Fällen supraphysiologische Glukokortikoiddosierungen erforderlich (7). Daher besteht ein erhöhtes Risiko für Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen, wie eine verminderte Knochendichte (9) und ein ungünstiges kardiometabolisches Profil (10). Zu betonen ist in diesem Zusammenhang, dass neben einem iatrogenen Hyperkortisolismus auch der

Androgenüberschuss per se zu negativen kardiometabolischen Effekten führen kann (7, 8). Da diese beiden Variablen innerhalb des endokrinen Regelsystems eng reziprok miteinander verbunden sind, sind die entsprechenden Effekte meist schwer voneinander zu trennen. Darüber hinaus treten viele Komorbiditäten erst nach längerer Behandlungszeit im höheren Alter der Patienten zutage. Aufgrund der intraindividuellen Varianz im Ansprechen auf die Glukokortikoidbehandlung ist es weiterhin schwierig, bei jedem Patienten das optimale Dosisfenster zu ermitteln, das einerseits eine ausreichende Androgensuppression gewährleistet und andererseits das Risiko einer Übertherapie minimiert.

3.1.1 Stoffwechseleffekte der Androgen- und Glukokortikoidexposition

Es wurden 90 Patienten mit klassischer AGS aufgrund eines 21-Hydroxylase-Mangels sowie die gleiche Anzahl an Geschlechts-, BMI- und bzgl. der Rauchgewohnheiten-gematchte Kontrollen untersucht. Während sich im Hinblick auf die Intima-media-Dicke als Frühmarker atherosklerotischer Gefäßveränderungen zwischen Patienten und Kontrollen keine Unterschiede zeigten, präsentierten sich insbesondere Männer mit AGS mit einer deutlich erhöhten relativen Körperfettmasse (25,6% gegenüber 22,1%; $p = 0,011$). Dieser Effekt war bei Frauen mit AGS nicht zu beobachten. Ein manifester Hypogonadismus fand sich bei 28.2% der männlichen Patienten. Das Körperfett war bei denjenigen, die Hydrocortison anstelle von synthetischen Glucocorticoiden einnahmen, geringer ($B = -3,27$; $p = 0,048$).

Während eine arterielle Hypertonie selten zu finden war, hatten 54% der Patienten nachts einen unzureichenden Blutdruckabfall oder wurden als sogenannte Non-dipper eingestuft (17%). Eine gestörte Nachtabsenkung konnte statistisch insbesondere durch einen relativ erhöhten Natriumspiegel erklärt werden, der als möglicher Surrogatmarker der GC- und Mineralokortikoidwirkung betrachtet werden kann. Eine Insulinresistenz fand sich generell häufiger bei Frauen ($B = 1,689$; $p = 0,036$) und insbesondere bei denjenigen mit einer schlechten Androgenkontrolle ($B = 0,823$; $p = 0,046$).

3.1.2 Effekte der Androgen- und Glukokortikoidexposition auf den Knochenstoffwechsel

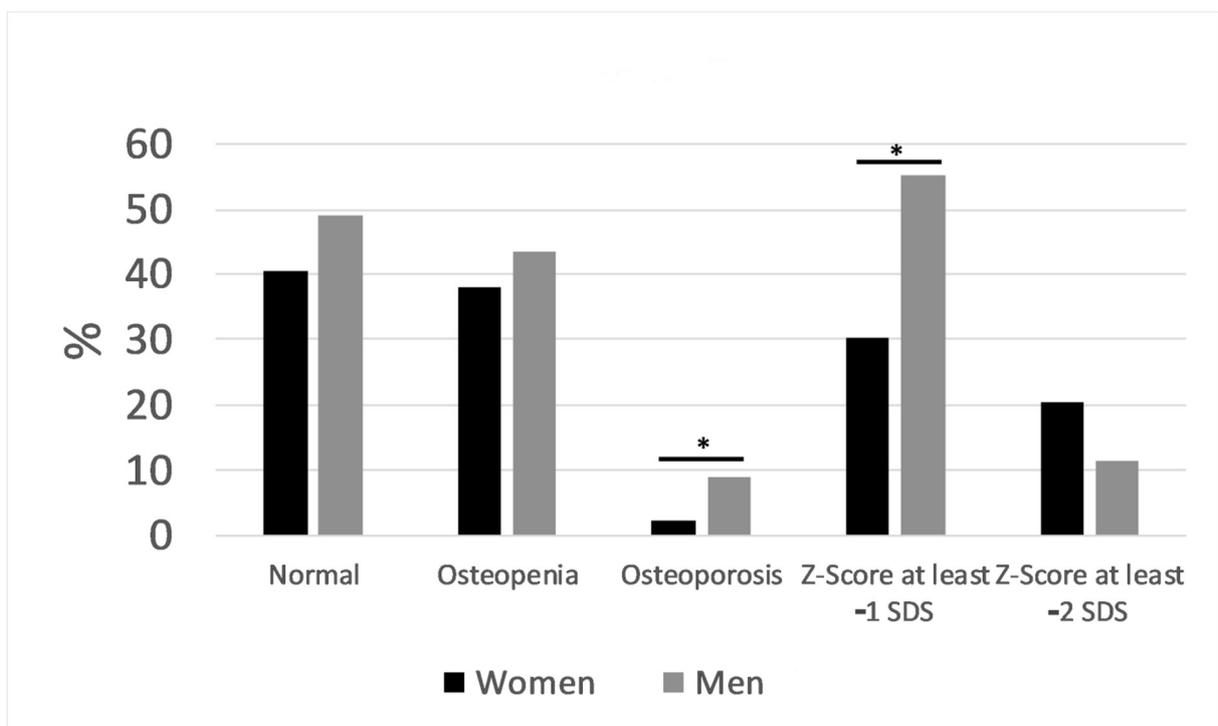
Ziel dieser Studie war es, die Rolle modifizierbarer Prädiktoren für die Knochengesundheit beim AGS zu untersuchen. Diese ist aufgrund des komplexen Zusammenspiels von Androgenen, Östrogenen (11) und Glukokortikoiden (12) innerhalb des Knochenstoffwechsels von besonderer Bedeutung. Studien zur Knochenmineraldichte (BMD) bei AGS-Patienten

hatten bisher widersprüchliche Ergebnisse geliefert (13). Faktoren, von denen bisher berichtet wurde, dass sie die Knochengesundheit bei AGS beeinflussen können, waren sowohl die kumulative GC- als auch die Androgenexposition (14).

In dieser Querschnittsstudie wurden 97 Patienten (N = 42 Männer) mit klassischem AGS aufgrund eines 21-Hydroxylase-Mangels untersucht.

Die durchschnittlichen T-Werte ($-0,9 \pm 1,4$ gegenüber $-0,4 \pm 1,4$; $p = 0,036$) sowie die Z-Werte ($-1,0 \pm 1,3$ gegenüber $-0,1 \pm 1,4$; $p = 0,012$) an der Wirbelsäule waren bei männlichen Patienten mit AGS signifikant niedriger als bei Frauen. Insgesamt wurde bei 9,1% der CAH-Männer eine Osteoporose dokumentiert, die bei Frauen eher selten zu finden war.

Abbildung 3. Knochendichte bei Männern und Frauen mit AGS

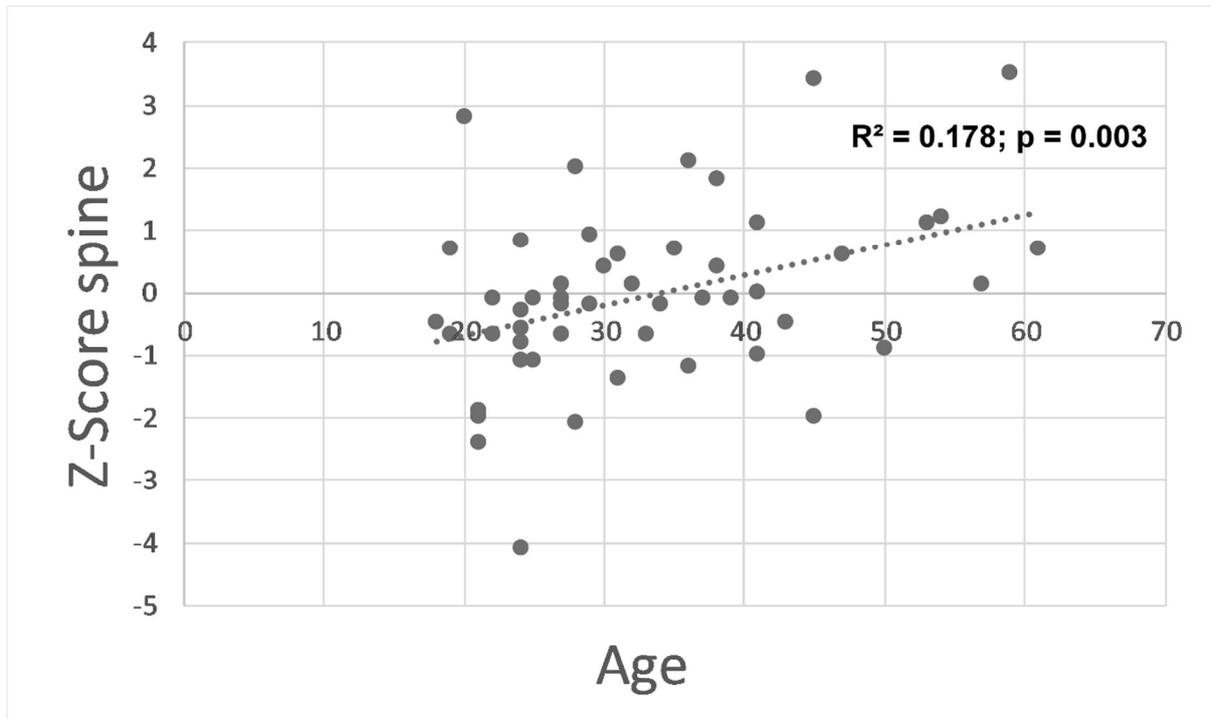


Während die Knochenmineraldichte bei 49,1% der Männer mit AGS und 40,5% der Frauen mit AGS normal war, konnte bei 43,6% der Männer und 38,1% der Frauen mit AGS eine Osteopenie diagnostiziert werden ($p = 0,544$). Eine Osteoporose wurde bei Männern mit AGS signifikant häufiger dokumentiert (9,1% gegenüber 2,4%; $p = 0,035$). Dementsprechend war eine Z-Score-Reduktion von mindestens 1 SDS bei Männern mit AGS signifikant häufiger als bei Frauen mit AGS (55,3% gegenüber 30,2%; $p = 0,016$).

Es gab eine signifikante positive Korrelation der Z-Werte an der Wirbelsäule mit dem fortschreitenden Alter bei Frauen mit AGS ($R^2 = 0,178$; $p = 0,003$). Die Einnahme von

konventionellem Hydrocortison (HC) anstatt von synthetischen Glukokortikoiden war bei beiden Geschlechtern mit einer höheren Knochendichte im Hüftbereich assoziiert.

Abbildung 4. Korrelation der Z-Werte im Bereich der Wirbelsäule mit dem Alter bei Frauen



Es gab eine signifikante positive Korrelation der Z-Scores an der Wirbelsäule mit dem fortschreitenden Alter bei Frauen mit AGS ($R^2 = 0,178; p = 0,003$), was auf einen potenziell androgen-vermittelten Nutzen hinsichtlich des altersbedingten Verlusts der Knochenmineraldichte im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung hinweisen könnte.

Bei Frauen bestand zudem ein positiver Zusammenhang mit den gemessenen Vitamin D-Konzentrationen, die insgesamt in diesem Kollektiv sehr niedrig waren. So wiesen 73.8% der männlichen und 77.8% der weiblichen Patienten formal einen Vitamin D-Mangel auf. Interessanterweise waren unabhängig von der GC- oder Mineralokortikoid-Substitution höhere Natriumspiegel mit einer niedrigeren Knochendichte assoziiert. Weder bei Männern noch bei Frauen waren Marker der Androgenkontrolle für die Knochendichte von wesentlicher Bedeutung. Marker des Knochenumsatzes zeigten insgesamt einen reduzierten Knochenumsatz an. In unserem Kollektiv wurden keine als pathologisch klassifizierten Frakturen dokumentiert.

3.1.3 Langzeitmonitoring der Steroid- und Glukokortikoidexposition

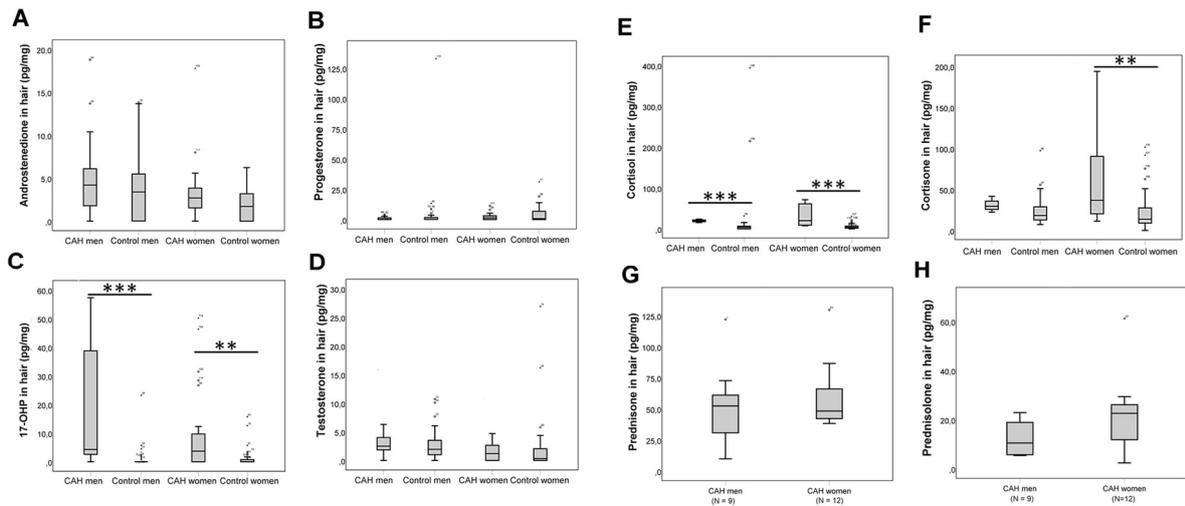
Wie bereits eingangs erwähnt, gestaltet sich die Therapieeinstellung bei Patienten mit AGS weiter dahingehend als schwierig, als dass verlässliche Instrumente zur Identifizierung einer angemessenen Androgenkontrolle einerseits und einer subklinischen Glukokortikoid-Übersubstitution andererseits fehlen. Dies ist insbesondere im Hinblick auf langfristige Stoffwechseleffekte von Bedeutung, die initial nur subtil sein können, auf lange Sicht, wenn sie klinisch manifest werden, jedoch bereits teilweise meist irreversibel sind.

Die Bestimmung von Steroidhormonen in Kopfhaaren hat in den letzten Jahren in verschiedenen akademischen Disziplinen zunehmende Aufmerksamkeit erfahren in der Hoffnung, die langfristige Steroidexposition verlässlich quantifizieren zu können und hiermit einen der Hauptnachteile von Steroidmessungen zu beseitigen, die mit ihrer natürlicherweise sowohl hohen tageszeitlichen als auch infradianen Rhythmik einhergehen. Zum damaligen Zeitpunkt existierte bisher nur eine Studie, in der Haarsteroidprofile bei Kindern mit AGS untersucht worden waren (15). Da Haarsteroidmessungen jedoch einer hohen intra-individuellen Variabilität unterliegen, wie z.B. bereits für Cortisol gezeigt werden konnte, waren wir daran interessiert, ob diese Ergebnisse in einer Kohorte erwachsener AGS-Patienten repliziert werden können. Darüber hinaus wollten wir in einer explorativen Analyse herausfinden, ob die Einnahme von synthetischen Steroiden im Haar nachgewiesen werden kann und ob deren Konzentrationen im Haar mit der Einnahmedosis korrelieren oder stattdessen möglicherweise eher zu einem gewissen Grad interindividuelle Unterschiede in der Resorption widerspiegeln.

Mittels LC-MS / MS wurden bei 27 Frauen und 15 Männern mit klassischem AGS sowie in einer entsprechenden Kontrollpopulation (37 Frauen, 42 Männer) die Konzentrationen von 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP), Androstendion, Testosteron, Cortisol, Cortison, Progesteron, Prednisolon und Dexamethason gemessen.

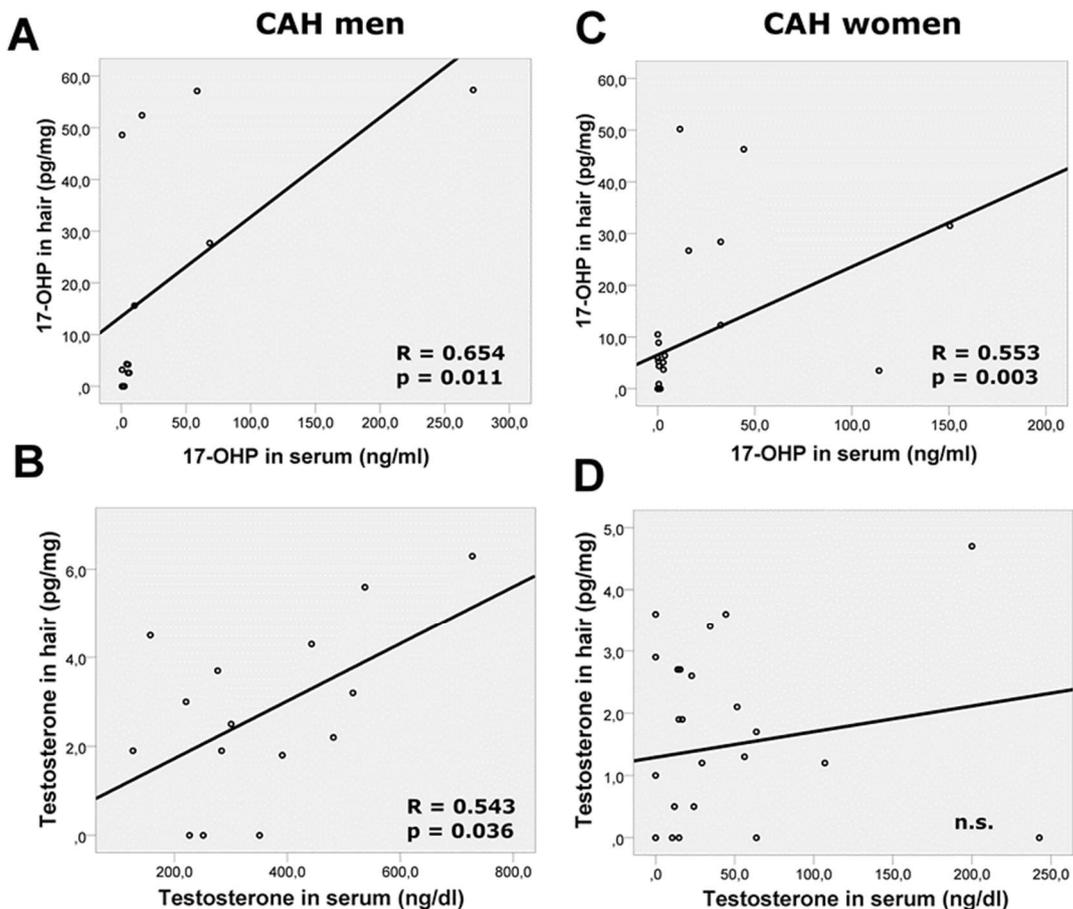
Die 17-OHP-Werte im Haar waren sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit AGS höher als bei den entsprechenden Kontrollen. Ebenso zeigten sich deutlich erhöhte Cortisol und Cortisonwerte bei denjenigen, die mit konventionellem Hydrocortison substituiert wurden (Abbildung 5).

Abbildung 5. Steroidkonzentrationen im Haar



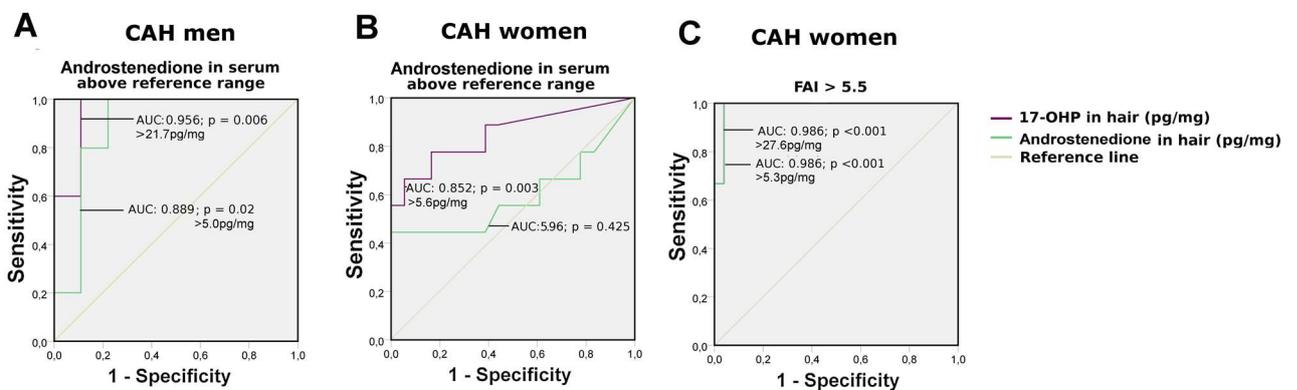
Bei Männern und Frauen mit AGS zeigten die 17-OHP-Spiegel im Haar darüber hinaus eine signifikante positive Korrelation mit den entsprechenden Spiegeln im Serum ($\rho = 0,654$; $p = 0,01$; $\rho = 0,553$, $p = 0,003$), während die Gesamttestosteronspiegel nur bei Männern signifikant korrelierten ($\rho = 0,543$; $p = 0,036$) (Abbildung 6).

Abbildung 6. Korrelation von Haar- und Serumsteroiden



Eine explorative ROC-Analyse konnte zudem zeigen, dass ein Grenzwert von 21,7pg/mg für 17-OHP im Haar eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 88,9% für die Identifizierung von Männern mit erhöhtem Serumandrostendion, der als etablierter Marker der Therapiekontrolle gilt, ergab. Bei Frauen mit AGS zeigte dieser Parameter diesbezüglich eine schlechtere Performance, war jedoch bei Anwendung eines Grenzwertes von >27,6pg/mg ähnlich gut geeignet (Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 95,8 % (AUC 0,986, 95CI% 0,945-1.000; $p < 0,001$), um Patienten mit einer signifikanten Hyperandrogenämie mit einem freien Androgenindex > 5.5 (= klinisch signifikant) zu identifizieren (Abbildung 7).

Abbildung 7. ROC-Analyse im Hinblick auf die Androgenkontrolle



Prednison und Prednisolon konnten bei allen Patienten, die mit den entsprechenden Glukokortikoiden behandelt wurden, auch im Haar nachgewiesen werden. Es gab jedoch keine signifikante Korrelation der eingenommenen Prednison- oder Prednisolon-Dosierung mit entsprechenden Konzentrationen im Haar.

3.2. Effekte einer geschlechtsanpassenden Hormontherapie auf den Stoffwechsel und die HHN-Aktivität

Ein besonderes Kollektiv um die geschlechtsspezifischen Effekte von Sexualsteroiden entkoppelt vom unterschiedlichen genetischen Hintergrund von Frauen und Männern zu untersuchen, stellen Transgender-Patienten dar. Transgender-Individuen sind durch eine Inkongruenz zwischen Geschlechtsidentität und äußerer sexueller Anatomie gekennzeichnet. Um das Gefühl der geschlechtsspezifischen Dysphorie zu lindern, unterziehen sich Transgender-Personen häufig medizinischen Interventionen wie einer geschlechtsanpassenden Hormontherapie (GAHT) und im Verlauf auch häufig einer geschlechtsanpassenden Operation. Die GAHT besteht bei Transmännern (=Frau-zu Mann) meist aus einem im dreimonatigen Abstand intramuskulär injizieren Testosteronpräparat (16).

Bei Transfrauen (=Mann-zu-Frau) erfolgt die Therapie meist durch ein oral eingenommenes oder transdermal appliziertes Östrogenpräparat. Zu Beginn der Therapie ist meist die zusätzliche Einnahme eines steroidalen Antiandrogens notwendig, um die endogene Testosteronproduktion und -wirkung komplett zu unterdrücken. Die angestrebten Sexualhormonmilieus lassen sich idealerweise später nicht mehr von denen des Zielgeschlechts in der Allgemeinbevölkerung unterscheiden.

3.2.1 Metabolisches Syndrom und metabolische Chemokine unter GAHT

In Bezug auf den Stoffwechsel ist bereits bekannt, dass die GAHT zu beeindruckenden Veränderungen des körperlichen Erscheinungsbilds führt (17). Beispielsweise erhöht eine Langzeitbehandlung mit Testosteron bei Transmännern die viszerale Fettmasse und verringert im Gegenzug die subkutane Fettmasse. Darüber hinaus wurde wiederholt gezeigt, dass sich die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren des metabolischen Syndroms (MS) wie z.B. die Lipoproteinspiegel denen des Zielgeschlechts in der Allgemeinbevölkerung annähern. So nehmen HDL-Cholesterin-Spiegel und insbesondere das HDL / LDL -Verhältnis normalerweise bei Transfrauen zu und bei Transmännern ab (17). Darüber hinaus treten bei Transgender-Personen nach GAHT deutliche Veränderungen des Glukosestoffwechsels auf (18).

Es ist bekannt, dass eine Vielzahl von Zytokinen, die z.B. aus dem Fettgewebe (= Adipokine), aus der Leber (= Hepatokine) oder der Muskulatur (= Myokine) stammen, die verschiedenen Facetten des metabolischen Syndroms beeinflussen (19). Die Funktion und das Zusammenspiel dieser Komponenten ist im Einzelnen bisher aufgrund der Vielzahl solcher Substanzen, die in den letzten Jahren und Jahrzehnten entdeckt wurden, meist nur unzureichend erforscht. Es ist jedoch bekannt, dass viele dieser Zytokine einen sexuellen Dimorphismus in der Allgemeinbevölkerung aufweisen.

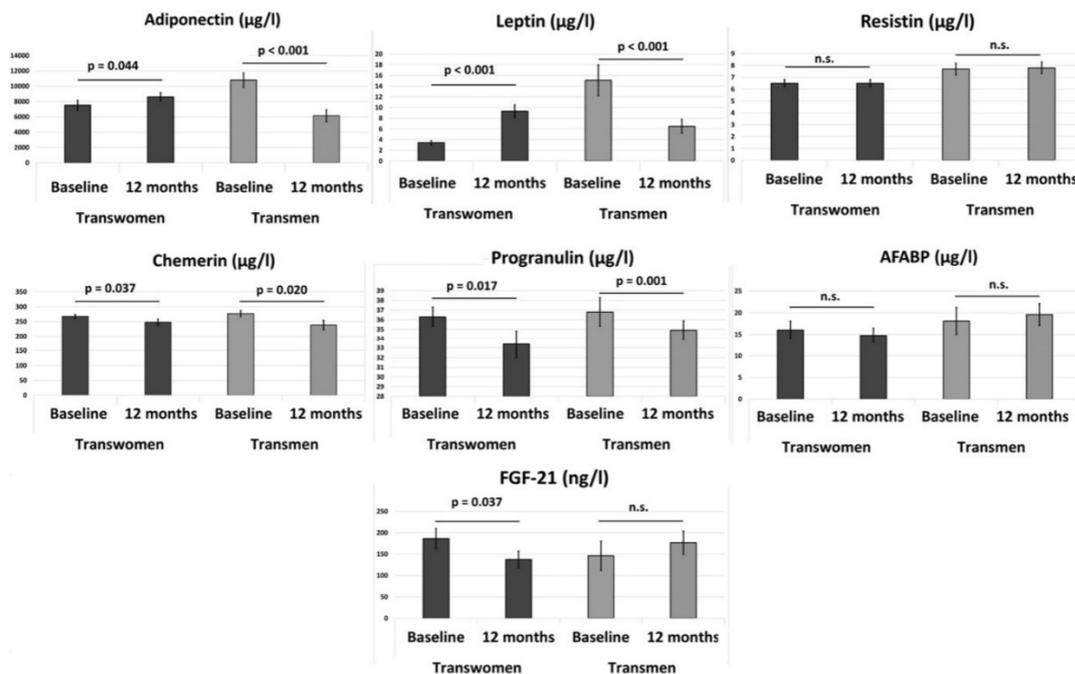
In kleineren Kohorten konnte bereits gezeigt werden, dass zwei der am besten erforschten Adipokine, Adiponektin und Leptin, durch eine GAHT im Sinne einer Angleichung an das Zielgeschlecht beeinflusst werden (20). Die zugrunde liegenden Mechanismen und Konsequenzen sind jedoch kaum bekannt. Hierbei ist insbesondere noch unverstanden, inwieweit Änderungen der metabolischen Zytokinkonzentrationen zusätzlich zu nachfolgenden Änderungen der Körperzusammensetzung (z. B. Fettmasse) und den direkten Auswirkungen veränderter Sexualsteroiden zu den beobachteten Auswirkungen auf Komponenten des metabolischen Syndroms während der GAHT beitragen.

Wir untersuchten daher in einer prospektiven Kohorte von 69 Transgender-Personen (24 Transfrauen und 45 Transmänner) vor und 12 Monate nach GAHT mehrere gut charakterisierte Adipo- und Hepatokine, die einen sexuellen Dimorphismus in der

Allgemeinbevölkerung aufweisen (13) im Hinblick auf deren Einfluss auf Komponenten des metabolischen Syndroms. Das Ziel dieser Studie war es, die Wirkung dieser Zytokine auf den metabolischen Phänotyp von Transgender-Personen, zusätzlich zu etwaigen Veränderungen der Körperzusammensetzung und den direkten Auswirkungen der Sexualhormonbehandlung zu untersuchen.

Um die direkten von den indirekten Effekten der Therapie statistisch besser trennen zu können, wurden die potentiellen prädiktiven Parameter mittels einer least absolute shrinkage and selection operator (LASSO)-Regressions-Analyse, einem machine-learning-Verfahren, untersucht. Wir konnten zeigen, dass die Therapie bei Adiponektin und Leptin unabhängig von Änderungen der Anthropometrie zu einer Umkehr des bestehenden Geschlechtsdimorphismus führte, sodass dies auf die direkten Effekte der Geschlechtshormone zurückgeführt werden konnte. Dieser Befund stimmt mit früheren Studien in dieser Population überein (20) und wird durch die Tatsache gestützt, dass Testosteron und Östradiol die Leptin- und Adiponektinsekretion aus Fettgewebeprobe sowohl bei Frauen als auch bei Männern direkt regulieren können (21). Andere Chemokine zeigten signifikante Veränderungen, die jedoch nicht mit dem allgemein bestehenden Geschlechtsdimorphismus übereinstimmten (Abbildung 8).

Abbildung 8. Veränderungen der metabolischen Zytokine unter GAHT.



Der Adiponektinspiegel stieg bei Transfrauen an ($p = 0,044$), nahm jedoch bei Transmännern stark ab ($p < 0,001$).

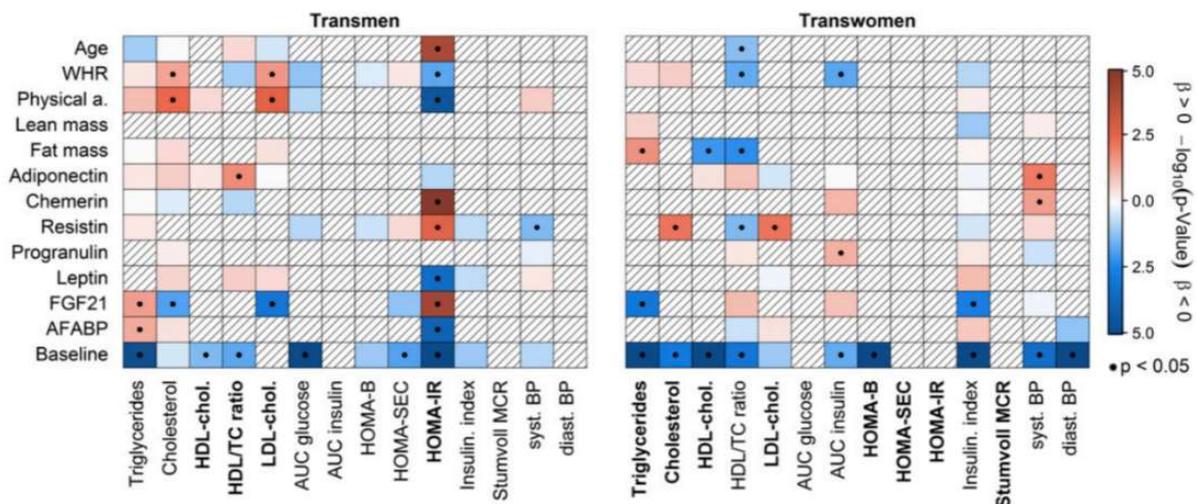
Es gab eine Abnahme der Chemerinspiegel bei beiden Geschlechtern ($p = 0,037$ für Transfrauen, $p = 0,020$ für Transmänner). Die Progranulin-Spiegel nahmen sowohl bei Transfrauen ($p = 0,017$) als auch bei Transmännern (p

= 0,001) ab. Die FGF-21-Serumkonzentrationen sanken lediglich bei Transfrauen ab ($p = 0,010$), blieben jedoch bei Transmännern unverändert. Mittelwert \pm SEM.

Im Hinblick auf die Komponenten des metabolischen Syndroms konnte bei Transfrauen eine Abnahme der Triglyceridspiegel am besten durch eine Abnahme der Fettmasse und eine Zunahme des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 21 (FGF-21) erklärt werden. Die Abnahme der Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel war hauptsächlich auf eine Abnahme des Adipokins Resistin zurückzuführen. Eine Abnahme des HDL-Cholesterins hing vor allem von einer Änderung der Gesamtfettmasse ab. Im Gegensatz dazu wurde bei Transmännern ein Anstieg des LDL-Cholesterins am besten durch eine Abnahme von FGF-21 und eine Zunahme des Taillen-/Hüft-Verhältnisses erklärt.

Weiterhin hatte die GAHT signifikante Effekte auf den Glucosestoffwechsel. Bei Transfrauen war eine verschlechterte Insulinresistenz und eine verstärkte frühe Insulinreaktion auf den Glucose-Stimulus hin auf einen direkten Behandlungseffekt der Hormone zurückzuführen. Eine Zunahme der Insulinsensitivität bei Transmännern wurde jedoch am besten durch eine positive Assoziation mit Chemerin, Resistin und FGF-21 vorhergesagt und stand in umgekehrter Beziehung zu Änderungen des Taillen-/Hüft-Verhältnisses und der Leptin- und Adipozyten-Fettsäure-bindenden Protein (AFBP)-Spiegel.

Abbildung 9. Unabhängige Prädiktoren für die Stoffwechseleffekte der GAHT



Heatmaps von Variablen, die als Prädiktoren (y-Achse) durch LASSO-Regression als erklärende Variablen von Stoffwechseleffekten der GAHT ausgewählt wurden (x-Achse). Die Farben zeigen entweder eine positive (rot) oder eine negative Assoziation an (blau). Nicht ausgewählte Variablen werden grau dargestellt. Unabhängige signifikante Assoziationen im endgültigen Modell werden durch schwarze Punkte angezeigt. Fettgedruckte Zeichen zeigen signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) der Stoffwechselfparameter gegenüber den Ausgangswerten an.

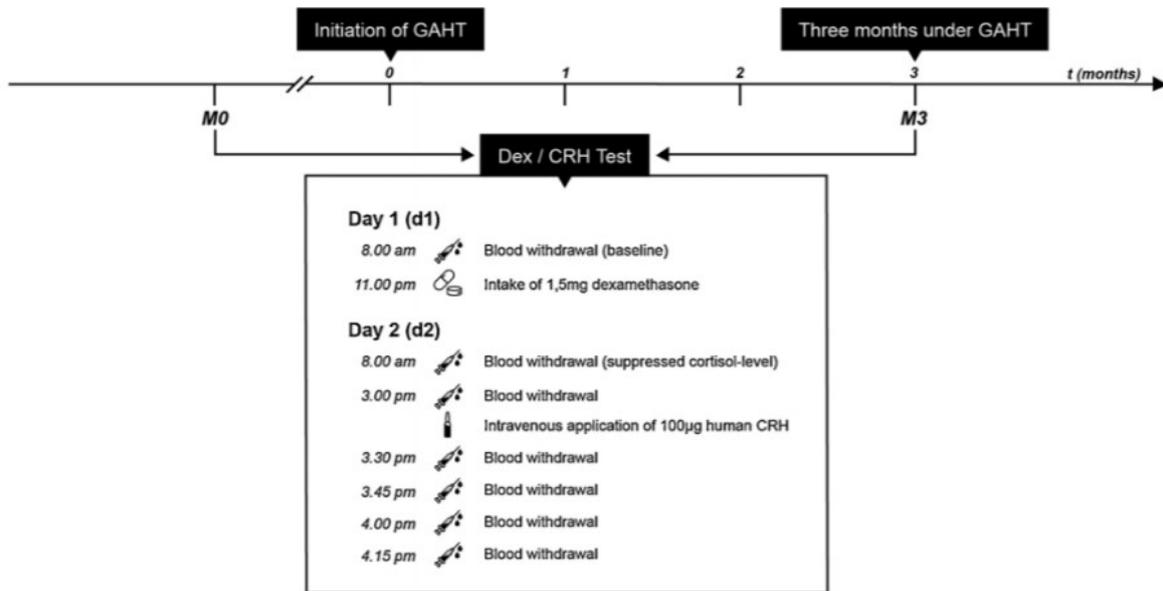
3.2.2 Effekte der Sexualsteroiden auf die Hypophysen-Nebennieren-Achse

Männer und Frauen weisen signifikante Unterschiede in der Aktivität der HHN-Achse auf. Es wurden in diesem Zusammenhang wiederholt signifikante Effekte von Sexualsteroiden auf die Funktion der HHN-Achse nachgewiesen (22, 23). Die genaue Regulation ist jedoch offenbar komplex. So führt z.B. die kurzfristige Anwendung von Estradiol bei Männern zu einer Aktivierung der physiologischen Stressreaktion auf einen psychischen Stressor hin, während der Testosteron-Entzug aufgrund einer Behandlung mit Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga zwar zu einem Cortisol-, aber nicht zu einem begleitenden ACTH-Anstieg führt. Darüber hinaus kann niedrig dosiertes Testosteron die physiologische Stressreaktion bei Frauen abschwächen (Hermans et al., 2007). Wichtig ist jedoch, dass die bisherigen Untersuchungen zu diesem Thema die beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Aktivität der HHN-Achse bisher nicht vollständig erklären konnten, was auch auf eine entscheidende Rolle für genetische Effekte hinweist.

Bisher bestand eine wesentliche Einschränkung von Studien am Menschen darin, dass die Auswirkungen von Sexualhormonen auf die Stressreaktion entweder durch "Block and Replace" -Ansätze untersucht wurden (24) oder durch kurzfristige (23) oder niedrig dosierte Hormonapplikationen. Im Gegensatz dazu bietet die GAHT bei Transgender-Personen eine Gelegenheit, um die geschlechtshormonbedingten Geschlechtsunterschiede losgelöst vom genetischen Hintergrund zu untersuchen.

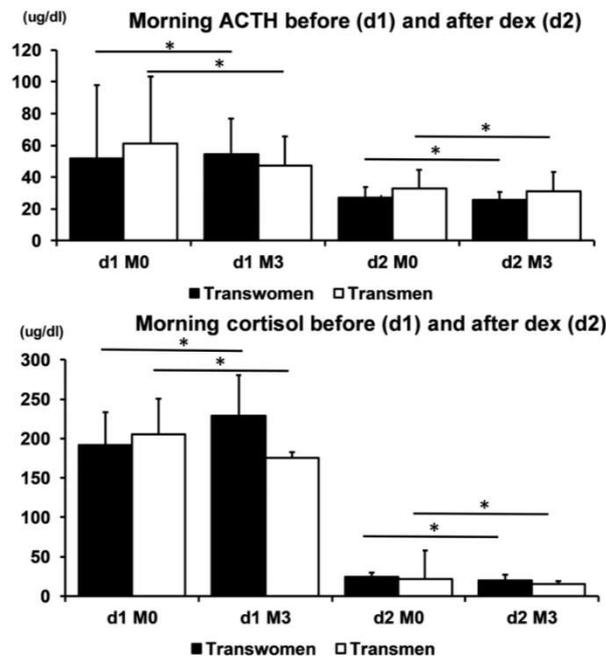
Wir untersuchten zu diesem Zweck die HHN-Achsen-Aktivität bei zehn Transfrauen (Mann-zu-Frau) und 15 Transmännern (Frau-zu-Mann) vor (M0) und jeweils drei Monate (M3) nach Einleitung einer geschlechtsangleichenden Hormontherapie mittels des kombinierten DEX/CRH-Tests (Abbildung 10).

Abbildung 10. Design



In beiden Gruppen führte die GAHT zu einem signifikanten, wenn auch geringen Rückgang der Dexamethason-supprimierten ACTH- sowie Cortisolspiegel. Im Gegensatz dazu nahmen die unsupprimierten morgendlichen ACTH- und Cortisolspiegel bei Transmännern ab, während sie bei Transfrauen zunahmen (Abbildung 11).

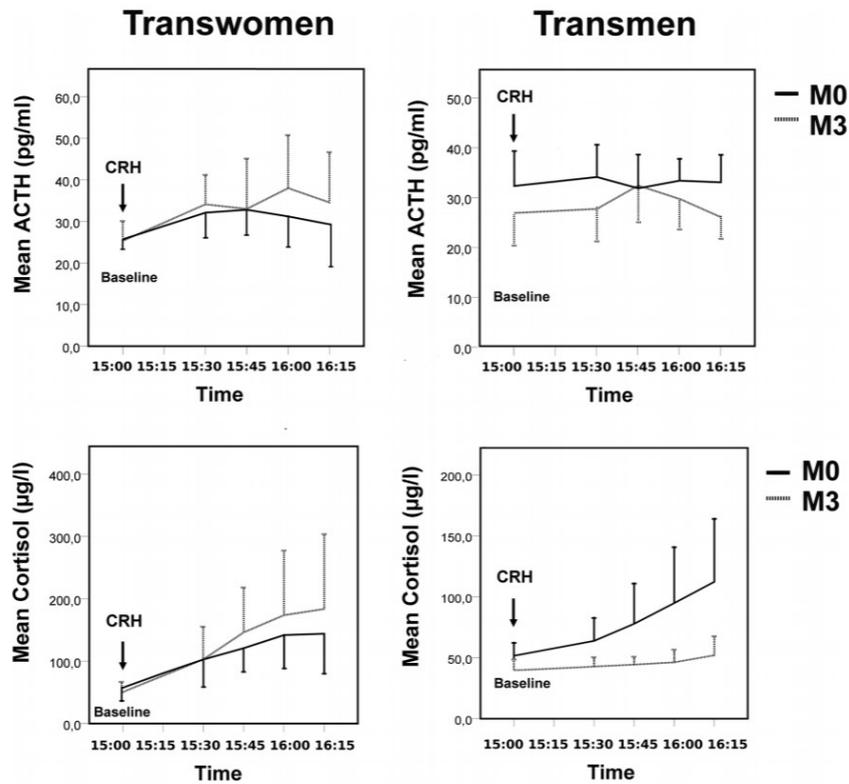
Abbildung 11. Effekte der Therapie auf die morgendlichen ACTH- und Cortisolwerte vor und nach Dexamethasoneinnahme



ACTH- und Cortisol-Werte um 8:00 Uhr vor (d1) und nach (d2) Dexamethason-Einnahme vor (M0) und drei Monate nach Beginn der GAHT (M3). Mittelwert + SD. * signifikante Zeit- und / oder Gruppeneffekte an ($p < 0,05$).

Bei Transfrauen zeigte sich nach 3-monatiger Östrogen- und Antiandrogenbehandlung eine erhöhte ACTH (+18%) und Cortisol-Ausschüttung (+15%), während der gegenteilige Effekt bei Transmännern nach Testosteronbehandlung zu beobachten war (-15) % bzw. -58%) (Abbildung 12).

Abbildung 12. ACTH- und Cortisolsekretion nach CRH-Stimulus vor und nach GAHT



Interessanterweise waren neben dem BMI, dem freien Androgenindex, der basalen Cortisolsekretion und dem CBG (Cortisol bindendes Globulin) -Spiegel, die Copeptinwerte vor der CRH-Verabreichung ein starker Prädiktor für die gesamte Cortisolsekretion (Abbildung 13).

Abbildung 13. Prädiktoren der CRH-induzierten ACTH- und Cortisolstimulierbarkeit

Variable	gAUC Cortisol			gAUC ACTH		
	F	p	t	F	P	t
Group	1.143	0.295		0.060	0.808	
Time	0.095	0.761		0.187	0.669	
Age	2.517	0.126		1.520	0.229	
BMI	5.093	0.034	-2.257	0.214	0.648	
BDI	0.691	0.411		1.322	0.258	
STAIX1	5.884	0.020	2.426	0.002	0.964	
Estradiol	1.713	0.203		0.822	0.373	
FAI	5.125	0.030	-2.264	0.004	0.947	
Copeptin	31.233	< 0.001	5.589	2.131	0.153	
ACTH baseline	3.039	0.092		70.935	< 0.001	8.421
Cortisol baseline	8.929	0.005	2.988			
CBG	7.043	0.011	2.654			

Mixed-models-Analyse mit festgelegten Zeit- und Gruppeneffekten. F-Werte veranschaulichen die Effektgrößen, t-Werte werden präsentiert, um die Richtung der signifikanten Effekte zu veranschaulichen.

3.3. Effekte von Hydrocortison in Patienten mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz

Eine dritte Gruppe, die detaillierte Einblicke in die metabolischen Effekte von Glukokortikoiden, diesmal unabhängig vom Hintergrund der Sexualhormone liefern kann, stellen Patienten mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz dar, da sie eine bekannte, im Idealfall möglichst physiologisch dosierte, Hydrocortisonsubstitution erhalten. In der Allgemeinbevölkerung ist im Gegensatz hierzu die Erfassung der Gesamtglukokortikoidexposition aufgrund der starken tageszeitlichen Rhythmik erschwert. Bei Patienten mit endogenem oder exogenem Cushing-Syndrom ist hingegen meist eine extrem erhöhte Glukokortikoid-Exposition zu finden, die eine Interpretation physiologischer Effekte im „normalen“ Wirkungsbereich schwierig macht. Nichtsdestotrotz wurde auch bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz eine erhöhte Mortalität beschrieben, die u.a. auf eine erhöhte HC-Exposition zurückgeführt wurde.

3.3.1 Nichtalkoholische Fettleber bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz

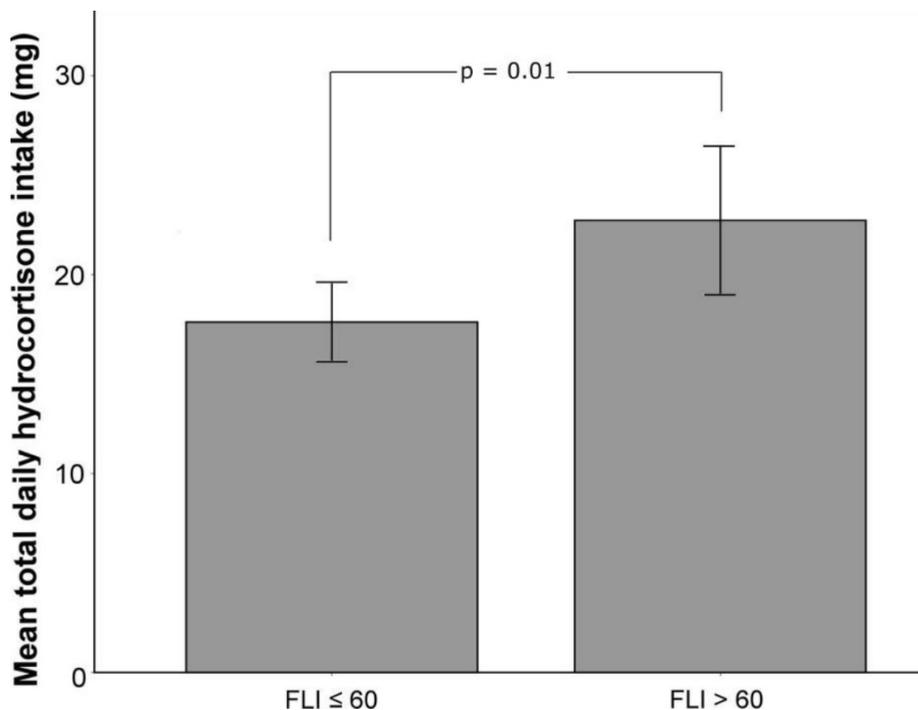
Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist die häufigste Lebererkrankung in westlichen Populationen und hängt eng mit der Entwicklung des metabolischen Syndroms zusammen (25). Der Begriff umfasst die einfache Steatose der Leber sowie die nicht durch Alkohol ausgelöste Steatohepatitis (NASH). Eine NASH wiederum kann letztendlich zu

Leberfibrose und Leberzirrhose führen und erhöht auch das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom. Neben seinem Beitrag zu Stoffwechselstörungen ist sie auch ein unabhängiger Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität (26). Obwohl bekannt ist, dass Glukokortikoide an ihrer Pathogenese beteiligt sind, wurde es nur selten im Zusammenhang mit Patienten mit Hypophyseninsuffizienz oder früherem Hypercortisolismus untersucht. Der sogenannte Fettleberindex (FLI) erlaubt anhand der Einbeziehung der Variablen BMI, Taillenumfang, GGT und des Triglyceridspiegels eine zuverlässige Abschätzung der Fettleberprävalenz.

In einer Fall-Kontroll-Studie bei Patienten mit biochemisch kontrolliertem Morbus Cushing (CD; N = 33) und hormoninaktivem Hypophysenadenomen (NFPA; N = 79), von denen 52 an einer Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) litten, konnten wir zeigen, dass obwohl es keinen Unterschied im FLI zwischen Patienten mit NFPA und CD gab, sich die durchschnittliche tägliche Hydrocortison-Einnahme bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz als unabhängigen Prädiktor für den FLI eignete ($\beta = 1,124$; $p = 0,017$).

Dementsprechend nahmen diejenigen mit einem FLI > 60, der als Maß für eine signifikante NAFLD in der histologischen Bestätigung gilt (27), im Durchschnitt auch signifikant mehr HC pro Tag ein als diejenigen mit einem Score <60 (21,05 mg \pm 5,9 gegenüber 17,9 mg \pm 4,4; $p = 0,01$) (Abbildung 14).

Abbildung 14 Unterschiede in der mittleren täglich eingenommenen Hydrocortisonmenge



Der FLI wiederum erwies sich auch als der beste unabhängige Prädiktor für den HbA1c- Wert und den Nüchternglucosespiegel (beide $p = 0,001$). Eine Regressionsanalyse zeigte, dass jedes mg HC im Durchschnitt zu einem unabhängigen Anstieg des FLI um 1,1 Einheiten führt. Obwohl dies auf den ersten Blick nur ein moderater Anstieg zu sein scheint, muss auch berücksichtigt werden, dass in der Allgemeinbevölkerung gezeigt wurde, dass ein Anstieg des FLI um nur eine Einheit zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer NAFLD von 5,8% führt.

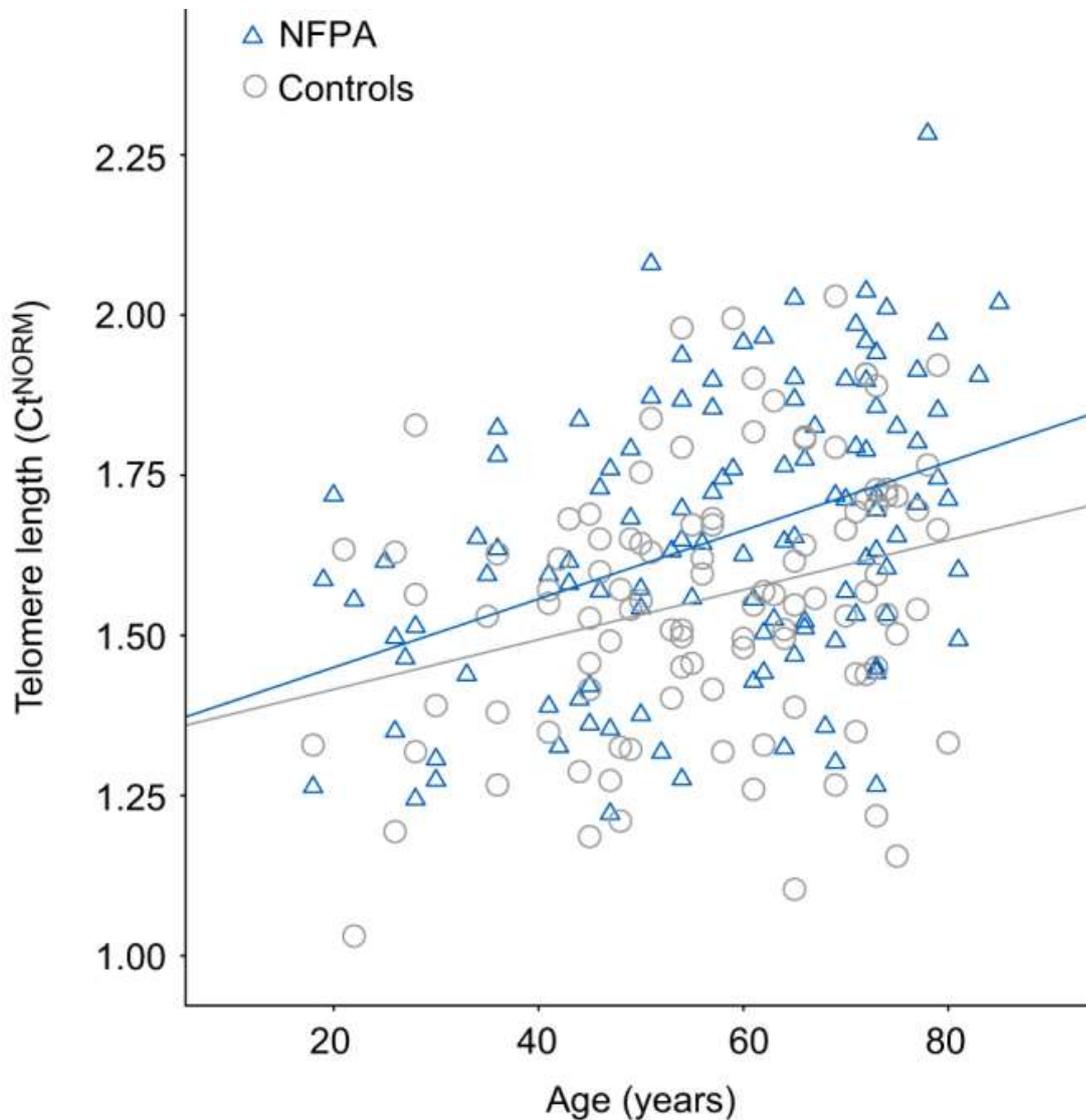
3.3.2 Telomerlänge bei Patienten mit nicht funktionellen Hypophysentumoren und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz

Wie bereits zuvor erwähnt, weisen Patienten mit nicht-funktionellen Hypophysenadenomen erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsraten auf. Sowohl ein Wachstumshormonmangel als auch hohe Dosen einer Glukokortikoid-Substitutionstherapie wurden als entsprechende Risikofaktoren identifiziert. Interessanterweise wurden hohe endogene Cortisolspiegel beispielsweise bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung mit einer kürzeren Telomerlänge in Verbindung gebracht. Telomere sind nichtkodierende DNA-Regionen am Ende von Chromosomen, die aus sich wiederholenden DNA-Sequenzen bestehen. Ihr Hauptzweck ist es, das Chromosom vor Abbauprozessen und vor dem Verlust von genetischem Material während der Zellteilung zu schützen. Wenn Telomere eine kritische kurze Länge erreichen, wird die Zellteilung beendet und die entsprechenden Zellen gehen in die Apoptose (28). Typischerweise verkürzt sich entsprechend die Telomerlänge mit zunehmendem Alter. Darüber hinaus sind kürzere Telomere jedoch auch mit alters-unabhängigen Faktoren wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2, einem ungünstigen Lipidprofil und einer arteriellen Hypertonie assoziiert (29). Neben den genannten Faktoren scheinen auch Hormone einen Einfluss auf die Telomerlänge zu haben (30). Es konnte z.B. bereits gezeigt werden, dass Patienten mit Cushing-Syndrom eine Verkürzung der Telomere aufweisen (31). Über die Assoziation mit einer Nebennierenrindeninsuffizienz bzw. einer HC-Substitution existierten bis dato keine Untersuchungen.

Wir untersuchten daher in einer Querschnittsstudie die Telomerlänge aus Lymphozyten bei Patienten ($n = 115$) mit nicht funktionellen Hypophysenadenomen (NFPA) sowie gematchten Kontrollen ($n = 106$) mittels quantitativer PCR (qPCR). Wir konnten zeigen, dass Patienten mit NFPA kürzere Telomere aufweisen als gematchte Kontrollen. Es zeigte sich in einer linearen Regressionsanalyse, dass die Hydrocortison-Ersatzdosis bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz ($n = 52$) ein unabhängiger und signifikanter Prädiktor für eine kürzere Telomerlänge ($\beta = 0,377$; $p = 0,018$) war, unabhängig von anderen potenziellen Einflussfaktoren. Es zeigte sich darüber hinaus, dass insbesondere erneut eine höhere Hydrocortison-Aufnahme (> 20 mg/d) mit signifikant kürzeren Telomeren assoziiert war. Diese

Beobachtungen verstärken die Bedeutung einer individuell angepassten Glukokortikoidbehandlung im Hinblick auf Morbidität und Mortalität.

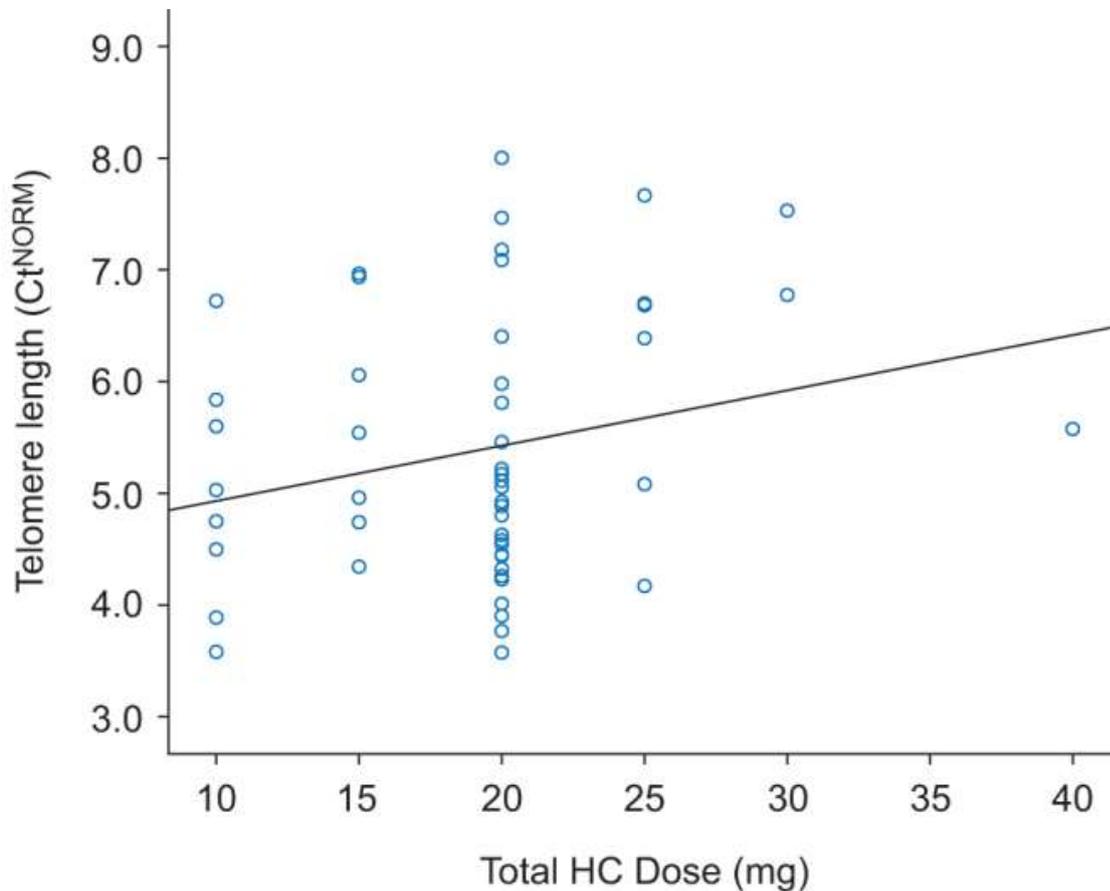
Abbildung 15. Korrelation der Telomerlänge mit dem Alter in beiden Gruppen



Korrelation der angepassten qPCR-Werte (Ct) mit dem Alter bei NFPA-Patienten ($n = 115$, graue Kreise) und Kontrollen ($n = 106$, blaue Dreiecke). Höhere Cts zeigen kürzere Telomere an. Pearson Korrelation: $r = 0.404$, $p \leq 0.001$ (NFPA); $r = 0.282$, $P = 0.003$ (Kontrollen). Ct: threshold cycle

In Übereinstimmung mit diesen in-vivo-Befunden liegen Studien vor, die zeigen, dass die Exposition gegenüber hohen Hydrocortison-Spiegeln in vitro zu einer 50%igen Verringerung der Telomeraseaktivität in T-Lymphozyten führt (32), was die Bedeutung der Cortisolexposition für die Telomerlänge unterstreicht.

Abbildung 16. Telomerlänge in Relation zur täglich eingenommenen Hydrocortisondosis



Die Telomerlänge bei NFPA-Patienten mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz hängt von der Dosis der Glukokortikoidersatztherapie ab. Korrelation der angepassten pPCR-Werte (Ct) mit der täglichen Gesamthydrocortison-Dosis ($n = 52$). Höhere Cts zeigen kürzere Telomere an. Pearson Korrelation: $r = 0.060$, $P = 0.091$. Ct, threshold cycle.

4. Zusammenfassung

Die hier vorliegende Arbeit berücksichtigt Ergebnisse aus verschiedenen speziellen endokrinologischen Patientenkollektiven, die zusammengenommen einerseits Antworten auf krankheitsspezifische Fragestellungen im Sinne der Patientenversorgung ermöglichen, andererseits aber auch geeignet sein können, um allgemeine Rückschlüsse auf die untersuchten Hormonsysteme in der Allgemeinbevölkerung zu ziehen.

Anhand des inhaltlichen Beispiels „Stoffwechseleffekte und Interaktionen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren und -Gonadenachse am Beispiel endokrinologischer Patientenkohorten“ können die aufgeworfenen Fragen wie folgt beantwortet werden:

Welche geschlechtsspezifischen Effekte haben ein endogener Androgenexzess sowie eine exogene Glukortikoidexposition am Beispiel des adrenogenitalen Syndroms (AGS) sowohl auf die Komponenten des metabolischen Syndroms und den Knochenstoffwechsel als auch auf deren Interaktion untereinander?

Unsere Ergebnisse verdeutlichen anhand dieser speziellen Patientengruppe die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Sexualhormon-Glukokortikoid-Interaktion im Hinblick auf den Stoffwechsel. Während Glukokortikoide generell zu einer Suppression der HHG-Achse führen, sind Männer im Rahmen des AGS in besonderer Weise sowohl von der Pathophysiologie der Grunderkrankung als auch deren Behandlung betroffen. Sowohl die adrenale Androgenüberproduktion als auch die Entwicklung sogenannter TART (testikuläre adrenale Resttumore) führen bei vielen Männern mit AGS zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus (33). Neben dem Hypogonadismus selbst hat jedoch auch wiederum die Glukokortikoidexposition einen negativen Einfluss auf die Körperkomposition. Beide Effekte führen insbesondere zu einer vermehrten Fett- und gleichzeitig verminderten Muskelmasse. Gleichgerichtete negative Effekte finden sich auch im Hinblick auf die Knochendichte und verdeutlichen die enge Verzahnung des HHN- und HHG-Systems (34). Im Gegensatz dazu scheint bei Frauen eine Hyperandrogenämie eher einen positiven Effekt auf das Muskel/Fettmassenverhältnis zu haben (10). Unsere Daten deuten in diesem Kontext zudem darauf hin, dass trotz der häufig zu beobachtenden Zyklusstörungen in dieser Patientengruppe, die bis hin zur Amenorrhoe reicht, eine Hyperandrogenämie einen positiven Effekt auf den Knochenstoffwechsel haben kann. Ähnliche Ergebnisse konnten auch bereits in Studien für Transmänner gezeigt werden (35).

Patientinnen mit AGS wiesen im Gegenzug jedoch zu einem hohen Anteil eine signifikante Insulinresistenz auf. Dieser Befund ließ sich statistisch auf eine Hyperandrogenämie und nicht auf die Glukokortikoidtherapie zurückführen. Ähnlich Ergebnisse wurde bereits zuvor berichtet (10) und zeigen, dass Androgene bei Frauen und Männern unterschiedliche Auswirkungen auf den Insulin-Glucosestoffwechsel haben. Der Befund lässt sich zudem wahrscheinlich auch auf das PCOS übertragen und unterstreicht die bidirektionale Kausalität der Androgen/Insulinwirkung. Die Ergebnisse stehen jedoch im Widerspruch zu unseren Befunden bei Transmännern, bei denen wir unter der GAHT eine Abnahme der Insulinresistenz beobachteten. Diese Verbesserung ließ sich statistisch in erster Linie durch Antropometrie-unabhängige Veränderungen bestimmter Chemokine erklären.

Die unterschiedlichen Effekte zwischen Frauen mit AGS und Transfrauen mögen durch die Höhe der Androgenexposition erklärt sein, die bei Transmännern im Allgemeinen deutlich höher ausfällt. Auch bei Männern führt eine Substitutionstherapie bei Hypogonadismus in höheren Dosierungen allgemein zu einer Verbesserung der Insulinresistenz (36).

Bei AGS-Patienten zeigte sich interessanterweise, dass höhere Natriumspiegel sowohl mit einer niedrigeren Knochendichte als auch mit einer höheren Rate an Non-Dipping verbunden waren, unabhängig von Reninspiegeln und Fludrocortison-Dosierung. Diese Ergebnisse deuten möglicherweise darauf hin, dass auch Natriumwerte innerhalb des normalen Referenzbereichs als Surrogatmarker für die Glukokortikoidwirkung dienen könnten. Möglicherweise ist diese Beobachtung auch durch eine Suppression der ADH-Sekretion erklärt, welche einerseits als Stimulator der ACTH-Sekretion eine Rolle spielt und einem entsprechenden negativen Rückkopplungsmechanismus unterliegt (37) und andererseits auch eine wichtige Rolle in der Wasser- und Elektrolythomöostase spielt (38).

Als letzten wichtigen Befund, konnten wir zeigen, dass synthetische Glukokortikoide im Vergleich zu konventionellem Hydrocortison bei beiden Geschlechtern sowohl zu einer vermehrten Fettakkumulation als auch zu einer verminderten Knochendichte führten.

Zusammenfassend zeigte sich erneut, dass Männer mit AGS besonders anfällig für die negativen Einflüsse des AGS selbst als auch dessen Therapie sind. Frauen wiesen im Vergleich zur allgemeinen weiblichen Bevölkerung hingegen sogar eine bessere Knochendichte auf, die möglicherweise dadurch erklärt ist, dass der Androgenüberschuss mit positiven Effekten auf den Knochenstoffwechsel verbunden ist. Die Verwendung von HC anstelle von synthetischen GCs als Hormonersatz zeigte erneut ein vorteilhafteres Nebenwirkungsprofil und unterstreicht die Bestrebungen hin zu einer möglichst physiologischen und damit bedarfsgerechten Glukokortikoid-Substitution.

Eignet sich die Steroidbestimmung im Haar als möglicher Langzeitmarker, um sowohl einen endogenen Androgenexzess als auch eine exogene Glukokortikoidexposition zu quantifizieren?

Wir konnten zeigen, dass die 17-OHP-Konzentrationen der Kopfhaare ein vielversprechender nicht-invasiver Langzeitparameter für die Überwachung der Behandlung bei erwachsenen Patienten mit AGS sein kann.

Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass Cortisol und Cortisonwerte im Haar bei Patienten, die HC einnehmen, im Vergleich zu gesunden Kontrollen deutlich erhöht sind. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit den supraphysiologischen Dosierungen, die normalerweise

zur angemessenen Unterdrückung der Androgenproduktion der Nebennieren erforderlich sind. Die Cortisolspiegel im Haar korrelierten jedoch nicht signifikant mit der eingenommenen Hydrocortison-Menge. Gleiches gilt für synthetische Glukokortikoide, sodass hier möglicherweise von individuellen Unterschieden in der Resorption, der Verstoffwechslung oder der Ablagerung im Haar ausgegangen werden muss. Inwieweit diese einen Aufschluss über eine mögliche Überexposition und langfristige negative Stoffwechseleffekte geben, muss in einer größeren Kohorte über einen längeren Zeitraum untersucht werden.

Welche metabolischen Effekte lassen sich bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz unabhängig vom Sexualhormonmilieu nachweisen, die innerhalb eines physiologischen Rahmens mit Hydrocortison substituiert werden?

Es ist bekannt, dass eine GC-Behandlung zu einer Ansammlung von Leberfett führen kann (39). Dies wurde jedoch eher im Zusammenhang mit der Verabreichung einer supraphysiologischen Dosierung aufgrund ihrer entzündungshemmenden Wirkung bei entzündlichen Erkrankungen berichtet. Unsere Daten zeigen, dass auch eine gering erhöhte Cortisolexposition das Risiko für eine NAFLD deutlich erhöhen kann. Diese Daten stehen im Einklang mit Ergebnissen, die darlegen, dass Glukokortikoide ein Schlüsselmediator für den Leberfettstoffwechsel und die NAFLD-Entwicklung sind (40). Im Gegensatz zu Personen ohne Nebenniereninsuffizienz, bei denen Cortisol direkt der Nebenniere entstammt, muss jedoch bedacht werden, dass die orale Aufnahme von HC möglicherweise zu einer höheren Leberexposition führt, da dieses zuerst in das portalvenöse System und erst dann in den Systemkreislauf gelangt.

Wir konnten zudem zeigen, dass Patienten mit NFPA kürzere Telomere aufweisen als gematchte Kontrollen. Insbesondere die Hydrocortison-Ersatzdosis bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz war ein signifikanter Prädiktor für eine kürzere Telomerlänge, unabhängig von anderen potenziellen Einflussfaktoren. Dieser Effekt war ähnlich wie bei der NAFLD-Prävalenz ab einer Hydrocortison-Aufnahme >20 mg pro Tag sichtbar.

Unsere Ergebnisse stimmen mit Daten überein, aus denen hervorgeht, dass ein Nebennierenmangel an sich kein Risiko für eine erhöhte Mortalität darstellt, wenn Patienten mit einer niedrigeren Dosis (bis zu 20 mg tgl.) Hydrocortison behandelt werden (19, 32).

Diese Beobachtungen verstärken die Bedeutung einer angepassten Glukokortikoidbehandlung im Hinblick auf Morbidität und Mortalität.

Welche Geschlechts-spezifischen metabolischen Effekte lassen sich in einem vom genetischen Hintergrund getrennten Sexualhormonmilieu bei Transgender-Patienten finden?

Wir konnten zeigen, dass die GAHT bei den Adipokinen Adiponektin und Leptin zu einer Umkehr des bestehenden Geschlechtsdimorphismus führt. Diese Veränderungen waren unabhängig von Änderungen der Anthropometrie, sodass dies auf die direkten Effekte der Geschlechtshormone zurückgeführt werden konnte. Dieser Befund stimmt mit früheren Studien in dieser Population überein (12) und wird durch die Tatsache gestützt, dass Testosteron und Östradiol die Leptin- und Adiponektinsekretion aus Fettgewebeproben sowohl bei Frauen als auch bei Männern direkt regulieren können (19, 20). Andere Chemokine zeigten signifikante Veränderungen, die jedoch nicht mit dem allgemein bestehenden Geschlechtsdimorphismus übereinstimmten.

Weiterhin hatte die GAHT signifikante Effekte auf den Glucose- und Lipidstoffwechsel. Bei Transfrauen war eine verschlechterte Insulinresistenz und eine vermehrte frühe Insulinreaktion auf einen direkten Behandlungseffekt zurückzuführen. Eine Verbesserung der Insulinsensitivität bei Transmännern wurde am besten durch eine positive Assoziation mit den Chemokinen Chemerin, Resistin und FGF-21 vorhergesagt und stand in umgekehrter Beziehung zu Änderungen des Taillen-/ Hüft-Verhältnisses und der Leptin- und Adipozyten-Fettsäure-bindenden-Protein-(AFBP)-Spiegel.

Zusammengefasst demonstrieren die Daten, dass die Wirkungen der Hormontherapie auf verschiedene Komponenten des metabolischen Syndroms geschlechtsspezifisch sind und ein komplexes Zusammenspiel von direkten hormonellen Wirkungen, Veränderungen der Körperzusammensetzung und der metabolischen Zytokinsekretion beinhalten.

Welche Interaktion besteht zwischen der HHN- und der HHG-Achse unabhängig vom genetischen geschlechtsspezifischen Hintergrund?

Unsere Studie ist die erste ihrer Art, die die Langzeiteffekte einer vollständigen Umkehrung des geschlechtshormonellen Milieus auf die Aktivität der HHN-Achse beim Menschen untersucht hat. Wir konnten zeigen, dass eine Umkehrung des Sexualhormonmilieus signifikante Auswirkungen auf die Reaktivität der HHN-Achse hat und sich den beschriebenen Geschlechtsunterschieden in der Allgemeinbevölkerung annähert. Wie vermutet zeigte sich bei Transfrauen, dass die Therapie zu einem signifikanten Anstieg sowohl der ACTH-Sekretion als auch der Cortisol-Ausschüttung nach CRH-Gabe führt, während das Gegenteil bei Transmännern der Fall war. Das ACTH / Cortisol-Verhältnis nach CRH-Stimulus deutete zudem darauf hin, dass die GAHT zu einer verminderten Empfindlichkeit der ACTH-

Rezeptoren auf Nebennierenebene führt. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass der basale Copeptinspiegel als Surrogatmarker für die ADH-Sekretion ein starker Prädiktor für die Stimulierbarkeit der ACTH-Sekretion ist.

5. Ausblick

11-oxy-Steroide bei AGS

Die Ergebnisse unserer Studien bei AGS-Patienten verdeutlichen, dass insbesondere Männer von einem ungünstigen kardiometabolischen Profil sowie einer verminderten Knochendichte betroffen sind. Dies kann möglicherweise durch eine erhöhte Hypogonadismus-Prävalenz bei diesen Patienten erklärt werden

Aufgrund der Produktion von extra-gonadalem Steroid sind Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonade (HHG) -Achse ein häufiges Phänomen bei AGS-Patienten beiderlei Geschlechts. Frühere Studien, haben z.B. über Hypogonadismusraten von bis zu 20% bei Männern (41) und Menstruationsstörungen bei 30% der Frauen (42) berichtet.

Der offensichtlichste Mechanismus für diesen Befund ist die oben erwähnte inhärente extragonadale Androgenproduktion bei AGS. Die meisten dieser Patienten weisen dementsprechend niedrige oder paradox niedrige Gonadotropinspiegel auf, was auf einen hypogonadotropen Hypogonadismus hinweist, während einige Patienten auch Anzeichen einer primären Hodenschädigung zeigen, die hauptsächlich auf die Bildung eines testikulären Nebennierentumors (TART) zurückzuführen ist (43). Welche adrenalen Androgene jedoch maßgeblich für die Suppression der HHG-Achse verantwortlich sind, ist bisher noch nicht abschließend geklärt.

In diesem Zusammenhang ist in den letzten Jahren eine weitere Klasse von adrenalen Androgenen in den Fokus gerückt. Dies sind sogenannte 11-oxy-Steroide, insbesondere 11-Ketotestosteron (11KT) und 11 β -Hydroxyandrostendion (11OHA4) (44, 45). Es wurde gezeigt, dass 11KT und sein Derivat 11KT-Dihydrotestosteron am Androgenrezeptor mit der gleichen Potenz wie das klassische Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) wirken können (46). Während 11OHA4 das zweithäufigste Produkt der Nebenniere ist (49), scheint 11KT hauptsächlich in peripheren Geweben und menschlichen Gonaden produziert zu werden (44). Entsprechend wurde gezeigt, dass diese Steroide bei Patienten mit klassischer AGS signifikant erhöht sind (47).

In einer geplanten Studie soll daher untersucht werden, ob 11-oxy-Steroide, insbesondere 11-KT, zusätzlich zu etablierten Markern der Krankheitskontrolle bei AGS Störungen der HHG-Achse erklären kann. Zudem wollen wir untersuchen, ob dessen Bestimmung in Haaren von AGS-Patienten möglicherweise besser das klinische Outcome im Hinblick auf kardiometabolische Variablen vorhersagen kann, als dies mit den bisherigen Markern möglich ist. Letztlich bieten auch Transgender-Patienten eine interessante Gruppe, um zu

untersuchen, wie sich eine geschlechtsangleichende Sexualhormonsubstitution auf die 11KT-Sekretion auswirkt.

Stoffwechseleffekte von Estradiol und Testosteron bei Patientinnen mit kompletter Androgenresistenz (Complete Androgen-Insensitivity syndrome) CAIS

Frauen mit kompletter Androgenresistenz (CAIS) aufgrund eines Defekts im Androgenrezeptor haben einen unauffälligen weiblichen äußeren Phänotyp. Aufgrund der fehlenden Androgenwirkung bleibt die Pubarche während der Pubertätsentwicklung jedoch aus. Nach der Pubertät ist das hormonelle Profil durch Testosteron- und Estradiolkonzentrationen im normalen bis oberen männlichen Referenzbereich charakterisiert. Im Allgemeinen wird aufgrund des erhöhten Neoplasierisikos vorsorglich eine Gonadektomie durchgeführt, die zu einem Wegfall der endogenen Testosteronproduktion führt. Obwohl eigentlich davon ausgegangen werden sollte, dass diese aufgrund des zugrundeliegenden Rezeptordefekts ohne Wirkung bleibt, berichten viele Patienten unter einer alleinigen Estradiolsubstitution über eine reduzierte Lebensqualität.

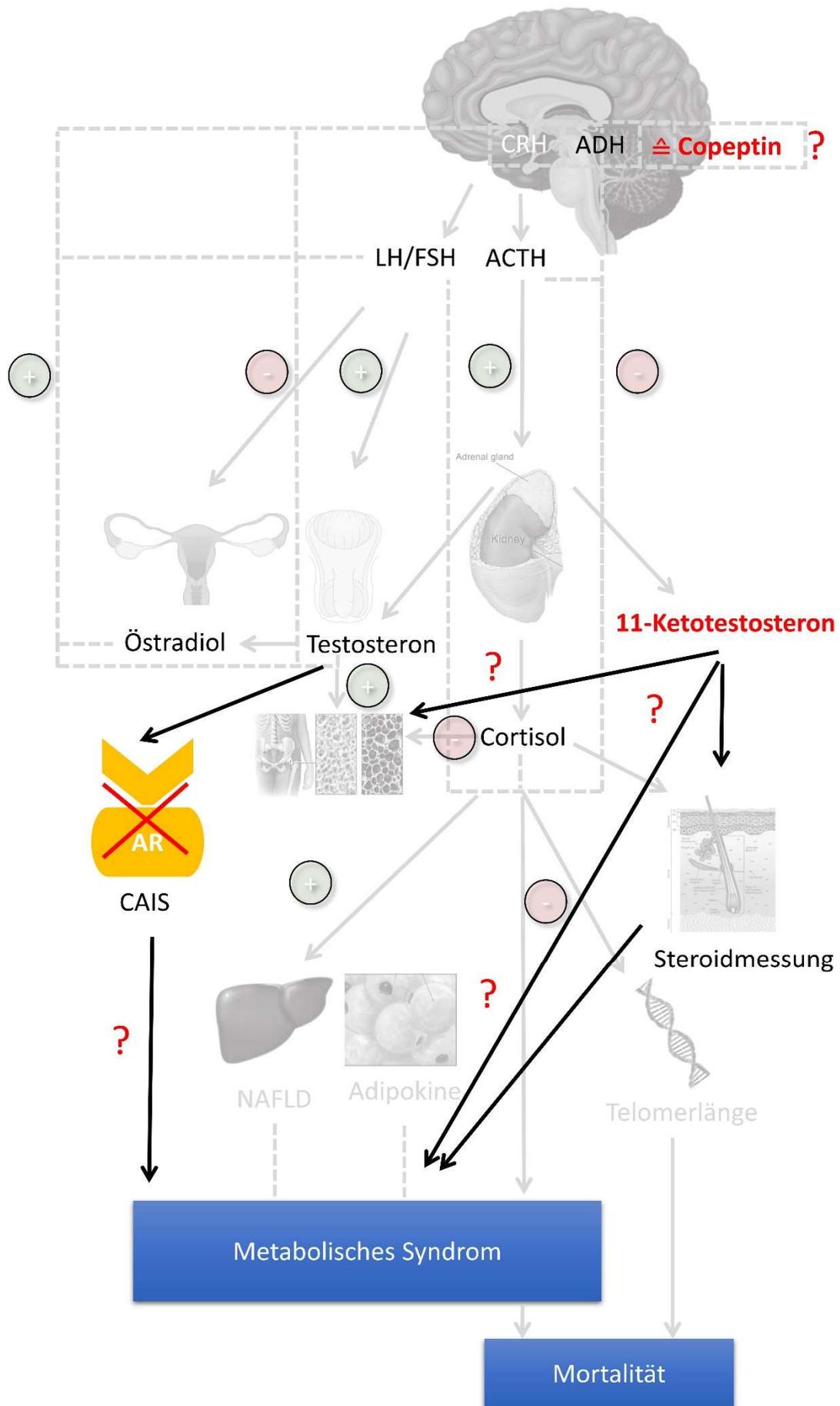
In einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Crossover-Studie, an der wir beteiligt waren, wurde daher die Wirksamkeit zweier Hormonersatztherapien miteinander verglichen. Die Patienten erhielten entweder 1.5mg Östradiol oder 50mg Testosteron für jeweils 6 Monate. Es konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität in beiden Behandlungsarmen als vergleichbar empfunden wurde, während sich unter der Androgentherapie ein höheres Maß an sexueller Zufriedenheit zeigte (48). Auch wenn diese Ergebnisse auf den ersten Blick nicht intuitiv sind, können diese möglicherweise über die Verstoffwechslung des Testosterons in andere Steroide erklärt werden, die wiederum nicht über den Androgenrezeptor wirken. In einer Sekundäranalyse soll daher untersucht werden, ob die unterschiedlichen Therapien auch verschiedene Wirkungen im Hinblick auf kardiovaskuläre Risikofaktoren entfalten.

Messung von Copeptin als Surrogatmarker bei AGS

Wir konnten zeigen, dass erhöhte Natriumwerte bei AGS-Patienten sowohl mit einer verminderten Knochendichte als auch mit einer erhöhten Rate an nächtlichem Non-Dipping assoziiert sind. Da diese Effekte sowohl von der Renin-Konzentration als auch von einer möglichen Fludrocortisoneinnahme unabhängig waren, gehen wir davon aus, dass diese möglicherweise durch einen weiteren Mediator vermittelt werden. ADH spielt sowohl eine zentrale Rolle innerhalb der Wasser- und Elektrolytkontrolle als auch innerhalb der HHN-Achse. ADH ist neben CRH ein zentraler Stimulator der ACTH-Sekretion und unterliegt wie dieser einem negativen Rückkopplungsmechanismus. Da ADH eine kurze Halbwertszeit hat und schwierig zu messen ist, hat sich die Bestimmung von Copeptin, das bei dessen Bildung in äquimolarer Weise sezerniert wird, etabliert. Wir gehen davon aus, dass Copeptin als

Surrogatmarker der individuellen Glukokortikoidwirkung dienen kann. Eine erhöhte Glukokortikoidexposition würde somit zu einer Suppression der ADH- bzw. Copeptinbildung führen, was wiederum zu einer verminderten Resorption freien Wassers im Bereich der Sammelrohre der Niere und letztlich zu einer erhöhten Natriumkonzentration im Serum führt. Daher soll untersucht werden, ob die Copeptinkonzentration bei AGS-Patienten mit der Knochengesundheit und dem Blutdruck korreliert, als auch im Hinblick auf weitere kardiometabolische Parameter einen prognostischen Nutzen hat.

Abbildung 17 Ausblick



6. Referenzen

1. Vegiopoulos A, Herzig S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. *Molecular and cellular endocrinology*. 2007;275(1-2):43-61.
2. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes care*. 2008;31(12):2383-90.
3. Whirlledge S, Cidlowski JA. Glucocorticoids, stress, and fertility. *Minerva endocrinologica*. 2010;35(2):109.
4. Patel SM, Ratcliffe SJ, Reilly MP, Weinstein R, Bhasin S, Blackman MR, et al. Higher serum testosterone concentration in older women is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(12):4776-84.
5. Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie S-AM, Pallais JC, Yu EW, Borges LF, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(11):1011-22.
6. Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, Teede HJ, Handelsman DJ, Campbell RE. New perspectives on the pathogenesis of PCOS: neuroendocrine origins. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018;29(12):841-52.
7. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(9):4133-60.
8. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine reviews*. 2000;21(3):245-91.
9. Riehl G, Reisch N, Roehle R, Claahsen van der Grinten H, Falhammar H, Quinkler M. Bone mineral density and fractures in congenital adrenal hyperplasia: Findings from the dsd-LIFE study. *Clinical Endocrinology*. 2019.
10. Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Iqbal AM, Prokop LJ, Bancos I, Speiser PW, et al. Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(11):4097-103.
11. Cauley JA. Estrogen and bone health in men and women. *Steroids*. 2015;99:11-5.
12. Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020:1-11.
13. Reisch N. Review of health problems in adult patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2019;127(02/03):171-7.

14. Reisch N, Reisch N, Arlt W, Krone N. Health Problems in Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*. 2011;76(2):73-85.
15. Noppe G, de Rijke YB, Koper JW, van Rossum EFC, van den Akker ELT. Scalp hair 17-hydroxyprogesterone and androstenedione as a long-term therapy monitoring tool in congenital adrenal hyperplasia. *Clinical Endocrinology*. 2016;85(4):522-7.
16. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(11):3869-903.
17. Defreyne J, Van de Bruaene LDL, Rietzschel E, Van Schuylenbergh J, T'Sjoen GGR. Effects of Gender-Affirming Hormones on Lipid, Metabolic, and Cardiac Surrogate Blood Markers in Transgender Persons. *Clinical Chemistry*. 2019;65(1):119-34.
18. Shadid S, Abosi-Appeadu K, De Maertelaere A-S, Defreyne J, Veldeman L, Holst JJ, et al. Effects of gender-affirming hormone therapy on insulin sensitivity and Incretin responses in transgender people. *Diabetes care*. 2020;43(2):411-7.
19. Oh K-J, Lee DS, Kim WK, Han BS, Lee SC, Bae K-H. Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(1):8.
20. Resmini E, Andraghetti G, Rebora A, Cordera R, Vera L, Giusti M, et al. Leptin, Ghrelin, and Adiponectin Evaluation in Transsexual Subjects During Hormonal Treatments. *Journal of Andrology*. 2008;29(5):580-5.
21. Capllonch-Amer G, Llado I, Proenza AM, Garcia-Palmer F, Gianotti M. Opposite effects of 17-estradiol and testosterone on mitochondrial biogenesis and adiponectin synthesis in white adipocytes. *J Mol Endocrinol*. 2014;52(2):203-14.
22. Roelfsema F, Van den Berg G, Frölich M, Veldhuis JD, Van Eijk A, Buurman M, et al. Sex-dependent alteration in cortisol response to endogenous adrenocorticotropin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;77(1):234-40.
23. Kirschbaum C, Schommer N, Federenko I, Gaab J, Neumann O, Oellers M, et al. Short-term estradiol treatment enhances pituitary-adrenal axis and sympathetic responses to psychosocial stress in healthy young men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(10):3639-43.
24. Rubinow DR, Roca CA, Schmidt PJ, Danaceau MA, Putnam K, Cizza G, et al. Testosterone suppression of CRH-stimulated cortisol in men. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(10):1906-12.
25. Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1017-25.

26. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2007;191(2):235-40.
27. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology*. 2009;49(5):1537-44.
28. Calado R, Young N. Telomeres in disease. *F1000 medicine reports*. 2012;4.
29. Rehkopf DH, Needham BL, Lin J, Blackburn EH, Zota AR, Wojcicki JM, et al. Leukocyte Telomere Length in Relation to 17 Biomarkers of Cardiovascular Disease Risk: A Cross-Sectional Study of US Adults. *PLoS medicine*. 2016;13(11):e1002188-e.
30. Li H, Simpson ER, Liu JP. Oestrogen, telomerase, ovarian ageing and cancer. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2010;37(1):78-82.
31. Aulinas A, Ramirez M-J, Barahona M-J, Valassi E, Resmini E, Mato E, et al. Telomere length analysis in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(1):21-9.
32. Choi J, Fauce SR, Effros RB. Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol. *Brain, behavior, and immunity*. 2008;22(4):600-5.
33. Engels M, Gehrman K, Falhammar H, Webb EA, Nordenström A, Sweep FC, et al. Gonadal function in adult male patients with congenital adrenal hyperplasia. 2018;178(3):285.
34. Drey M, Berr CM, Reincke M, Fazel J, Seissler J, Schopohl J, et al. Cushing's syndrome: a model for sarcopenic obesity. *Endocrine*. 2017;57(3):481-5.
35. Delgado-Ruiz R, Swanson P, Romanos G. Systematic Review of the Long-Term Effects of Transgender Hormone Therapy on Bone Markers and Bone Mineral Density and Their Potential Effects in Implant Therapy. *J Clin Med*. 2019;8(6).
36. Kapoor D, Goodwin E, Channer K, Jones T. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology*. 2006;154(6):899-906.
37. Marchetti J, Bulet A, Boulangé M. STUDY OF ADH SECRETION IN ADRENALECTOMIZED RATS AND EFFECTS OF DEXAMETHASONE. 1978;87(2):292.
38. Robertson GL. Physiology of ADH secretion. *Kidney international supplement*. 1987(21).
39. Woods CP, Hazlehurst JM, Tomlinson JW. Glucocorticoids and non-alcoholic fatty liver disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2015;154:94-103.
40. Mendoza-Figueroa T, Hernandez A, Lopez MDL, Kuri-Harcuch W. Intracytoplasmic triglyceride accumulation produced by dexamethasone in adult rat hepatocytes cultivated on 3T3 cells. *Toxicology*. 1988;52(3):273-86.

41. Engels M, Gehrman K, Falhammar H, Webb E, Nordenström A, Sweep F, et al. Gonadal function in adult male patients with congenital adrenal hyperplasia. *European journal of endocrinology*. 2018;178(3):285-94.
42. Turcu AF, Mallappa A, Elman MS, Avila NA, Marko J, Rao H, et al. 11-Oxygenated Androgens Are Biomarkers of Adrenal Volume and Testicular Adrenal Rest Tumors in 21-Hydroxylase Deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(8):2701-10.
43. Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa Gil F, Bidlingmaier M, et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1665-70.
44. Turcu AF, Rege J, Auchus RJ, Rainey WE. 11-Oxygenated androgens in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020:1-13.
45. Turcu AF, Auchus RJ. Clinical significance of 11-oxygenated androgens. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2017;24(3):252.
46. Imamichi Y, Yuhki K-i, Orisaka M, Kitano T, Mukai K, Ushikubi F, et al. 11-ketotestosterone is a major androgen produced in human gonads. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(10):3582-91.
47. Turcu AF, Nanba AT, Chomic R, Upadhyay SK, Giordano TJ, Shields JJ, et al. Adrenal-derived 11-oxygenated 19-carbon steroids are the dominant androgens in classic 21-hydroxylase deficiency. *European journal of endocrinology*. 2016;174(5):601-9.
48. Birnbaum W, Marshall L, Werner R, Kulle A, Holterhus P-M, Rall K, et al. Oestrogen versus androgen in hormone-replacement therapy for complete androgen insensitivity syndrome: a multicentre, randomised, double-dummy, double-blind crossover trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(10):771-80.

7. Eigene Publikationen

1. ORIGINALARBEITEN ALS ERST- ODER LETZTAUTOR IN PEER REVIEW JOURNALS

1. **Auer MK**, Paizoni L, Hofbauer LC, Rauner M, Chen Y, Schmidt H, Hübner A, Bidlingmaier M, Reisch N. Effects of androgen excess and glucocorticoid exposure on bone health in adult patients with 21-hydroxylase deficiency *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 (IF 3.813).
2. **Auer M**, Krumbholz A, Bidlingmaier M, Thieme D, Reisch N. Steroid 17-hydroxyprogesterone in hair is a potential long-term biomarker of androgen control in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylasedeficiency. *Neuroendocrinology.* 2019 (IF 4.271)
3. Fuss J, Claro L, Ising M, Biedermann SV, Wiedemann K, Stalla GK, Briken P, **Auer MK**. Does sex hormone treatment reverse the sex-dependent stress regulation? A longitudinal study on hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in transgender individuals. *Psychoneuroendocrinology* 2019 (IF: 4.732)
4. **Auer MK**, Stieg MR, Sievers CS, Stalla G.K., Kopczak A. Empty Sella" als Zufallsbefund - Ein systematischer Review zur Prävalenz von Hormonstörungen beim primären Empty-Sella-Syndrom. 2018 *Dtsch Arztebl Int.* (IF 3.890).
5. **Auer MK**, Liedl A, Fuss J, Nieder T, Briken P, Stalla GK, Hildebrandt T, Biedermann SV, Sievers C. High impact of sleeping problems on quality of life in transgender individuals: A cross-sectional multicenter study. *PLoS One.* 2017 Feb 15;12(2): e0171640 (Impact factor 2.766).
6. Sack M, Lenz JN, Jakovcevski M, Biedermann SV, Falfán-Melgoza C, Deussing J, Biellohuby M, Bidlingmaier M, Pfister F, Stalla GK, Sartorius A, Gass P, Weber-Fahr W, Fuss J, **Auer MK**. Early effects of a high-caloric diet and physical exercise on brain volumetry and behavior: A combined MRI and histology study in mice. *Brain Imaging Behav.* 2017 (Impact factor 3.719).
7. **Auer MK**, Stalla GK, Stieg MR Investigating the role of cortisol and growth hormone in fatty liver development: fatty liver index in patients with pituitary adenomas. *Pituitary.* 2016 (Impact factor 2.481).
8. Fuss J, Hellweg R, van Caenegem E, Briken P, Stalla G.K., T'sjoen G, **Auer M.K**. Cross-sex hormone treatment in male-to-female transsexual persons reduces serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Eur Neuropsychopharmacol* 2014 (Impact factor 4.369).
9. **Auer MK**, Höhne N, Bazarra-Castro M, Pfister H, Fuss J, Stalla GK, Sievers C, Ising M. Psychopathological Profiles in Transsexuals and the Challenge of Their Special Status among the Sexes. *PloS one* 8, e78469 2013 (Impact Factor: 3.53).
10. Twenty years of endocrinological treatment in transsexualism: Analysing the role of chromosomal analysis and hormonal profiling in the diagnostic work-up. **Auer M**, Fuss J, Stalla GK, Athanasoulia AP. *Fertility and Sterility* 2013. (Impact Factor: 4.295).

ORIGINALARBEITEN MIT GETEILTER ERST- ODER LETZTAUTORSCHAFT IN PEER REVIEW JOURNALS

1. Paizoni L*, **Auer MK***, Schmidt H, Hübner A, Bidlingmaier M, Reisch N. Effect of androgen excess and glucocorticoid exposure on metabolic risk profiles in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019 (IF 3.813) **geteilte Erstautorenschaft*
2. Athanasoulia-Kaspar A*, **Auer MK***, Stalla GK, & Jakovcevski M. (2018). Shorter telomers associated with high doses of glucocorticoids: the link to increased mortality? *Endocrine Connections* (IF 3.041) ** geteilte Erstautorenschaft*
3. **Auer MK***, Fuss J*, Nieder TO, Briken P, Biedermann SV, Stalla GK, Beckmann MW, Hildebrandt T. Desire to have children among transgender people in Germany: A Cross-Sectional Multi-Center Study. *J Sex Med.* 2018 (IF 3.339). ** geteilte Erstautorenschaft*
4. **Auer MK***, Ebert T*, Pietzner M, Defreyne J, Fuss J, Stalla GK, T'Sjoen G. Effects of Sex Hormone Treatment on the Metabolic Syndrome in Transgender Individuals: Focus on Metabolic Cytokines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 (IF 5.789). ** geteilte Erstautorenschaft*
5. Gebert D.*, **Auer MK***, Stieg MR, Freitag M, Lahne M, Fuss J, Schilbach K, Schopohl J, Stalla G.K., Kopczak A. De-masking Oxytocin-Deficiency in Craniopharyngioma and Assessing its Link with Affective Function 2017 *Psychoneuroendocrinology* (IF 4.731) ** geteilte Erstautorenschaft*
6. **Auer MK***, Cecil A*, Roepke Y, Bultynck C, Pas C, Fuss J, Prehn C, Wang-Sattler R, Adamski J, Stalla GK, T'Sjoen G. 12-months metabolic changes among gender dysphoric individuals under cross-sex hormone treatment: a targeted metabolomics study. *Sci Rep.* 2016 (Impact factor 4.259). **geteilte Erstautorenschaft*
7. **Auer MK***, Stieg MR*, Hoffmann J, Stalla GK. Is Insulin-like-growth-factor-I a good marker for treatment adherence in growth-hormone deficiency in adulthood? *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2016 (Impact factor 3.327). ** geteilte Erstautorenschaft*
8. **Auer MK***, Sack M*, Lenz JN*, Jakovcevski M, Biedermann S.V., Falfán-Melgoza C, Deussing J.M., Steinle J., Bielohuby M, Bidlingmaier M, Pfister F, Stalla G.K., Ende G., Weber-Fahr W., Fuss J, Gass P. Effects of a high-caloric diet and physical exercise on brain metabolite levels: A combined proton MRS and histological study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014 (Impact factor 5.407). ** geteilte Erstautorenschaft*
9. **Auer MK***, Fuss J.*, Höhne N., Stalla G.K., Sievers C. Transgender transitioning and change of self-reported sexual orientation., *PloS one* 2014 (Impact Factor: 3.234). ** geteilte Erstautorenschaft*
10. Sievers C*, **Auer MK***, Klotsche J, Athanasoulia AP, Schneider HJ, Nauck M, Völzke H, John U, Schulz A, Freyberger HJ, Friedrich N, Biffar R, Stalla GK, Wallaschofski H, Grabe HJ. IGF-

I levels are predictive for the incidence of depressive disorders in the general population: results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). Eur Neuropsychopharmacol 2014 (Impact factor 4.369). * *geteilte Erstautorenschaft*

11. Predictors of progression in non-muscle-invasive urothelial bladder cancer following transurethral resection: value of lymph- specific Parameters. Bolenz C*, **Auer M***, Steidler A, Heinrich E, Ströbel P, Michel MS, Trojan L; Urologic Oncology 2012 * *geteilte Erstautorenschaft* (Impact Factor: 3.647).

2. ORIGINALARBEITEN ALS COAUTOR

1. Maria Garz, Johanna Schröder, Timo Nieder, Inga Becker, Sarah Biedermann, Thomas Hildebrandt, Peer Briken, **Auer M** & Fuß J (2021) Body Image and Sexual Desire in the Context of Gender Affirming Therapy: Results of a Cross-sectional Multi-centered Transgender Study, Journal of Sex & Marital Therapy, 2021 (IF 1.775)
2. L. Albantakis, M.-L. Brandi, T. Brückl, D. Gebert, **M.K. Auer**, A. Kopczak, G.K. Stalla, I.D. Neumann, L. Schilbach, Oxytocin and cortisol concentrations in adults with and without autism spectrum disorder in response to physical exercise, Comprehensive Psychoneuroendocrinology, Volume 5, 2021, 100027 (IF, -)
3. Wild CM, Stieg M, Stalla GK, **Auer MK**, Athanasoulia-Kaspar AP. Health-related quality of life in patients with non-functioning pituitary adenoma: a special focus on hydrocortisone replacement dose. Qual Life Res 2020. (IF 2.773)
4. Brandi, M.L., Gebert D, Kopczak, A., **Auer MK**, Schilbach L. (2020), Oxytocin-release-deficit and social cognition in craniopharyngioma patients. J Neuroendocrinol. (IF 2.886)
5. Laube JS, **Auer MK**, Biedermann SV, Schröder J, Hildebrandt T, Nieder TO, Briken P, Fuss J. Sexual Behavior, Desire, and Psychosexual Experience in Gynephilic and Androphilic Trans Women: A Cross-Sectional Multicenter Study. J Sex Med. 2020. (IF 3.293)
6. Stieg MR, **Auer MK**, Berr C, Fazel J, Reincke M, Zopp S, Yassouridis A, Stalla GK. Clinical score system in the treatment of Cushing's disease: failure to identify discriminative variables from the German Cushing's Registry. Pituitary. 2019. (IF: 3.954)
7. Becker I, **Auer M**, Barkmann C, Fuss J, Möller B, Nieder TO, Fahrenkrug S, Hildebrandt T, Richter-Appelt H. A Cross-Sectional Multicenter Study of Multidimensional Body Image in Adolescents and Adults with Gender Dysphoria Before and After Transition-Related Medical Interventions. Arch Sex Behav. 2018 (IF: 3.223)
8. Birnbaum W, Marshall L, Werner R, Kulle A, Holterhus PM, Rall K, Köhler B, Richter-Unruh A, Hartmann MF, Wudy SA, **Auer MK**, Lux A, Kropf S, Hiort O. Oestrogen versus androgen in hormone-replacement therapy for complete androgen insensitivity syndrome: a

- multicentre, randomised, double-dummy, double-blind crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 (IF 19.313)
9. Biedermann SV, Biedermann DG, Wenzlaff F, Kurjak T, Nouri S, **Auer MK**, Wiedemann K, Briken P, Haaker J, Lonsdorf TB, Fuss J. An elevated plus-maze in mixed reality for studying human anxiety-related behavior. *BMC Biol.* 2017 (IF 5.770).
 10. Fuss J, Bindila L, Wiedemann K, **Auer MK**, Briken P, Biedermann SV. Masturbation to Orgasm Stimulates the Release of the Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol in Humans. *J Sex Med.* 2017 (IF 3.339).
 11. Biedermann SV, Demirakca T, Sartorius A, **Auer MK**, Ende G, Berna F. Autobiographical memory deficits in patients with depression follow a temporal distribution. *Psy Res*, Volume 0, Issue 0 (If: 2.223).
 12. Fuss J, Steinle J, Bindila L, **Auer MK**, Kirchherr H, Lutz B, Gass P. A Runner's high depends on cannabinoid receptors in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015 (Impact factor 9.423).
 13. Biedermann SV, **Auer MK**, Bindila L, Ende G, Lutz B, Weber-Fahr W, Gass P, Fuss J. Restricted vs. unrestricted wheel running in mice: effects on brain, behavior and endocannabinoids. *Horm Behav* 2016 (Impact factor 3.378).
 14. Biedermann SV, Fuss J, Steinle J, **Auer MK**, Dormann C, Falfán-Melgoza C, Ende G, Gass P, Weber-Fahr W. The hippocampus and exercise: histological correlates of MR-detected volume changes. *Brain Struct Funct.* 2014 (Impact factor 5.618).
 15. Geraedts VJ, Dimopoulou C, **Auer M**, Schopohl J, Stalla GK, Sievers C. Health outcomes in acromegaly: depression and anxiety are promising targets for improving reduced quality of life. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015 (Impact factor 3.675).
 16. Fuss J, Biedermann SV, C Falfán-Melgoza C, **Auer MK**, Zheng L, Steinle J, Hörner F, Sartorius A, Ende G, Weber-Fahr W. Exercise boosts hippocampal volume by preventing early age-related gray matter loss. *Hippocampus.* 2013 (Impact Factor: 4.3).

3. KASUISTIKEN/CASE REPORTS

1. Kopczak A, Schumacher AM, Nischwitz S, Kümpfel T, Stalla GK, **Auer MK**. GAD antibody-associated limbic encephalitis in a young woman with APECED. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 05 2017 (If: -).
2. A. P. Athanasoulia, G. K. Stalla, **M.K. Auer**. Insights in the coexistence of two mutations in the same LHCGR gene locus causing severe Leydig cell hypoplasia. *Hormones (Athens)* 2014 (Impact Factor: 2.01).
3. Isolated gonadotropic deficiency after multiple concussions in a professional soccer player. **Auer M**, Stalla GK, Athanasoulia AP. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013 (Impact Factor: 0.65).

4. Rare missense P450c17 (CYP17A1) mutation in exon 1 as a cause of 46, XY disorder of sexual development (DSD): implications of breast tissue “unresponsiveness” despite adequate estradiol substitution. Athanasoulia AP* **Auer M**, Riepe FG, Stalla GK (2012); Sexual Development 2012 **shared first authorship* (Impact Factor: 2.215).

ÜBERSICHTSARBEITEN/REVIEWS

1. Fuss J, **Auer MK**, Briken P. Gender dysphoria in children and adolescents: a review of recent research. Curr Opin Psychiatry 2015 (Impact Factor: 3.789)
2. The GH/IGF-1-Axis and Affective Disorders” ***Auer M** & Sievers C*, Schneider HJ, Stalla GK; Open Journal of Endocrinology 2012 (Impact Factor: -). **shared first authorship*

5. BUCHKAPITEL

BÜCHER (1)

1. Günter Stalla, **Matthias Auer** (Hrsg.), – Therapieleitfaden Transsexualität. Unimed Verlag, 2014.

BUCHKAPITEL (5)

1. **Matthias Auer**, Günter Stalla – Kapitel J35 - Transsexualität Therapie-Handbuch. Elsevier, Urban & Fischer, 2014
2. **Matthias Auer**, Günter Stalla – Kapitel 9.2 - Transsexualität Lehnert, Hendrik, ed. Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Georg Thieme Verlag, 2014.
3. **Matthias Auer**, Günter Stalla - Transsexualität DGE - Lehrbuch Endokrinologie und Diabetologie 2019.
4. **Matthias Auer**, Günter Stalla - Endokrinologische Aspekte psychiatrischer Erkrankungen DGE - Lehrbuch Endokrinologie und Diabetologie 2019.
5. **Matthias Auer**, Günter Stalla - Anorexia nervosa und Bulimie DGE - Lehrbuch Endokrinologie und Diabetologie 2019.

6. SONSTIGE VERÖFFENTLICHUNGEN

LETTER TO THE EDITOR (5)

1. **Auer MK**, Stalla GK, Kopczak A. In Reply. Dtsch Arztebl Int. 2018 May 4;115(18):325. IF 3.890
2. **Auer MK**, Hellweg R, Briken P, Stalla GK; T'Sjoen G; Fuss J. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is not regulated by testosterone in transmen. Biol Sex Differ 2016 (Impact factor 3.635).
3. Kopczak A, Kloiber S, **Auer MK**, Grabe HJ, Stalla GK, Sievers C. Letter to the editor on insulin-like growth factor I and depression. Psychoneuroendocrinology 2015 (Impact Factor: 4.704).
4. Fuss J, **Auer MK**, Biedermann SV, Briken P, Hacke W. Deep brain stimulation to reduce sexual drive. J Psychiatry Neurosci. 2015 (Impact factor 5.570).
5. Fuss J, Biedermann SV, Stalla GK, **Auer MK**. On the quest for a biomechanism of transsexualism: Is there a role for BDNF? Journal of Psychiatric Research 47, 2015-2017. 2013 (Impact Factor: 4.01).

VERÖFFENTLICHUNGEN IN NICHT PEER-REVIEW JOURNALS (2)

1. Persistence of postmenopausal flushes: Is there a role for the pituitary? **Auer M**, Stalla GK. Gynäkologische Praxis 2014, pp 38(4), 641-645.
2. Use of testosterone therapy and indications for PDE5-inhibitors? Internistische Praxis 2015. **Auer, M**, Stalla G.K.

8. Publikationen der kumulativen Habilitationsleistung

- **Auer MK**, Paizoni L, Schmidt H, Hübner A, Bidlingmaier M, Reisch N. Effects of androgen excess and glucocorticoid exposure on bone health in adult patients with 21-hydroxylase deficiency J Steroid Biochem Mol Biol. 2020 (IF 3.785)

- Paizoni L*, **Auer MK***, Schmidt H, Hübner A, Bidlingmaier M, Reisch N. Effect of androgen excess and glucocorticoid exposure on metabolic risk profiles in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019 (IF 3.785). *geteilte Erstautorenschaft
- **Auer M**, Krumbholz A, Bidlingmaier M, Thieme D, Reisch N. Steroid 17-hydroxyprogesterone in hair is a potential long-term biomarker of androgen control in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Neuroendocrinology.* 2019 (IF 6.8).
- Fuss J, Claro L, Ising M, Biedermann SV, Wiedemann K, Stalla GK, Briken P, **Auer MK**. Does sex hormone treatment reverse the sex-dependent stress regulation? A longitudinal study on hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in transgender individuals. *Psychoneuroendocrinology* 2019 (IF: 4.013).
- Athanasoulia-Kaspar A*, **Auer MK***, Stalla GK, & Jakovcevski M. (2018). Shorter telomers associated with high doses of glucocorticoids: the link to increased mortality? *Endocrine Connections* (IF 3.041) *geteilte Erstautorenschaft
- **Auer MK***, Ebert T*, Pietzner M, Defreyne J, Fuss J, Stalla GK, T'Sjoen G. Effects of Sex Hormone Treatment on the Metabolic Syndrome in Transgender Individuals: Focus on Metabolic Cytokines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 (IF 5.789). *geteilte Erstautorenschaft
- **Auer MK**, Stalla GK, Stieg MR Investigating the role of cortisol and growth hormone in fatty liver development: fatty liver index in patients with pituitary adenomas. *Pituitary.* 2016 (Impact factor 2.481).
- Birnbaum W, Marshall L, Werner R, Kulle A, Holterhus PM, Rall K, Köhler B, Richter-Unruh A, Hartmann MF, Wudy SA, **Auer MK**, Lux A, Kropf S, Hiort O. Oestrogen versus androgen in hormone-replacement therapy for complete androgen insensitivity syndrome: a multicentre, randomised, double-dummy, double-blind crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 (IF 19.313).

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. K. Günter Stalla bin ich für immer dafür dankbar, dass er mir direkt nach dem Studium die Möglichkeit gegeben hat mich in einem spannenden und äußerst kollegialen wissenschaftlichen Umfeld zu entwickeln. Seine eigene Begeisterung und sein außerordentliches Fachwissen haben mein schon zuvor bestehendes Interesse an der Endokrinologie im Allgemeinen und der Neuroendokrinologie im Speziellen stets wieder aufs Neue angefacht. Ich bin Herr Stalla auch insbesondere dafür dankbar, mich auch bei der Durchführung unkonventionellen Ideen stets bedingungslos unterstützt und stets gefördert zu haben.

Ich danke weiterhin meinem langjährigen Freund und ehemaligem Kommilitonen Herrn PD. Dr. Johannes Fuss, mit dem ich über die Jahre hinweg trotz großer räumlicher Distanz neben einem freundschaftlichen auch stets einen engen wissenschaftlichen Austausch gepflegt habe, der mir die Möglichkeit geboten hat eine Vielzahl interdisziplinäre Fragestellungen im Bereich der Psychoneuroendokrinologie zu bearbeiten. Unsere jeweilige Expertise auf verschiedenen medizinischen Fachgebieten ermöglichte es uns, sowohl Ideen als auch Ergebnisse immer von zwei verschiedenem Blickwinkel aus zu betrachten, was letztlich immer zu einer Aufwertung der jeweiligen Projekte geführt hat.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Prof. Dr. Martin Reincke, dem Leiter unserer Klinik, dafür, dass er mir neben der Möglichkeit meine Facharztausbildung auf hohem Niveau erfolgreich zu Ende zu führen, den entscheidenden Impuls gegeben und die entsprechenden Kontakte geknüpft hat, um mich an meiner neuen Wirkstätte auch wissenschaftlich einzugliedern. Ich danke ihm weiterhin sehr für die zeitweisen Freistellungen von der klinischen Arbeit, was mir ermöglicht hat eine Vielzahl neuer wissenschaftlicher Projekte zu beginnen.

Ich danke auch besonders Frau. Prof. Dr. Nicole Reisch, die mich nach dem Wechsel an die Medizinische Klinik IV zur Fortführung meiner Facharztweiterbildung mit offenen Armen in Ihre Arbeitsgruppe aufgenommen hat, wodurch ich mich sowohl thematisch als auch methodisch weiterentwickeln konnte. Ihr Ideenreichtum und Enthusiasmus für wissenschaftliche Fragestellungen haben stets eine ansteckende und motivierende Wirkung auf mich hat.

Ich danke den von mir mitbetreuten Doktoranden, Frau Dr. Anja Brunner, Herrn Dr. Janis Hoffmann, Frau Dr. Dorothea Gebert und Frau Dr. Frau Anita Liedl für ihren Einsatz in der

Erhebung und Auswertung von Daten, die auch teilweise in diversen Publikationen zu der vorliegenden Arbeit Verwendung gefunden haben.

Weiterhin danke ich meiner langjährigen Freundin Jenny für ihre Unterstützung und ihr Verständnis für die unzähligen Stunden, die ich meist am Wochenende allein vor dem Computer anstatt mit ihr zusammen verbracht habe.

Zuletzt danke ich meinen Eltern, die mich durch meine gesamte Ausbildungszeit stets bedingungslos unterstütz haben und dies auch immer noch tun.