

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

**Longitudinale Analyse der Hypophysen-Gonaden-Achse bei
erwachsenen Männern mit Adrenogenitalem Syndrom**

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

vorgelegt von
Duygu Büyükerzurumlu

aus
München

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Nicole Reisch-Pawlu
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza
Prof. Dr. Stefanie Hahner

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Matthias Auer

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.10.2025

Gewidmet den Patienten und meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
1.1 <i>Aktualität des Themas: Adrenogenitales Syndrom.....</i>	1
1.2 <i>Das Adrenogenitale Syndrom.....</i>	3
1.2.1 Definition.....	3
1.2.2 Epidemiologie	5
1.2.3 Genetik	5
1.2.4 Pathogenese.....	6
1.2.5 Klinik.....	7
1.2.6 Diagnostik und Therapie	8
1.2.7 Verlaufskontrolle	9
1.3 <i>Eingrenzung der Thematik der Arbeit und Definitionen zum</i> <i>Untersuchungsspektrum.....</i>	9
1.3.1 Fertilität.....	9
1.3.2 Definition: Testikuläre adrenale Resttumoren – TART	10
1.3.3 Definition: Hypogonadotroper Hypogonadismus	12
1.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	14
1.4 <i>Stand der Forschung</i>	14
1.5 <i>Ziele der Arbeit</i>	24
2 Patienten und Methodik.....	25
2.1 <i>Ethikvotum.....</i>	25
2.2 <i>Studiendesign.....</i>	25
2.3 <i>Patientenkollektiv.....</i>	26
2.3.1 Einschlusskriterien der Studie.....	26
2.3.2 Ausschlusskriterien der Studie	26
2.3.3 Patientenauswahl	27
2.4 <i>Labordiagnostik</i>	28
2.5 <i>Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....</i>	29

2.6	<i>Statistik</i>	30
3	Ergebnisse	31
3.1	<i>Patientencharakteristika</i>	31
3.2	<i>Hormonelle Krankheitskontrolle und Hypophysen-Gonaden-Achse</i>	33
3.3	<i>Longitudinale Analyse der Hormone der HPG-Achse im zeitlichen Verlauf</i>	37
3.3.1	Serum-Gesamttestosteron	37
3.3.2	Androstendion.....	46
3.3.3	Androstendion/Testosteron-Quotient	47
3.3.4	Gonadotropine LH und FSH.....	47
3.4	<i>Gegenüberstellung Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse</i>	50
3.4.1	Androstendion/Testosteron-Quotient und Testosteron	50
3.4.2	Androstendion und Testosteron	52
3.4.3	LH und Testosteron	53
3.4.4	LH und Androstendion	53
3.4.5	LH und AD/T-Quotient	54
3.5	<i>Vergleich der Mittelwerte laborchemischer Parameter</i>	55
3.5.1	Vergleich der Mittelwerte der Laborwerte im Abstand von fünf Jahren.....	55
3.5.2	Vergleich der Mittelwerte der Laborwerte im Abstand von zehn Jahren	59
3.5.3	Vergleich der Mittelwerte der Laborwerte im Abstand von 15 Jahren.....	62
3.6	<i>Gegenüberstellung von Ergebnissen der Fragebögen und den Hormonwerten</i>	64
3.6.1	male Sexual Function Index (mSFI) versus Hormonwerte.....	65
3.6.2	Short Form-36 (SF-36) versus Hormonwerte	65
3.6.3	Gießener Beschwerdebogen (GBB-24) versus Hormonwerte	66
3.6.4	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) versus Hormonwerte bzw. mSFI	
	69	
4	Diskussion	72
4.1	<i>Erkenntnisse bezüglich der Hypophysen-Gonaden Funktion</i>	72
4.1.1	Diskussion der deskriptiven Analyse und Krankheitskontrolle der Patienten	72
4.1.2	Überlegungen zur longitudinalen Auswertung	75
4.1.3	Betrachtungen zum Patienten M27	79
4.1.4	Stellungnahme zum Vergleich der Mittelwerte der hormonellen Parameter	80
4.2	<i>Stellungnahme zu den Ergebnissen der Gegenüberstellung der Fragebögen mit den hormonellen Werten</i>	81

4.3	<i>Diskussion der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Bestimmung des Hormonblutspiegels (Assay-Problematik)</i>	84
4.4	<i>Ausblick und Limitationen</i>	85
5	Zusammenfassung	87
6	Anhang	90
7	Lebenslauf	101
8	Literaturverzeichnis	103
9	Danksagung	112
10	Affidavit	114
11	Übereinstimmungserklärung	115

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Steroidbiosynthese bei Patientinnen und Patienten mit AGS	4
Abbildung 2: HPG-Achse, adaptiert nach Salonia et al. 2019 [1]	12
Abbildung 3: unterdosierte GC-Therapie, adaptiert nach Reisch et al 2009.....	19
Abbildung 4: überdosierte GC-Therapie, adaptiert nach Reisch et al. 2009.....	20
Abbildung 5: Lineare Regressionsanalyse der Serum-Gesamttestosteronkonzentration; gemessen mittels ELISA in ng/dL der Münchener Patientengruppe; $r = -0,088$, $p\text{-Wert} = 0,11$	38
Abbildung 6: Grafik der linearen Regressionsanalyse der Patienten mit negativem Trend und signifikanter Abnahme zwischen Betreuungsdauer und Serum-Gesamttestosteronwerten, ab einem $r \leq -0,4$	40
Abbildung 7: Grafik der linearen Regressionsanalysen der Patienten mit signifikant negativer Korrelation zwischen Betreuungsdauer und Serum-Gesamttestosteronwerten	41
Abbildung 8: a) Grafik der linearen Regressionsanalyse mit positiver Tendenz der Androstendion-Verläufe im zeitlichen Verlauf; b) Grafik der linearen Regressionsanalyse der signifikanten und nahezu signifikant korrelierenden Androstendion-Verläufe der vier Patienten	47
Abbildung 9: a) Grafik linearer Regressionsanalyse der Patienten mit signifikantem LH-Anstieg; b) Grafik linearer Regressionsanalyse der Patienten mit signifikantem FSH-Anstieg	50
Abbildung 10: Grafische Darstellung der linearen Regressionsanalyse T- und AD/T-Q-Werte der Patienten M05 (links oben), M13 (rechts oben) und M24 (rechts unten).....	51
Abbildung 11: Grafische Darstellung der linearen Regressionsanalyse von T- und AD-Werten der acht Patienten mit positivem Trend und zwei Patienten mit positiver Korrelation in München	52
Abbildung 12: Grafiken der linearen Regressionsanalyse der signifikant negativ korrelierenden LH- und Serum-Gesamt-T-Werten der zwei Patienten M02 und M29	53
Abbildung 13: Grafische Darstellung der linearen Regressionsanalyse der AD- und LH-Werten der Patienten mit negativem Korrelationskoeffizienten	54
Abbildung 14: Mittelwerte-Vergleich im Fünf-Jahres Abstand; a) LH-Werte; b) FSH-Werte.....	58
Abbildung 15: Mittelwerte-Vergleich der AD/T-Quotient-Werte bei Patienten ohne TART , fünf Jahre	59
Abbildung 16: Mittelwerte-Vergleich innerhalb von zehn Jahren a) FSH-Werte; Mittelwerte-Vergleich innerhalb von zehn Jahren bei Patienten mit TART b) LH-Werte; c) FSH-Werte	61
Abbildung 17: Darstellung der LH-Laborwertepaare im Abstand von 15 Jahren	63

Abbildung 18: Grafik der Regressionsanalyse der AD/T-Quotienten und z-Werte der körperlichen Funktionsfähigkeit aus dem SF-36-Fragebogen.....	66
Abbildung 19: Grafik der Regressionsanalyse der LH-Werte und z-Werte der Untereinheit „Herzbeschwerden“ des GBB-24-Fragebogens.....	67
Abbildung 20: Grafik der Regressionsanalyse der letzten LH-Blutwerte und aller Untereinheiten des GBB-24.....	68
Abbildung 21: a) z-Werte der Ängstlichkeit aus dem HADS gegen z-Werte des mSFI; b) z-Werte der Depression aus dem HADS gegen z-Werte des mSFI.....	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Untersuchungsmerkmale zur Unterscheidung von TART und Leydig-Zell Tumoren [56, 66, 67]	11
Tabelle 2: Veröffentlichungen zum Thema hypogonadotroper Hypogonadismus und Fertilität bei Männern mit AGS	18
Tabelle 3: Veröffentlichungen zum Thema Lebensqualität von männlichen Patienten mit AGS und zum Thema psychosexuelle Aspekte bei Männern mit AGS	22
Tabelle 4: Assays zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen an der Medizinischen Klinik IV München a) bis 2016; b) ab 2017; c) Institute zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen der Berliner Patientenkohorte bis zum Jahr 2014	29
Tabelle 5: Patientencharakteristika	33
Tabelle 6: Testosteron-Mittelwerte in den einzelnen Altersklassen	34
Tabelle 7: a) Mittelwert, Standardabweichung, Maximum bis Minimum der Hormonwerte/des Alters der Patienten mit unterschiedlichen AD/T-Quotienten-Werten.....	37
Tabelle 8: Korrelationskoeffizienten der Patienten mit negativem r unter $-0,4$ bei der Gegenüberstellung ihrer Testosteronwerte gegen die vergangene Zeit ($n= 19$).....	40
Tabelle 9: Resultate der Regressionsanalyse zwischen Serum-Gesamttestosteron und vergangener Zeit bei den Patienten M11, M17, M27, M35 und M36.....	40
Tabelle 10: Überblick über die ausgewerteten Laborwerte der Patienten M11, M17, M27, M35 und M3	45
Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten und p -Werte der Patienten mit positiven r über und gleich $0,4$ bei der Betrachtung ihrer Androstendionwerte im Verlauf der Zeit.....	46
Tabelle 12: a) Patienten mit signifikantem LH-Anstieg innerhalb des Betreuungszeitraum; k.A.= keine Angabe; b) Patienten mit signifikantem FSH-Anstieg innerhalb des Betreuungszeitraums	49
Tabelle 13: statistische Auswertung signifikant, bzw. fast signifikant korrelierender T mit AD/T-Q Werte.....	51
Tabelle 14: signifikante Resultate der linearen Regressionsanalyse zwischen LH und Serum-Gesamttestosteronwerten bei negativ korrelierenden Patienten M02 und M29	53
Tabelle 15: Resultate der linearen Regressionsanalyse zwischen LH und Androstendionwerten bei den sieben Patienten mit negativem Korrelationskoeffizienten	54
Tabelle 16: Resultate der linearen Regressionsanalyse zwischen LH und AD/T-Quotienten bei den acht Patienten mit negativem Korrelationskoeffizienten	55
Tabelle 17: a) Mittelwerte und Standardabweichung LH und FSH im fünf-Jahres-Vergleich; b) Mittelwerte und Standardabweichung des LH und FSH bei Patienten mit AGS mit SW im fünf-	

Jahres-Vergleich; c) Mittelwerte und Standardabweichung des LH bei Patienten mit TART im fünf-Jahres-Vergleich	56
Tabelle 18: Mittelwerte und Standardabweichung des AD/T-Quotienten bei Patienten ohne TART im fünf-Jahres-Vergleich	59
Tabelle 19: Mittelwerte und Standardabweichungen der Gonadotropine bei zwei Stichproben im Abstand von zehn Jahren	60
Tabelle 20: Mittelwerte und Standardabweichung der LH-Werte im Abstand von 15 Jahren	63
Tabelle 21: Patientencharakteristika - Fragebögen;.....	64
Tabelle 22: Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressionsanalysen, der Ergebnisse des HADS im Bereich Ängstlichkeit und Depression und der Untereinheiten des mSFI.....	69
Tabelle 23: Fragen aus dem GBB-24, die zu Kategorie "Herzbeschwerden" gezählt werden	82

Abkürzungsverzeichnis

3 β -HSD	3 β -Steroiddehydrogenase
11 β -OH	11 β -Hydroxylase
17 α -OH	17 α -Hydroxylase
17 β -HSD	17 β -Steroiddehydrogenase
21-OH	21-Hydroxylase
17-OHP	17-Hydroxyprogesteron
21-OHD	21-Hydroxylase Defizienz
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
Acta Endo.	Acta Endocrinologica
AD	Androstendion
AD/T-Q	Androstendion/Testosteron-Quotient
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AT II	Angiotensin II
AMH	Anti-Müller-Hormon
Androstendion	AD
Androstendion-Testosteron-Quotient	AD/T-Quotient
BMJV	Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
Clin. Endo.	Clinical Endocrinology
cm	Zentimeter
CRH	Corticotropin releasing Hormon
Chron.	chronisch
DHEA	Dehydroepiandrosteron
dL	Deziliter
Dr.	Doktor
EJE	European Journal of Endocrinology
Fertil.&Steril.	Fertility and Sterility
fTI	freier Testosteronindex
DNA	Desoxiribonukleinsäure
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GBB-24	Gießener Beschwerdebogen
GC	Glukokortikoid
h	Stunde
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse
HPG-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse
JCEM	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
LCMSMS	Flüssigchromatographie mit

Abkürzungsverzeichnis

JEI	Massenspektrometrie-Kopplung
LH	Journal of Endocrinological Investigation
LMU	luteinisierendes Hormon
mL	Ludwig-Maximilians-Universität
mm	Milliliter
mSFI	Millimeter
N	male Sexual Function Index
NNR	Anzahl
Nr.	Nebennierenrinde
p	Nummer
P450scc	Signifikanzwert
POR	P450 side chain cleavage - Protein
Prof.	P450 Oxidoreduktase
PStG	Professor
SF-36	Personenstandsgesetz
SPSS	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen
SV	Statistical Package for the Social Sciences
SW	simple virilizing (= einfach virilisierend)
StAR	salt wasting (= mit Salzverlust)
T	steroidogenic acute regulatory protein
Tab.	Testosteron
Th.	Tabelle
u.	Therapie
U/L	und
wg.	Unit/Liter
zw.	wegen
	zwischen

1 Einleitung

1.1 Aktualität des Themas: Adrenogenitales Syndrom

„Menschen, die wegen einer Variante ihrer Geschlechtsentwicklung weder dem weiblichen noch dem männlichen Geschlecht eindeutig zugeordnet werden können (Intersexuelle), haben die Möglichkeit, im Geburtenregister neben den Angaben "männlich", "weiblich" sowie dem Offenlassen des Geschlechtseintrages die vom BVerfG (Bundesverfassungsgericht) geforderte weitere positive Bezeichnung (...) "divers" zu wählen. [2]

Im Dezember 2018 wurde vom Bundestag die Gesetzesänderung des § 22 Absatz 3 PStG (Personenstandsgesetz) verabschiedet und das oben ausformulierte "Gesetz zur Änderung der in das Geburtenregister einzutragenden Angaben" festgesetzt. [2] Die Notwendigkeit über den Begriff der „Intersexualität“ und in diesem Zusammenhang über das Thema dieser Promotionsarbeit zu sprechen, begann mit dem wissenschaftlichen Diskurs über die Begrifflichkeit der „*Intersexualität*“. Die Empfindung des Begriffs als zu ungenau, gar abwertend für die Betroffenen, führte im Jahr 2005 im Rahmen einer Konsensuskonferenz in Chicago zu der Einführung der neuen Bezeichnung disorders of sex development – kurz *dsd* – in der Medizin. Seither dient die *dsd*-Klassifikation der oben genannten Konsensuskonferenz zur Einordnung der Varianten der Geschlechtsentwicklung. [3] Mit „*dsd*“ wurden unterschiedlichste Erkrankungen unter einem Begriff zusammengefasst. Inzwischen wird meist statt der ursprünglichen Definition „disorders“ von „differences“ gesprochen, um möglicherweise abwertende Konnotationen zu meiden. Nicht zuletzt fällt das Adrenogenitale Syndrom (AGS) unter diese Definition. [3] Mit einer Inzidenz von 1:14.000 in Bayern [4] ist das AGS die häufigste Ursache für eine sogenannte Varianz der Geschlechtsentwicklung (englisch: disorders oder differences of sex development – *dsd*) oder Intersexualität. [4-7] Es steht jedoch zur Diskussion, ob ein Einschluss des AGS in die Gruppe der *dsd* mit dem heutigen Stand der Wissenschaft in Einklang ist. Lin-Su et al. untersuchten im Jahr 2015 die Wahrnehmung des *dsd*-Begriffs durch die Patienten und Patientinnen mit AGS. Hierbei zeigte sich, dass die Mehrheit der Befragten unzufrieden war mit dieser Nomenklatur und sich ferner nicht angesprochen fühlte. [8] Gonzalez et al. zeigten im Jahr 2015 auf, dass 95% der Frauen mit AGS eine weibliche Genderwahrnehmung angeben und sich vom der DSD-Nomenklatur nicht repräsentiert fühlen. Sie sehen bei der Definition des AGS als *dsd* weitere Probleme. Zum einen unterstreichen sie Gefahren, wie unter anderem die

Fehlinformation von Patienten und Patientinnen, die bei der Zusammenfassung von sehr verschiedenen Diagnosen in eine Begrifflichkeit, entstehen können. Nicht zuletzt bestehe auch die Gefahr einer Beeinträchtigung der Beziehung zwischen medizinischem Personal und den Patientinnen und Patienten. Die Autoren schlagen letztendlich vor, dass Menschen mit AGS aus dem DSD-Begriff ausgeschlossen werden sollten. [9]

Ein weiterer Aspekt begünstigt das Gespräch in den öffentlichen Medien in Deutschland über das vorliegende Promotionsthema „AGS“: die „genitalangleichenden Operationen“. Geschlechtsangleichende Operationen wurden in Deutschland gegebenenfalls bei 46, XX-Kindern mit AGS durchgeführt. Ein atypisches Genital kann zu einer ungewissen Geschlechtszuordnung und zu psychosozialen Traumata führen und als soziales Stigma wahrgenommen werden. [10] Die Behandlung der betroffenen Kinder umfasste also neben der medikamentösen Einstellung gegebenenfalls auch eine rekonstruktive, chirurgische Behandlung der Genitalien (Vaginoplastik, Kliteroplastik) zur Wiederherstellung der anatomischen Funktion. [6, 11] Die letzte Meta-Analyse der Studien über Frauen mit AGS nach urogenitaler Rekonstruktion, konnte nachweisen, dass die meisten Patientinnen sexuell aktiv und zufrieden mit dem Ergebnis ihrer chirurgischen Therapie sind. [6] Dennoch wird hinsichtlich dieser operativen Eingriffe problematisiert, dass das Recht des Kindes auf geschlechtliche Selbstbestimmung nicht berücksichtigt werde. Es wird argumentiert, dass sowohl die Eltern, als auch das behandelnde ärztliche Personal nicht wissen können, wie die geschlechtsspezifische Entwicklung des Kindes ablaufen werde. Der Referentenentwurf für ein „Gesetz zum Schutz von Kindern vor geschlechtsverändernden operativen Eingriffen“ aus dem Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) stimmt daher für ein Verbot geschlechtsverändernden Operationen und hiermit einhergehend für eine Einschränkung der Personensorge der Eltern in Bezug auf Kinder unter 14 Jahren. Eine Einwilligung der Eltern soll nur in dem Ausnahmefall einer Lebensgefahr oder erheblichen Gesundheitsgefahr möglich sein. Das Kind solle ab dem vollendeten 14. Lebensjahr selbst in einen operativen Eingriff einwilligen, wenn es einwilligungsfähig ist und eine Einwilligung der Eltern vorliegt. [2]

In der Stellungnahme der Bundesärztekammer vom Februar 2020 wiederum, wird die Befürchtung erwähnt, dass ein grundsätzliches Operationsverbot der breiten Varianz von geschlechtlichen Ausprägungen der Betroffenen nicht gerecht werden wird. [12] Auf therapeutischer Seite wird vorwiegend *gegen* ein solches Gesetz plädiert. Denn ein allgemeines Verbot von solchen Eingriffen schränke die Therapiefreiheit und das Recht auf die bestmögliche Behandlung ein. Ganz besonders Mädchen mit AGS würden von frühen Operationen profitieren und dadurch eine als „normal“ wahrgenommene Pubertät durchleben. [12]

Diese sozialpolitischen, juristischen und auch moralischen Fragestellungen weckten in mir das große Interesse, an diesem Diskurs teilhaben zu wollen und eine medizinische Promotionsarbeit zum Thema Adrenogenitales Syndrom zu absolvieren. In der Hoffnung einen kleinen Fortschritt bei dem Krankheitsbild des AGS zu bewirken, wurde diese Dissertation an der Medizinischen Klinik IV, Endokrinologie der Ludwig-Maximilians-Universität in München zu der longitudinalen Entwicklung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse bei männlichen Patienten mit AGS im Erwachsenenalter verfasst.

1.2 Das Adrenogenitale Syndrom

1.2.1 *Definition*

Die Erkrankung Adrenogenitales Syndrom (AGS, englisch: Congenital Adrenal Hyperplasia=CAH) betrifft die Nebenniere. Diese wird gebildet aus dem Nebennierenmark, verantwortlich für die Katecholaminsynthese, und der Nebennierenrinde (NNR), in der die Steroidhormonsynthese in drei histologischen Zonen stattfindet. In der Zona glomerulosa wird das Mineralokortikoid Aldosteron, in der Zona fasciculata das Kortisol, und in der Zona reticularis die Androgene hergestellt. [13] Das AGS stellt eine Gruppe von autosomal-rezessiv vererbten Gendefekten von einer von fünf in der Steroidsynthese relevanten Enzymen in der NNR dar. In 90-95% der Fälle kommt es hierbei zu einer Deletion oder Mutation des 21-Hydroxylase-(21-OH)-Gens, was zu einer verminderten Glukokortikoid- und teilweise auch Minderalokortikoidsynthese führt. Der daraus resultierende Kortisolmangel verhindert die negative Rückkopplung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse). Der Hypothalamus sezerniert vermehrt das Corticotropin Releasing Hormon (CRH), die Adenohypophyse vermehrt das Adrenokortikotropin (ACTH) und es kommt zu einer Überstimulation der NNR. [14] Die erhöhte Sekretion von ACTH ist für die vermehrte Produktion von Vorläufermetaboliten aller Steroide der NNR verantwortlich. Da der Enzymdefekt den androgenen Syntheseweg nicht beeinträchtigt, wird eine Androgen-Überproduktion hervorgerufen. [15] In den meisten Fällen liegt ein Enzymdefekt der 21-OH vor. [16] Betroffen sein können außerdem die Enzyme 3 β -Steroiddehydrogenase (3 β -HSD), die 17 α -Hydroxylase (17 α -OH) [16], oder Oxidoreduktasen, wie die P450-Oxidoreduktase (POR). [17] Auch das Enzym P450scc-Protein (scc = side chain cleavage), kann in seltensten Fällen von einem Gendefekt betroffen sein. [18] In Japan und Korea stellt der Defekt des Proteins StAR (steroidogenic acute regulatory protein) die zweithäufigste AGS-

Ursache dar. [19] Ein Mangel der 21-OH kann zu einem klassischen und zu einem nicht-klassischen AGS führen. Bei der klassischen, schweren Form, werden zwei Varianten unterschieden: das AGS ohne Salzverlust (einfach virilisierendes/*simple virilizing* (SV)), wovon über 75 % der Patientinnen und Patienten betroffen sind, und das AGS mit Salzverlust (*salt wasting* (SW)), das ca. 25 % der Erkrankten betrifft. [20] Das nicht-klassische, auch late-onset AGS, ist die mildere Form des AGS, bei welcher die Funktion der 21-OH nur teilweise beeinträchtigt ist. Weibliche Patienten mit einem nicht-klassischen AGS werden meistens als Jugendliche oder junge Erwachsene mit Symptomen einer adrenalen Androgen-Überproduktion auffällig, Jungen werden in der Regel nicht klinisch auffällig. [21] Da in der vorliegenden Arbeit nur männliche Patienten mit der klassischen Erscheinungsform des AGS eingeschlossen wurden, wird sich im Folgenden ausschließlich auf diese Form des AGS bezogen. In der folgenden Übersicht sollen die Vorgänge in der NNR mit den möglichen Enzymdefekten bei AGS bildlich veranschaulicht werden (defekte Enzyme sind rot markiert).

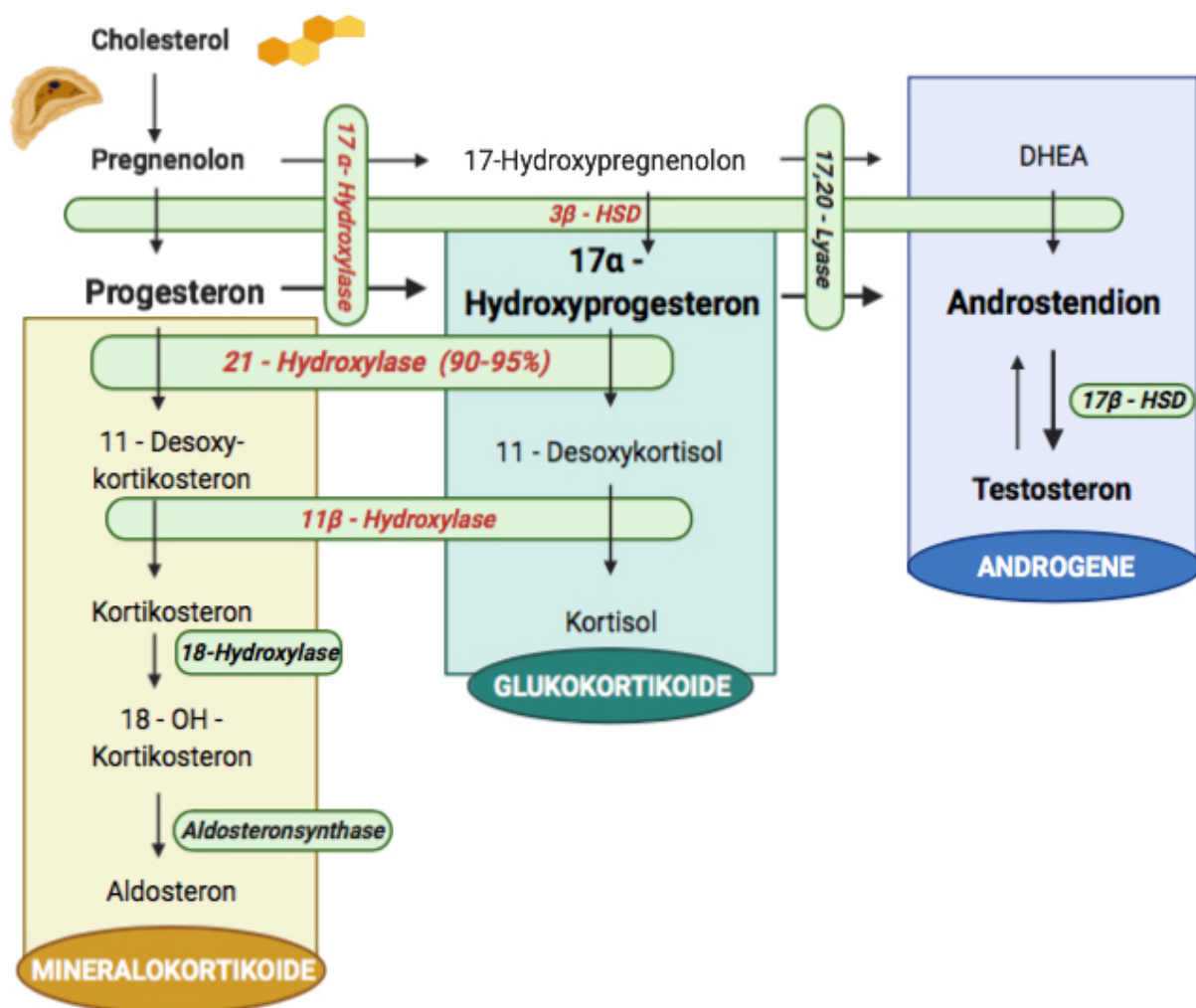


Abbildung 1: Steroidbiosynthese bei Patientinnen und Patienten mit AGS

1.2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz des klassischen AGS mit einem Enzymdefekt der 21-OH (21-Hydroxylase Defizienz = 21-OHD) beträgt 1:15.000. [22] Die Heterozygotenfrequenz liegt hierbei bei 1:60 Individuen, das heißt, dass jeder 60ste in der Bevölkerung Überträger dieses Enzymdefektes ist. Allerdings variieren die Zahlen entsprechend der Herkunftsländer und Ethnizität der Betroffenen, sodass in Alaska bei den Yupic Eskimos die Inzidenz 1:280 und auf dem französischen Überseegebiet La Réunion 1:2100 beträgt. Andere Länder, wie zum Beispiel Brasilien und Philippinen berichten von einer Häufigkeit von 1:7500. [5] Eine Studie konnte zeigen, dass in den USA die afrikanischen Amerikaner eine niedrigere Neuerkrankungsrate aufzeigen, als die weiße Bevölkerung. [23] In Bayern beträgt die Inzidenz 1:14.000. Es werden ca. 5 Kinder pro Jahr mit AGS geboren. [4]

1.2.3 Genetik

Die 21-Hydroxylase aus der Familie der Cytochrom P450–Enzyme ist eine Hydroxylase, die in der NNR exprimiert ist und die Umwandlung von 17-OHP zu 11-Desoxykortison und von Progesteron zu 11-Desoxykortikosteron katalysiert. Beim Menschen gibt es zwei 21-Hydroxylase-Gene, das aktive Gen CYP21A2 und das Pseudogen CYP21A1. Beide Gene liegen in der HLA III-Region (human leucocyte antigen class III region) des Chromosoms 6 (6p 21.3). [24] Nahezu alle Mutationen sind Deletionen [25] oder Genkonversionen, die bei der homologen Rekombination zwischen dem Pseudogen und dem CYP21A2-Gen geschehen. Bei der Genkonversion werden Sequenzen des Pseudogens auf das aktive Gen übertragen und ein Gendefekt entsteht. [24] In 20 % der 21-OHD-Fälle führte ein ungleiches crossing-over während der Meiose zu dem Verlust des gesamten CYP21-Gens. [26] In 1-2 % der Fälle ist der Enzymdefekt auf spontane Mutationen zurückzuführen. [27] 65-75 % der Betroffenen weisen eine compound Heterozygotie auf, d.h. es befinden sich verschiedene Mutationen auf dem väterlichen und dem mütterlichen Allel. Der Phänotyp dieser Patienten wird bestimmt durch die Aktivität des weniger geschädigten Allels und damit durch die Restaktivität der 21-Hydroxylase. [5] Die Einteilung des Phänotyps geschieht *in vitro* mit der Bestimmung der Restaktivität der 21-Hydroxylase. In der Regel besteht eine gute Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Patienten mit schweren und milden Mutationen. Ein beträchtlicher Unterschied in Bezug auf den Phänotyp besteht allerdings bei Patienten mit intermediärem Schweregrad der Mutation. [28]

1.2.4 Pathogenese

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (englisch: *hypothalamic-pituitary-adrenal axis* = *HPA axis*) reguliert die Synthese und Sekretion der Glukokortikoide in der NNR. [29] Der Hypothalamus produziert das CRH, welches wiederum die Ausschüttung von ACTH reguliert. Das ACTH regt die NNR dazu an Kortisol zu sezernieren, welches im Sinne eines Feedback-Mechanismus die Sekretion von CRH und ACTH über den Hypothalamus reguliert. In der NNR beginnt der Syntheseweg durch die Umwandlung von Cholesterol zu Pregnenolon durch das side chain cleavage Enzym. [30] Die Steroidbiosynthese ist in der NNR in drei Kompartimente geteilt, wie in der Einleitung bereits erwähnt. In der Zona glomerulosa wird das Pregnenolon zu Progesteron über die 3-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (HSD3B2) synthetisiert. Progesteron wird von der 21-OH zu Desoxykortikosteron umgewandelt und im Anschluss zu Aldosteron durch die Aldosteron-Synthase. Die Sekretion von Aldosteron wird bestimmt durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und die Serumkaliumkonzentration. In der Zona fasciculata, hydroxyliert das Enzym 17-OH das Pregnenolon zu 17-Hydroxypregnenolon, das wiederum zu 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) synthetisiert wird über die HSD3B2. Die 21-OH hydroxyliert das 17-OHP zu 11-Desoxykortisol, woraus im Anschluss das Kortisol entsteht. Die Zona reticularis, ist verantwortlich für die Synthese von Dehydroepiandrosteron (DHEA) aus dem 17-Hydroxypregnenolon, was dann zu Androstendion (AD) umgewandelt wird. [30] (siehe bildliche Darstellung **Abbildung 1**) Bei Patientinnen und Patienten mit 21-OHD führt die Störung in der Steroidbiosynthese zu einem Kortisol-, bei AGS mit Salzverlust auch zu Aldosteron-Mangel. Der natürliche Feedbackmechanismus kann bei einem niedrigen Kortisol-Spiegel die Freisetzung des CRH aus dem Hypothalamus und damit des ACTH aus der Adrenohypophyse nicht steuern. Die Ausschüttung des CRH und ACTH wird kompensatorisch erhöht. [5] Die chronische ACTH-Mehrsekretion führt nicht nur zu einer Nebennierenhyperplasie, sondern auch zu einer exzessiven Stimulation der Steroidsynthese. [31] Wegen der fehlenden Funktion der 21-OH akkumulieren die Vorläufermetabolite Progesteron und 17-OHP. Anschließend wird das 17-OHP über die physiologisch funktionierenden Enzyme der Androgensynthese zu Androstendion, DHEA und zuletzt zu Testosteron (T) umgewandelt. [32] Aus der niedrigen Kortisolsynthese können Defizite in der Herzfunktion, keine adäquate Antwort auf Katecholamin-Ausschüttung im Gefäßsystem oder eine erhöhte Sekretion von Antidiuretischem Hormon (ADH) resultieren. [33] Der komplette Funktionsverlust der 21-OH führt zusätzlich zum Ausfall der Aldosteronsynthese, was zu

mangelnder Reabsorption von Natrium und Wasser im Tubulussystem der Niere führt und folglich eine Hyponatriämie und Hypovolämie hervorruft. Kompensatorisch wird vermehrt Renin ausgeschüttet. Außerdem ist die Ausscheidung von Kalium in der Niere gestört, woraus sich eine Hyperkaliämie ergibt. [34]

Ein erhöhter Testosteronspiegel bewirkt eine verminderte Sekretion des Gonadotropin-releasing Hormons (GnRH) aus dem Hypothalamus, woraus eine verminderte Ausschüttung von dem follikelstimulierenden Hormon (FSH) und dem luteinisierenden Hormon (LH) aus der Hypophyse resultiert. [35]

Die pränatale, endogene Produktion von Kortisol hat außerdem auch einen maßgeblichen Effekt auf die Entwicklung des Nebennierenmarks und die Katecholamin-Synthese. [5]

1.2.5 Klinik

Die klassischen Formen des AGS werden bereits in den ersten Lebenswochen klinisch auffällig, wobei die Ausprägung der Symptome sowohl vom Geschlecht, als auch vom Grad des Defektes der 21-Hydroxylase abhängt. [5, 30, 32] Die betroffenen weiblichen Patienten werden - aufgrund *in utero* hoher Testosteronspiegel - mit einem virilisierten äußeren Genital geboren. Das AGS bei 21-OHD ist damit der häufigste Grund für die Entwicklung eines intersexuellen äußeren Geschlechtes. Der Grad der Virilisierung wird in fünf Stadien nach Prader eingeteilt. [5, 32] Die Stadien reichen von einer einfachen Hypertrophie der Klitoris bis zu einer Fusion der Labioskrotalfalten mit einer phallusartig vergrößerten Klitoris. [36] Bei männlichen Patienten bewirken die hohen Androgenspiegel lediglich eine Hyperpigmentation ihres Skrotums, sowie einen möglicherweise etwas vergrößerten Penis. [5, 32] Die schwerwiegendste Form des 21-OHD führt zusätzlich zu einem sogenannten AGS mit Salzverlust durch mangelnde Aldosteronproduktion. Das klinische Bild dieser Ausprägung des Enzymdefekts ist gekennzeichnet durch Erbrechen, Gewichtsverlust, Lethargie, Dehydratation, Hyponatriämie und Hyperkaliämie bis zu einem lebensbedrohlichen Schock bei einer Salzverlustkrise. Diese Symptome manifestieren sich in der Regel zwischen dem 7. und 14. Lebenstag, weshalb die frühe Diagnosestellung ein medizinischer Notfall sein kann. [30] Bei unzureichend behandelten Patienten mit der einfach virilisierenden Form des AGS kommt es zu Virilisierungserscheinungen, wie unter anderem zu der Entwicklung einer Pseudopubertas präcox. [5] Zunächst bewirkt die hohe Testosteronsekretion ein beschleunigtes Wachstum. [37] Da der Testosteronexzess aus der Nebennierenrinde, aber auch zu einem früheren Schluss der Epiphysenfugen führt, endet das Höhenwachstum der betroffenen

Patienten früh. Nicht zuletzt ist zu bedenken, dass die chronische Glukokortikoidtherapie auch den Effekt eines geringeren Höhenwachstums haben kann. [38] Außerdem können verschiedenste metabolische Komplikationen auftreten, die im Zusammenhang mit dem entstehenden Hypokortisolismus, dem möglichen Hypoaldostronismus und dem Hyperandrogenismus in Kombination mit einem Katecholamin-Defizit stehen. [32] Die Einschränkung der Fertilität ist abhängig von dem Phänotyp des AGS, wobei die schwersten Fertilitätseinschränkungen bei weiblichen Patientinnen mit klassischem AGS mit Salzverlust festgestellt werden können. Auch männliche Patienten weisen eine reduzierte Fertilität [39] auf, siehe Seite 9. Verschiedene Studien untersuchten das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Patientinnen und Patienten mit AGS und konnten einen Zusammenhang mit den unerwünschten Nebenwirkungen der meist in supraphysiologischen Dosen verabreichten Glukokortikoide (GC) feststellen. Nicht wenig relevant sind darunter Übergewichtigkeit, Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertension. Auch Patienten unter zu niedriger GC-Medikation scheinen ein erhöhtes Risiko für eine Insulinresistenz zu haben, weil erhöhte Testosteronspiegel bewiesenermaßen ein Risikofaktor für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms sind und mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einhergehen. [40]

1.2.6 Diagnostik und Therapie

Aufgrund der potentiell lebensbedrohlichen postnatalen Auswirkungen eines klassischen AGS mit Salzverlust, ist die Bestimmung der Blutkonzentration des 17-Hydroxyprogesteron ein Teil des modernen Neugeborenen-Screenings. Dieses ist heute standardisiert in Ländern wie Deutschland, Schweiz, Österreich, Frankreich, Schweden, Niederlanden, Spanien, Italien, Japan, Kanada und in größten Teilen der USA. [41]

Sobald das Vorliegen eines klassischen AGS bestätigt ist, wird mit einer GC- und Mineralokortikoid-Substitutionstherapie begonnen, um die fehlenden lebenswichtigen Hormone zu ersetzen und gleichzeitig die exzessive ACTH Ausschüttung und die daraus resultierende Überproduktion von Androgenen zu regulieren. Für pädiatrische Patienten gilt als Ziel der Therapie eine normale Wachstumsgeschwindigkeit, Knochenreifung und eine zeitlich angemessene, spontan einsetzende Pubertät. [30] Bei der Betreuung von männlichen Patienten im jungen Erwachsenenalter soll der Schwerpunkt auf die Kontrolle der Compliance, die Untersuchung der Anwesenheit und Größe von testikulären adrenalen Resttumoren (TART), siehe Seite 10, Kapitel TART, und im Anschluss auch der

Reproduktionsfähigkeit gelegt werden. [42] Aus all diesen Gründen ist eine Begleitung dieser Patienten von einem multidisziplinären Team eine optimale Lösung. [43]

1.2.7 Verlaufskontrolle

Anamnestische Erfragung von Symptomen, die Hinweise auf eine Unter- oder Überdosierung von dem GC-Substitutionspräparat sein könnten, sind ein wichtiger Faktor in den Verlaufskontrollen. [44] Mögliche Symptome bei GC-Unterdosierung sind: Gewichtsabnahme, Myalgie, Müdigkeit oder Übelkeit, dagegen einer GC-Überdosierung: Gewichtszunahme, Bluthochdruck, Adipositas, Insulinresistenz oder Osteoporose. Außerdem erfolgt die Bestimmung relevanter Laborparameter, wie Plasmasteroide 17-OHP, AD, DHEA-S oder ACTH, welche zum Therapie-Monitoring genutzt werden. [45, 46] Es ist bekannt, dass einmalige Bestimmungen der Hormonspiegel wenig über die Qualität der Therapie aussagen. [47] Die Untersuchung von Steroidmetaboliten, wie Pregnantriol, dagegen im 24h-Sammelurin, erlaubt eine Beurteilung der Güte der eingestellten Tagesdosis. [48] Um die Qualität der Verteilung der Einzeldosen über den Tag einzuschätzen, bewährte sich außerdem die Messung des 17-OHP im Speichel. [49] Laborchemische Untersuchungen sollten die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration, der Elektrolyte und die Plasmareninaktivität beinhalten. Letzteres dient zusammen mit dem Blutdruck und der Reninkonzentration zur Kontrolle der Mineralokortikoidsubstitution. [50]

1.3 Eingrenzung der Thematik der Arbeit und Definitionen zum Untersuchungsspektrum

1.3.1 Fertilität

Fertilität ist die Fähigkeit eine Schwangerschaft hervorrufen zu können. [51] Man stellte in der Vergangenheit fest, dass Männern mit 21-OHD eine signifikant verminderte Reproduktionsrate aufweisen. Es wird von bis zu 80 % weniger Vaterschaften berichtet [52] und auch unter gut eingestellter Steroidsubstitutionstherapie scheint eine eingeschränkte Gonadenfunktion zu bestehen. Diese zwei Aspekte lassen eine verminderte Fertilität der Männer vermuten. [53]

1.3.2 Definition: Testikuläre adrenale Resttumoren – TART

Eine der bedeutendsten Ursachen für die reduzierte Fertilität ist das Vorkommen von Raumforderungen im Hoden. [54] Aufgrund der histologischen Morphologie und der im Folgenden beschriebenen Funktionen des Tumorgewebes, die der NNR stark ähneln, wurden derartige Raumforderungen als Testikuläre Adrenale Resttumoren (TART) bezeichnet. [54, 55] Die Pathogenese dieser, meist beidseitig, lokalisierten Raumforderungen beginnt wahrscheinlich in der Embryonalphase. Die NNR und die Hoden sind ursprünglich nebeneinander in der Urogenitalleiste angelegt. Einzelne adrenale Zellen wandern vermutlich in die fetalen Gonaden. [56] Die Inzidenz für TART bei männlichen Patienten mit AGS beträgt Studien zufolge bis zu 95 %. [57, 58] TART sind nicht maligne und in den meisten Fällen asymptomatisch, können allerdings die Rete testis versorgenden Gefäße und die Tubuli seminiferi komprimieren, wodurch eine Atrophie im Hodenparenchym entstehen und eine obstruktive Azoospermie resultieren können. [58] So stellen die TART die häufigste Ursache für Fertilitätseinschränkungen bei Männern mit AGS dar. [59] Des Weiteren wurden NNR-spezifische Steroide, wie die 17-OHP oder das AD, in den Hodenvenen gemessen und mittels PCR die Anwesenheit von mRNA adrenaler Enzyme, sowie von ACTH- und Angiotensin II-Rezeptoren entdeckt. [54] Mit diesen Entdeckungen geht die Vermutung einher, dass die Entwicklung und Größe dieser Tumoren ACTH-abhängig ist, wie auch die Hyperplasie und Hypertrophie der NNR. [60] So könnte eine unterdosierte GC-Substitutionstherapie, die eine erhöhte ACTH-Sekretion bewirkt, einen Einfluss auf das Wachstum dieser gutartigen Tumoren haben. [39] Patienten mit der schwerwiegendsten Form des AGS weisen die höchste Rate an TART auf, was die These der ACTH-Abhängigkeit stützt, da diese Patienten den höchsten ACTH-Konzentrationen ausgesetzt sein können. [55, 61] Dennoch gibt es TART auch bei adäquat behandelten Patienten (ohne hohe ACTH-Werte) bzw. keine TART bei sehr schlecht eingestellten Patienten mit AGS mit chronisch erhöhten ACTH-Blutspiegeln. [58] Die plausibelste Erklärung hierfür ist, dass nicht bei jedem Individuum die Abwanderung der adrenalen Zellen in die fetalen Gonaden stattfindet. Da TART aber schon häufig im frühen Kindesalter entdeckt werden, auch bei guter metabolischer Einstellung, wird vermutet, dass die höheren ACTH-Konzentrationen *in utero* wachstumsstimulierend auf diese Zellen wirken. [54] Bei einer Studie von Reisch et al. aus dem Jahr 2010 wurde aufgezeigt, dass weder die Inzidenz noch die Morphologie bzw. Größe der TART mit der hormonellen Momentaufnahme der Patienten zusammenzuhängen scheinen. [62] Daraus folgerte man, dass die TART-Morphologie sich eignet, um die GC-Einstellung von Patienten mit AGS über einen längeren Zeitraum zu beurteilen,

aber nicht mit der hormonellen Einstellung zum Untersuchungszeitpunkt korrelieren muss. [61] Möglicherweise hat auch Angiotensin II einen proliferierenden Effekt auf die TART [54], da Angiotensin II eine wachstumsstimulierende Wirkung auf die Zona glomerulosa hat. [63]

Da die Prävalenz dieser Raumforderungen im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter erneut zu steigen scheint, wird angenommen, dass das LH, das in der Pubertät verstärkt sezerniert wird, auch einen Einfluss auf das Tumorstadium hat. Benvenga et al. entdeckte im Jahr 1999 LH-Rezeptoren in TART. [64] Zusätzlich zu der mechanischen Beeinträchtigung, könnte die lokale Steroidproduktion durch die adrenalen Zellen im Hodenparenchym eine toxische Wirkung haben und nicht unbeteiligt sein an der gonadalen Dysfunktion mit eingeschränkter Spermienqualität und einem Sertoli-Zellschaden. [65]

Diese *zwei Aspekte* dieses Tumors führen zu einer primären gonadalen Insuffizienz mit erhöhten Gonadotropin-Werten. [39] Da Läsionen von geringer Größe (< 2cm) meist nicht tastbar sind, sind Ultraschall und MRT geeignete Methoden zur Untersuchung. Regelmäßige Kontrollen der TART werden ab dem jugendlichen Alter empfohlen. [30] Zur Unterscheidung zwischen Leydig-Zell-Tumoren und TART können typische Merkmale behilflich sein:

	TART	Leydig-Zell Tumor
Lokalisation	ca. 80 % bilateral meist am Hodenhilus, nahe der Rete testis	ca. 3 % bilateral interstitiell oder paratestikulär
Makroskopisch	dunkelbraun/grün	gelblich
Tubuli seminiferi	vorhanden	meist durch Tumorgewebe ersetzt
Reinke-Kristalle*	keine vorhanden	25-40 % Reinke-Kristalle vorhanden
Dignität	benigne	maligne in ca. 11 % der Fälle
Wachstum	hormonabhängig	autonom

Tabelle 1: Untersuchungsmerkmale zur Unterscheidung von TART und Leydig-Zell Tumoren [56, 66, 67]

*Reinke-Kristalle sind Eiweißkristalle im Zytoplasma der Leydig-Zwischenzellen

Die wichtigste therapeutische Maßnahme zur Kontrolle der TART ist die richtige medikamentöse Einstellung der Patienten mit AGS. [67] Die Erhöhung der GC-Substitutionsdosis führt in bis zu 75 % der Fälle zu einer Größenminderung der TART und zur Abnahme des Plasma-ACTH. Jedoch müssen hierbei die Nebenwirkungen der höher

dosierten GC-Therapie in Betracht gezogen werden. [68] Ein case report über einen 23-jährigen Patienten mit AGS beschreibt, dass mittels einer Umstellung der Hydrokortison-Substitutionstherapie auf Dexamethason, die TART-Größe vermindert und eine verbesserte Spermienproduktion bewirkt werden konnte. In diesem Fall wurden unter Therapieumstellung zwei Schwangerschaften der Partnerin ermöglicht. [69] Sollte die Tumorgöße nicht verkleinert werden durch die Medikationsanpassung, kann über eine chirurgische Entfernung diskutiert werden, um eine weitere Schädigung des Hodengewebes zu verhindern. [39, 70] Die Möglichkeit einer Kryokonservierung von Spermien bei jungen Männern mit TART muss bedacht werden, da die Prognose ihrer Fertilität ungewiss ist. [39] Auch bei Patienten ohne TART werden im präpubertären Alter niedrigere Inhibin B – Serumkonzentrationen gemessen. Daraus wird geschlossen, dass die Entwicklung der Sertoli-Zellen und in dem Zusammenhang auch des Hodenparenchyms unabhängig von der mechanischen Obstruktion durch die TART, beeinträchtigt ist. [61]

1.3.3 Definition: Hypogonadotroper Hypogonadismus

Testosteronsynthese und männliche Fertilität sind das Ergebnis der präzisen endokrinen Modulationen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (HPG-Achse), die mittels hormoneller Koordination eine physiologische Funktion der Gonaden sicherstellt. [71] Die HPG-Achse wird in **Abbildung 2** schematisch dargestellt: Die pulsatile Sekretion des Gonadotropin-releasing Hormons (GnRH) aus dem Hypothalamus stimuliert die Synthese und Ausschüttung der Gonadotropine, LH und FSH aus dem Hypophysenvorderlappen. [1] Das LH stimuliert im Anschluss die Leydig-Zellen im Hodenparenchym, die Testosteron (T) produzieren. Das Testosteron, bzw. der Östradiolblutspiegel,

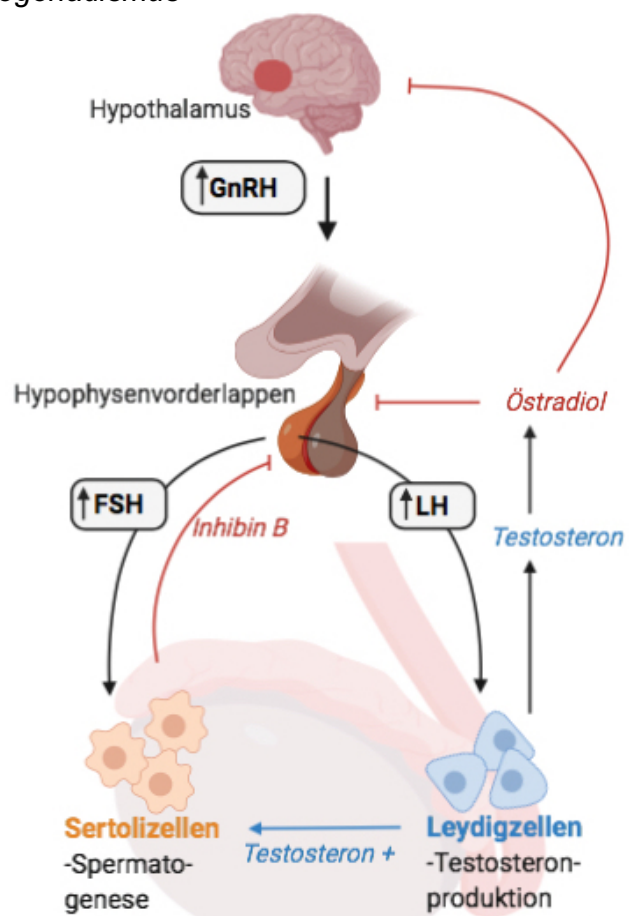


Abbildung 2: HPG-Achse, adaptiert nach Salonia et al. 2019 [1]

denn T wird peripher von dem Enzym Aromatase zu Östradiol umgewandelt, supprimiert im Sinne eines Feedbackmechanismus die endokrine Aktivität des Hypothalamus und der Hypophyse. [72] Das FSH ist für die Regulation der exokrinen Funktion des Hodens verantwortlich. Es stimuliert die Spermatogenese in den Sertoli-Zellen, die ihrerseits die FSH-Sekretion durch ein negatives Feedback mittels Freisetzung von Inhibin B beeinflussen. [73] Eine angeborene oder erworbene Störung der HPG-Achse kann zu einer gestörten Reproduktionsfähigkeit und zum klinischen Erscheinungsbild eines Hypogonadismus führen. [1] Männlicher Hypogonadismus wird definiert als eine endokrine und exokrine Fehlfunktion der Keimdrüsen, die in einer defizitären testikulären Androgen-, Inhibin B- und gestörten Spermienproduktion resultiert. [74] Über 95 % des Gesamttestosteronspiegels bei postpubertären Männern stammt physiologisch aus der testikulären Produktion und setzt sich zusammen aus dem zu 98 % proteingebundene T und dem freien Testosteron (gemessen im freier Testosteron Index - fTI) (1-2 %), das wahrscheinlich die biologisch aktive Form des T ist. Das Sexualhormon-bindende Globulin, SHBG, ist das Transportproteine des T mit der höchsten Affinität und spielt eine wichtige Rolle bei der Verteilung und der Metabolisierung des Hormons. Deshalb sind Veränderungen, die das SHBG betreffen, wie beispielsweise Adipositas, Lebererkrankungen und das Altern, ausschlaggebend für die Wirkung der Androgene. [75, 76] Die Testosteronausschüttung variiert im Tagesverlauf und erreicht morgens ein Maximum. Die laborchemische Bestimmung wird daher am Morgen empfohlen. [77] Ein primärer Hypogonadismus entsteht durch eine primär testikuläre Pathologie. Diese Art von Hypogonadismus wird auch als hypergonadotroper Hypogonadismus bezeichnet, da laborchemisch hohe Gonadotropin-Blutspiegel erhoben werden, begleitet von niedrigen Androgenwerten. [74] Bei Männern mit AGS wird vermutet, dass intratestikuläre Mechanismen, wie Verdrängung des Gewebes oder lokale Steroidproduktion durch die TART, eine Beeinträchtigung der Leydig-Zellen bewirken und so zu einem primären Hypogonadismus führen. [59, 61] Als hypogonadotropen Hypogonadismus bezeichnet man eine verminderte testikuläre Funktion aufgrund einer zentralen Störung der HPG-Achse, die entweder an einer pathologisch veränderten Freisetzung des GnRH oder an der Sekretion von LH und FSH aus der Hypophyse liegt. [74]. Bei Männern mit AGS wird dies auf die chronische Suppression der HPG-Achse und damit einhergehende Reduktion der LH- und FSH-Sekretion durch adrenale Testosteron-Produktion, durch das Östradiol und Östron aus der Aromatisierung von AD und T in der Peripherie und durch die supprimierende Wirkung der Vorläufermetabolite (z.B. Progesteron, 17-OHP), sowie der GC-Therapie. [59, 78, 79]

1.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Terminus „Lebensqualität“ ist definiert als die subjektive Wahrnehmung von der Zufriedenheit mit verschiedenen Bereichen des Lebens. [80] Da viele Aspekte, wie wirtschaftliche, politische und familiäre Bedingungen oder auch Sicherheit, eine Rolle bei der Lebensqualität spielen, versucht man unter dem Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (engl. health-related quality of life, kurz HRQL) Gesundheit, Krankheit und Behandlung zu evaluieren. [81] Der Begriff der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ wurde definiert als die subjektive Wahrnehmung der Bedeutung des Gesundheitszustandes für das körperliche, psychische und soziale Wohlbefinden und die eigene Funktionsfähigkeit. [81] Es handelt sich um ein multidimensionales Konstrukt, das mindestens die bereits genannten drei Empfindungsbereiche: Körper, Seele und soziale Interaktion des Individuums mitevaluieren sollte. [82] Auch weiteren Domänen, die von Krankheit und Therapie beeinflusst werden, können im Rahmen der HRQL untersucht werden, wie beispielsweise emotionales Wohlbefinden, kognitive Fähigkeiten, Schlafprobleme oder auch sexuelle Zufriedenheit, Körperwahrnehmung, allgemeine Wahrnehmung der Gesundheit und allgemeine Zufriedenheit mit dem Leben. [81] Eine zufriedenstellende gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist heute das langfristige medizinische Therapieziel. [83] Um das subjektive Nutzen der modernen medizinischen Interventionen und die Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu bewerten, wurden verschiedenste standardisierte Messinstrumente entwickelt. [82] In der vorliegenden Arbeit werden die vier standardisierten Fragebögen GBB-24 (Gießener Beschwerdebogen), der SF-36 (Short Form 36) Fragebogen, der HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) und der mSFI (male Sexual Function Index) als Messinstrumente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität benutzt.

1.4 Stand der Forschung

Untersuchungen bezüglich der Fertilität von Männern mit AGS unter Steroidsubstitutionstherapie ergaben bis jetzt unterschiedliche Ergebnisse, die sich von „normal“ bis „schwer eingeschränkt“ erstrecken. [59] Den letzten Studien zufolge können eine um 47,8 % - 66 % verminderte Spermienkonzentration im Ejakulat und gleichzeitig Beeinträchtigungen bezüglich der Morphologie, Motilität, Vitalität und des Volumens der Spermien bei 14,3 % bis 38,5 % der untersuchten Patienten mit AGS beobachtet werden

[59, 61, 84] Zusätzlich weisen Männer mit AGS durchschnittlich niedrigere Gesamt-Serumtestosteronwerte als gesunde Vergleichskohorten auf. [61] Außerdem erfragte man, dass Männer mit AGS seltener biologische Vaterschaften und öfter adoptierte Kinder haben, was als Hinweis auf eine geminderte Fertilität wahrgenommen werden könnte. [85] Woher stammt die Häufung der geminderten Ejakulatqualität, der Störungen des Sexualhormonhaushaltes und der niedrigen Reproduktionsrate bzw. der niedrigeren Vaterschaften bei Männern mit AGS?

Es könnten folgende Ursachen zugrunde liegen:

- 1) hypergonadotroper (primärer) Hypogonadismus wegen lokalen Effekten der TART im Hoden [59] (wie im Kapitel TART, Seite 10, besprochen)
- 2) hypogonadotroper (sekundärer) Hypogonadismus bei schlechter medikamentöser Einstellung [39, 57-59, 61, 65, 78, 79, 84, 86-89]
- 3) psychosexuellen Faktoren mit dem Ergebnis einer geminderte Lebensqualität [53]

In der vorliegenden Arbeit soll in erster Linie auf die letzten zwei Punkte eingegangen werden. Die **Tabelle 2** soll wissenschaftliche Arbeiten, die zum Thema hypogonadotroper Hypogonadismus veröffentlicht wurden, chronologisch zusammentragen. Besonders hervorgehoben werden soll in der tabellarischen Auflistung die Laborkonstellation bei hypogonadotropem Hypogonadismus: niedrige Testosteron-Blutwerte (T) und niedrige Gonaotropin-Werte (in erster Linie: LH).

Autoren	N	Alter	T niedrig	AD hoch	LH niedrig	17-OHP	Ergebnis bezüglich HPG-Achse
Molitor et al. (1973) Fertil.Steril. [87]	1 SW	22	niedrig normal		niedrig		Chron. Suppression der HPG-Achse durch adrenale T-Produktion → könnte normale testikuläre Entwicklung verhindern, Spermatogenese beeinträchtigen. Hypogonadotroper Hypogonadismus kann durch langwirksame/gut eingestellte GC-Therapie korrigiert werden und Fertilität verbessern und sogar wiederherstellen.
Moore et al. (1980) Acta Endo. [65]	2	19-21	1/2		1/2		
Wischusen et al. (1981) Clini.Endo. [88]	1	29	niedrig		niedrig		
Bonaccorsi et al. (1987) Fertil&Steril [89]	3	22-28	2/3		3/3		
Jaaskelainen et al. (2000) JEI [52]	16 7SW 9SV	16-36	-	6/16	-	-	Signifikant weniger Vaterschaften als gesunde Vergleichsgruppe, aber sehr junge Männer. Kein signifikanter Hinweis auf Suppression der HPG-Achse.
Cabrera et al. (2001) JCEM [57]	30 19SW 11SV	17-43	16/30	1/30	8/30 7/8 gleichzeitig T niedrig		Signifikant höhere Gonadotropin-Sekretion nach GnRH-Gabe als Hinweis auf Suppression der HGP-Achse u. Leydig-Zell-Funktionsverlust; nach optimaler medikamentöser Einstellung und dann GnRH Stimulation: basales LH und FSH höher bei SW, niedrige T Werte nur bei 1 Pat. mit Azoospermie, kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich AD-Werte zwischen SW und SV.
Stikkelbroeck et al. (2001) JCEM [58]	17 14SW 3SV	16-40	6/17		4/6 gleichzeitig LH niedrig		Hypogonadotroper Hypogonadismus durch hohe adrenale T-Produktion, Umwandlung von AD und T zu Östron bzw Östradiol in Peripherie und im zentralen Nervensystem führt zur Suppression des Hypothalamus und des Hypophysenvorderlappens.
				5/17	3/5 gleichzeitig LH niedrig		

Autoren	N	Alter	T niedrig	AD hoch	LH niedrig	17-OHP	Ergebnis bezüglich HPG-Achse
Tiitinen et al. (2002) JCEM [78]	1	45	normal		niedrig		Adäquate GC-Therapie führte zur regelrechten Suppression der adrenalen Androgenproduktion, zur normalen Freisetzung der Gonadotropine und zur erfolgreichen Wiederherstellung der Fertilität
Reisch et al. (2009) JCEM [61]	22 15SW 7SV	19-48	8/22	5/22	5/22	5/22	Ursache für hypogonadotropen Hypogonadismus: 1. zu niedrig dosierte GC-Th: Bei AD hoch, LH niedrig (5/22) -23 %
				9/22 niedrige AD- Werte	3/22 niedrig FSH	5/22 niedrige 17-OHP Werte	2. überdosierte GC-Th: niedriges FSH: AD niedrig --> lässt GC-induzierte Suppression der HPG-Achse vermuten (3/22) -14 %
Arlt et al. (2010) JCEM [86]	65	18-69		26 %			Nur bei 36 % der Patienten (männlich und weiblich) ist eine erfolgreiche adrenale Androgen-Kontrolle möglich.
Falhammar et al. (2012) EJE [90]	30 18SW 12SV	19-67	-	-	-	-	Kein Hinweis auf eine Suppression der Gonadotropine
Bouvattier- et al. (2015) JCEM [79]	219 161SW 58SV	18-70	20,5 % 19/93	62,3 % 96/154	36,9 % 68/185	81,9 % 163/199	Vorläufermetabolite von T könnten einen supprimierenden Effekt auf Gonadotropine haben und hinweisend auf eine chronisch unterdosierte GC-Therapie sein.
King et al. (2016) Clin. Endo. [84]	50 35SW 15SV	18-55	T- Median: 337ng/dl Norm: 228-906 ng/dl	AD- Median: 3,78 ng/ml Norm: 0,61- 3,72 ng/ml	26/50 52 % <1,6IU/L	Median 17-OHP: 11,54 ng/ml Norm: 0-1,44 ng/ml	LH-Suppression hatte die stärkste Korrelation mit einer Oligospermie; Die Optimierung der GC-Th. führte in der Mehrheit der Fälle zur Besserung des hypogonadotropen Hypogonadismus und der Fertilität.

Autoren	N	Alter	T niedrig	AD hoch	LH niedrig	17-OHP	Ergebnis bezüglich HPG-Achse
Engels et al. (2018) EJE [59]	121	16-68			12/90		
			19/97		7/19 gleichzeitig niedriges LH		Ein hoher AD/T-Quotient ist stark assoziiert mit einer niedrigen LH-Konzentration. OR: 39,3 (2,1-732,4) → Adrenale T-produktion supprimiert HPG-Achse.
				AD/T- Quotient >=1: 22/49	10/22 gleichzeitig LH niedrig		AD/T-Quotient sollte Teil des regulären Follow-Ups werden, weil dadurch die Unterscheidung zwischen dem adrenal und dem testikulär freigesetzten Testosteron möglich ist

Tabelle 2: Veröffentlichungen zum Thema hypogonadotroper Hypogonadismus und Fertilität bei Männern mit AGS

Bei ungefähr der Hälfte aller Männer mit AGS zeigt sich eine Störung der HPG-Achse. [59] In den allermeisten Fällen kann ein sogenannter hypogonadotroper Hypogonadismus diagnostiziert werden. [39, 57-59, 61, 65, 78, 79, 84, 86-89] Hierbei sind trotz niedriger Gesamt-T-Konzentrationen, die LH- und FSH-Serumkonzentrationen erniedrigt. Obwohl bei niedrigen Serum-Gesamttestosteronwerten eine Exzitation der Hypophyse mit Erhöhung der Gonadotropine zu erwarten wäre, scheint dies in diesem Fall nicht zu geschehen. [61, 74]

Reisch et al. geben aufgrund ihrer Forschungsergebnisse aus dem Jahr 2009 zwei Erklärungsansätze für die Entwicklung eines hypogonadotropen Hypogonadismus bei AGS an:

I) Hormonkonstellation:

→ AD hoch, LH und T niedrig

Eine **unzureichende GC-Therapie** führt zu einer erhöhten ACTH-Sekretion, die wiederum eine vermehrte Androgenproduktion in der NNR bewirkt: zu viel T wird in Östradiol und vermehrt AD in Östron umgewandelt. Durch diese resultiert eine Suppression der HPG-Achse und die testikuläre T-Freisetzung wird unterbunden. [58, 65, 89]

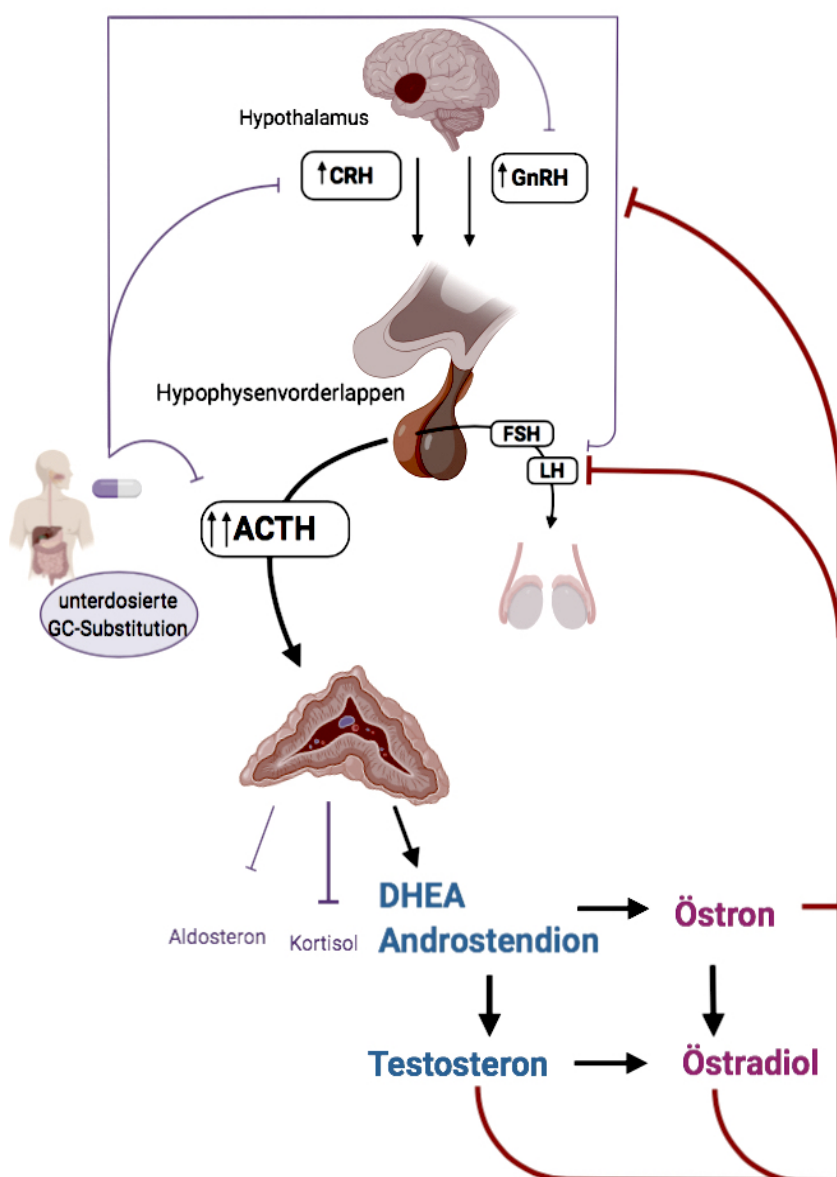


Abbildung 3: unterdosierte GC-Therapie, adaptiert nach Reisch et al 2009 [61]

den ungenügend eingestellten. Ein Erklärungsansatz hierfür wäre eine Suppression des Hypothalamus durch Glukokortikoide. Da ein großer Anteil der Patienten mit AD/T-Quotient $< 0,2$ mit Dexamethason eingestellt waren, besteht die Hypothese, dass Dexamethason als GC-Substitution einen besonderen Einfluss auf die HPG-Achse hat. Auch der bereits zuvor erwähnte case report mit verbesserter Fertilität unter Dexamethason-Therapie, stützt diese Hypothese. [53] Auch weitere einzelne case reports, wie sie von Molitor et al. [87], Moore et al. [65], Bonaccorsi et al. [89] und Wischusen et al. [88] bereits in frühen Jahren der Forschung beschrieben wurden, konnten zeigen, dass eine adäquat angepasst GC-Therapie, auch mit anderen Präparaten als Dexamethason, nicht nur zu einer Verbesserung des Hypogonadismus und der Fertilitätsparameter führen kann, sondern sogar zur Wiederherstellung der Fertilität fähig ist. Es kann also hilfreich sein, regelmäßige Kontrollen des AD/T-Quotienten und der Serumkonzentration der Gonadotropine durchzuführen. [59] Die Untersuchung von Falhammar et al. aus dem Jahr 2017, in welcher herausgefunden wurde, dass Adoptionen von Kindern bei Männern mit AGS häufiger und biologische Vaterschaften seltener stattfinden, wurde bereits im Kapitel „Fertilität“ erwähnt. In der gleichen Studie fand man heraus, dass die Häufigkeit der biologischen Kinder bei Männern, die nach der Einführung des Neugeborenen Screenings geboren wurden, sich nicht von der gesunden Kontrollgruppe in Schweden unterschied. [85] Dies versucht man sich folgendermaßen zu erklären: Durch eine frühe Diagnose und Behandlung wird die adrenale Unterdrückung der FSH- und LH-Freisetzung unterbunden. Die Gonadotropine stimulieren die Leydigzellen zu einer physiologischen Testosteronfreisetzung, die wiederum wichtig sein könnte für eine gesunde Hodenentwicklung und Reifung funktionsfähiger Sertoli-Zellen. [93] Ob es einen Zusammenhang zwischen Genotyp und Spermienqualität oder Hypogonadismus gibt, ist bis heute nicht geklärt. [59] Zur Beurteilung der möglichen somatischen reproduktiven Probleme der männlichen Patienten mit wird ferner empfohlen, regelmäßige Samenanalysen, Messungen von Inhibin B Serumkonzentration und Hoden-Ultraschalluntersuchungen ab der Pubertät durchzuführen. [59] Neben den somatischen Herausforderungen, gewann das Thema gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sexualität und psychosoziale Aspekte der Fertilität von Männern mit AGS in den letzten Jahren einen größeren Stellenwert. [53] Bis jetzt variiert das Ergebnis der Forschungsarbeiten je nach Studie von eingeschränkter [86, 94, 95], gleicher [96], bis sogar besserer [97] Lebensqualität bei Patienten mit AGS als bei der Kontrollgruppe. [98] Die folgenden Tabelle stellt bis jetzt publizierte Arbeiten zum Thema Lebensqualität bei Männern mit AGS zusammen. Bei den letzten zwei Veröffentlichungen wurde ausschließlich das Thema psychosexuelle Einflussfaktoren auf Fertilität bearbeiteten:

Autoren	N	Alter	Methode	Ergebnisse bzgl. Pat mit AGS
Jaaskelainen et al. (2000) Acta Paediatr[97]	48		RAND (36-Item Health Survey questionnaire)	bessere subjektive Lebensqualität als Vergleichsgruppe
Arlt et al. (2010) JCEM [86]	65	18-65	SF-36, HADS, 5 Fragen Version International Index of erectile function (IIEF-5), CAH-Well-Being Fragebogen	reduzierte Lebensqualität; erhöhte Ängstlichkeit; erektile Dysfunktion bei 41%; unglücklich mit Sexualleben 38%
Reisch et al.(2011) Clin.Endo. [94]	36	18-65	SF-36, HADS, GBB-24	leicht eingeschränkte Lebensqualität
Dudzinska et al.(2014) International Journal of Endocrinology [53]	20	18-49	SF-36, HADS, GBB-24, Brief Sexual Function Inventory (BSFI)	verminderte Lebensqualität; erhöhte Depressions-/ Ängstlichkeitssymptome; schlechteres Ergebnis bei „sexuellem Antrieb“, „Erektion“, „Ejakulation“
Falhammar et al.(2014) Endocrine [96]	30	19-67	Modifizierter McCoy Female Sexuality Questionnaire, psychological Well-being Index (PGWB)	Lebensqualität u. Zufriedenheit mit Sexualleben nicht geringer als Kontrollgruppe; ca. 50 % erektile Dysfunktion; weniger sexuelle Aktivität
Strandqvist et al.(2014) JCEM [95]	253	0,5-80	Daten aus schwedischem Nationalregister	Parameter für Lebensqualität signifikant vermindert
Daae et al.(2018), Endocrine [99]	-		Systematischer Review	
Falhammar et al. (2017) JCEM [85]	221	>=15	schwedisches Nationalregister	Anzahl biologischer Kinder unabhängig von sozio-ökonomischen Faktoren
Gehrmann et al. (2019) Journal of Endocrine Society [98]	91	16-68	HADS; adaptierte Kindsey Skala; „Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Sexualleben?“ WHO-Lebensqualität-Item; „Wie ist Ihre allgemeine Gesundheit?“ Europä. Sozial-Befragung	Allgemein gute Zufriedenheit mit Sexualleben; vorzeitige Ejakulation u. exzessives sexuelles Verlangen stehen im Zusammenhang mit Angststörung

Tabelle 3: Veröffentlichungen zum Thema **Lebensqualität** von männlichen Patienten mit AGS und zum Thema **psychosexuelle Aspekte** bei Männern mit AGS

Jaasekelainen et al. veröffentlichten in dem Jahr 2000 als einzige Forschungsgruppe das Ergebnis, dass männliche Patienten mit AGS tatsächlich eine bessere Lebensqualität verspürten, als ihre gesunde Vergleichskohorte. [97] Daraufhin wurde in mehreren Studien auf eine verminderte Lebensqualität [53, 86, 94, 95] bei Männern mit AGS hingewiesen und herausgearbeitet, dass erhöhte Werte in den Ängstlichkeits- und auch Depressionsskalen des HADS-Fragenbogens erzielt wurden. [53, 86] Ferner berichteten 41 % bis 55 % der Patienten von erektiler Dysfunktion und geringerer sexueller Aktivität. Dies stand oft in Verbindung mit schlechter medikamentöser Einstellung bzw. einer Überdosierung von GC-Präparaten. [86, 96] Auch eine niedrigere Zufriedenheit im Bereich „sexueller Antrieb“ [96, 100], „Erektion“ und „Ejakulation“ wurden angegeben. [53] Dudzinska et al. konnten einen direkten Zusammenhang zwischen biochemischen Untersuchungen und den psychosexuellen Angaben stellen: je höher die AD-Blutspiegel waren, desto niedrigeres „sexuelles Verlangen“ wurde von den Patienten angegeben. [53] Auch an unserem Münchener Institut für Endokrinologische Forschung wurde mittels des male Sexual Function Index (mSFI) im Jahr 2011 eine Analyse zu dieser Thematik fertiggestellt. Auch Flade konnte eine leichte Einschränkung des sexuellen Antriebes und der sexuellen Aktivität beim Patientenkollektiv mit AGS im Vergleich zu ihrer gesunden Kontrollgruppe aus der Literatur beschreiben. [100] Verminderte sexuelle Aktivität wird später auch von Falhammar et al. berichtet, wobei diese Studie gleichzeitig ergab, dass im Bereich Lebensqualität von der untersuchten Gruppe und der gesunden Kontrollkohorte nicht signifikant unterschiedliche Angaben gemacht wurden. [96] Ein direkter Zusammenhang zwischen weniger biologischen Vaterschaften und dem sozioökonomischen Status der Patienten mit AGS war wiederum bis jetzt nicht festzustellen. [85] In der letzten und umfassenden europaweiten dsd-LIFE Studie wurde Sexualität anhand verschiedener Parameter näher untersucht. Insgesamt gab die Mehrheit der Männer an, zufrieden mit ihrem Sexualleben zu sein. Ausschließlich von Problemen mit dem sexuellen Antrieb wurde etwas häufiger von Männern mit AGS berichtet, verglichen mit europäischen Referenzdaten. [98] Sowohl das Alter des Beginns der sexuellen Aktivitäten, als auch die Häufigkeit ähnelten den Angaben der Bevölkerung in Schweden [101] oder Frankreich [102]. Die Angaben zum Thema vorzeitige Ejakulation (bei 25 % der Patienten) und erektile Dysfunktion (bei 18,7 % der Patienten) waren leicht erhöht und korrelierten mit den Ergebnissen der bisherigen Studien. [53, 86, 96] Es konnte ein Zusammenhang zwischen Genotyp und der Häufigkeit an sexueller Aktivität aufgezeigt werden, d.h. dass Männer mit einem schwerwiegenderen Enzymdefekt, von seltenerer sexueller Aktivität berichteten. [98]

Bekanntlich haben psychologische Probleme einen großen Effekt auf Sexualität und auch in den Auswertungen der dsd-LIFE Studie konnte aufgezeigt werden, dass exzessives sexuelles Verlangen, Schwierigkeiten einen Orgasmus zu verspüren oder eine vorzeitige Ejakulation im Zusammenhang mit einer Angststörung bei Patienten mit AGS stehen. [103-105]

1.5 Ziele der Arbeit

Die hormonellen Verlaufsdaten eines männlichen Patientenkollektivs mit AGS wurden bis heute noch nicht über einen längeren Zeitraum untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit soll es sein, einen longitudinalen Verlauf verschiedener endokrinologischer Laborparameter und deren Entwicklungen innerhalb einer Zeitspanne von fünf bis fünfzehn Jahren medizinischer Betreuung in der Endokrinologie des Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München und in der Endokrinologie Charlottenburg unter Prof. Dr. med. Marcus Quinkler darzustellen. Dabei soll ganz besonders der Frage nachgegangen werden, ob sich ein Hypogonadismus bei Männern mit AGS im Verlauf der Zeit noch stärker abzeichnet. Darüber hinaus soll die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Zufriedenheit mit dem Sexualleben unseres Patientenkollektivs besprochen und in Bezug auf ihre medikamentöse Einstellung oder ihren Hormonhaushalt in dieser Zeit gesetzt werden.

2 Patienten und Methodik

2.1 Ethikvotum

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München und der Charité Berlin zur Beurteilung ethischer und rechtlicher Frage eines medizinischen Forschungsvorhabens genehmigten die Untersuchung der Aspekte der vorliegenden Studie. Die schriftlichen Einverständniserklärungen der eingeschlossenen Patienten liegen vor, in welchen sie sich zur freiwilligen Teilnahme an den Befragungen der Medizinischen Klinik IV der LMU bereit erklären.

2.2 Studiendesign

In dieser Arbeit wurden Daten retrospektiv aus analogen, wie digitalen Patientenakten von Patienten mit AGS erhoben, die ambulant und/oder stationär in der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV am Campus der Innenstadt der LMU München und der Endokrinologie Charlottenburg unter Prof. Dr. med. Marcus Quinkler in Berlin betreut wurden.

Aufgrund der Übernahme einiger Patienten aus dem Hauner'schen Kinderspital der LMU, konnte eine vereinzelte Datenerhebung aus pädiatrischen Dokumenten vorgenommen werden.

Die Feststellung der Veränderungen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Männer mit AGS, sollte über einen Vergleich der Ergebnisse der HALMA-Studie (Hypophysen-Gonaden-Achse und Lebensqualität bei erwachsenen Männern mit Adrenogenitalem Syndrom) geschehen. Bei zu kleiner Anzahl von Rückmeldungen derselben Patienten, die im Jahr 2008 die vier standardisierten Fragebögen, die für diese Arbeit erneut erhoben wurden, bearbeitet hatten, wurde eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der Fragebögen mit den aktuellen Hormonkonzentrationen der Patienten bevorzugt.

2.3 Patientenkollektiv

2.3.1 Einschlusskriterien der Studie

In die Untersuchung dieser Arbeit wurden folgende Patienten eingeschlossen:

- männliche Patienten
- aktuelles Alter > 18 Jahren mit Ausnahme von zwei Patienten
→ Einschluss von Laborwerten, die nach Beendigung der Pubertät, d.h. auch schon vor Beendigung des 17. Lebensjahrs erhoben wurden
- mit der molekulargenetisch gesicherten Diagnose eines klassischen Adrenogenitalen Syndroms bei 21-Hydroxylasemangel
 - o mit und ohne Salzverlust
 - o unter Glukokortikoidsubstitutionstherapie und bei Bedarf unter Mineralokortikoidsubstitutionstherapie
- mindestens fünfjährige Betreuung an der Medizinischen Klinik IV der LMU München oder in der Endokrinologie Charlottenburg in Berlin
- mit vorliegender schriftlicher Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

2.3.2 Ausschlusskriterien der Studie

Folgende Patienten konnten nicht in die Untersuchung aufgenommen werden:

- männliche Patienten mit einer Behandlungsdauer von < 5 Jahren an einem der beiden Institute
- Patienten mit Laborwerten, die ausschließlich vor der Beendigung der Pubertät aufgezeichnet wurden
- Patienten mit AGS mit Laborwerte aus Speichelproben (und nicht Blutproben)
- Patienten mit anderen Erkrankungen:
 - o die assoziiert sind mit einer Einschränkung der Gonadenfunktion
 - o die therapeutische Maßnahmen erfordern, die die endokrinologische Konstellation im Labor verändern können (z.B. unter Testosteronsubstitution)
 - o psychiatrische Erkrankungen, die die Entscheidungsfähigkeit einschränken

2.3.3 Patientenauswahl

Für die retrospektive Datenerhebung wurden zunächst aus dem Register der endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der LMU München alle Patienten mit AGS herausgesucht und die Daten der männlichen Patienten erfasst. Zum Zeitpunkt der Studienplanung wurden 162 Patienten mit klassischem AGS regelmäßig betreut, davon waren 67 Patienten männlich. Unter besonderer Beachtung der Untersuchungshäufigkeit und Länge der endokrinologischen Betreuung, erfüllten 36 Patienten die zu erfüllenden Kriterien, wovon 27 die Salzverlustform (SW), acht die einfach virilisierende Form (SV) des AGS haben und einer nicht eindeutig zugeordnet werden konnte.

Es wurden Untersuchungsdaten vor der Vollendung des 17. Lebensjahres von zwei der Patienten eingeschlossen, bei welchen die Pubertät bereits abgeschlossen zu sein schien. Für die Re-Evaluierung der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* kontaktierten wir 20 Patienten aus der Münchener Kohorte, die sich im Jahr 2008 bereit erklärt hatten, an der HALMA-Studie teilzunehmen. Unter diesen haben 15 Patienten zugestimmt, erneut an den Erhebungen teilzunehmen und 18 Patienten erfüllten gleichzeitig die laborchemischen Einschlusskriterien unserer Untersuchung.

Aufgrund der bereits bestehenden Kollaboration mit Prof. Dr. med. Marcus Quinkler in Berlin wurden die Daten von 17 weiteren Patienten evaluiert. Zwölf dieser Patienten konnten unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien zusätzlich rekrutiert werden, von welchen acht die SW- und vier die SV-Form des AGS aufweisen. Somit konnten wir die Kohorte der longitudinalen Untersuchung der Laborwerte auf 48 Patienten erweitern.

Elf dieser Patienten waren im Jahr 2008 gleichzeitig Teilnehmer an der Studie zur Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gewesen und nahmen teil an der vorliegenden follow-up-Studie. Es wurden zwei weitere Patienten für die Evaluation der Lebensqualität eingeschlossen. Die Kohorte zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte so um 13 Patienten erweitert werden und auf eine Gesamtzahl von 33 Patienten vergrößert werden.

2.4 Labordiagnostik

Bei den Darstellungen bezüglich der Labordiagnostik müssen wir zwischen den Zeitpunkten und den Orten, an welchen die Bestimmungen der Hormonkonzentrationen stattgefunden haben, unterscheiden. Ein Teil dieser wurde in der Endokrinologie der Medizinischen Klinik IV der LMU München durchgeführt, ein anderer an der Charité in Berlin beziehungsweise über die Praxis von Prof. Dr. Quinkler in Charlottenburg. Der Zeitpunkt der Blutentnahmen ist wichtig, weil die Hormonwerte mit unterschiedlichen Assays ermittelt wurden. Alle Blutentnahmen fanden an beiden Standorten (Medizinische Klinik IV, Endokrinologie in München und Endokrinologie Charité/Praxis Charlottenburg in Berlin) zwischen 8.00 und 10.00 Uhr morgens statt. Die Patienten hatten im Regelfall ihre Morgenmedikation zwei Stunden vor der Blutentnahme eingenommen. Anhand der Blutproben wurden die Konzentrationen der folgenden Hormone in München bis zum Ende des Jahres 2016 mit den Assays aus **Tabelle 4 a)** gemessen. Seit 2017 werden die Assays aus **Tabelle 4 b)** benutzt. Die Werte vor 2014 von der Berliner Untersuchungsgruppe wurden mit kommerziell erwerblichen Assays gemessen, siehe **Tabelle 4 c)**.

a)

Hormon	Assay und Institut der Messung	Grenzwerte
Δ^4-Androstendion	LIAISON XL Chemilumineszenz Immunoassay Cobas (CLIA)	0,4-3,5 ng/ml
Testosteron	Enzyme linked immunosorbant Assay (ELISA) der Firma IBL	200 - 690 ng/dl
SHBG	ELISA der Firma IBL	15 - 100 nmol/L
LH, FSH	Elektrochemilumineszenz Immunassay (ECLIA) Roche Diagnostics GmbH	1-10 U/L
17-OHP	ELISA, IBL	0,1-1,6 ng/ml

b)

Hormon	Assay und Institut der Messung	Grenzwerte
Δ^4-Androstendion	LIAISON XL Chemilumineszenz Immunoassay Cobas (CLIA)	0,50 – 3,50 ng/mL
Testosteron	iSYS CLIA	244,0 – 1028,0 ng/dl
SHBG	iSYS CLIA	13 - 64 nmol/L
LH, FSH	ECLIA, Roche Diagnostics GmbH	1-10 U/L
17-OHP	ELISA, der Firma IBL	0,1-1,6 ng/ml

c)

Hormon	Assay und Institut der Messung
Δ^4 -Androstendion	CLIA/RIA; Beckmann Coulter, Krefeld, Deutschland
Testosteron, DHEAS	RIA; DPC Biermann GmbH; Bad Nauheim, Deutschland
LH, FSH, 17-OHP	ELISA; MP Biomedicals GmbH; Eschwege, Deutschland

Tabelle 4: Assays zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen an der Medizinischen Klinik IV München **a)** bis 2016; **b)** ab 2017; **c)** Institute zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen der Berliner Patientenkohorte bis zum Jahr 2014

Einen größeren Assay-Wechsel gab es dort nach 2014. Seither werden die Werte für das LH, FSH und das Testosteron mit CLIA (Chemilumineszenz Immunoassay) auf dem Immulite von Siemens, die Werte des Androstendion und DHEAS auf dem Diasorin und das 17-OH-Progesteron mittels ELISA mit IDS (immunodiagnostic systems).

Als hypogonad werden Serum-Gesamt-Testosteron-Konzentrationen unterhalb des altersentsprechenden Referenzbereiches gewertet, insbesondere Serum-Gesamt-Testosteron-Konzentrationen unter 200 ng/dL.

2.5 Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Wir verwendeten die folgenden vier standardisierten, selbsterklärenden Fragebögen: den verkürzten Gießener Beschwerdebogen, den Short-Form-36-Fragebogen, den Hospital Anxiety and Depression Scale-Fragebogen und den male Sexual Function Index in deutscher Sprache zur Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Patienten wurden postalisch kontaktiert und konnten die Fragebogen zu einem selbstgewählten Zeitpunkt ungestört und ohne Zeitdruck ausfüllen.

Die Fragen des GBB-24 (verkürzte Form des Gießener Beschwerdebogen) diente zur Beurteilung der vier Domänen Erschöpfung, Magenbeschwerden, Gliederschmerzen und Herzbeschwerden, mit jeweils sechs Fragen pro Domäne und damit insgesamt 24 Fragen. (siehe

Anhang 2) Die Items können mit 0-4 Punkten bewertet werden. Je höher das Ergebnis, von desto weniger Zufriedenheit mit der Lebensqualität wird ausgegangen. [106]

Der SF-36 (Short Form 36) Fragebogen ist das am weitesten verbreitete Instrument zur Bewertung der Lebensqualität. [107] (siehe

Anhang 3) Patienten sollen in acht Untergruppen Fragen zu allgemeiner Gesundheitswahrnehmung, körperlicher Funktionsfähigkeit, physischer Rollenfunktion,

körperlicher Schmerzen, Vitalität, sozialer Funktionsfähigkeit, emotionaler Rollenfunktion, psychischem Wohlbefinden beantworten. Jeder Wertebereich umfasst 0 bis 100 Punkte, je höher die erzielte Punktzahl desto besser wird die Lebensqualität bewertet. [108, 109] Der HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) soll mittels 14 Items Ängstlichkeit und Depression bei unter physischen Krankheiten leidenden Menschen messen. [110] (siehe **Anhang 4**) Bei jedem Item können 0-3 Punkte, also insgesamt 21 pro Ängstlichkeit und 21 pro Depression vergeben werden. In diesem Fall bedeuten hohe Werte, ein schlechteres Wohlbefinden. Ab einem Wert von acht, wird eine signifikante Einschränkung angenommen, während elf Punkte bereits hinweisend für eine schwere Symptomatik in der jeweiligen Untereinheit bedeuten können. [53]

Zuletzt wurde für die Bestimmung der psychosexuellen Lebensqualität der Patienten mit AGS, der mSFI (male Sexual Function Index) als Messinstrument benutzt. Dieser Fragebogen beinhaltet die Bewertung der drei funktionellen Bereiche sexuelles Verlangen (zwei Items), Erektion (drei Items) und Ejakulation (zwei Items), sowie die Wahrnehmung der vorhandenen Einschränkungen als lebensqualitätsmindernd (drei Items), und die Zufriedenheit mit dem Sexualleben (ein Item) insgesamt. [111] (siehe **Anhang 5**) Bei jeder Frage kann eine maximale Punktzahl von 4 erreicht werden, wobei niedrige Werte niedrige sexuelle Funktion angeben. [112]

Das den Fragebogen beiliegende Anschreiben beinhaltete explizit den Hinweis auf die anonymisierte Auswertung der Angaben.

2.6 Statistik

Die Daten der Patienten wurden mit dem Programm Excel für Mac Version 16.0 in einer Tabelle erfasst. Zur Anonymisierung der Patientennamen wurde die bereits etablierte Pseudonymisierung der Abteilung für endokrinologische Forschung der LMU München genutzt, wobei Buchstaben- und Zahlencodes für den Datenschutz verwendet wurden. Mittels Excel wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen ausgerechnet, die wiederum zur Standardisierung in Form von z-Werten ($= (x - \text{Mittelwert}) / \text{Standardabweichung}$) bei der Auswertung der Fragebögen genutzt wurden.

Das Programm GraphPad Prism Version 7.0 für Microsoft und GraphPad Prism Version 8.4.2 für OS X wurde herangezogen für die Korrelationsanalysen der Hormonwerte und bei der Auswertung der vier Fragebögen. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson wurde zur Korrelationsanalyse herangezogen.

Für einige deskriptive und einfach statistische Analysen nutzten wir das Programm JASP Version 0.9.2.

Zum Vergleich der Mittelwerte der Hormonwerte haben wir t-Tests für verbundene Wertepaare angewandt.

Es wurde definiert, dass p-Werte $< 0,05$ als signifikant gewertet werden.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 48 männliche Patienten mit AGS in die vorliegende Forschungsarbeit eingeschlossen, davon werden 36 Patienten in München und zwölf Patienten in Berlin medizinisch-endokrinologisch betreut. Insgesamt können 25 % (12/48) der einfach virilisierenden Form (SV) zugeordnet werden – in München haben acht von den 36 Patienten (22,2 %) ein AGS der SV-Form und vier von zwölf Patienten (33,3 %) in Berlin. 35 von insgesamt 48, also 72,9 %, haben ein AGS der Salzverlustform (SW). In München sind 27 (75 %) und in Berlin 8 Männer (66,7 %) mit der SW-Form des AGS eingeschlossen worden. In München konnten wir bei 30,6 % (11/36) der Männer TART nachweisen, bei 47,2 % (17/36) keine TART und hatten von 22,2 % (8/36) keine Angaben, während in Berlin 25 % ein TART, 50 % kein TART und 25 % keine Angaben darüber hatte. Insgesamt hatten 29,2 % TART bei Einschluss in die Studie, 47,9 % kein TART und von 22,9 % hatten wir keine genaueren Angaben. Von 87,5 % (42/48) der Patienten konnten die Laborwerte ≥ 10 Jahre zurückverfolgt werden. Der Mittelwert der Häufigkeit der endokrinologischen Laborkontrollen war bei 11,3 Laboruntersuchungen in München und 5,92 Kontrollen in Berlin. 44 Patienten haben fünf oder mehr Untersuchungszeitpunkte aufgewiesen, während bei 8,3 % (4/48) weniger als fünf Werte zur Analyse herangezogen werden konnten. Der Altersmedian der Patienten zum Zeitpunkt der ersten eingeschlossenen Laboruntersuchung war 24,7 Jahre ($n=48$, Q1 - Q3 19,8 - 32,6 Jahre; Min-Max 16 - 49,1 Jahre) und zum Zeitpunkt der letzten eingeschlossenen Laborkontrolle 36,6 Jahre ($n=48$, Q1-Q3 32,4 – 47,6 Jahre; Min-Max 25,7-61,6 Jahre). Damit war der Median der Dauer unserer Betreuung der Patienten in den endokrinologischen Ambulanzen bei 12,4 Jahren ($n=48$, Q1-Q3 10,6-14,1 Jahre; Min-Max 7,4-22,7 Jahre).

An der Untersuchung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Männern mit AGS haben 15 Männer der Münchener Kohorte teilgenommen, von welchen einer aus der Hormonanalyse aufgrund einer Testosteronsubstitutionstherapie ausgeschlossen werden musste und 13 Männer aus Berlin, 12 von ihnen haben gleichzeitig die Kriterien der Hormonanalyse erfüllt.

Die folgende **Tabelle 5** fasst die Patientencharakteristika der Münchener und Berliner Kohorte zusammen.

Pat. Nr	Phänotyp	Genotyp	Alter	letztes Untersuchungsdatum	Alter zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung	Alter zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung	Dauer der Betreuung in Jahren	Anzahl der Laboruntersuchungen
M01	SW	Del/I2G	45	17.01.20	29	45	16,6	14
M02	SV	I2G/I172N	51	06.08.19	32	50	18,0	26
M03	SW	R356W/R356W	39	08.05.18	25	37	12,0	11
M04	SV	UNK	50	21.03.17	29	47	17,9	9
M05	SV	Del/P30L	50	18.02.20	35	50	14,9	12
M06	SW	Del/sc	33	18.02.20	19	33	14,2	15
M07	SW	I2G/I2G	27	04.12.18	16	26	10,2	6
M08	SW	UNK	31	17.01.20	19	31	12,5	7
M09	SW	UNK	49	11.01.19	37	48	11,5	9
M10	SW	conv/conv	34	09.08.19	20	33	13,5	13
M11	SW	conv/conv	31	09.08.19	20	30	10,4	11
M12	SW		43	08.05.14	27	37	10,0	6
M13	SW	Y97X/I2G	36	18.01.19	18	34	16,4	14
M14	SW	Q318X/I2G	34	28.01.14	17	28	11,4	5
M15	SW	Del/I172N	53	19.04.16	39	49	10,6	3
M16	SW	Conv/I172N	55	22.07.19	40	54	13,8	15
M17	SV	Del/I172N	36	22.01.19	21	34	13,2	10
M18	SW	I2G/I2G	29	22.10.19	19	28	9,1	10
M19	SW	Del.CYP21A2/ Punktm.Nukl 656 Intron 2	34	12.08.19	22	33	11,6	12
M20	SW	I2G/I2G	38	03.05.19	23	37	13,4	12
M21	SW	Del/Del	33	26.02.19	19	32	13,6	14
M22	SV	UNK	33	14.01.20	21	32	11,5	12
M23	SW	Del/Del	37	10.09.12	22	29	7,4	14
M24	SW	Conv/Conv	33	13.03.20	19	32	14,0	17
M25	SW	Del/Del	48	23.07.19	34	48	14,0	13
M26	SV	R356W/I172N	52	01.03.07	18	39	21,4	8

M27	SW	Del/Del	46	07.03.19	31	45	13,8	18
M28	kA		65	15.02.17	39	62	22,7	8
M29	SV		46	07.12.06	20	32	12,2	8
M30	SV	I172N/I172N	44	22.11.16	30	40	11,3	7
M31	SW	Homozyg.Punktm.Nukl.656 Intr. 2	44	10.03.20	28	44	16,0	12
M32	SW	I2G/I172N	42	05.05.15	27	37	10,9	9
M33	SV	Del/P30L	41	25.10.19	26	40	14,7	15
M34	SW	UNK	59	02.08.19	38	58	20,8	9
M35	SW	Conv/I2G	35	01.03.19	20	34	14,1	16
M36	SW	Del/Del	49	03.03.20	34	49	14,5	15
M37	SV		58	Ausschluss wg. T- substitution	-	-	-	-
B01	SV	Int2G Ile172Asn	/ 55	17.03.20	42	55	13,1	7
B02	SW	I2G / I172N	36	28.03.19	23	35	12,0	7
B03	SV	I172N /I172N + del	60	17.03.20	47	59	12,9	4
B04	SW	V281L/del + V281L	31	20.12.17	18	28	10,4	4
B05	SW	I2G/I2G	43	15.07.19	32	43	11,1	7
B06	SW	I2G/del	37	05.09.17	25	34	9,8	6
B07	SW	I2G/del	35	09.01.20	23	34	11,5	7
B08	SW	I2G/del	31	20.11.19	20	31	10,4	7
B09	SW	I172/del	60	16.12.19	49	59	10,4	7
B10	SV	I172N/del	59	01.12.17	47	56	9,6	6
B11	SW		28	18.12.17	18	26	7,7	6
B12	SV	I2G/I172N	37	05.11.19	28	36	8,4	3
B13	SW	I172N/I172N	31	Ausschluss wg. zu weniger Werte	-	-	-	-

Tabelle 5: Patientencharakteristika

3.2 Hormonelle Krankheitskontrolle und Hypophysen-Gonaden-Achse

Bei der Betrachtung der HPG-Achsen-Werte der Patienten über den langen Zeitraum unserer Erhebung konnten wir sehen, dass bei 13 Patienten (36,1 %) der Münchener Kohorte ein zu niedriger Serum-Gesamttestosteron-Wert (< 200 ng/dL), als Hinweis auf einen Hypogonadismus, mehr als einmal im Untersuchungszeitraum gemessen wurde. Bei weiteren neun Patienten (25 %) war das gemessene Serum-Gesamt-T zumindest zu

einem Zeitpunkt im Untersuchungszeitraum niedriger als der Normwert. Bei der Berliner Kohorte hingegen war der Serum-Gesamt-T-Wert bei ausschließlich zwei Patienten (2/12 = 16,7 %) zu jeweils einem Zeitpunkt niedriger als der Normbereich.

Einer dieser Patienten (M33) schien mit einem LH-Wert unter 1,0 U/L einen hypogonadotropen Hypogonadismus aufzuweisen. Die restlichen Patienten mit niedrigen Serum-Gesamt-T-Werten waren normogonadotrop. Die Blutwerte aller Patienten für die Gonadotropine waren mehrheitlich im Normbereich. Eine erhöhte FSH-Blutkonzentration wurde zu mehreren Zeitpunkten bei acht (sieben Münchener, ein Berliner) von unseren 48 Probanden gemessen, zu niedrige LH-Werte konnten wir bei 6/36 (16,7 %) Münchener Patienten (M02, M21, M31, M32, M33 und M34) und einem Berliner Patienten mehr als einmal nachweisen. Bei elf unserer Münchener Männer (11/36 = 30,6 %) und drei der Berliner Patienten (25 %) wurden TART sonografisch festgestellt, bei 14/36 Münchener Patienten und 6/12 Berliner Männern wurde sonografisch nachgewiesen, dass keine TART bestehen und bei elf Patienten in München und zwei Berlinern besteht zum jetzigen Zeitpunkt keine Angabe.

Die Mittelwerte des Serum-Gesamt-Ts in unterschiedlichen Altersgruppen - eingeteilt in die Altersklassen 16 – 25 Jahre, 26 – 31 Jahre, 32 – 39 Jahre und 40 – 62 Jahre, stellt die folgende **Tabelle 6** zusammen. Dafür ordneten wir die Hormonwerte der Patienten nach dem Alter, in dem sie sich befanden als die Blutuntersuchung durchgeführt wurde.

Testosteron				
Alter	Mittelwert in ng/dL	Standard -abweichung in ng/dL	Anzahl der Messwerte	prozentualer Anteil an hypogonaden Werten
16 – 25 Jahre	400,94	153,60	107	9/107 = 8,4 %
26 – 31 Jahre	324,95	162,70	125	29/125 = 23,2 %
32 – 39 Jahre	370,93	173,71	115	10/115 = 8,7 %
40 – 62 Jahre	328,09	168,39	117	27/117 = 23,1 %

Tabelle 6: Testosteron-Mittelwerte in den einzelnen Altersklassen

Als Hinweis auf eine unzureichende therapeutische Einstellungsgüte wurde eine erhöhte Serumkonzentration des Androstendions (>3,5 ng/mL) bei 17 Patienten (47,2 %) aus München und bei sechs Patienten (50 %) in Berlin gemessen. Bei 13 Münchener Patienten konnte dies öfter als nur bei einer Messung nachgewiesen werden und bei vier Berliner Patienten war der Androstendion-Wert mehr als einmal höher als 3,5 ng/mL.

Der Androstendion zu Testosteron-Quotient war bei 17 von 36 Patienten in München (47,2 %) und bei 4 von 12 Berliner Patienten zu mehr als einem Zeitpunkt im Untersuchungszeitraum im Normbereich ($< 0,2$). Dies kann als Indikator einer vorwiegend testikulären Testosteron-Produktion gewertet werden. Insgesamt haben 28 Patienten mindestens einmal einen AD/T-Quotienten-Wert unter 0,2 im Laufe ihrer Untersuchungsdauer aufgewiesen.

Ein Hinweis auf zu hohe adrenale Testosteronproduktion ist dagegen ein AD/T-Quotient über 1. Dies konnten wir bei 23/36 (63,9 %) Patienten in München und bei acht Patienten der Berliner Kohorte zu mindestens einem Zeitpunkt beobachten. Vier Münchener und ein Berliner Patient hatten gleichzeitig einen zu niedrigen LH-Wert.

Wir betrachteten die Androstendion-, 17-OHP-, Testosteron-, LH-/FSH-Werte und das Alter der Patienten, die einen AD/T-Quotienten-Wert unter 0,2, über 0,2 und über 1 hatten genauer.

Dies wird in der **Tabelle 7 a)** beschrieben.

Mithilfe des Shapiro – Wilk Test konnten wir herausfinden, dass ausschließlich die LH-Werte der Patienten mit AD/T-Quotienten-Werten unter 0,2 normalverteilt sind. Eine Varianzhomogenität konnten nur die LH- und 17-OHP-Werte der Patienten mit AD/T-Q über 0,2 vorweisen, sodass wir für diese zwei Parameter den Mann-Whitney-U-Test anwenden konnten. Dieser ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den 17-OHP- und LH-Werten der Männer-Gruppe mit AD/T-Q über 0,2 und unter 0,2.

Der Vergleich zwischen den Hormonwerten der Gruppe mit AD/T-Q unter 0,2 und einem über 1,0, begegnete uns dasselbe Problem. Die Werte waren zum größten Teil nicht varianzhomogen verteilt, sodass der Mann-Whitney-U-Test ausschließlich zu den Hormonwerten vom LH-Wert ausgeführt werden konnte. Dieser jedoch ergab ein signifikantes Ergebnis: LH-Werte von beiden Gruppen unterschieden sich signifikant mit einem p-Wert $< 0,001$.

Bezüglich der Medikation dieser drei Gruppen erstellten wir eine weitere Tabelle, die zusammenfassen soll, welche Anteile der Patienten unter welcher Therapie eingestellt waren zum Zeitpunkt der AD/T Q-Messung.

In **Tabelle 7 b)** ist der prozentuale Anteil der Patienten mit AGS mit TART-Nachweis und AGS mit Salzverlust bei den unterschiedlichen AD/T-Q zu sehen. Bezüglich der TART in den drei Kategorien war kein großer Unterschied festzustellen. Der höchste Anteil an AGS mit Salzverlust (mit 78,6 %) war in der Gruppe mit AD/T-Quotient unter 0,2 zu sehen.

a)

	AD/T-Quotient < 0,2	AD/T-Quotient > 0,2	AD/T-Quotient > 1,0
Androstendion in ng/dL			
<i>Mittelwerte</i>	0,68	5,77	6,78
<i>Standardabweichung</i>	1,25	13,81	6,52
<i>Max - Min</i>	12,4 - 0,10	122,00 - 0,33	43,3 – 0,7
17-OHP in ng/mL			
<i>Mittelwerte</i>	6,26	46,69	72,83
<i>Standardabweichung</i>	33,97	66,93	82,76
<i>Max - Min</i>	351,6 - 0,2	445,0 – 0,1	445 – 0,5
Testosteron in ng/dL			
<i>Mittelwerte</i>	421,94	325,35	306,80
<i>Standardabweichung</i>	177,49	153,48	142,30
<i>Max - Min</i>	1106,0 - 117,6	1020,0 - 51,4	950 - 51,4
LH in U/L			
<i>Mittelwerte</i>	4,69	3,45	2,73
<i>Standardabweichung</i>	2,44	2,44	1,82
<i>Max - Min</i>	20,9 - 1,2	20,1 - 0,1	6,8 - 0,1
FSH in U/L			
<i>Mittelwerte</i>	8,19	5,44	4,36
<i>Standardabweichung</i>	4,76	3,94	3,11
<i>Max - Min</i>	19,8 - 1,5	17,0 - 0,4	16,2 - 0,4
Alter in Jahren			
<i>Mittelwerte</i>	32,67	34,27	34,13
<i>Standardabweichung</i>	9,52	9,67	9,75
<i>Max -Min</i>	56,4 - 17,5	59,5 - 16,8	59,5 -16,8

b)

	AD/T- Quotient < 0,2	AD/T- Quotient > 0,2	AD/T- Quotient > 1,0
<i>Hydrokortison</i>	6/28: 21,4 %	18/45: 40 %	15/31: 48,4 %
<i>Dexamethason</i>	2/28: 7 %	2/45: 4,4 %	2/31: 6,6 %
<i>Prednisolon</i>	7/28: 25 %	8/45: 17,8 %	4/31: 12,9 %
<i>Prednison</i>	4/28: 14,3 %	6/45: 13,3 %	7/31: 22,6 %
<i>Chronocort</i>	0 %	3/45: 6,7 %	1/31: 3,2 %
<i>Zweifachtherapie</i>	9/28: 32,1 %	3/45: 6,7 %	5/31: 16,1 %
TART nachgewiesen	28,6 %	13/45: 28,9 %	7/31: 22,6 %
AGS mit Salzverlust	22/28: 78,6 %	31/45: 68,9 %	21/31: 67,7 %

Tabelle 7:a) Mittelwert, Standardabweichung, Maximum bis Minimum der Hormonwerte/des Alters der Patienten mit unterschiedlichen AD/T-Quotienten-Werten

b) Prozentueller Anteil der Einnahme von verschiedenen Medikamenten bei unterschiedlichen AD/T-Q; Anteil des Nachweises eines TART und der Patienten mit AGS mit SW bei diesen drei Gruppierungen

3.3 Longitudinale Analyse der Hormone der HPG-Achse im zeitlichen Verlauf

3.3.1 Serum-Gesamttestosteron

Die laborchemischen Parameter, die wir für die nähere Betrachtung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse wählten, wurden im Rahmen von Regressionsanalysen zunächst in ihrem zeitlichen Verlauf dargestellt. Von besonderem Interesse war hierbei der Verlauf der Serumkonzentration des **Gesamttestosterons**, wobei die Hypothese bestand, dass dieses durch die kontinuierlich erhöhte Testosteronausschüttung aus der NNR bei ungenügender Einstellung der Patienten mit AGS oder bei zu hoch dosierter Substitutionstherapie zu einer Suppression der Testosteronbildung in den Leydig-Zellen des Hodengewebes führt. Es wurde eine lineare Regressionsanalyse der Serum-Gesamttestosteronwerte der 36 Münchener Patienten im Sinne einer Querschnittsuntersuchung gegen das steigende Alter der Patienten angefertigt. Es wurden ausschließlich Laborparameter bis zum Jahr 2016 eingeschlossen, da bis dahin mit einem einheitlichen ELISA gemessen wurde und die Serum-Gesamttestosteronwerte somit vergleichbar sind, siehe auch Kapitel 2.4 Labordiagnostik.

Insgesamt wurden 318 Gesamt-Serumtestosteronwerte der 36 Münchner Patienten eingeschlossen. Hierbei ergab sich ein Trend zu einer negativen Korrelation bzw. lineare negative Regression mit einem Korrelationskoeffizienten r von $-0,088$, einem Bestimmtheitsgrad R^2 von $0,008$ und einem p -Wert unter $0,11$, insgesamt zeigten sich die Werte damit stabil. Siehe **Abbildung 5**.

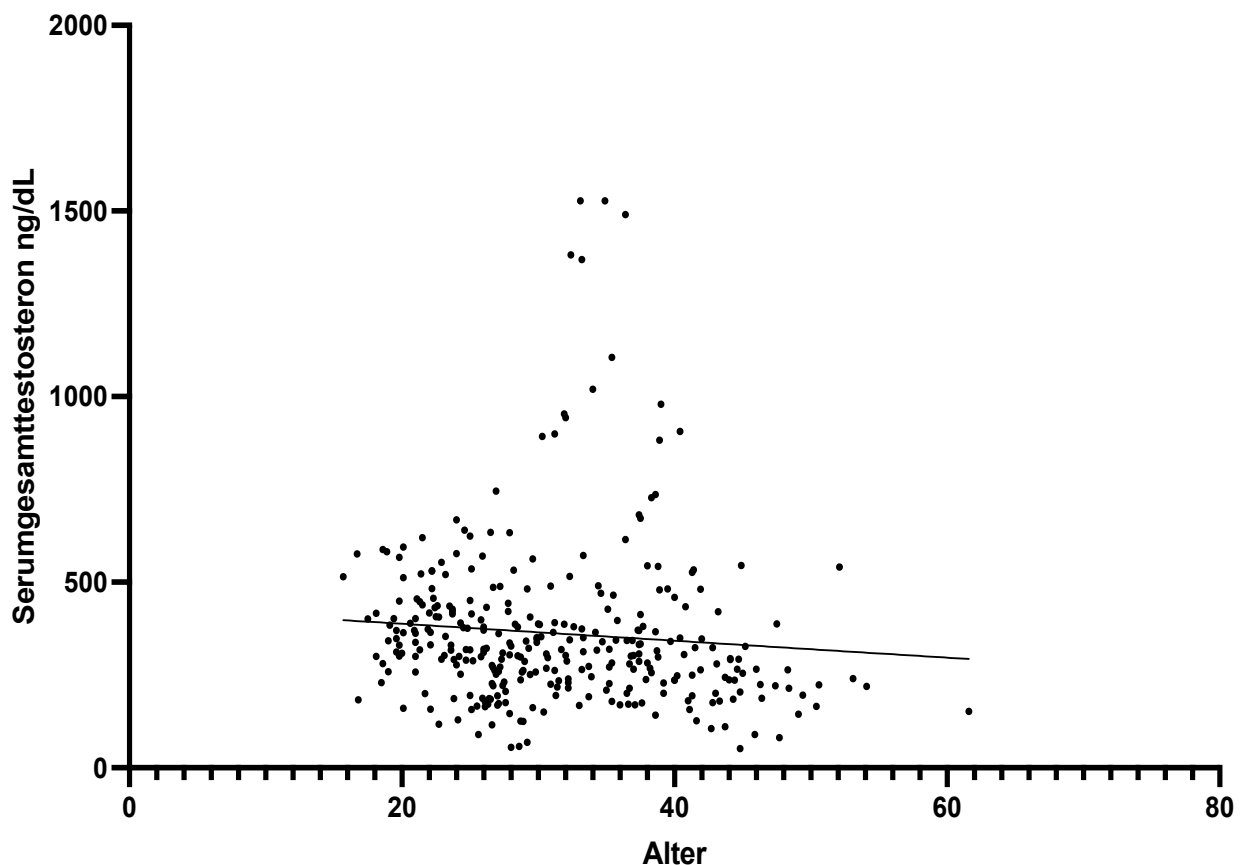


Abbildung 5: Lineare Regressionsanalyse der Serum-Gesamttestosteronkonzentration; gemessen mittels ELISA in ng/dL der Münchener Patientengruppe;
 $r = -0,088$, $p\text{-Wert} = 0,11$

Wir konzentrierten uns bei den folgenden Analysen zuerst auf die Hormonwerte der Patienten aus der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik der LMU München, da wir aufgrund der längeren Dauer der Patientenbetreuung an der Medizinischen Klinik IV auf eine höhere Anzahl an Blutuntersuchungen, welche über einen längeren Zeitraum mit einheitlichen Assays gemessen wurden, zurückgreifen konnten.

Bei der Regression-/Korrelationsanalyse wurde ein Korrelationskoeffizient r zwischen $-/+0,4$ bis $-/+0,6$ als wahrscheinlicher Zusammenhang und ein r zwischen $-/+0,7$ und $-/+1$ als ein sicherer Zusammenhang gedeutet.

Die hier eingeschlossenen Patienten, die in der Endokrinologischen Ambulanz der LMU München betreut werden, haben einen Altersmedian von 31,1 Jahren (minimales Alter: 16 Jahre; maximales Alter: 61,6 Jahre; 1.Quartil: 25,1 Jahre; 3. Quartil: 38,3 Jahre). Bei 38,9 % der Patienten, das entspricht 14 von 36 Männern, konnte kein linearer Zusammenhang zwischen Serum-Gesamttestosteronwerten und der Zeit, die zwischen der ersten und letzten laborparametrischen Untersuchung verging, beobachtet werden. In anderen Worten bedeutet dies, dass das Gesamttestosteron im Serum keine Tendenz der Ab- oder Zunahme innerhalb von dem Median der Betreuungsdauer von 10,7 Jahren zeigte. Bei einzelnen Patienten zeigte sich dennoch eine Abnahme der T-Konzentration über die Zeit. In **Tabelle 8** sind die Korrelationskoeffizienten r dieser Patienten zusammengefasst und die **Abbildung 6** soll diesen Zusammenhang mittels einer linearen Regressionsanalyse der negativ korrelierenden Patientendaten grafisch verdeutlichen.

Eine signifikante negative Korrelation zwischen der Zeit und gemessener Gesamt-Testosteronkonzentrationen im Serum, war bei fünf Münchener Patienten zu sehen: M11 (r : -0,85, p -Wert: 0,007), M17 (r : -0,75, p -Wert: 0,03), M27 (r : -0,63, p -Wert: 0,01), M35 (r : -0,86, p -Wert: <0,001) und M36 (r : -0,81, p -Wert: 0,003). Außerdem ergab sich eine nahezu signifikante Veränderung bei den Patienten M20, M21 und M22.

In **Tabelle 9** sind die wichtigsten Ergebnisse der Regressionsanalyse zusammengefasst dargestellt.

Patienten Nr.	Korrelations- koeffizient r
M01	-0,428
M04	-0,598
M05	-0,422
M08	-0,718
M11	-0,852
M12	-0,575
M16	-0,408
M17	-0,746
M18	-0,700
M19	-0,604
M20	-0,658
M21	-0,548
M22	-0,806
M27	-0,630
M29	-0,454
M32	-0,526
M33	-0,418
M35	-0,863
M36	-0,809

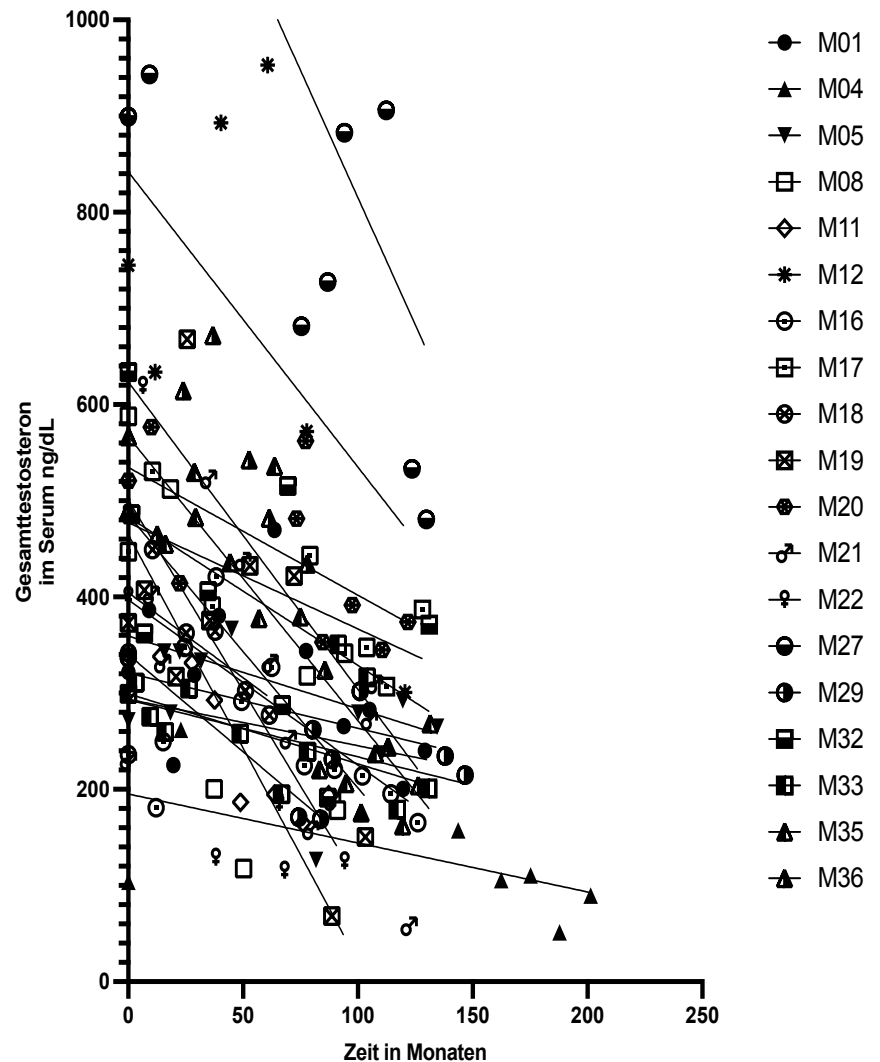


Tabelle 8: Korrelationskoeffizienten der Patienten mit negativem r unter $- 0,4$ bei der Gegenüberstellung ihrer Testosteronwerte gegen die vergangene Zeit ($n= 19$)

Abbildung 6: Grafik der linearen Regressionsanalyse der Patienten mit negativem Trend und signifikanter Abnahme zwischen Betreuungsdauer und Serum-Gesamttestosteronwerten, ab einem $r \leq - 0,4$

Patienten- Nr.	Korrelations- koeffizient r	p-Wert	Anzahl der Blutproben	Alter im Untersuchungszeitraum
M11	-0,85	0,007	8	20-27 Jahre
M17	-0,75	0,030	8	21-32 Jahre
M27	-0,63	0,010	15	31-42 Jahre
M35	-0,86	<0,001	13	20-31 Jahre
M36	-0,81	0,003	11	34-45 Jahre

Tabelle 9: Resultate der Regressionsanalyse zwischen Serum-Gesamttestosteron und vergangener Zeit bei den Patienten M11, M17, M27, M35 und M36

Die Testosteronveränderungen der einzelnen Patienten im zeitlichen Verlauf werden die folgenden fünf Grafiken verbildlicht.

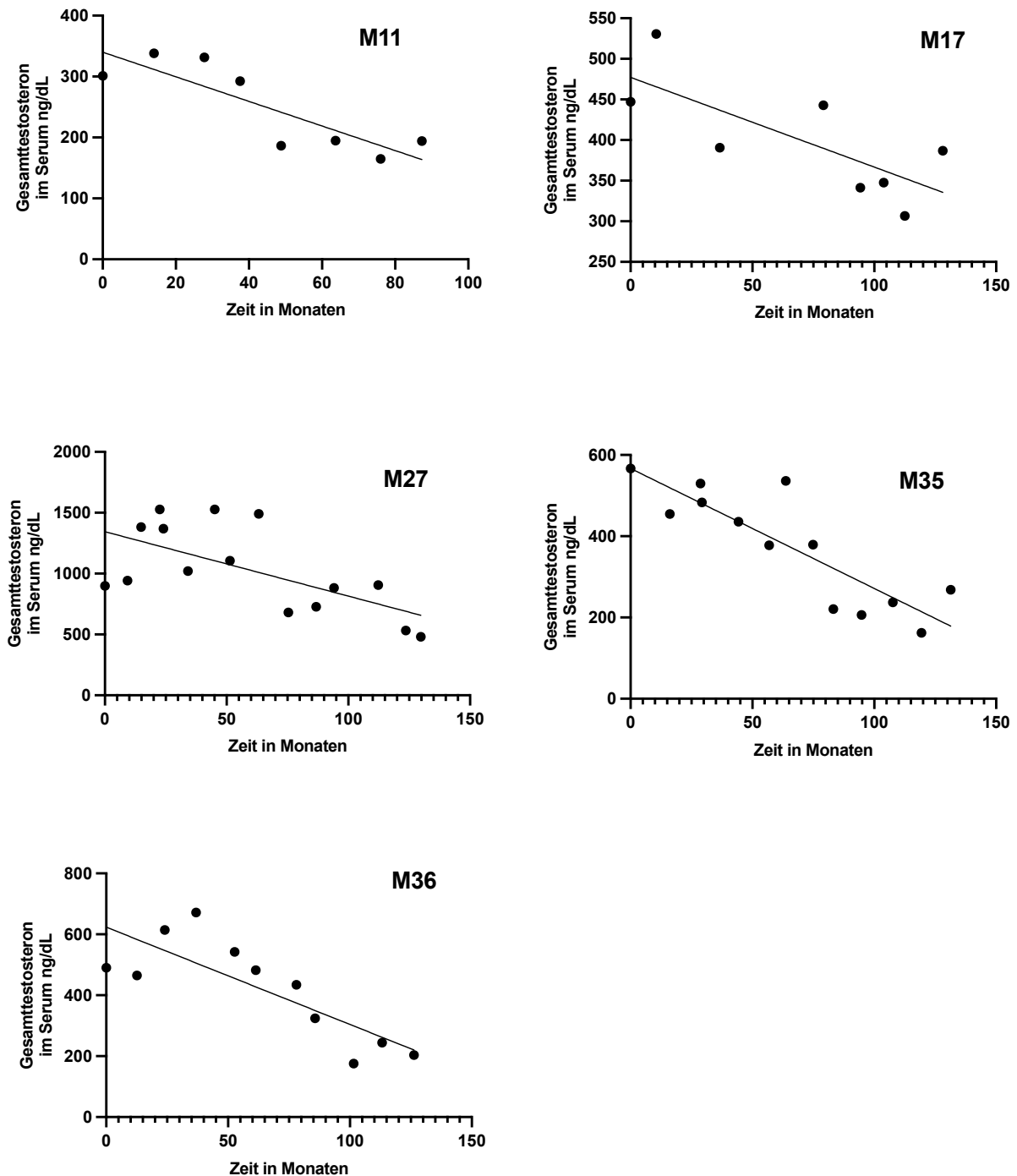


Abbildung 7: Grafik der linearen Regressionsanalysen der Patienten mit **signifikant** negativer Korrelation zwischen Betreuungsdauer und Serum-Gesamttestosteronwerten

Der Altersmedian zum Zeitpunkt des Einschlusses der fünf Männer mit signifikanter Veränderung des Serum-Gesamttestosterons im Untersuchungszeitraum beträgt 20,4 Jahre (M11: 19,8 Jahre; M17: 21,3 Jahre; M27: 31,2 Jahre; M35: 19,8 Jahre; M36: 34,4 Jahre) und sie wurden im Durchschnitt 10,7 Jahre (M11: 7,3 Jahre; M17: 10,7 Jahre; M27: 10,8 Jahre; M35: 11 Jahre; M36: 10,5 Jahre) lang beobachtet. Vier Patienten (M11, M27, M35 und M36) haben die Diagnose eines AGS mit Salzverlust. Die folgende **Tabelle 10** veranschaulicht die ausgewerteten Laborparameter der Patienten.

Patinten Nr	Unter- suchungs- datum	Zeit zw. Unter- suchungen <i>in Monaten</i>	Alter bei Untersuch- ung	Testosteron (ng/dl) INN ELISA <i>(Norm: 200- 690 ng/dl)</i>	Androsten- dion (ng/ml) GH <i>(Norm: 0,4-3,5 ng/ml)</i>	A/T- Ratio	SHBG (nmol/L) <i>(Norm: 13-64 nmol/L)</i>	DHEAS (µg/mL) <i>(Norm: 1-3,9 µg/mL)</i>	Östradiol (pg/mL) <i>(Norm: <=40 pg/mL)</i>	LH (U/L) <i>(Norm : 1-10 U/L)</i>	FSH (U/L) <i>(Norm : 1-10 U/L)</i>	GC- Präparat	TART <i>ja/nein</i>
M11	12.07.16	87,3	27,0	194,1	0,8	0,412	45,3		<5.0	1,8	3,8		NEIN
	07.08.15	76,0	26,1	164,7	0,3	0,182	18,2			4,4	4,9		
	05.08.14	63,7	25,0	194,7	0,4	0,205	20,60	0,28	35,70	1,4	4,50		
	14.05.13	48,8	23,8	186,6	4,7	2,519	16,20	0,57		1,2	2,70	Prednison	
	12.06.12	37,6	22,9	292,6	3,5	1,196	18,90	0,39	30,80	1,1	3,70	Prednison	
	23.08.11	27,8	22,1	331,4	0,9	0,272	22,80	0,21		3	4,20		
	05.07.10	14,0	21,0	338		0,172		0,29					
	11.05.09	0,0	19,8	301		0,196		0,42					
M17	02.08.16	128,1	31,9	386,9	0,6	0,155	72,30		22,40	7,2	11,10	Prednison	
	21.04.15	112,5	30,6	306,7	0,4	0,130	37,50		31,20	7,1	13,30		
	05.08.14	103,9	29,9	347,6	0,4	0,115	26,30	0,41	44,90	5,8	11,30	Prednison	
	22.10.13	94,3	29,1	341,4	0,5	0,146	19,90	0,33	31,30	8	12,90		
	24.07.12	79,1	27,8	442,9	0,3	0,068	27,60	0,4		7,1	10,30		
	26.01.09	36,6	24,3	390,5			24,40	0,575	<10	7,5	10,20		
	04.12.06	10,5	22,2	530,7	1	0,188	20,20	0,98	22,90	5,8	7,70		
	23.01.06	0,0	21,3	447,1			31,70	0,7	33,10	8,1	12,10		
M27	29.03.16	6,2	41,9	480,7	2,1	0,437	45,40		25,50	5,2	7,40	Hydrokortison	JA
	25.09.15	11,3	41,4	533,3	5,7	1,069	40,70	0,54		6,5	6,10	Hydrokortison	
	21.10.14	18,2	40,4	905,9	4,6	0,508	32,50	0,28	24,20	6,3	6,80	Hydrokortison	
	23.04.13	7,3	38,9	882,7	0,8	0,091	22,70		35,00	4	9,60	Hydrokortison	
	17.09.12	11,4	38,3	727,5	0	0,000	27,90	0,16	31,50	4,7	7,20		

	10.10.11	12,1	37,4	681,5	0,4	0,059	27,00	0,1		5,5	7,70	Hydrokortison	
	11.10.10	11,8	36,4	1490	0,6	0,040	19,70	0,3	22,40	3,4	8,00		
	21.10.09	6,3	35,4	1106	0,8	0,072	24,30	0,4	30,30	4,7	7,10		
	15.04.09	11,0	34,9	1527	1,9	0,124	23,70	0,3		4,5	7,00	Hydrokortison	
	19.05.08	10,0	34,0	1020	2,3	0,225	23,90	0,4		4,3	4,40	Hydrokortison	
	23.07.07	1,6	33,2	1368,7			20,00	0,398	10,90	5	6,20		
	06.06.07	7,5	33,1	1527,2	2,2	0,144	21,10	0,3	35,00	4,9	5,80		
	23.10.06	5,6	32,4	1381,7			22,80	0,4	0,00	6,6	5,40		
	08.05.06	9,3	32,0	943,2			23,00			6	6,60		
	01.08.05		31,2	899,3			21,10	0,3	22,40	4,9	7,40		
M35	26.01.16	12,0	30,6	268,2	3,2	1,193	78,10			2,7	3,40		NEIN
	30.01.15	11,8	29,6	162,2	1,9	1,171	46,60	0,24	31,60	0,9	2,00	Dexamethason	
	11.02.14	12,8	28,7	237,1	2,2	0,928	53,00	0,24		1,8	2,70	Dexamethason	
	22.01.13	11,6	27,6	206,1	1	0,485	44,20	0,2		1,7	4,70	Dexamethason	
	10.02.12	8,3	26,7	220,6	2,3	1,043	60,10	0,3		1,1	5,30	Dexamethason	
	06.06.11	11,2	26,0	379,4	2,3	0,606	32,70	0,2	18,50	1,5	3,10	Dexamethason	
	05.07.10	6,8	25,1	536	2,3	0,429	38,60	0,4	22,40	1,2	2,40	Dexamethason	
	14.12.09	12,6	24,5	377,6	0,4	0,106	36,70	0,3	10,60	1,2	1,80		
	01.12.08	15,1	23,5	435,8	0	0,000	22,30	0,2		2,4	3,50		
	06.09.07	0,6	22,2	483	0,6	0,124	43,10	0,4	0,00	1,9	3,90		
	20.08.07	12,6	22,2	529,8			21,40	0,528	0,00	2	3,60		
	07.08.06	16,1	21,1	454,9			47,50	0,5	0,00	1,9	3,90		
	11.04.05		19,8	566,9			35,80	0,5					
M36	22.03.16	126,3	44,8	203,8	0,2	0,098	68,00			20,9	16,50	Prednisolon	JA
	24.02.15	113,2	43,7	244	0,2	0,082	43,50	0	25,90	5,2	15,20	Prednisolon	

	11.03.14	101,5	42,8	175,7	0,1	0,057		0,11	28,70	3	12,80	Prednisolon	
	20.11.12	85,7	41,5	324	0,6	0,185	55,30	0,13	36,10	3,8	13,30		
	03.04.12	78,0	40,8	434,2	0	0,000	39,80	0,12	18,40	3,8	14,10		
	23.11.10	61,4	39,5	482,1	0,6	0,124	36,30	0,259		3,8	10,80	Prednisolon	
	08.03.10	52,7	38,8	542,6	0,8	0,147	15,00	0	37,50	4	12,40		
	17.11.08	36,9	37,5	671,9	1	0,149	54,40	0,2	0,00	7,5	17,30		
	29.10.07	24,0	36,4	614,6			28,00	0,247	0,00	4,1	13,00		
	20.11.06	12,6	35,5	464,9	0,6	0,129	45,20	1,7	13,00	4,2	13,30		
	07.11.05	0,0	34,4	490,5			36,20	0,2	0,00	5,1	13,80		

Tabelle 10: Überblick über die ausgewerteten Laborwerte der Patienten M11, M17, M27, M35 und M3

3.3.2 Androstendion

Der zeitliche Verlauf des Androstendions zur Betrachtung der Androgenproduktion in der NNR, ergab, dass bei zwölf Patienten (33,3 %) kein Zusammenhang zwischen der Zeit im Verlauf und den Androstendion-Konzentrationen zu sein schien; das r befand sich zwischen - 0,4 und 0,4. Es konnte nur *eine signifikante* Abnahme im Verlauf festgestellt werden. Bei weiteren elf von 36 Patienten (30,6 %) war wiederum eine positive Tendenz zwischen dem gemessenen Androstendion im Labor und der Zeit zu sehen. Unter diesen Patienten waren zwei der Verläufe (M02, M35) als signifikant positiv korrelierend zu werten mit p-Werten < 0,05 und zwei weitere ergaben ein fast signifikantes Ergebnis. Neun von elf Patienten mit einem positiven Korrelationskoeffizienten haben ein AGS mit Salzverlust, dies entspricht 82%. 45,5 % haben TART, 45,5 % haben keine. **Tabelle 11** und **Abbildung 8 a)** veranschaulichen die Ergebnisse.

Die vier Patienten mit signifikanter bzw. nahezu signifikanter positiver Korrelation des Androstendion im zeitlichen Verlauf sollen in **Abbildung 8 b)** veranschaulicht werden.

Patienten- Nr.	Korrelations- koeffizient r	p-Wert
M02	0,721	0,044
M35	0,825	<0,001
M24	0,442	0,086
M25	0,569	0,067
M03	0,42	
M08	0,61	
M19	0,47	
M23	0,40	
M27	0,49	
M30	0,43	
M31	0,57	

Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten und p-Werte der Patienten mit positiven r über und gleich 0,4 bei der Betrachtung ihrer Androstendionwerte im Verlauf der Zeit

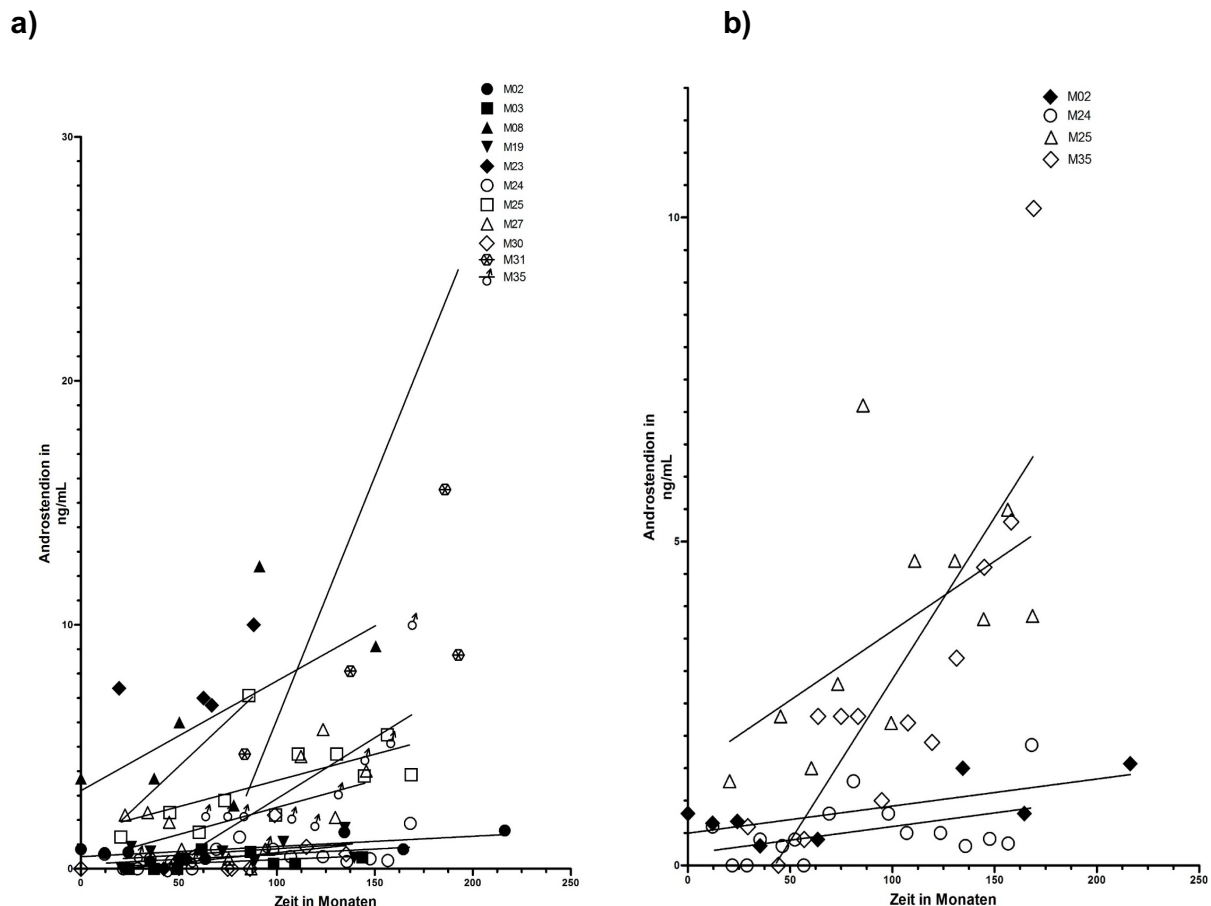


Abbildung 8: a) Grafik der linearen Regressionsanalyse mit positiver Tendenz der Androstendion-Verläufe im zeitlichen Verlauf; b) Grafik der linearen Regressionsanalyse der signifikanten und nahezu signifikant korrelierenden Androstendion-Verläufe der vier Patienten

3.3.3 Androstendion/Testosteron-Quotient

Die Analyse des Androstendion/Testosteron-Quotienten (AD/T-Quotient) zeigte auf, dass man bei der Gesamtkohorte keine Veränderung beobachten kann. Die Regressionsanalyse des AD/T-Quotienten war bei einem Drittel der Patienten in München (12 von 36) über den Betreuungszeitraum stabil. Bei vier unserer Münchener Patienten konnte keine Analyse aufgrund von zu geringer Datenlänge generiert werden.

3.3.4 Gonadotropine LH und FSH

Der Verlauf der Gonadotropine zeigte dagegen eine deutlichere Tendenz. Das *Luteinisierende Hormon (LH)* blieb bei 47,2 % der Patient (17 von 36) über die untersuchten Jahre nahezu stabil. Bei drei der Patienten (M03, M31, M32) ergab sich ein negativer Korrelationskoeffizient, dieser Verlauf war bei einem Patienten (M32) mit

r: - 0,823 und einem p-Wert von 0,01 als signifikant zu werten. Vier der Patienten hatten zu wenige Laborwerte für eine adäquate Analyse. Zwölf der 36 Männer mit AGS zeigten in der laborchemischen Untersuchung die Tendenz mit den LH-Werten linear zu steigen, wovon sieben Patienten eine signifikant positive Korrelationsanalyse aufwiesen. Bei diesen sieben Patienten (19,4 %) scheint das LH im zeitlichen Verlauf signifikant zu steigen. Die Betreuungsdauer dieser Patienten an der Medizinischen Klinik IV beträgt im Mittel 13,6 Jahre (+/- 2,0 Jahre).

Die lineare Regressionsanalyse des Follikel-stimulierenden-Hormons (FSH) im Laufe der Zeit zeigte, dass 18 der 36 Patienten, also 50 % der Männer mit AGS, keine linear darstellbare Veränderung in ihrem Verlauf hatten, während 15 Patienten einen FSH-Anstieg zeigten. Auch hier war dieser Anstieg bei sieben Patienten, das bedeutet 19,4 % aller eingeschlossener Münchener Probanden, signifikant mit einem p-Wert unter 0,05. Bei drei unserer Patienten wurden zu wenige Daten für eine aussagekräftige Auswertung erhoben. Eine gleichzeitige LH wie FSH – Zunahme war bei den Patienten M06, M25 und M27 zu beobachten.

Die **Tabelle 12** soll die wichtigsten Daten der zwei linearen Regressionsanalysen des LH und des FSH im zeitlichen Verlauf zusammenfassen und die **Abbildung 9** soll das Ergebnis visualisieren.

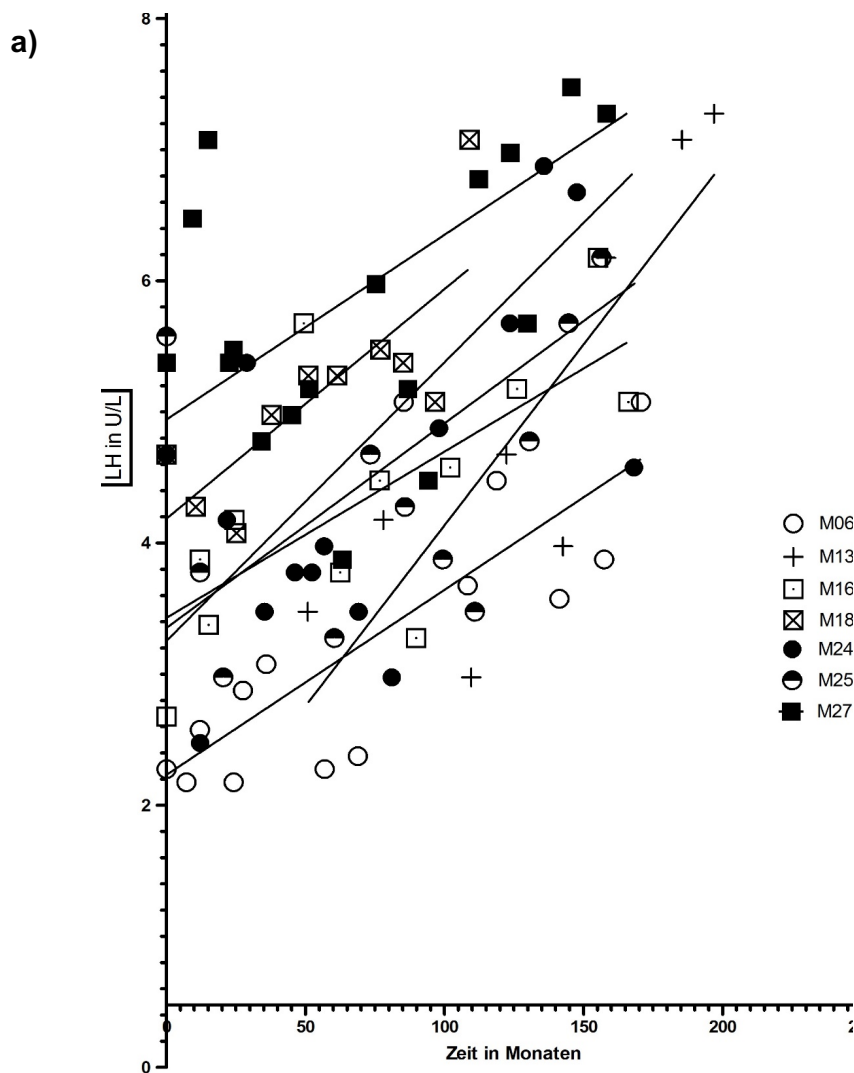
a)

Patienten-Nr.	Korrelationskoeffizient r	p-Wert	Dauer der Betreuung in Jahren	Alter im Untersuchungszeitraum	TART	Medikation	AGS Form
M06	0,78	0,001	14,2	19 – 33	-	Prednisolon	SW
M13	0,84	0,008	16,4	18 – 34	-	Hydrokortison	SW
M16	0,69	0,014	13,8	40 – 54	k.A.	Dexamethason, Prednison	SW
M18	0,79	0,007	9,1	19 – 28	k.A.	Prednisolon	SW
M24	0,64	0,006	14,0	19 – 32	nein	Prednison	SW
M25	0,59	0,042	14,0	34 – 48	ja	Dexamethason	SW
M27	0,55	0,017	13,8	31 – 45	ja	Hydrokortison	SW

b)

Patienten- Nr.	Korrelations- koeffizient r	p-Wert	Dauer der Betreuung <i>in Jahren</i>	Alter im Untersuch- ungs- zeitraum	TART	Medikation	AGS Form
M02	0,65	0,002	18,0	32 – 50	ja	Hydrokortison	SV
M06	0,62	0,017	14,2	19 – 33	nein	Prednisolon	SW
M20	0,74	0,006	13,4	23 – 37	nein	Prednisolon	SW
M21	0,71	0,005	13,6	19 – 32	ja	Hydrokortison, Prednisolon	SW
M25	0,78	0,003	14,0	34 – 48	ja	Dexamethason	SW
M27	0,52	0,028	13,8	31 – 45	ja	Hydrokortison	SW
M30	0,79	0,036	11,8	30 – 40	nein	Dexamethason	SV

Tabelle 12: a) Patienten mit signifikantem LH-Anstieg innerhalb des Betreuungszeitraums; k.A.= keine Angabe; b) Patienten mit signifikantem FSH-Anstieg innerhalb des Betreuungszeitraums



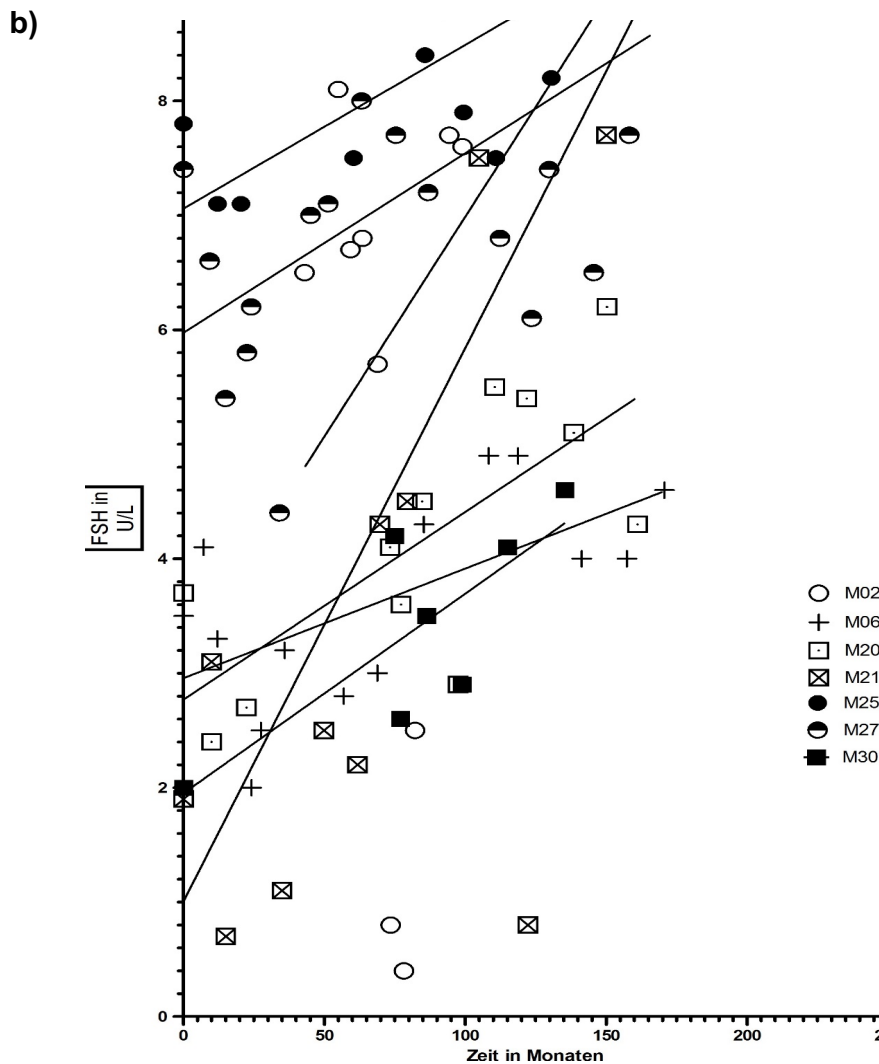


Abbildung 9: a) Grafik linearer Regressionsanalyse der Patienten mit signifikantem LH-Anstieg;
b) Grafik linearer Regressionsanalyse der Patienten mit signifikantem FSH-Anstieg

3.4 Gegenüberstellung Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

3.4.1 Androstendion/Testosteron-Quotient und Testosteron

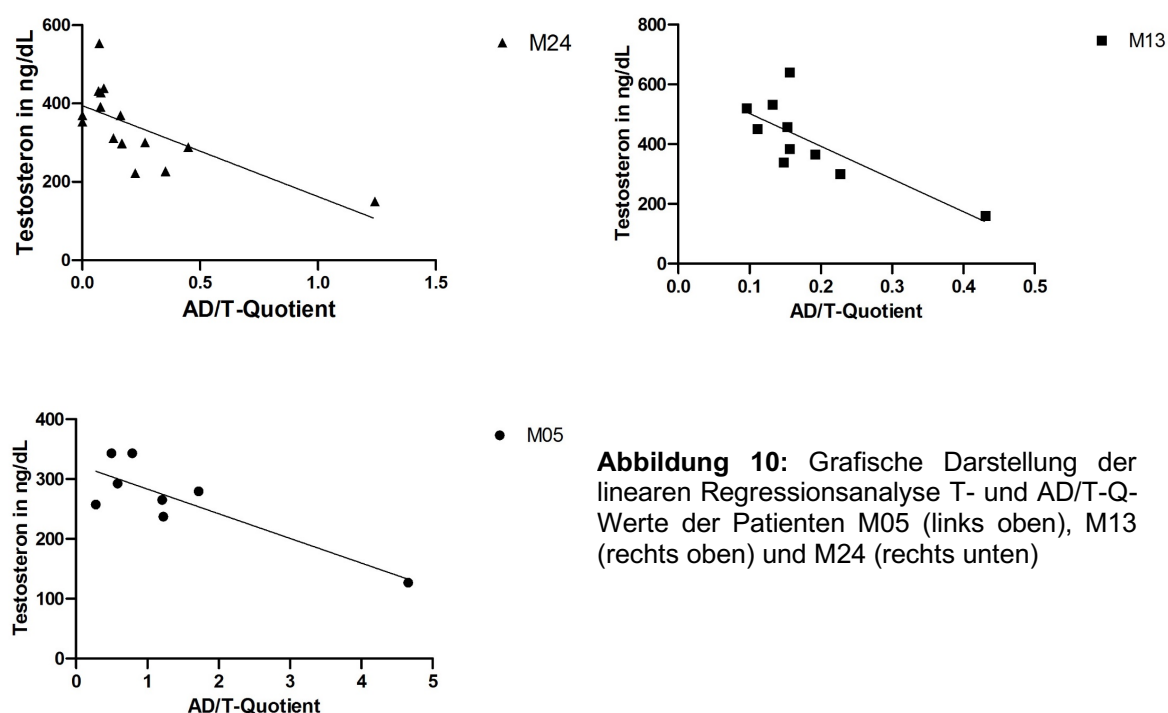
Bei der Auswertung der Daten unserer Münchener Patienten interessierte uns auch das Verhältnis zwischen den Veränderungen der verschiedenen Hormonwerte.

Ganz besonders das Verhältnis des Serum-Gesamttestosteronverlaufs gegenüber der Androstendion/Testosteron-Quotienten (AD/T-Quotient) – Veränderung im beobachteten Zeitraum war für uns bei der Untersuchung unserer Hypothese von großer Bedeutung. Die Betrachtung dieses möglichen Zusammenhangs erwies, dass bei 15 von 36 Patienten

(41,6 %) ein Trend zur negativen Korrelation der zwei Parameter im zeitlichen Verlauf mit einem Pearson's Koeffizienten $r < -0,4$ besteht.

Die **Tabelle 13** fasst die statistisch relevanten Auswertungen von sieben Patienten mit signifikanten oder fast signifikanten Ergebnissen zusammen, während die signifikanten Ergebnisse zusätzlich in **Abbildung 10** grafisch dargestellt werden sollen.

38,9 % der Patienten zeigten keine Korrelation, drei Patienten konnten nicht ausgewertet werden und vier der Münchener Männer mit AGS (M07, M30, M31 und M34) hatten eine positive Korrelation.



Patienten-Nr.	Korrelationskoeffizient r	p-Wert	TART	Medikation	AGS-Form
M05	-0,845	0,008	-	Hydrokortison	SV
M13	-0,772	0,009	-	Hydrokortison	SW
M24	-0,704	0,004	-	Prednison	SW
M04	-0,844	0,072	-	Hydrokortison	SV
M19	-0,601	0,087	Ja	Hydrokortison, Dexamethason	SW
M22	-0,607	0,082	-	Hydrokortison	SV
M27	-0,553	0,069	Ja	Hydrokortison	SW

Tabelle 13: statistische Auswertung signifikant, bzw. fast signifikant korrelierender T mit AD/T-Q Werte

3.4.2 Androstendion und Testosteron

Bei der Gegenüberstellung der Androstendion- und Serum-Gesamttestosteronwerte durch eine lineare Regressionsanalyse, stellten wir fest, in der Gesamtkohorte keine Korrelation von Androstendion und dem Serum-Gesamt-T besteht.

Bei drei Patienten konnte keine Analyse aufgrund der niedrigen Datenlage generiert werden, bei fünf war lediglich ein Trend zu einer negativen Korrelation erkennbar - davon waren jedoch vier Patienten nicht signifikant (M04 mit $r: -0,654$, M05 mit $r: -0,626$, M08 mit $r: -0,434$, M09 mit $r: -0,5304$) und der Patient M24 mit einem $r: -0,636$ und einem p-Wert von 0,011 signifikant korrelierend. Weitere 27,8 % der Münchener Kohorte zeigten hingegen eine Tendenz zur positiven Korrelation zwischen den Androstendion- und Testosteronwerten im Verlauf. Allerdings waren auch hierbei lediglich zwei Verläufe signifikant mit einem p-Wert $< 0,05$ (M30 und M36), und weitere zwei nahezu signifikant (M16 mit p-Wert 0,0503; Patient M17 mit p-Wert: 0,066). Die untenstehende Abbildung stellt die linearen Korrelationsgraphen der acht Patienten mit der Tendenz einer positiven Korrelation und zwei mit einer signifikanten positiven Korrelation zwischen AD und T-Werten dar.

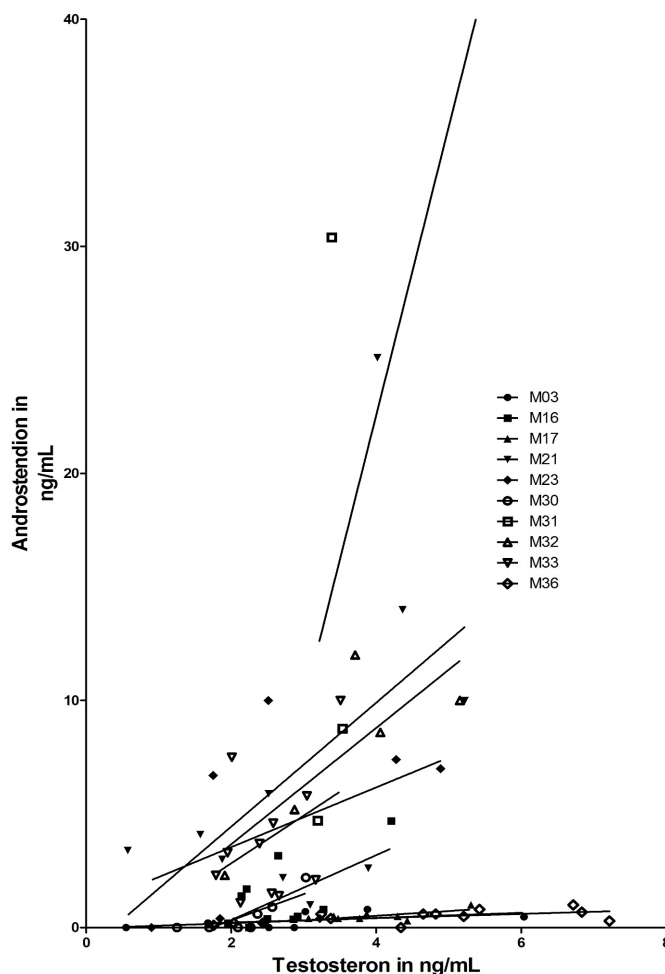


Abbildung 11: Grafische Darstellung der linearen Regressionsanalyse von T- und AD-Werten der acht Patienten mit positivem Trend und zwei Patienten mit positiver Korrelation in München

3.4.3 LH und Testosteron

Auch zwischen den Hormonen LH und T konnte in der Gesamtkohorte keine Korrelation nachgewiesen werden. Bei der Betrachtung der einzelnen Patienten konnten wir bei vier der 36 Männer eine nicht signifikante positive Korrelation sehen (M05 mit $r: 0,599$, M09 mit $r: 0,553$, M31 mit $r: 0,544$, M32 mit $r: 0,686$) und bei fünf unserer Patienten mit AGS zeigte die Regressionsanalyse eine negative Korrelation. Zwei Patienten davon zeigten einen signifikanten Zusammenhang, siehe **Tabelle 14** und die zwei Graphen bei der **Abbildung 12**.

Patienten-Nr.	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
M02	-0,473	0,048
M29	-0,822	0,045

Tabelle 14: signifikante Resultate der linearen Regressionsanalyse zwischen LH und Serum-Gesamttestosteronwerten bei negativ korrelierenden Patienten M02 und M29

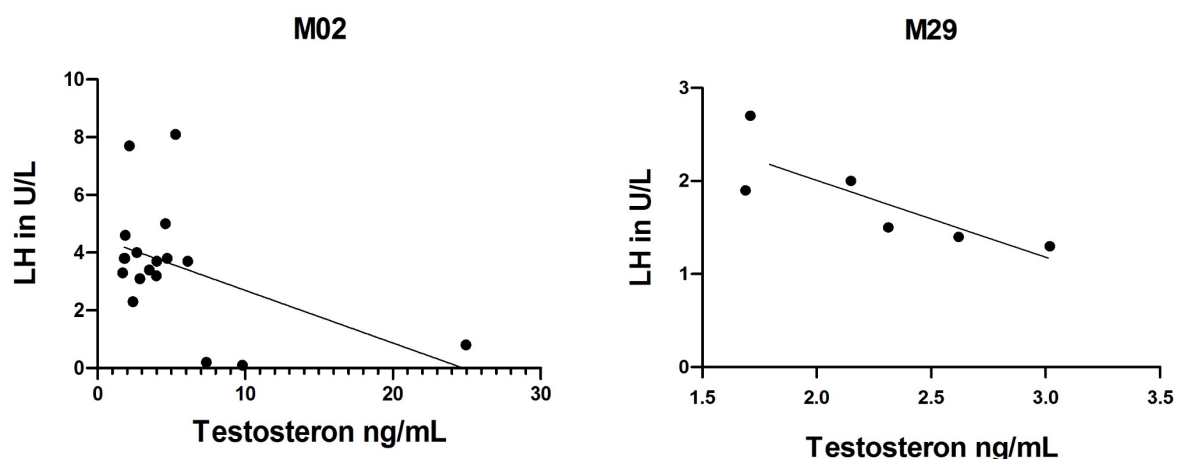


Abbildung 12: Grafiken der linearen Regressionsanalyse der signifikant negativ korrelierenden LH- und Serum-Gesamt-T-Werten der zwei Patienten M02 und M29

3.4.4 LH und Androstendion

Auch die Analyse des Verhältnisses der zwei Hormone LH und AD zueinander ergab, dass von keinem eindeutigen Ergebnis in der Gesamtkohorte gesprochen werden kann.

Drei der Probanden zeigten einen Trend zur positiven Korrelation, wobei nur bei M27 ($r: =0,764$, $p: 0,004$), eine positive Korrelation beobachtet werden konnte. Die Patienten mit einem negativen Korrelationskoeffizienten veranschaulicht **Tabelle 15**. Nur bei dem Patienten M05 konnte eine signifikant negative Korrelation festgehalten werden.

Die Wertepaare dieses Patienten sollen auf der zweidimensionalen Darstellung im Folgenden in blauer Farbe hervorgehoben werden, siehe **Abbildung 13**.

Patienten-Nr.	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
M05	-0,817	0,047
M09	-0,431	
M11	-0,584	0,099
M13	-0,463	
M17	-0,420	
M22	-0,415	
M23	-0,538	

Tabelle 15: Resultate der linearen Regressionsanalyse zwischen LH und Androstendionwerten bei den sieben Patienten mit negativem Korrelationskoeffizienten

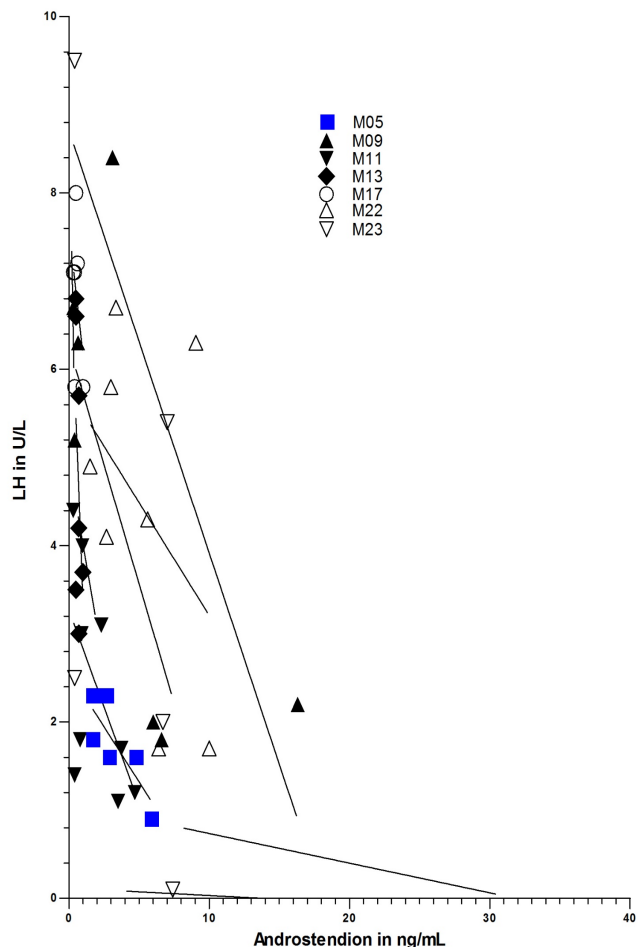


Abbildung 13: Grafische Darstellung der linearen Regressionsanalyse der AD- und LH-Werten der Patienten mit negativem Korrelationskoeffizienten

3.4.5 LH und AD/T-Quotient

Die Gegenüberstellung des LH und des Androstendion/Testosteron-Quotienten ergab ein weitestgehend ähnliches Ergebnis, wie die Regressionsanalyse des LH im Verhältnis zum AD im vorherigen Abschnitt. Drei der 36 Männer zeigten einen Trend zur positiven Korrelation, wobei auch hier lediglich bei dem Patienten M27 ($r: 0,786$, $p: 0,0025$), von einer signifikanten positiven Korrelation gesprochen werden kann.

Die Patienten mit dem Trend zu einer negativen Korrelation soll **Tabelle 16** veranschaulichen. Auch hier waren allein die Werte des Patienten M05 signifikant negativ korrelierend.

Patienten-Nr.	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
M05	-0,887	0,0184
M09	-0,469	
M11	-0,560	
M13	-0,473	
M20	-0,482	
M22	-0,5265	
M23	-0,485	
M25	-0,521	

Tabelle 16: Resultate der linearen Regressionsanalyse zwischen LH und AD/T-Quotienten bei den acht Patienten mit negativem Korrelationskoeffizienten

3.5 Vergleich der Mittelwerte laborchemischer Parameter

3.5.1 Vergleich der Mittelwerte der Laborwerte im Abstand von fünf Jahren

3.5.1.1 Gonadotropine

Als besonders spannend stellte sich der Vergleich der Blutkonzentration der Gonadotropine **LH und FSH** im Abstand von fünf Jahren heraus. Wir analysierten die hormonellen Daten mittels t-Tests für verbundene Stichproben mit dem Statistik-Programm GraphPad Prism 8.0. Bei den allermeisten Patienten konnten wir mehr als nur ein Wertepaar in den Datensatz einpflegen, weil sie bereits über fünf Jahre bei uns in der Endokrinologischen Ambulanz der LMU betreut wurden. Im Mittel lag eine Zeitspanne von 5,0 Jahren mit einer Standardabweichung von 0,37 Jahren zwischen den zwei Zeitpunkten der zu vergleichenden Laborkontrollen. Der Altersmedian der Patienten vor fünf Jahren lag bei 27,9 Jahren (Max.: 54,02 Jahre; Min.: 16,0 Jahre; 1. Quartil: 23,7 Jahre; 3. Quartil: 36,7 Jahre) und nach fünf Jahren bei 33,1 Jahren (Max.: 58 Jahre; Min.: 22 Jahre; 1. Quartil: 28,8 Jahre, 3. Quartil: 41,6 Jahre). So war es möglich 119 Wertepaare für die Auswertung des LH und 121 Wertepaare für das FSH zusammenzustellen. Der Vergleich ergab einen signifikanten Unterschied des LH-Mittelwertes mit einem p-Wert von 0,0002 und einen signifikanten Unterschied des FSH-Mittelwertes mit einem p-Wert von 0,02 nach fünf Jahren. Für die grafische Veranschaulichung siehe **Abbildung 14 a)** und **b)**, für die tabellarische Darstellung siehe **Tabelle 17 a)**. Während der Vergleich der LH- und FSH-

Werte von Patienten mit einfach virilisierendem AGS keinen signifikanten Unterschied im Mittelwert zeigte, stellten wir fest, dass bei den 94 LH-Wertepaaren von Patienten mit AGS **mit Salzverlust** eine eindeutig signifikante Veränderung mit einem p-Wert von 0,0003 und bei 95 FSH-Wertepaaren von Patienten mit AGS **mit Salzverlust** eine ebenfalls signifikante Veränderung mit einem p-Wert von 0,019 bestand, siehe **Tabelle 17 b)** und **Abbildung 14 c)** und **d)**. Auch die Patienten mit und ohne bestehenden TART wurden genauer untersucht. Die untersuchten Patienten **mit TART** erwiesen hierbei eine signifikante Zunahme (n: 51, p-Wert: 0,0011) des LH-Mittelwertes und eine signifikante Zunahme des FSH-Mittelwertes (n: 52, p-Wert: 0,008) nach fünf Jahren. Die ohne TART hingegen, zeigten im Mittelwerte-Vergleich keine signifikante Veränderung, siehe **Tabelle 17 c)** und **Abbildung 14 e)** und **f)**.

a)

LH und FSH	LH Mittelwert <i>in U/L</i>	LH Standard- abweichung <i>in U/L</i>	FSH Mittelwert <i>in U/L</i>	FSH Standard -abweichung <i>in U/L</i>
vor 5 a	3,34	1,70	6,4	4,0
nach 5 a	4,18	2,49	7,1	4,15

b)

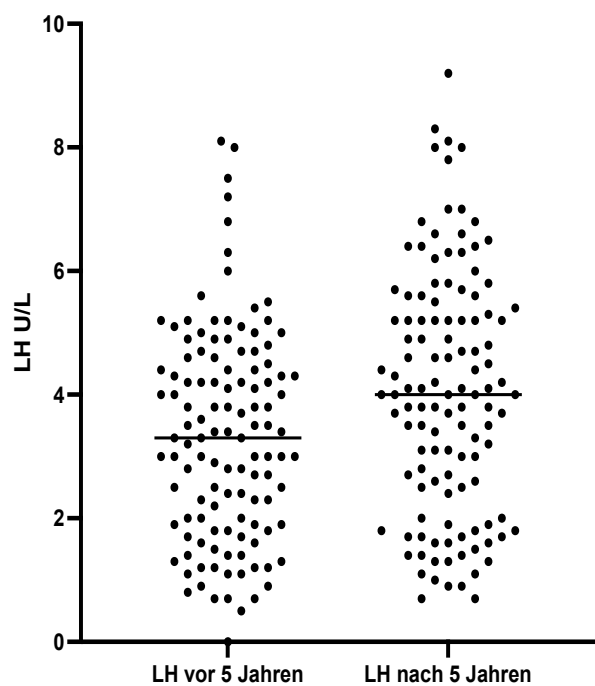
Patienten mit AGS mit SW	LH Mittelwert <i>in U/L</i>	LH Standard- abweichung <i>in U/L</i>	FSH Mittelwert <i>in U/L</i>	FSH Standard -abweichung <i>in U/L</i>
vor 5 a	3,4	1,61	5,76	3,55
nach 5 a	4,37	2,61	6,9	4,5

c)

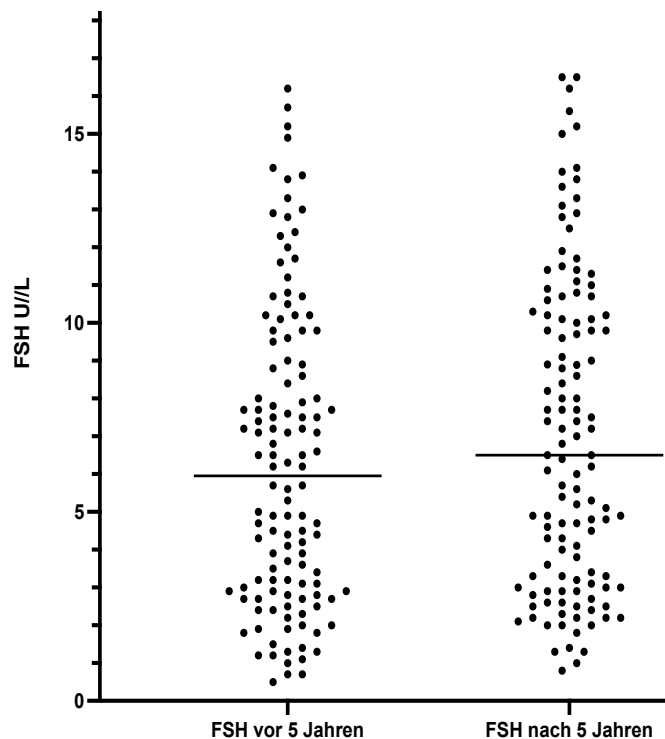
Patienten mit TART	LH Mittelwert <i>in U/L</i>	LH Standard- abweichung <i>in U/L</i>	FSH Mittelwert <i>in U/L</i>	FSH Standard -abweichung <i>in U/L</i>
vor 5 a	3,79	1,70	7,14	3,982
nach 5 a	5,12	2,95	8,24	4,06

Tabelle 17: a) Mittelwerte und Standardabweichung LH und FSH im fünf-Jahres-Vergleich; b) Mittelwerte und Standardabweichung des LH und FSH bei Patienten mit AGS mit SW im fünf-Jahres-Vergleich; c) Mittelwerte und Standardabweichung des LH bei Patienten mit TART im fünf-Jahres-Vergleich

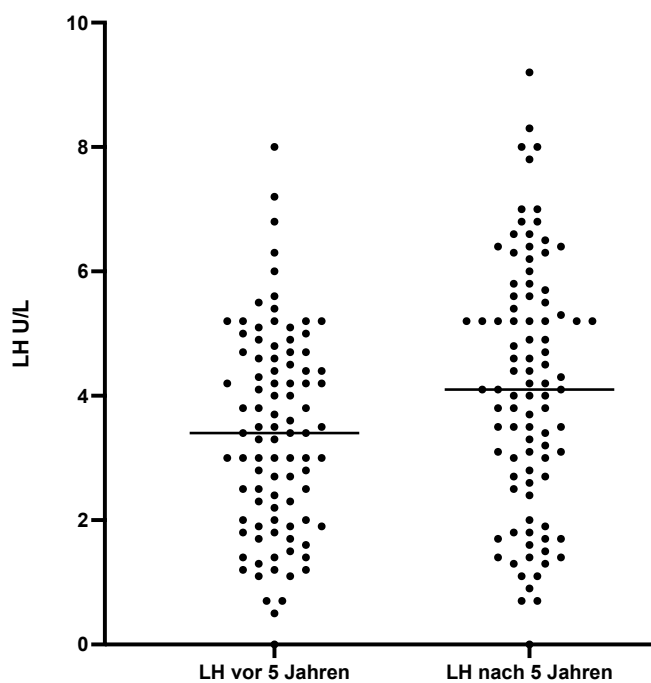
a)



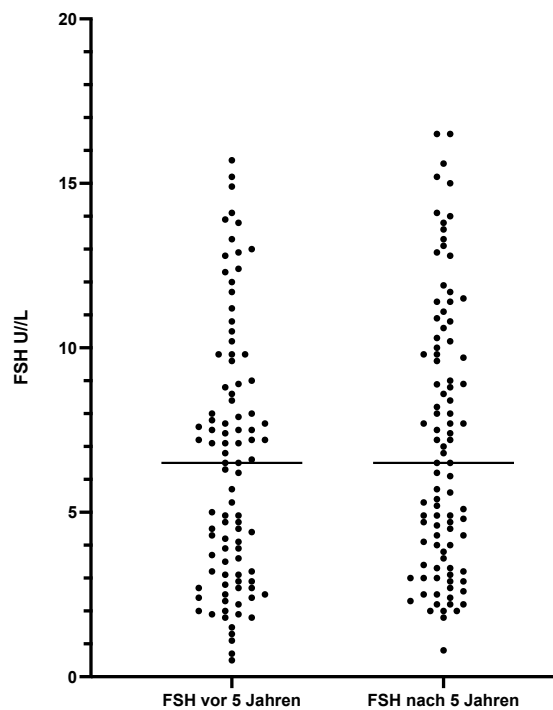
b)



c)



d)



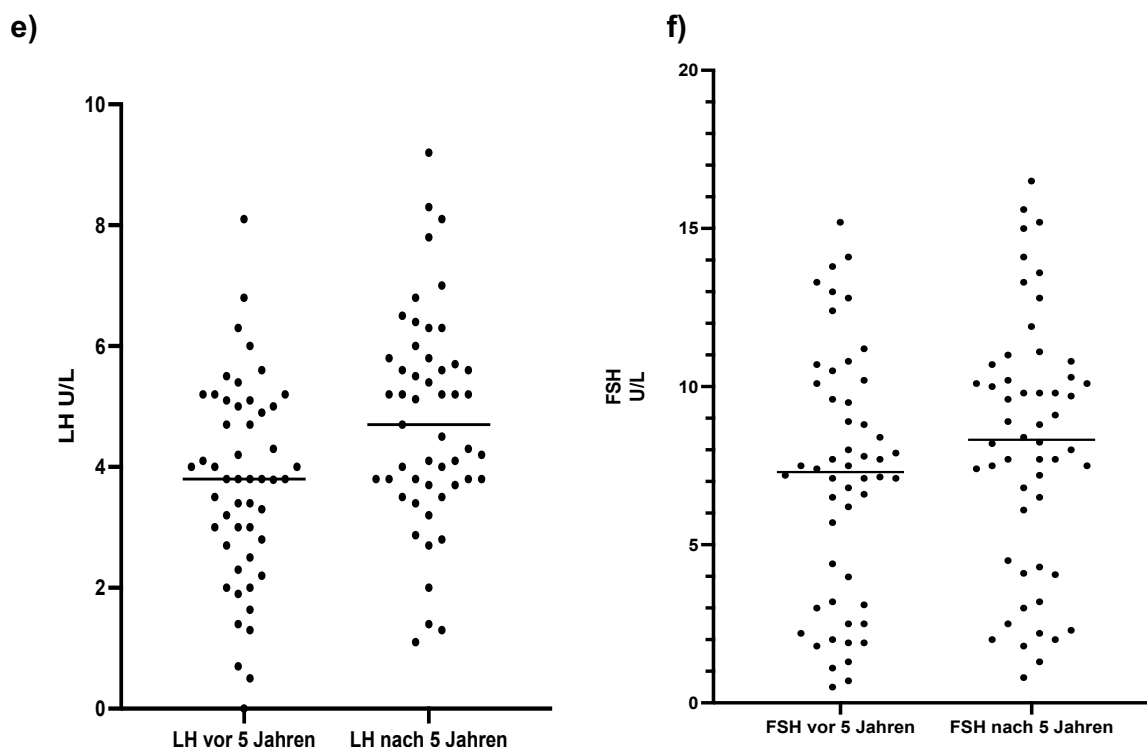


Abbildung 14: Mittelwerte-Vergleich im Fünf-Jahres Abstand; **a)** LH-Werte; **b)** FSH-Werte

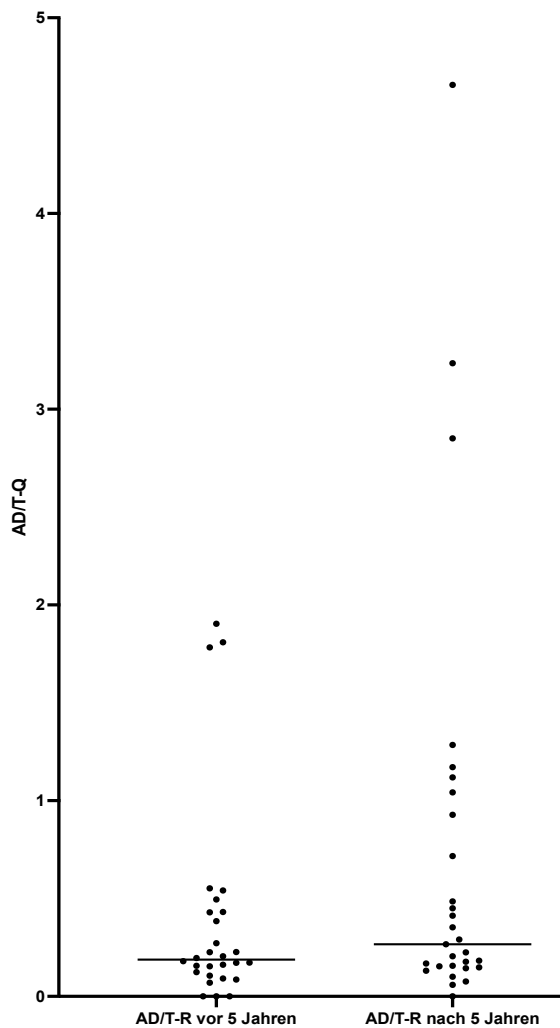
Mittelwerte-Vergleich im Fünf-Jahres Abstand Patienten mit **AGS mit SW**: **c)** LH-Werte; **d)** FSH-Werte

Mittelwerte-Vergleich im Fünf-Jahres Abstand bei Patienten **mit TART**: **e)** LH-Werte; **f)** FSH-Werte

3.5.1.2 Androgene

Für den Mittelwerte-Vergleich der Androgene mittels t-Tests für verbundene Stichproben vor und nach fünf Jahren konnten 95 Wertepaare für die Serum-Gesamttestosteron-Blutkonzentration (ausschließlich mit ELISA bis zum Jahr 2016 gemessen), 119 Wertepaare für die Androstendion-Blutkonzentration und AD/T-Quotienten analysiert werden. Keiner dieser Hormone zeigte eine signifikante Veränderung des Mittelwertes innerhalb der untersuchten fünf Jahre.

Ausschließlich der Vergleich des AD/T-Quotienten von den Patienten ohne testikuläre adrenale Resttumoren (n: 28, p-Wert: 0,033) wies eine signifikante Veränderung auf. Auch diese Gegenüberstellung soll in der **Abbildung 15** und **Tabelle 18** bildlich veranschaulicht werden.



AD/T-Quotient ohne TART	Mittelwert	Standard- abweichung
vor 5 a	0,39	0,53
nach 5 a	0,731	1,08

Tabelle 18: Mittelwerte und Standardabweichung des AD/T-Quotienten bei Patienten ohne TART im fünf-Jahres-Vergleich

Abbildung 15: Mittelwerte-Vergleich der AD/T-Quotient-Werte bei Patienten **ohne TART**, fünf Jahre

3.5.2 Vergleich der Mittelwerte der Laborwerte im Abstand von zehn Jahren

3.5.2.1 Gonadotropine

Für die statistische Aufarbeitung zweier Stichproben der Blutkonzentrationen von verschiedenen Hormonen unserer Patienten im Abstand von zehn Jahren, haben wir weniger Wertepaare als für den Fünf-Jahres-Vergleich zur Analyse heranziehen können. Die Zeit zwischen den Messungszeitpunkten war im Mittel bei 10,26 Jahren mit einer Standardabweichung von 0,65 Jahren. Der Altersmedian der Patienten betrug vor zehn Jahren 26,9 Jahre (Q1: 22,4 Jahre; Q3: 37,5 Jahre; Max.: 52,1 Jahre, Min.: 16 Jahre) und nach zehn Jahren 36,8 Jahre (Q1: 32,5 Jahre; Q3: 47,4 Jahre; Max.: 61,6 Jahre; Min.: 25,7).

Bei den LH-Laborwerten waren es 25 Wertepaare, während die Blutkonzentrationen von FSH von 23 Patienten gegenübergestellt werden konnten. Auch im Zehn-Jahres-Vergleich zweier Stichproben, konnte im Rahmen verbundener t-Tests eine signifikante Zunahme des Mittelwertes des FSH (n: 23; p-Wert: 0,0094) festgestellt werden. Die **Tabelle 19** und die **Abbildung 16 a)** sollen die Ergebnisse des t-Tests bildlich darstellen.

Auch hierbei erörtern wir, ob bei ausschließlicher Betrachtung der Patienten mit einem einfach virilisierenden AGS oder einem AGS mit Salzverlust beziehungsweise der Patienten mit TART oder ohne TART unterschiedliche Veränderungen der Gonadotropin-Mittelwerte resultieren würden. Die AGS-Form (SW/SV) hatte keinen eindeutigen Einfluss bei den gemessenen LH-Laborwerten. Wir stellten aber fest, dass bei Patienten mit AGS mit SW (n:18) eine signifikante Zunahme (p-Wert: 0,01) des FSH-Mittelwertes nach zehn Jahren zu sehen war, während der Vergleich der Werte der Patienten mit AGS der SV-Form kein signifikantes Ergebnis aufzeigte. Außerdem war auch hier zu beobachten, dass die Patienten mit TART sowohl bei dem LH-Mittelwert (n: 10, p-Wert: 0,009) als auch beim FSH-Mittelwert (n: 10, p-Wert: 0,011) eine signifikante Zunahme des Mittelwertes nach zehn Jahren darlegten, während der Vergleich der Patienten ohne TART keine Signifikanz ergab.

Für die graphische Darstellung siehe **Abbildung 16 b)** und **c)**.

	LH Mittelwert	LH Standardabweichung	FSH Mittelwert	FSH Standard- abweichung
vor 10 a	3,66	3,33	5,39	3,8
nach 10 a	4,54	2,40	7,32	3,84

Tabelle 19: Mittelwerte und Standardabweichungen der Gonadotropine bei zwei Stichproben im Abstand von zehn Jahren

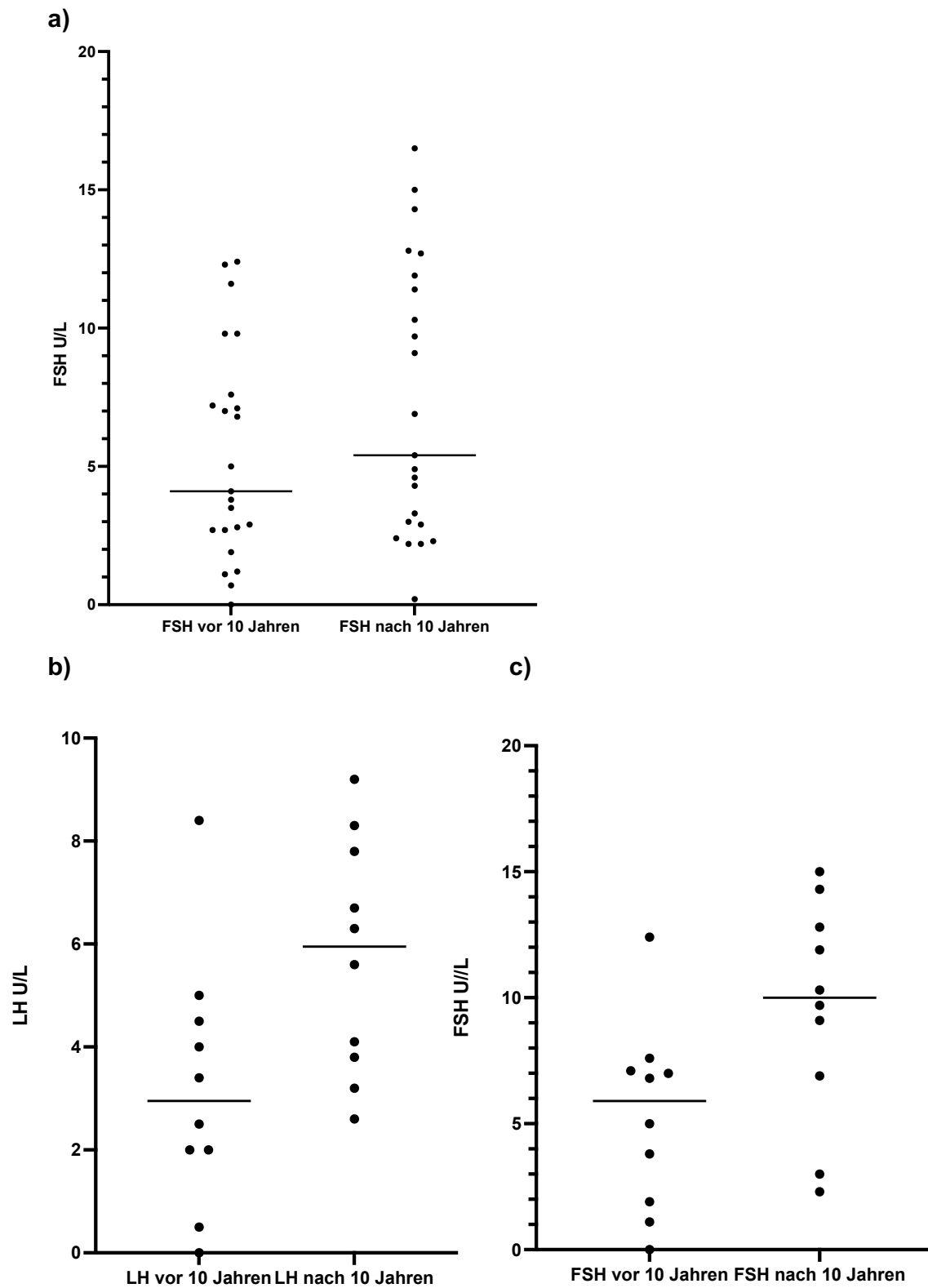


Abbildung 16:

Mittelwerte-Vergleich innerhalb von zehn Jahren **a)** FSH-Werte; Mittelwerte-Vergleich innerhalb von zehn Jahren bei Patienten mit TART **b)** LH-Werte; **c)** FSH-Werte

3.5.2.2 Androgene

23 Wertepaare konnten für den Androstendion-, sowie AD/T-Quotienten vor und nach zehn Jahren in den Daten unserer Münchener Patienten ermittelt werden, um die Entwicklung der Mittelwerte vor und nach zehn Jahren näher zu untersuchen.

Die t-Tests für verbundene Stichproben im Abstand von zehn Jahren ergaben kein signifikantes Ergebnis. Auch bei der Untersuchung von 18 Wertepaaren der Patienten mit AGS mit SW oder ausschließlich der Patienten mit TART (6 Wertepaare) ergab sich kein signifikantes Ergebnis. Die Serum-Gesamt-T Werte konnten aufgrund des Assay-Wechsels innerhalb dieser 10 Jahre nicht verglichen werden.

3.5.3 Vergleich der Mittelwerte der Laborwerte im Abstand von 15 Jahren

Äußerst klein fiel unser Datensatz aus bei dem Versuch Wertepaare zu finden, die einen Abstand von 15 Jahren zwischen den zwei Messungszeitpunkten haben. Es wurden 18 Patienten 15 Jahre oder länger beobachtet. Allerdings fanden sich lediglich 10 Patienten mit Gonadotropin-Werten im Abstand von 15 Jahren. Der Mittelwert der zeitlichen Abstände zwischen den Messungen betrug 14,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 1,0 Jahren. Der Altersmedian der zehn Patienten lag vor 15 Jahren bei 30,3 Jahren (Q1: 20 Jahre; Q3: 24,8 Jahre; Max.: 48,3 Jahre; Min.: 18,5 Jahre) und nach 15 Jahren bei 44,8 Jahren (Q1: 34 Jahre, Q3: 49,3 Jahre; Max.: 61,6; Min.: 48,3).

Hier ergab sich ausschließlich bei dem t-Test für verbundene Stichproben bei den LH-Laborwerten ein signifikantes Ergebnis (n: 10; p-Wert: 0,002).

Die folgende **Abbildung 17** und **Tabelle 20** fassen die Ergebnisse (N=10) zusammen.

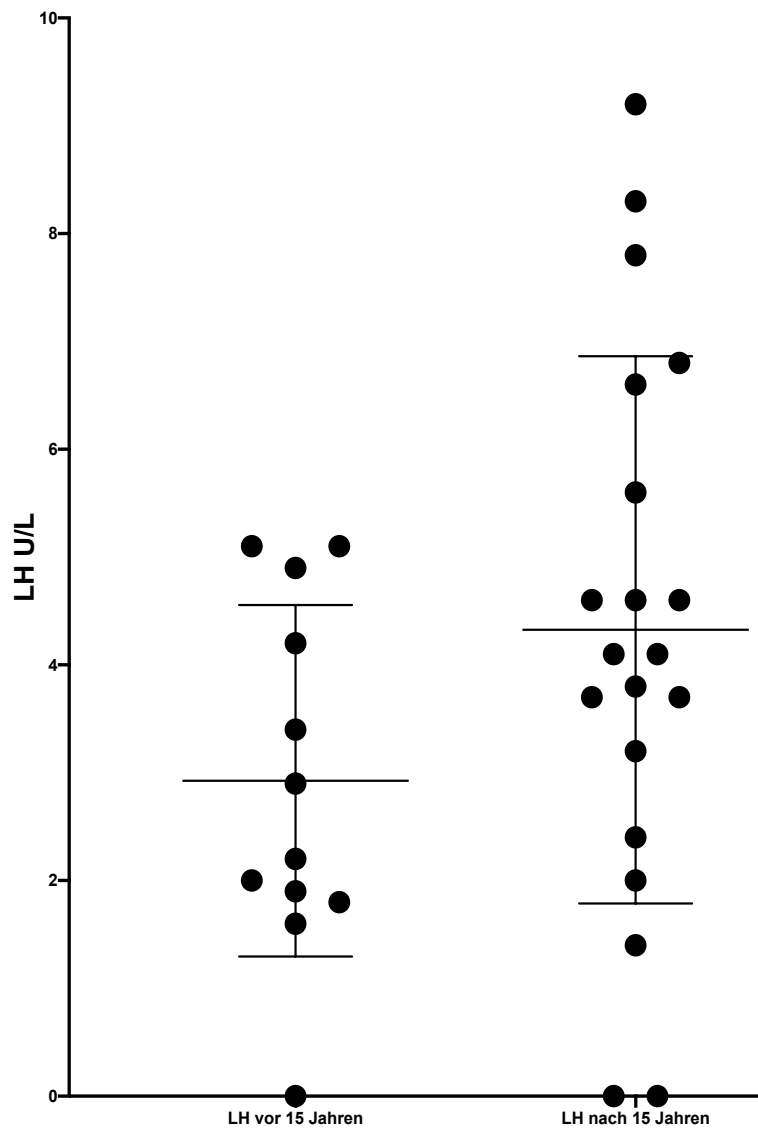


Abbildung 17: Darstellung der LH-Laborwertepaare im Abstand von 15 Jahren

LH	Mittelwert in U/L	Standardab- weichung in U/L
vor 15 a	2,93	1,62
nach 15 a	4,33	2,54

Tabelle 20: Mittelwerte und Standardabweichung der LH-Werte im Abstand von 15 Jahren

3.6 Gegenüberstellung von Ergebnissen der Fragebögen und den Hormonwerten

Teilnehmer an den Fragebögen:

Patienten-Nr.	AGS-Form	Alter	letzte GC-Einstellung	Fragebögen
M01	SW	45	Hydrokortison	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
M02	SV	51	Hydrokortison	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
M05	SV	50	Chronocort	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
M06	SW	33	Prednisolon	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
M09	SW	49	Prednisolon	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
M13	SV	36	Hydrokortison	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
M16	SW	55	Prednison	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
M17	SV	36	Prednison	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
M20	SW	38	Prednisolon	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
M24	SW	33	Prednison	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
M25	SW	48	Dexamethason	SF-36, GBB-24, HADS
M27	SW	46	Hydrokortison	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
M33	SV	41	Prednison	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
M36	SW	49	Prednisolon	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
M37	SV	58	k.A.	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
B01	SV	55	Prednisolon	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
B02	SW	36	Hydrokortison	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
B03	SV	60	Hydrokortison	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
B04	SW	31	Hydrokortison+Dexamethason	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
B05	SW	43	Chronocort	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
B06	SW	37	Hydrokortison	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
B07	SW	35	Hydrokortison	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
B08	SW	31	Hydrokortison+Prednisolon	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
B09	SW	60	Prednison	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
B10	SV	59	Hydrokortison+Dexamethason	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
B11	SW	28	Hydrokortison	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
B12	SV	37	Hydrokortison	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS
B13	SW	31	k.A.	mSFI, SF-36, GBB-24, HADS

Tabelle 21: Patientencharakteristika - Fragebögen;

mSFI: male Sexual Function Index, SF-36: Short Form 36, GBB-24: verkürzte Form des Gießener Beschwerdebogen, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; k.A.: keine Angaben

Medianes Alter der Patienten: 43 Jahre (Min.: 28 Jahre; Max:60 Jahre; SD: 10 Jahre);
64,3 % Anteil an Patienten mit AGS mit Salzverlust und 35,7 % der Patienten mit einfach virilisierendem AGS.

3.6.1 *male Sexual Function Index (mSFI) versus Hormonwerte*

Wir untersuchten zunächst die drei funktionellen Untereinheiten des mSFI: „sexuelles Verlangen“, „Erektion“ und „Ejakulation“, sowie der „Wahrnehmung der vorhandenen Einschränkungen als lebensqualitätsmindernd“ und der „Zufriedenheit mit dem Sexualleben insgesamt“. Hierfür wurden die z-Werte der einzelnen Untereinheiten ausgerechnet, um eine Standardisierung der Ergebnisse des Fragebogens zu ermöglichen. Dabei ergaben die angefertigten Regressionsanalysen und Gegenüberstellungen mit den zuletzt gemessenen Androgen- und Gonadotropin-Werten keinen lineareren Zusammenhang.

Weder war ein Korrelationskoeffizient r von über $\pm 0,4$ bei einer Analyse als Ergebnis zu lesen, noch gab es signifikante Tendenzen. Auch bei der Analyse der Ergebnisse von Patienten mit Salzverlust oder einfach virilisierendem AGS ergaben sich keine Tendenzen. Somit konnten wir die aktuellsten Ergebnisse von Gehrman et al., die besagen, dass Patienten mit AGS vom SW-Typ seltener von einem Mangel an sexuellem Verlangen oder Schwierigkeiten einen Orgasmus zu empfinden, berichten würden, nicht bestätigen. [98]

3.6.2 *Short Form-36 (SF-36) versus Hormonwerte*

Die Gegenüberstellung von der Auswertung des SF-36 und der Hormonwerte der HPG-Achse zeigte lediglich einen negativen Korrelationskoeffizienten r von maximal $-0,33$ (p -Wert: $0,095$) bei der Untereinheit „körperliche Funktionsfähigkeit“ gegenüber dem AD/T-Quotienten der Patienten. Es zeichnet sich also die leichte Tendenz ab, dass schlechter medikamentös eingestellte Patienten mit hohem AD/T-Quotienten, schlechtere körperliche Funktionsfähigkeit“ angegeben haben. Allerdings kann von keinem sicheren Zusammenhang gesprochen werden.

Dennoch soll beispielhaft diese Regression im Folgenden grafisch dargestellt werden, siehe **Abbildung 18**.

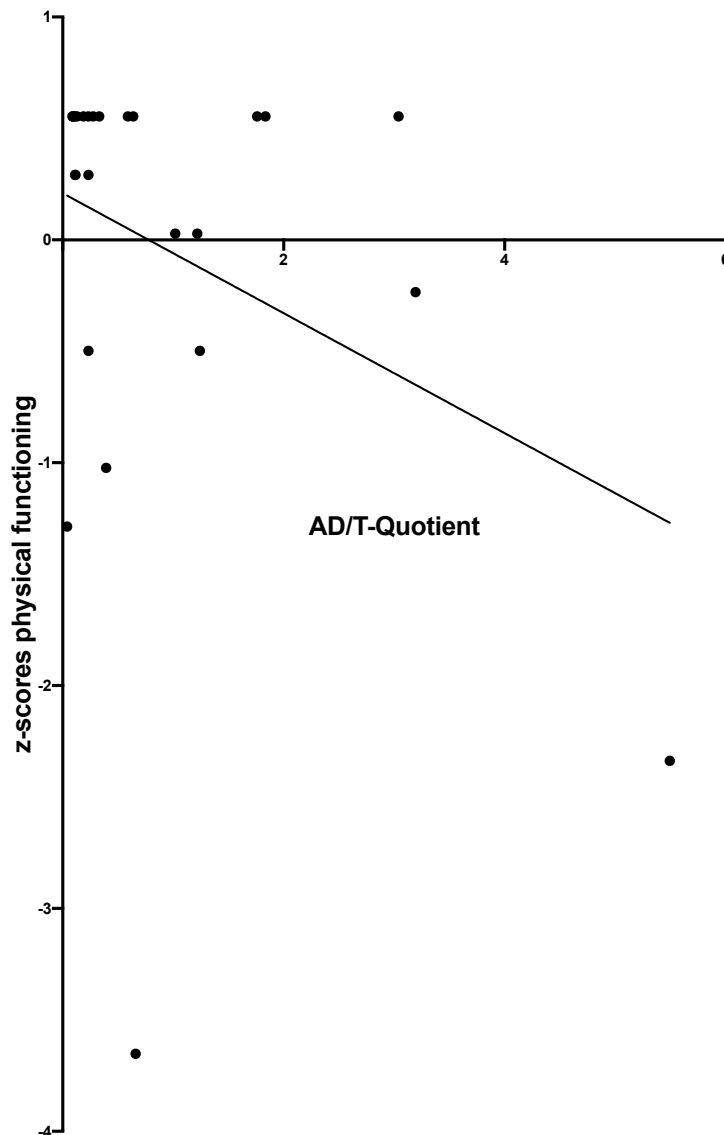


Abbildung 18: Grafik der Regressionsanalyse der AD/T-Quotienten und z-Werte der körperlichen Funktionsfähigkeit aus dem SF-36-Fragebogen

3.6.3 Gießener Beschwerdebogen (GBB-24) versus Hormonwerte

Ein sehr interessantes Ergebnis ergab sich bei der Gegenüberstellung von den gemessenen LH-Werten und den z-Werten der Einheit „Herzbeschwerden“ aus dem GBB-24. Diese beiden Faktoren korrelierten wahrscheinlich negativ miteinander mit einem r von - 0,503 und einem signifikanten p-Wert von 0,039. Hohe LH-Werte gehen demzufolge mit weniger Herzbeschwerden einher.

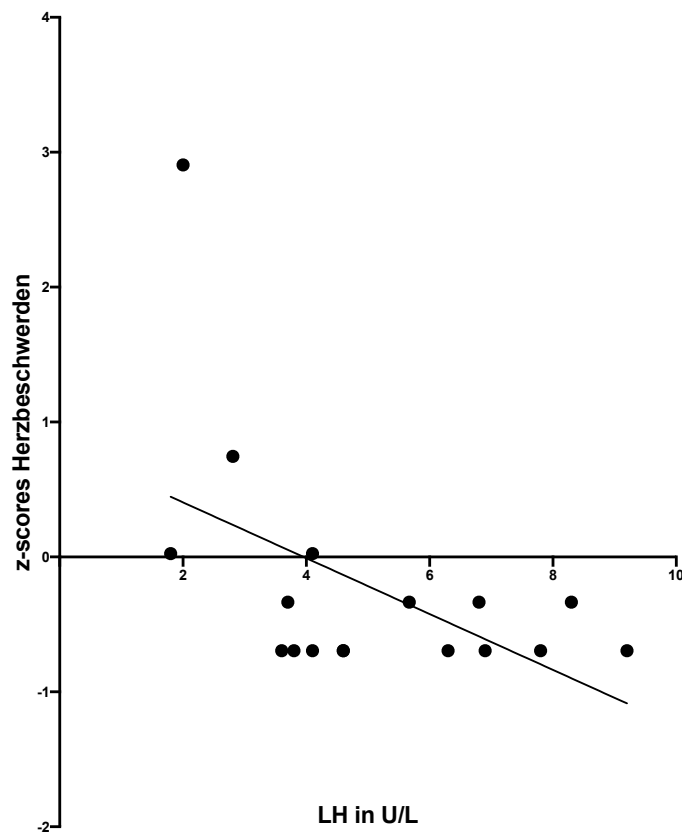


Abbildung 19: Grafik der Regressionsanalyse der LH-Werte und z-Werte der Untereinheit „Herzbeschwerden“ des GBB-24-Fragebogens

Auch bei der Analyse der Untereinheit „Magenbeschwerden“ und der LH-Werte der Patienten konnte eine Tendenz zur negativen Korrelation ($r: -0,4383$, $p\text{-Wert: } 0,0784$) beobachtet werden. Zur Darstellung entschieden wir uns für eine Grafik, in der alle Untereinheiten des GBB-24 gegen die Blutkonzentration des Gonadotropins LH der 28 männlichen Patienten aufgetragen sind.

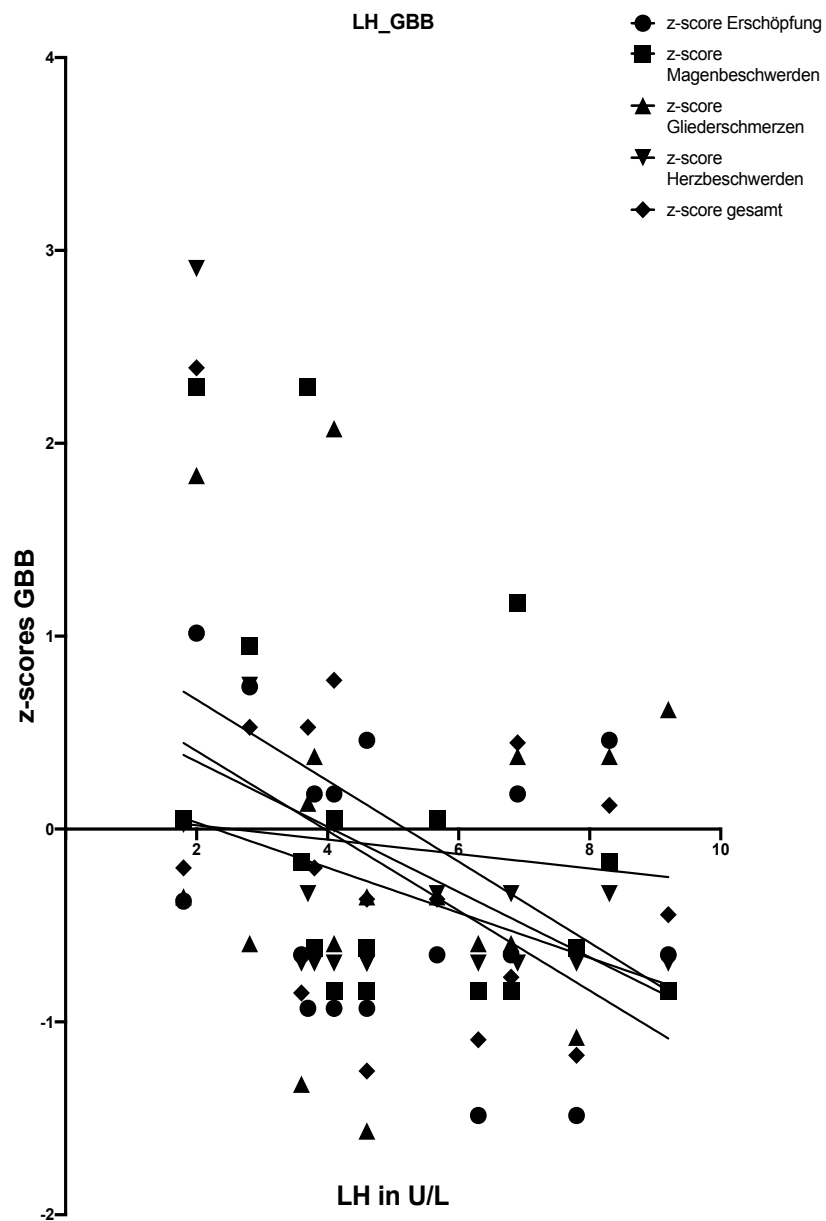


Abbildung 20: Grafik der Regressionsanalyse der letzten LH-Blutwerte und aller Untereinheiten des GBB-24

3.6.4 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) versus Hormonwerte bzw. mSFI

Bei der Auswertung des HADS zeigte sich keine lineare Korrelation mit den Hormonwerten. Also interessierte uns die Gegenüberstellung der Ergebnisse des HADS und des mSFI. Wir trugen die z-Werte der Fragebögen gegeneinander auf und konnten einige Korrelationen nachweisen. Es konnte aufgezeigt werden, dass die Untereinheiten Erektion, Ejakulation und der Wahrnehmung der vorhandenen Einschränkungen als lebensqualitätsmindernd wahrscheinlich negativ linear (r zwischen - 0,49 und -0,60) mit den Angaben der Patienten bei den Fragen zu ihrer Ängstlichkeit korrelierten. Diese drei Korrelationen waren signifikant mit p -Werten von 0,0062 – 0,0008.

Bezüglich der Fragen zu Depression fiel das Ergebnis noch deutlicher aus. Zwischen allen Bereichen, die mit dem mSFI befragt werden, und den Ergebnissen der Fragen zur Depressivität der Patienten bestand auch eine wahrscheinliche negativ lineare (r zwischen -0,45 und -0,56) Korrelation. Auch diese fünf Analysen konnten als signifikant gewertet werden mit p -Werten zwischen 0,012 – 0,006.

Die folgende **Tabelle 22** soll die Regressionsanalysen der Ängstlichkeit und Depression gegenüber den Untereinheiten des mSFI bezüglich der Signifikanz, des p -Wertes und der Korrelationskoeffizienten der Ergebnisse zusammenstellen.

		<i>sexuelles Verlangen (sexual drive)</i>	<i>Erektion (erection)</i>	<i>Ejakulation (ejaculation)</i>	<i>Wahr- nehmung*¹ (problem assessment)</i>	<i>Zufrieden- heit*² (overall satisfaction)</i>
<i>Ängstlichkeit</i>	signifikant?	nein	ja	ja	ja	nein
	<i>p-Wert</i>		0,0062	0,0008	0,0095	
	Korrelations- koeffizient r		-0,5133	-0,6043	-0,4901	
<i>Depression</i>	signifikant?	ja	ja	ja	ja	ja
	<i>p-Wert</i>	0,0123	0,0160	0,0024	0,006	0,0180
	Korrelations- koeffizient r	-0,4750	-0,4591	-0,5596	-0,5151	-0,4519

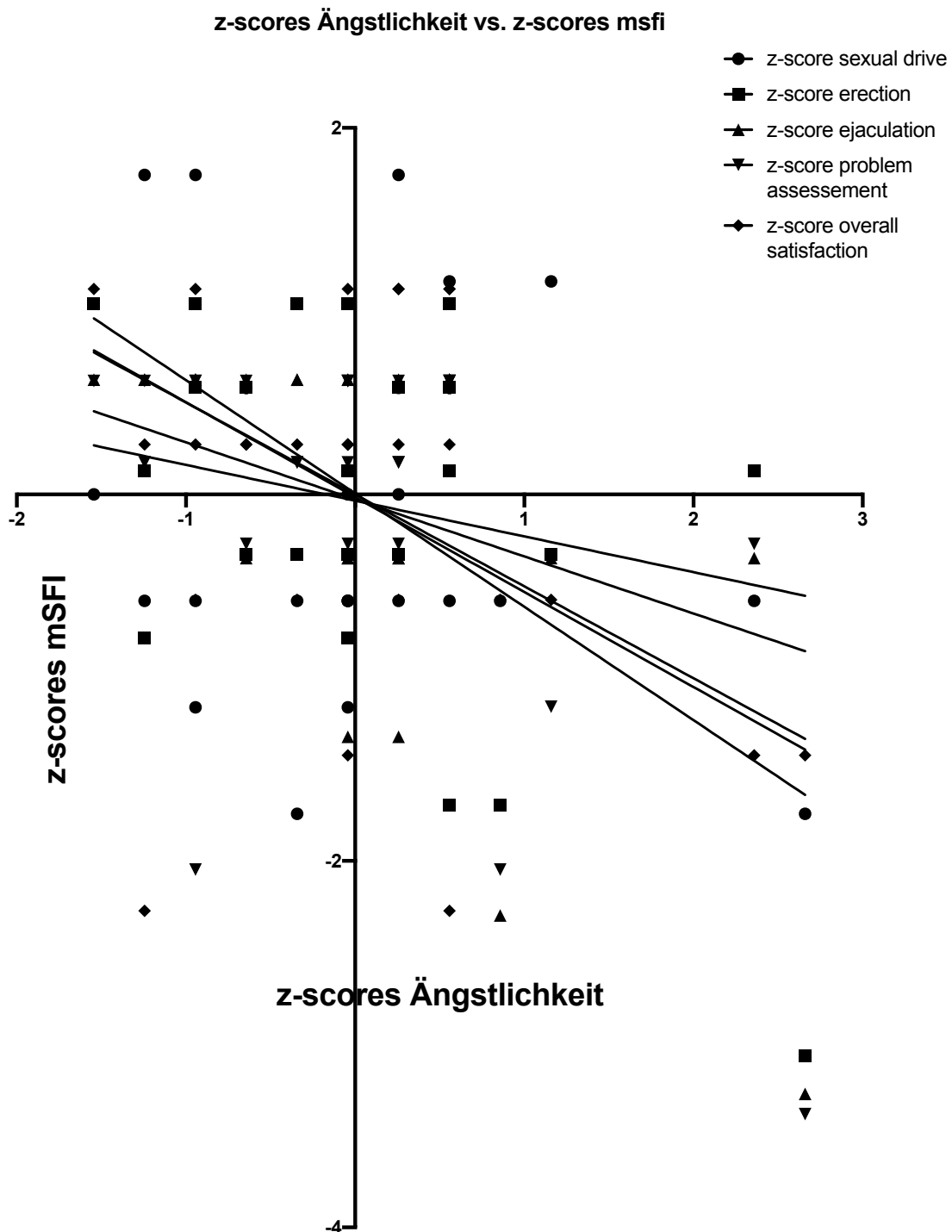
Tabelle 22: Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressionsanalysen, der Ergebnisse des HADS im Bereich Ängstlichkeit und Depression und der Untereinheiten des mSFI

*¹ Wahrnehmung der vorhandenen Einschränkungen als lebensqualitätsmindernd

*² Zufriedenheit mit dem Sexualleben insgesamt“ des mSFI mittels der Ausrechnung

In den folgenden Grafiken sollen die Auswertungen nochmals bildlich dargestellt werden. Die erste Abbildung (**Abbildung 21 a)**) stellt die Regressionsanalyse zwischen der Ängstlichkeit (HADS) und der Untereinheiten des mSFI dar. Die zweite Grafik (**Abbildung 21 b)**) die Analyse der Depressions-Fragen aus dem HADS im Zusammenhang mit den einzelnen Aspekten der Sexualität, die wir mit dem mSFI versucht haben zu erheben.

a)



b)

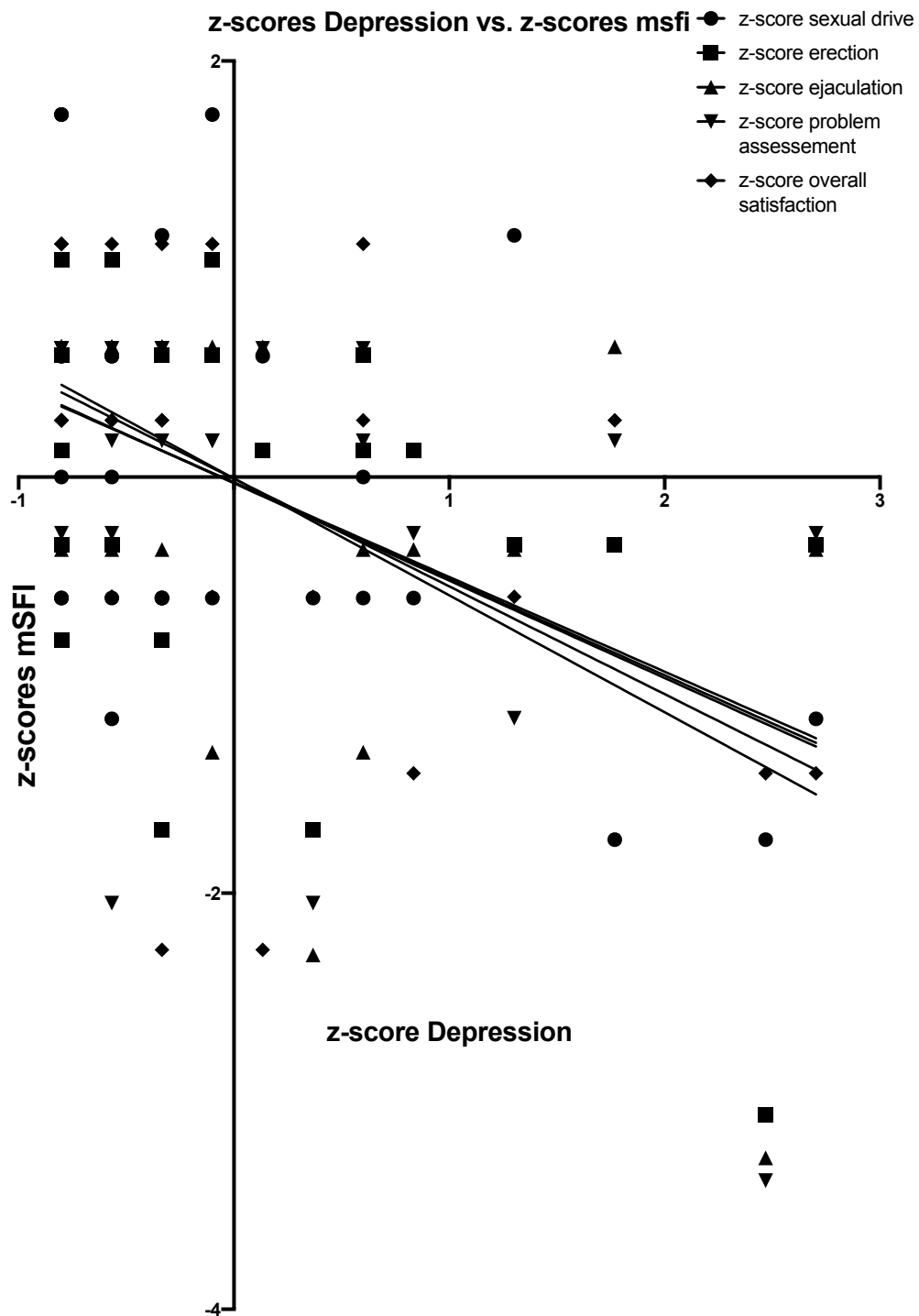


Abbildung 21: a) z-Werte der Ängstlichkeit aus dem HADS gegen z-Werte des mSFI;
 b) z-Werte der Depression aus dem HADS gegen z-Werte des mSFI

4 Diskussion

4.1 Erkenntnisse bezüglich der Hypophysen-Gonaden Funktion

4.1.1 *Diskussion der deskriptiven Analyse und Krankheitskontrolle der Patienten*

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Verlauf der Blutkonzentration der androgenen Hormone bei Männern mit Adrenogenitalem Syndrom (AGS) darzustellen. Die Hypothese war dabei, dass sich ein Hypogonadismus bei Männern mit AGS im Verlauf der Beobachtungsdauer laborchemisch abzeichnen könnte. Dies könnte bedingt sein durch eine primäre testikuläre Pathologie, hier im Besonderen durch die TART [59, 61], oder durch einen sekundären, auch hypogonadotropen Hypogonadismus, der zu einer verminderten testikulären Funktion führt. [74] Ein adrenaler Androgenexzess bei schlechter medikamentöser Einstellung könnte ursächlich hierfür sein. [58]

Die Studie von Reisch et al. aus dem Jahr 2010 zeigte, dass die eingeschränkte Leydigzell-Funktion und Spermatogenese bei Männern mit AGS weder mit der Prävalenz, noch mit der Größe der testikulären Resttumoren der untersuchten Patienten zu korrelieren scheint. [62]

In dieser Untersuchung konzentrierten wir uns also auf die Veränderung der laborchemischen Parameter der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse bei männlichen Patienten mit AGS im Verlauf des Untersuchungszeitraums.

Im ersten Schritt untersuchten wir die Werte der Patienten deskriptiv. Der Median des Alters der Patienten zu allen eingeschlossenen Untersuchungszeitpunkten war bei 31,9 Jahren. Der Altersmedian zum Einschluss in die Studie betrug 24,7 Jahre und bei der letzten Blutentnahme 36,6 Jahre und sie wurden im Median **12,4 Jahre** lang in unserer Ambulanz aufgrund ihres AGS betreut. Damit sind wir die erste Studie, die über einen derartig langen Zeitraum Blutwerte von Patienten mit AGS beschrieben und untersucht haben. Der Mittelwert aller Serum-Gesamtestosteronwerte (T-Werte) unserer Patienten betrug 373,9 ng/dl mit einem Median von 331,0 ng/dL und war damit unter dem Median der im Jahr 2009 an unserem Institut erhobenen T-Werte aus der Veröffentlichung von Reisch et al. und noch niedriger im Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung mit einem Median von 640 ng/dL. [61, 113] Unsere Ergebnisse, zeigten auf, dass bei 61,1 % der Münchner Patienten Testosteronwerte unter dem für unsere Assays als Normbereich bestimmten Werte zu mindestens einem Zeitpunkt waren; unter den Berliner Patienten

waren es lediglich 17,7 % der Patienten zu einem einzigen Zeitpunkt. Hypogonadotrop hypogonad war nur der Patient M33 zu einem Untersuchungszeitpunkt.

In der Veröffentlichung von Dudzinska et al. aus dem Jahr 2014 konnte nachgewiesen werden, dass die Mehrheit der Männer mit AGS bei der Aufnahme in ihre Studie als auch nach zwei Jahren Untersuchungsdauer Serum-Gesamt-T-Level und LH-Werte im laborchemischen **Normbereich** für junge gesunde Männer aufwiesen. [53]

Unsere Ergebnisse sind - verglichen mit den Analysen der dsd-LIFE Studie mit Gesamt-Serum-T-Werten unter dem Referenzbereich bei lediglich 19,6 % der Patienten – hoch. [59]

Wir betrachteten ebenfalls die Testosteron-Mittelwerte mit folgendem Ergebnis: Aufgrund der ungleichen Verteilung der Männer in den einzelnen Altersgruppen bei unserem Kollektiv ist keine exakte Aussage zu tätigen, dennoch fiel auf, dass als hypogonad zu wertende T-Werte bei Männern mit AGS auch in jungem Alter von 16 – 25 Jahren aufzutreten schienen. Außerdem waren auch in den Altersklassen 26 – 31 Jahre mit 23,2 % und 40 – 62 Jahre mit 23,1 % als hypogonad zu wertenden T-Werte nachweisbar; siehe **Tabelle 6** auf Seite 34.

Bereits in den Jahren 1972 bis 1983 wurde in kleineren Studien untersucht, wie sich der T-Wert mit dem Alter bei *gesunden Männern* verändert und aufgezeigt, dass das Serum-Gesamt-T im Verlauf der Zeit bei gesunden Männern abnimmt. [114-117] Nicht zuletzt beschrieb die Baltimore Longitudinal Study of Aging (*BLSA*) mit 890 männlichen und im Grunde gesunden Patienten in der Veröffentlichung aus dem Jahr 2001, dass das Serum-T, sowie der freie Testosteronindex (fTI), zunehmend mit einer konstanten Rate von 1-2 % zwischen der dritten und neunten Dekade abnimmt – unabhängig von Adipositas, Krankheit (außer Tumorerkrankungen), Medikamenteneinnahme oder Tabak- und Alkoholkonsum. [118, 119] Weitere Querschnittsstudien mit sehr großen Kohorten wurden durchgeführt; zu nennen wären dabei unter anderem die Massachusetts Male Aging Study (*MMAS*) zwischen 1987 und 2004, die European Male Aging Study (*EMAS*) zwischen 2003 bis 2010 oder die Health in Men Study (*HIMS*) zwischen 1996 und 2004 mit dem Ergebnis einer durchschnittlichen T-Abnahme von 3,2 – 3,5 ng/dL pro Jahr. [120]

Die *MMAS-Studie* analysierte ebenfalls den Anteil an Männern mit Hypogonadismus in der Allgemeinbevölkerung in unterschiedlichen Altersklassen. Einen konventionell als Hypogonadismus gewerteten, niedrigen Serum-Gesamt-T-Wert (in der Studie definiert als < 325 ng/dL bzw. < 11,3 nmol/L) konnten diese bei einem signifikanten Anteil der Männer über 60 Jahren feststellen.

Die Prävalenz des Auftretens eines Hypogonadismus bewegte sich bis in das Alter von 49 Jahren zwischen 2 % und 8 % und ab dem 50sten Lebensjahr stieg sie an – in den 50er Jahren auf 12 % der Männer und in den 60er Jahren auf 19 %. Die höchste Prävalenz war bei Männern in ihren 80er Jahren feststellbar. [118, 121-123] Auch in der Veröffentlichung von Sperling et al. zum Thema „LOH-late onset hypogonadism“ wird beschrieben, dass bei ca. 20 % der 60-bis 80-jährigen Männer ein Hypogonadismus mit einem Testosteronwert von unter 346 ng/dl gemessen wurde. [117, 119]

Aus den Mittelwerten der Serum-Gesamt-T-Werte unserer Patienten ist nicht herauszulesen, ob die Abnahme des Testosteronwertes stetig mit einem konstanten Anteil abnimmt.

Weniger Patienten (Prävalenz von 30 % bei Münchener Patienten und 25 % bei den Berliner Patienten) als in der dsd-LIFE Studie (Prävalenz von 48 %) zeigten eine TART auf, wobei wir zu einigen Patienten in der Retrospektive keine Daten zurückverfolgen konnten. [59] In der Veröffentlichung von Falhammar aus dem Jahr 2012 dagegen wird von nur 10 % TART-Prävalenz berichtet. [90]

Ein Androstendion zu Testosteron-Quotient ≥ 1 als Indikator einer vorwiegend adrenalen Testosteron-Produktion [91], konnte bei 63,9 % der Patienten in München und 66,7 % der Berliner Patienten zu mindestens einem Zeitpunkt beobachtet werden.

Ähnlich wie in der Studie von Dudzinska et al. konnten wir feststellen, dass bei Patienten mit einem AD/T-Q $< 0,2$ der niedrigste Androstendion-Mittelwert und der niedrigsten 17-OHP-Mittelwerte festzustellen waren. [53] Im Gegensatz zu der zuletzt genannten Studie sahen wir aber auch, dass der höchste T-Mittelwert und die höchsten Mittelwerte für die Gonadotropine auch in dieser Gruppe zu messen waren. Im Einklang mit der dsd-LIFE Studie konnten auch wir bei der Gruppe mit AD/T-Q Werten ≥ 1 viel niedrigere Mittelwerte für das LH und das FSH ermitteln. [59] Für die genauen Unterschiede siehe **Tabelle 7 a)**. Der Vergleich der Mittelwerte ergab, dass die LH-Werte der Patienten mit AD/T-Q $< 0,2$ signifikant höher waren als die LH-Werte der Patienten mit AD/T-Q > 1 . Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass die adrenale Androgenproduktion die Gonadotropin-Sekretion aus der Hypophyse unterdrückt. [59]

In den drei Gruppen AD/T-Q ≥ 1 , AD/T-Q $> 0,2$ und AD/T-Q $< 0,2$ wurde zusätzlich das mittlere Alter, der Anteil an AGS mit SW und an TART-Auftreten bei den Patienten betrachtet und festgestellt, dass man von einer ähnlichen Verteilung der AD/T-Q-Messwerte in Bezug auf Alter, AGS-Form und Vorhandensein von TART sprechen kann.

Bei Probanden mit $AD/T-Q > 1$, also Patienten mit einer schlechten medikamentösen Einstellung und in erster Linie adrenaler T-Produktion, bestand am seltensten eine Assoziation mit TART und AGS mit Salzverlust.

In Bezug auf die Medikation der Patienten fiel auf, dass AD/T-Q-Werte unter 0,2, d.h. mit vorwiegend testikulärer T-Freisetzung, vor allem bei Patienten gemessen wurden, die mit *zwei Glukokortikoid-Präparaten* eingestellt waren. Siehe **Tabelle 7 b**).

4.1.2 Überlegungen zur longitudinalen Auswertung

Es konnte im Rahmen einer Querschnittsuntersuchung, wobei lediglich Serum-Gesamt-T-Werte der Münchener Patienten eingeschlossen wurden, die mittels ELISA der Firma IBL ermittelt wurden, keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und ihrem Serum-Gesamt-T-Wert festgestellt werden; siehe **Abbildung 5**. In der oben genannten BLSA-Studie von Harman et al. mit gesunden Männern in den USA zwischen 22,5 – 91,3 Jahren (Mittelwert 53,8 Jahre) wurde eine signifikante Abnahme ($p < 0,001$) im Gesamt-T im Serum mit einem Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,11 festgestellt. [118] Bei unserer Querschnittsuntersuchung zum Serum-Gesamt-T konnten wir ein R^2 von 0,0077 mit einem p-Wert von 0,11 herauslesen. Somit scheint bezüglich des zeitlichen Verlaufs des Serum-Gesamt-T bei unserem Kollektiv von Männern mit AGS eine viel breitere Streuung zu bestehen, als bei dem oben genannten gesunden Männerkollektiv.

Die Auswertungen aus der MMAS-Studie zeigten, dass die mittleren Testosteronkonzentrationen ab der dritten oder vierten Dekade bis ins 7. Lebensjahrzehnt konstant um ca. 1 %/Jahr abnehmen, aber dennoch häufig innerhalb der geltenden Normwerte bleiben. [124, 125] Im Gegensatz dazu können neuere Analysen der BLSA-Studien einen nahezu stabilen Serum-Gesamt-T-Wert bei Männern bis zum Alter von 70 Jahren mit einer fortschreitenden signifikanten Abnahme danach beschreiben. [125]

Das Patientenkollektiv der Endokrinologischen Ambulanz der LMU München hat einen Altersmedian von 31,1 Jahren (minimales Alter: 16 Jahre; maximales Alter: 61,6 Jahre; 1.Quartil: 25,1 Jahre; 3. Quartil: 38,3 Jahre).

Je nachdem welche Auswertung von den großen Querschnittsuntersuchungen genauer betrachtet wird, wird teilweise für diese Altersspanne bei einer gesunden Männerkohorte eine T-Abnahme als physiologisch gewertet [118, 120] oder keine T-Abnahme erwartet, siehe beispielsweise Fabbri et al. [125, 126]

Für die darauffolgende longitudinale Untersuchung der einzelnen Patienten in ihrer hormonellen Entwicklung konzentrierten wir uns erneut nur auf die Münchener Patienten, da bei diesen eine größere Anzahl an laborchemischen Messungen zurückverfolgt werden konnte.

Unsere Analysen ergaben einen insgesamt stabilen Verlauf des Serum-Gesamttestosterons der Münchener Patientenkohorte im zeitlichen Verlauf.

Bei der Betrachtung der einzelnen Patienten fiel auf, dass bei lediglich **fünf Patienten** eine signifikant negative Korrelation zu sehen war und eine nahezu signifikante Veränderung bei weiteren drei Patienten, hierfür siehe **Abbildung 7**.

Der Altersmedian der fünf Männer zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie beträgt 20,4 Jahre, damit liegen sie weit unter dem Altersmedian der gesamten Münchener Kohorte. Sie wurden im Mittel länger als der Durchschnitt, und zwar 10,7 Jahre lang beobachtet.

Vier der fünf Patienten haben die Diagnose eines AGS mit Salzverlust. Hierbei könnte die Überlegung bestehen, dass Männer mit AGS der SW-Form ein höheres Risiko haben aufgrund eines sinkenden bzw. niedrigeren Serum-Gesamt-T-Spiegels an einer Infertilität zu leiden. Einen solchen Zusammenhang, genauer eine Korrelation zwischen Genotyp bzw. Phänotyp und Hypogonadismus der Patienten, konnte die letzte große europaweite Studie dsd-LIFE nicht auffinden. [59] Andere Untersuchungen zeigten bereits, dass Patienten mit AGS mit Salzverlust häufiger testikuläre Anomalitäten aufweisen würden, die zu Infertilität führen könnten [57] und, dass testikulären Anomalitäten signifikant größer sind bei Patienten mit AGS mit Salzverlust [61] mit der Ergänzung, dass die Größe der TART keinen Einfluss auf hormonelle Krankheitskontrolle hat. [62] Bei zwei von unseren fünf Patienten ist ein TART diagnostiziert worden. Testikuläre Veränderungen also, spielen vermutlich bei unseren Patienten keine ausschlaggebende Rolle bei dem hormonellen Verlauf, wobei das testikuläre Volumen oder Spermogramm-Befunde nicht weiter untersucht wurden.

Nur einer dieser Patienten wies gleichzeitig eine signifikant positive Korrelation der AD-Werte und eine signifikant negative Korrelation der Serum-Gesamt-T-Werte im zeitlichen Verlauf auf (M35). Weitere fünf Patienten zeigten eine gleichzeitige Tendenz der Serum-Gesamt-T-Abnahme mit einer AD-Zunahme.

Die stetige Zunahme des AD-Wertes mit der stetigen Serum-Gesamt-T-Abnahme könnte bei diesem Patienten hinweisend auf einen Zusammenhang sein. Mit zunehmender Androgenproduktion in der NNR wird die testikuläre T-Freisetzung bzw. HPG-Achse supprimiert.

Viele verschiedene Studien haben einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten adrenalen T-Ausschüttung und einer unterdrückten HPG-Achsen-Funktion untermauert. Es wurde sogar nachgewiesen, dass länger andauernde Suppression der HPG-Achse mit einem verringerten Hodenvolumen einhergehen und zu Infertilität führen kann. [57, 65, 87]

Bei der longitudinalen Beobachtung der Gonadotropine sind wir auf folgende Erkenntnisse gestoßen:

Sowohl das LH, als auch das FSH stieg bei 19,4 % der Münchener Patienten stetig linear mit einem signifikant positiven Verlauf mit der zunehmenden Dauer der Betreuung (siehe **Abbildung 9**). Bei den sieben Patienten mit der signifikanten LH-Zunahme konnten wir eine Gemeinsamkeit hinsichtlich der AGS-Form beobachten, und zwar, dass alle Patienten ein AGS mit Salzverlust als Diagnose haben.

Wir beobachteten außerdem eine gleichzeitige LH wie FSH-Zunahme bei den Patienten M06, M25 und M27. Bei der Betrachtung der Gemeinsamkeit dieser drei Patienten konnten wir sehen, dass zwar diese drei Patienten unterschiedliche Medikamente einnehmen, nur zwei einen TART aufwiesen, aber auch, dass alle drei an einem AGS mit Salzverlust leiden.

Ein Patient unter diesen, **M27**, zeigte gleichzeitig auch noch eine signifikante Abnahme seines Serum-Gesamt-T-Spiegels (**Abbildung 7**) und wies TART auf. Dies könnte als laborchemische Untermauerung des Verlaufs eines sich entwickelnden hypergonadotropen Hypogonadismus gewertet werden. Die Tatsache, dass TART zu einem primären bzw. hypergonadotropen Hypogonadismus führt, wurde vielfach in der AGS-Forschung untersucht. [59, 61]

Ferner wurde bei gesunden Männern beobachtet, dass die Laborwerte für das LH ab einem Alter von 61 Jahren mit dem zunehmenden Alter und sinkenden T-Werten steigen würden. [127] Unsere Patienten jedoch wurden in einer viel jüngeren Altersspannen untersucht, sodass die Korrelation des LH mit dem Alter der Patienten nicht als physiologisch gewertet werden kann und näher hinterfragt werden müsste.

Man bespricht in der Studie von King et al. (2016), dass ein Beweis für eine Korrelation zwischen verminderter Fertilität und LH-Werten zwar fehlt, aber ein supprimierter LH-Wert sich trotzdem als guter prädiktiver Faktor für eine schwere Oligospermie bei Männern mit AGS nutzen lassen würde. [84] Die nähere Analyse der Fertilität und Spermienqualität der Patienten mit supprimiertem, aber vor allem auch erhöhtem LH, wäre sehr spannend.

Im Anschluss möchten wir diskutieren, ob nähere Zusammenhänge zwischen zwei Hormonen der HPG-Achse im zeitlichen Verlauf bestanden und wie diese zu werten sind. In diesem Sinne interessierte uns, ob mit steigenden AD/T-Quotienten (d.h. höherer Testosteronausschüttung aus der NNR aufgrund einer unter- oder überdosierten GC-Therapie im Rahmen eines AGS), eine Suppression der T-Produktion im Hoden einhergeht. [53, 59, 91] Dazu wurde eine Korrelationsanalyse dieser Werte durchgeführt. Dabei wurde eine tendenziell negative Korrelation zwischen diesen zwei Laborparametern vermutet. Allerdings zeigte sich auch hier ein insgesamt stabiler Verlauf. Eine signifikant negative Korrelation war bei drei Patienten zu beobachten. In **Tabelle 13** stellen wir möglich Gemeinsamkeiten dieser Patienten dar. Festzustellen ist, dass alle, außer einer der Patienten, mit Hydrokortison therapiert waren.

Dies war auch bei dem zuvor herausstechenden Patienten M27 zu sehen.

Stikkelbroeck et al. sprachen in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahr 2001 von einer signifikant positiven Korrelation zwischen den LH- und Serum-Gesamt-T-Werten ihres männlichen Patientenkollektivs mit AGS. [58] Bei uns korrelierten lediglich vier Patienten positiv im Verlauf. In der Studie "The Health In Men Study" (HIMS) wurde herausgearbeitet, dass das LH bei gesunden Männern über 70 Jahren negativ mit dem fTI korreliert. [128] Zuvor hatten sich bereits Mulligan et al. und Bridges et al. Ende der 90er Jahre intensiv mit der Korrelation von Gonadotropinen und T beschäftigt und fanden im Einklang heraus, dass eine signifikante, aber zeitverzögerte, positive Korrelation zwischen LH und T bei jungen, gesunden Erwachsenen zu beobachten ist. [129, 130]

Wir allerdings stellen fest, dass keine Korrelation zwischen diesen zwei hormonellen Faktoren bei unserem Münchener Patientenkollektiv bestand. Fünf andere Patienten wiesen eine negative Korrelation des LH mit dem T auf. Allerdings untersuchten wir das Serum-Gesamt-T unserer Patienten – und nicht den fTI. Diese befanden sich noch zusätzlich in zu jungem Alter, um einen ähnlichen Verlauf, wie in der oben besprochenen HIMS-Studie zu erwarten.

Auch Dudzinska et al. versuchten Beziehungen im hormonellen Mechanismus bei Männern mit AGS zu finden und schließen aus ihrer Studie im Jahr 2014, dass es bei der GC-Therapie zu einer Suppression der GnRH-Ausschüttung aus dem Hypothalamus kommen könnte, da ihre Patienten erhöhte LH und FSH-Sekretion beim GnRH-Stimulationstest aufwiesen. [53] Dies wurde bei unserer longitudinalen statistischen Studie nicht untersucht, aber wir könnten Folgendes zur Beziehung dieser zwei Faktoren festhalten:

Die Korrelationen des AD/T-Q und der AD-Werte mit dem LH verhielten sich bei uns durchaus ähnlich. AD/T-Q-Werte und das LH zeigten bei 15 Patienten keine Korrelation, bezüglich des AD-Wertes waren es 17 Patienten ohne Korrelation mit dem LH-Wert. Der AD-Wert von sieben unserer Patienten korrelierte negativ mit ihrem LH-Wert. Die Werte des Patienten M05 korrelierten hierbei signifikant. Insgesamt korrelierte bei acht Patienten der AD/T-Q negativ mit dem LH, auch beim Patienten M05. Dieser Patient wird mit Chronocort behandelt.

Bei den zuletzt genannten Patienten könnte das Ergebnis damit erklärt werden, dass je höher die Androgen-Produktion aus ihre NNR zu sein scheint, desto niedriger wird ihre Gonadotropin-Sekretion, was auf eine Suppression des LHs durch adrenale Androgene hindeuten könnte. [58, 61]

4.1.3 Betrachtungen zum Patienten M27

Der Patient M27 ist uns aufgefallen, weil er bei mehreren Analysen erwähnenswerte Ergebnisse hatte. Diese sollen im Folgenden zusammengefasst werden. Dieser Patient hat ein AGS mit Salzverlust, es wurden TART nachgewiesen und er ist mit Hydrokortison eingestellt. In unserer Ambulanz wird er seit 13,8 Jahren betreut – seitdem er 31 Jahre alt ist.

Bei der longitudinalen Untersuchung konnten wir eine signifikante Abnahme des Serum-Gesamt-Ts innerhalb von 10,8 Jahren ($r: -0,63$, $p: 0,01$) sehen und gleichzeitig im Verlauf von 13,8 Jahre signifikant steigende Gonadotropin-Werte (LH $r: 0,55$, $p: 0,017$; FSH $r: 0,52$, $p: 0,028$). Seine letzten Werte waren eine Serum-Gesamt-T-Konzentration mit einem CLIA-Assay von 583,2 ng/dL und ein LH bei 9,2 U/L. Somit befanden sich die Werte im Normbereich.

Dennoch hatten wir den Gedanken, dass dieser Verlauf als laborchemische Untermauerung eines sich entwickelnden hypergonadotropen Hypogonadismus gewertet werden könnte. Die Tatsache, dass TART zu einem primären bzw. hypergonadotropen Hypogonadismus führt, wurde vielfach in der AGS-Forschung untersucht. [59, 61]

Zusätzlich konnten wir eine negative Korrelation des Serum-Gesamt-T mit dem AD/T-Q und dem AD feststellen. Ferner beobachteten wir eine signifikante positive Korrelation des AD und des AD/T-Q mit dem LH-Wert.

4.1.4 *Stellungnahme zum Vergleich der Mittelwerte der hormonellen Parameter*

Eine Analyse der hormonellen Laborparameter im Mittel stellt sich in der Regel schwierig dar, weil die Sekretion der verschiedenen Hormone stark von der zirkadianen Rhythmik abhängt. [131] Somit ist eine einmalige Messung der Blutkonzentration eines Hormons vor einer gewissen Zeit und eine Nachkontrolle nach einigen Jahren nicht ideal zum Vergleich geeignet, da einmalige Messungen nicht besonders aussagekräftig sein müssen. Dennoch haben wir uns dazu entschieden, die Mittelwerte all unserer gemessenen Hormone der HPG-Achse in Form von t-Tests für verbundene Wertepaare in zeitlichen Abständen von fünf, zehn und 15 Jahren zu vergleichen und dabei zu beobachten, ob und wenn ja, welche Art der Veränderung zu erkennen ist und möchten diese im Folgenden zusammenfassend beschreiben und kritisch besprechen. Auch hier beschränkten wir uns auf das Münchner Patientenkollektiv aufgrund eines Assay-Wechsels bei den Berliner Laborparametern.

Im Fünf-Jahres-Vergleich (Altersmedian vor fünf Jahren lag bei 27,9 Jahren und nach fünf bei Jahren 33,1 Jahren) konnten wir einen Vergleich der Mittelwerte von 119 Wertepaaren hinsichtlich der Veränderung des LHs durchführen. Dabei ergab sich eine signifikante Zunahme des mittleren LH-Wertes innerhalb von fünf Jahren mit einem p-Wert von 0,002. Auch das FSH (Wertepaare n: 121) stieg innerhalb von dieser Zeit signifikant. Diese Zunahme der Gonadotropin-Werte konnten wir im Anschluss auch bei den LH und FSH-Werten ausschließlich von Patienten mit AGS der Form SW nachweisen, während Patienten mit der einfach virilisierenden Form keine signifikante Veränderung aufzeigten. Genauso wie bei Patienten mit TART eine signifikante LH-Erhöhung nachweisbar war und bei Patienten ohne TART nicht. Der anschließende Mittelwert-Vergleich des Androstendions bzw. AD/T-Q ergab keine signifikanten Veränderungen innerhalb von fünf Jahren. Eine vergleichbare Untersuchung wurde 2014 in Berlin durchgeführt. Dabei wurden die hormonellen Parameter von 20 Männern mit AGS im Abstand von zwei Jahren ohne signifikante Unterschiede kontrolliert. [53]

Wir wollten uns auch die Veränderung der Mittelwerte innerhalb von zehn Jahren ansehen. Die Patienten waren zu den Messungen vor zehn Jahren im Median 26,9 Jahre alt und nach zehn Jahren 36,8 Jahre alt. Dabei konnten wir eine signifikante Zunahme des FSH (n: 23, p-Wert: 0,0094) feststellen. Während innerhalb von dieser Zeit bei Patienten mit TART wieder ein signifikanter Anstieg ihrer LH- und FSH-Werte nachweisbar war, galt

auch hier das Gegenteil für Patienten ohne TART. Wir beobachteten keine signifikante Veränderung des AD und des AD/T-Quotienten.

Für den zeitlich Abstand von 15 Jahren, konnte nur ein N von zehn Patienten aussortiert und in die Analyse eingepflegt werden. Diese zeigten allerdings ausschließlich einen signifikanten Unterschied bei den Wertepaaren des LHs vor 15 Jahren und nach 15 Jahren (p-Wert: 0,002).

4.2 Stellungnahme zu den Ergebnissen der Gegenüberstellung der Fragebögen mit den hormonellen Werten

Unser Ziel war es einen möglichen Zusammenhang zwischen der mittels vier verschiedenen Fragebögen erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den laborchemischen Parametern des Hormonstatus unserer 28 Patienten (15 Probanden aus München und 13 aus Berlin), die sich bereit erklärten, sich an der Erhebung der Fragebögen zu beteiligen, zu untersuchen. Dazu wurden Regressionsanalysen mit dem Programm *GraphPad Prism 8.0* angefertigt.

Bei der Untersuchung des mSFI konnten wir keine linearen Zusammenhänge zwischen den Androgen- bzw. Gonadotropin-Werten finden. Auch die von Dudzinska et al. festgestellte Korrelation zwischen AD-Werten und den Ergebnissen der Untergruppe „sexuelles Verlangen“ konnten wir nicht bestätigen. [53]

Ein sehr interessantes Ergebnis ergab sich bei der Gegenüberstellung von den gemessenen LH-Werten und den Punkten, die von den Patienten für die Einheit „Herzbeschwerden“ aus dem GBB-24 vergeben wurden. Diese beiden Faktoren korrelierten negativ miteinander mit einem r von -0,503 und einem signifikanten p-Wert von $< 0,05$. Das bedeutet, dass mit steigenden LH-Werten, weniger Herzbeschwerden empfunden wurden. Bei der Recherche bezüglich anderer Studien, die einen solchen Zusammenhang untersucht haben, sind wir erneut auf die HIMS-Erhebungen gestoßen, die wir in dem Kapitel 4.1.1 ab S. 72 besprochen hatten. Dem heutigen Wissensstand zufolge hat Testosteron eine entzündungshemmende Wirkung und reduziert Zytokine, die in der Genese von Atherosklerose eine Rolle zu spielen scheinen. [132, 133] Dies veranlasste Hyde et al. mit der großen Datenlage aus der HIMS-Studie die Assoziation zwischen einem Hypogonadismus und Herzinfarkt-Ereignissen zu untersuchen. Dabei entdeckten sie, dass niedrige Testosteronspiegel keine signifikante Assoziation mit Myokardinfarkten bei gesunden Männern über 70 Jahren aufwiesen. Hohe LH-Blutspiegel dagegen eine signifikante Assoziation mit einem erhöhten Herzinfarkttrisiko bei älteren

Männern zeigten. Daraus schlossen die Autoren, dass Dysregulationen der HPG-Achse ein Risikofaktor für ischämische Ereignisse am Herzen sein können. Dafür wurden drei Erklärungsmöglichkeiten aufgestellt. Zum einen könnte es sein, dass eine Androgendefizienz einen Einfluss auf das kardiovaskuläre System hat, aber besser vom LH repräsentiert wird. Ein alleiniger unabhängiger und schädlicher Effekt von einem erhöhten LH auf das kardiovaskuläre System ist aber auch nicht auszuschließen. Die dritte Hypothese aus der Veröffentlichung „Elevated LH predicts ischaemic heart disease events in older men: the Health in Men Study“ besagt, dass ein erhöhtes LH nicht direkt in die Pathogenese des Myokardinfarktes involviert sein muss und es sich in der Studie als Epiphänomen eines anderen Krankheitsprozesse abgezeichnet haben könnte. [134]

Die Tatsache, dass bei unserer Untersuchung die „Herzbeschwerden“ mit sinkenden LH-Werten zunehmen, könnte beispielsweise die dritte Hypothese von Hyde et al. unterstützen oder Hinweis darauf sein, dass ein supprimiertes LH – durch GC-Überdosierung [61] oder hohe Androgen-Sekretion [40, 58, 65, 89] – „Herzbeschwerden“ fördert.

Sicherlich ist bei diesem Vergleich zu beachten, dass die eingeschlossenen Männer in der HIMS-Studie älter als 70 Jahre waren und damit viel älter als unsere Patienten.

Für die Untereinheit „Herzbeschwerden“ des GBB-24 wurde nach dem Vorhandensein bzw. der Intensität folgender Symptome gefragt:

Nummer	Formulierung aus dem GBB-24-Fragebogen des items
2	Herzklopfen, Herzjagen oder Herzstolpern
6	Schwindelgefühl
11	Kloßgefühl, Engigkeit oder Würgen am Hals
20	Stiche, Schmerzen oder Ziehen in der Brust
22	Anfallsweise Atemnot
24	Anfallsweise Herzbeschwerden

Tabelle 23: Fragen aus dem GBB-24, die zu Kategorie "Herzbeschwerden" gezählt werden

Ob es ein nachweisbares klinisches Korrelat für die empfundenen „Herzbeschwerden“ der Patienten gibt, müsste mittels klinischer Diagnostik herausgearbeitet werden. Erst mit diesen Ergebnissen könnte eine Einschätzung für die Bedeutung des LHs als prognostischer Faktor für Herzerkrankungen oder kardiovaskuläre Ereignisse am Herz auch in unserer Studie abgegeben werden.

Die statistischen Analysen bezüglich einer Assoziation zwischen den Ergebnissen des HADS-Fragebogens und des mSFI – also zwischen den Symptomen einer erhöhten Ängstlichkeit und der psychosexuellen Zufriedenheit der Patienten, zeigte ein eindeutiges Ergebnis. Bei den Untereinheiten Erektion, Ejakulation und Wahrnehmung der vorhandenen Einschränkungen als lebensqualitätsmindernd konnte eine signifikant negative lineare Korrelation mit den Angaben der Patienten zu ihrer Ängstlichkeit im HADS-Fragebogen nachgewiesen werden, siehe **Abbildung 21a**).

Die Studienteilnehmer der dsd-LIFE Studie zeigten auch eine Assoziation zwischen Ängstlichkeit und einem exzessiven, sexuellen Verlangen, Schwierigkeiten einen Orgasmus zu verspüren und vorzeitiger Ejakulation. Auch andere Studien deuteten das Ergebnis als möglichen Hinweis darauf, dass Ängstlichkeit bzw. Angststörungen einer der wichtigsten Faktoren für die Entwicklung einer erektilen Dysfunktion bei Männern sein könnten, bzw. erektile Dysfunktion bei Männern zu vermehrter Ängstlichkeit führt. [103]

Bezüglich der Fragen zu Depression fielen unsere Ergebnisse noch deutlicher aus. Eine lineare negative Korrelation zwischen allen Bereichen, die mit dem mSFI befragt werden, und den Ergebnissen der Fragen zur Depressivität der Patienten konnte analytisch untermauert werden, siehe **Abbildung 21b**). Je höher die standardisierten Punktzahlen bezüglich der Depressivität der Patienten waren (je depressiver sie sind), desto niedriger fielen ihre Ergebnisse bezüglich ihrer psychosexuellen Zufriedenheit aus (desto weniger waren sie mit ihrer Sexualität zufrieden). Es besteht also eine Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Gehrman et al. bei der dsd-LIFE Studie. Auch sie konnten eine eindeutige Assoziation zwischen Depression und Sexualität von Männern mit AGS bestätigen. [98]

Wir sind die erste Forschungsgruppe, die eine signifikante lineare Korrelation zwischen Symptomen der Ängstlichkeit, sowie Depression und der psychosexuellen Zufriedenheit bei Männern mit AGS nachweisen konnten. Hieraus schließen auch wir, dass psychologischen Aspekte als Ursache sexueller Probleme bei Patienten mit AGS betrachtet werden müssen.

4.3 Diskussion der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Bestimmung des Hormonblutspiegels (Assay-Problematik)

Es bestehen mittlerweile einige Methoden, um zirkulierende Hormone im Blut zu messen. Das Serum-Gesamttestosteron wird im klinischen Alltag am häufigsten mit einem Immunoassay (IA) gemessen. [135] Für wissenschaftliche Messungen wird auch die Massenspektrometrie genutzt und ist momentan als Goldstandard festgelegt. Während in manchen Studien nachgewiesen werden konnte, dass die mit IA gemessenen T-Werte nicht so zuverlässig sind, wie die Ergebnisse der Methodik des Goldstandards, welcher nachweislich bessere Spezifität hatte und weniger Interferenzen zuließ [136], haben andere Studie eine durchaus vertretbare Vergleichbarkeit der Güte beider Messungen zeigen können. [137]

Bezüglich unserer Datenlage muss erwähnt und problematisiert werden, dass die Methodik der Hormonmessungen am Ende des Jahres 2016 einen Wechsel durchlebte. Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Arbeit, sodass ein Assay-Wechsel nicht verhindert werden konnte. Alle Messungen wurden mit einer Immunoassay-Methodik durchgeführt, wobei zentrale Einflussfaktoren auf unsere Analysen gewesen sein könnten, dass die Bestimmungen des Serum-Gesamttestosterons in München ab dem Jahr 2017 mittels Chemilumineszenz-Immunoassays (CLIA) ermittelt wurden, während zuvor Enzyme-linked-Immunosorbant-Assays (ELISA) benutzt wurden. CLIA sind einem ELISA im Grunde ähnlich, allerdings wird anstelle von Absorption, die Lumineszenz in einem sogenannten Lumineszenz-Reader gemessen. [138] Um diesen Assay-Wechsel nicht außer Acht zu lassen, begrenzten wir unsere longitudinalen Auswertungen auf die Serum-Gesamttestosteron-Werte aus den Jahren vor dem Assay-Wechsel (ausschließlich Messungen mit ELISA der Firma IBL).

In Berlin dagegen gab es den Assay-Wechsel bereits im Jahr 2014. Während im Klinikum das AD mit dem Assay Beckmann Coulter gemessen wurde und die Testosteron- und DHEAS-Werte mit dem Assay von DPC Biermann mittels RIA bestimmt wurden, wurden die AD- und DHEAS-Werte der letzten sechs Jahre mittels CLIA auf dem Diasorin-Assay bestimmt. Die Blutwerte des LH, FSH und 17-OHP wurde zuvor mit einem Assay von MP Biomedicals gemessen und nun werden LH und FSH, genauso wie das Testosteron auf dem Immulite von Siemens mittels CLIA und das 17-OHP mittels ELISA mit IDS gemessen. Auch diese Laborwerte mussten aus den longitudinalen Analysen und den Mittwerte-Vergleichen ausgeschlossen werden.

4.4 Ausblick und Limitationen

Die vorliegende Dissertationsarbeit konnte erneut den Stellenwert häufiger Laboruntersuchungen mit anschließender Anpassung der Glukokortikoid-Einstellung für Patienten mit AGS hervorheben. Bei einem nennenswerten Teil unserer Patienten waren T-Konzentrationen zu identifizieren, die die Diagnose eines Hypogonadismus zulassen. Die Rolle des Hypogonadismus bei verschiedenen pathologischen Entwicklungen im internistischen Bereich wurde bereits in vielen wissenschaftlichen Arbeiten charakterisiert. So weiß man heute, dass niedrige T-Blutspiegel eine Insulinresistenz fördern, bei der erhöhten Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen beteiligt sind oder auch das Lipidprofil im Blut verändern können. Diese Mechanismen erklären gewisse kardiovaskuläre Einflüsse dieses Geschlechtshormons. [139] Bei Männern mit AGS kann es zusätzlich auch aufgrund der chronischen GC-Einnahme zu kardiovaskulären Problemen kommen. Dies geschieht einerseits aufgrund der Nebenwirkungen der oft in zu hohen Dosen verabreichten Glukokortikoide, andererseits aber auch durch *erhöhte* Serum-Gesamttestosteronspiegel, die wiederum auch an der Entwicklung eines metabolischen Syndroms beteiligt sind. [40] Studien zeigten, dass das kardiovaskuläre Risiko von Männern mit AGS über 30 Jahren tatsächlich erhöht ist. Dass dieses Risiko im jungen Alter noch nicht besteht, erklärte man mittels besserer Versorgung der Patienten und der heute frühen Diagnostik im Rahmen des Neugeborenen Screenings. [140] Das LH fiel in der Auswertung der einzelnen Hormonverläufe der Patienten auch auf. Sieben Patienten, bei welchen das LH signifikant positiv mit der Zeit korrelierte (d.h. nahezu 20 % der Kohorte), erzeugten eine Neugier über die Bedeutung des LH-Verlaufs und die Auswirkung auf die Fertilität. Einen signifikanten Anstieg des LHs konnten wir auch im Mittelwerte-Vergleich der Patientenwerte nach fünf Jahren, sowie nach zehn Jahren sehen.

Die Tatsache, dass wir herausfinden konnten, dass die Patienten mit steigenden LH-Werten weniger subjektive Herzbeschwerden wahrgenommen haben, könnte auf die Bedeutung der regelmäßigen internistischen, insbesondere kardiologischen Untersuchungen bei Patienten mit AGS aufmerksam machen.

Dementsprechend sollten die T-, sowie die LH-Bestimmung weiterhin als wichtige Parameter in der Betreuung der Patienten mit AGS betrachtet werden. Ob das LH vielleicht aber auch als prädiktiver Faktor im kardiologischen Bereich gewertet werden kann, verlangt weitere wissenschaftliche Auseinandersetzung mit unseren Patienten und weitere Studien in größerem Ausmaß. Um die genaue Auswirkung des longitudinalen Verlaufs der

Hormonwerte auf die Fertilität herauszuarbeiten, müssen Spermiogramm-Befunde, Vaterschaften, sowie Kinderwunsch und Art der Partnerschaften im Rahmen einer longitudinalen Untersuchung betrachtet werden

Als uns wesentlich limitierenden Faktor müssen die Assay-Wechsel problematisiert werden. Wir befürchteten, dass aufgrund dieser Veränderung der Bestimmungsmethodik bei der Interpretation der Blutwerte Ungenauigkeiten unterlaufen könnten. Entscheidend ist jedoch bei der Auswertung nicht unbedingt die Absolutkonzentration, sondern ob sie unterhalb des jeweiligen Referenzbereichs oder stabil innerhalb des Referenzbereichs und dabei im unteren, mittleren oder oberen Drittel des jeweilig gemessenen Referenzbereichs lagen.

Optimal wäre eine gemeinsame Nachmessung aller Hormonkonzentrationen mittels LCMSMS (Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung) um eine Fehlinterpretation durch die Labormethodik gänzlich und sicher ausschließen zu können. Es wird nötig daher sein weitere Longitudinalstudien mit einheitlicher Messung der Hormonkonzentrationen mittels LCMSMS durchzuführen und damit die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu prüfen. Außerdem wäre für ein tieferes Verständnis der zeitlichen Entwicklung der Hormone der HPG-Achse eine noch längere longitudinale Beobachtung mit regelmäßig und in ähnlichen Abständen durchgeführten Blutkontrollen notwendig. So könnte auch eine genauere Aussage über die T-Abnahme in den einzelnen Altersklassen und vor allem auch der prozentuale Anteil pro Jahr/pro zehn Jahre bestimmt werden, wie Feldman et al. es für gesunde Männer untersucht haben. [124]

Bei der deskriptiven Betrachtung der Hormonwerte konnten wir sehen, dass Patienten mit einer vorwiegend testikulären T-Produktion ($AD/T-Q < 0,2$) prozentual öfter mit zwei GC-Präparaten eingestellt sind. Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, ob eine Kombinationstherapie von zwei verschiedenen GC-Präparaten nicht vorteilhaft sein könnte für die Regulation der HPG-Achse bei Männern mit AGS. Untersuchungen diesbezüglich wurden noch nicht gemacht, könnten aber zu neuen Erkenntnissen führen.

5 Zusammenfassung

Das Adrenogenitale Syndrom (AGS) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, die zu einem absoluten oder teilweise bestehenden Mangel an Kortisol und je nach Schweregrad der Erkrankung auch an Aldosteron aus der Nebennierenrinde (NNR) führt. Das daraus resultierende Fehlen des negativen Feedbackmechanismus zur Hypophyse, stimuliert die ständige Sezernierung von Adrenokortikotropin (ACTH). [14] Dieser Stimulus wiederum begünstigt eine Hyperplasie der NNR, eine exzessive Testosteron (T)–Produktion adrenalen Ursprungs und bei Männern auch die Entwicklung von ektopen adrenalen Tumoren im Hodengewebe (TART). [15, 42]

Einige Studien untersuchten bereits die Fertilität und Sexualität von Männern mit AGS [52, 58, 61, 79, 84, 90, 141] - nicht zuletzt im Rahmen der europaweiten dsd-LIFE-Studie. Hierbei wurde erneut eine häufige Einschränkung der gonadalen Funktion bestätigt [59] und eine Assoziation zwischen sexuellen und psychologischen Problemen festgestellt. [98] Allerdings wurde bis zum heutigen Zeitpunkt kein erwachsenes männliches Patientenkollektiv mit AGS im langjährigen Verlauf untersucht, um mögliche Veränderungen der Hypophysen-Gonaden-Achse (HPG-Achse) zu beleuchten und eine Aussage über die Fertilität der Männer im Verlauf zu treffen.

Die Idee der vorliegenden Dissertationsarbeit war eine longitudinale Auswertung der Hormone der HPG-Achse eines Männerkollektivs mit AGS innerhalb eines Untersuchungszeitraums von über zehn Jahren. Es sollte der Fragestellung nach einem sich im Verlauf der Zeit entwickelnden hypogonadotropen Hypogonadismus nachgegangen werden. Dies könnte durch eine Suppression der T-Produktion in den Leydig-Zellen durch verminderte LH-Ausschüttung bei adrenalem Androgen-Überschuss entstehen oder durch eine HPG-Achsen-Suppression bei überdosierter GC-Medikation. [58, 61, 65, 89]

In diesem Sinne untersuchten wir retrospektiv laborparametrische Daten (insbesondere Serum-Gesamttestosteron, Androstendion, AD/T-Quotienten, 17-OHP und Gonadotropine), re-evaluierten TART-Untersuchungen und versuchten Glukokortikoid (GC)-Einstellungen zu den Zeitpunkten der Laboruntersuchungen zurückzuverfolgen. Um Zusammenhänge zwischen laborchemischen Werten und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wie dem psychosexuellen Zustand der Patienten enthüllen zu können, nahmen wir die vier etablierten Fragebögen „Male Sexual Function Index“ (mSFI),

„Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS), „verkürzter Gießener Beschwerdebogen“ (GBB-24) und den „Short Form 36“ (SF-36) in die Studie auf.

Bei unseren Analysen problematisierten wir stetig die Tatsache, dass Blutwerte, die mit unterschiedlichen Messmethoden oder Assays bestimmt wurden, zu ungenauen Ergebnissen führen können.

Bei über 60 % unserer Patienten konnte zu mindestens einem Zeitpunkt von einer vorwiegend adrenalen T-Produktion gesprochen werden kann ($AD/T-Q \geq 1$). Die höchsten durchschnittlichen Serum-Gesamt-T-Mittelwert und die höchsten Mittelwerte für Gonadotropine waren an Zeitpunkten guter medikamentöser Einstellung zu messen (mit $AD/T-Q < 0,2$). Der prozentual höchste Anteil gut eingestellter Patienten wurden mit zwei Glukokortikoid-Präparaten behandelt. 40 % der Patienten mit $AD/T-Q$ -Werte >1 waren unter Hydrokortison Monotherapie eingestellt.

Wir konnten zeigen, dass der Serum-Gesamt-T-Median (331,0 ng/dL) bei unseren Patienten (Altersmedian der ersten eingeschlossenen Werte bei 24,7 Jahre, der letzten Werte bei 36,6 Jahre) niedriger ist als das der Allgemeinbevölkerung (640 ng/dL) und dass mehr als 50 % zu einem Zeitpunkt der retrospektiven Datenanalyse einen Serum-Gesamt-T-Wert im Bereich des Hypogonadismus aufwies – auch vor dem 30. Geburtstag.

Die Querschnittsuntersuchung der Hormonwerte der HPG-Achse unserer Patienten ergab jedoch auch, dass über einen langen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren die Testosteronkonzentration insgesamt stabil war.

Fünf Patienten zeigten in der Einzelanalyse eine signifikante Abnahme des Serum-Gesamt-T-Wertes. Einer dieser Patienten zeigte gleichzeitig eine positive Korrelation zwischen dem Alter und dem Androstendion-Wert (M35), als möglichen Hinweis auf eine testikuläre Suppression durch adrenale Androgen-Produktion

7/36 Münchener Patienten hatten eine signifikante LH-Zunahme mit zunehmendem Alter und auch hier ergaben die Beobachtungen als einzige Gemeinsamkeit das AGS mit Salzverlust. Ein Patient zeigte sowohl eine signifikante T-Abnahme, als auch eine signifikante LH-Zunahme (M27). Bei ihm wurde ein TART diagnostiziert, sodass die laborchemische Konstellation Hinweis auf einen sich entwickelnden hypergonadotropen Hypogonadismus sein könnten. Eine signifikante negative Korrelation zwischen $AD/T-Q$ und T zeigten drei Patienten. 2/3 haben zum Zeitpunkt der Messung Hydrokortison als GC-Präparat eingenommen.

Sowohl im Fünf-Jahres-Vergleich, als auch im Zehn-Jahres-Vergleich, sowie im 15-Jahres-Vergleich der Hormonmittelwerte beobachteten wir eine signifikante Zunahme der LHs und bzw. oder FSHs ($p < 0,05$).

Unsere Untersuchungen bezüglich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten, dass die Angaben der Patienten zum Thema „Herzbeschwerden“ mit abnehmenden LH-Werten angestiegen sind. Fraglich ist, ob diese subjektiven Angaben ein klinisches Korrelat haben und müsste klinisch untersucht werden.

Als erste Forschungsgruppe konnten wir außerdem eine signifikante negative Korrelation zwischen Symptomen der Ängstlichkeit und Depression und der psychosexuellen Zufriedenheit bei Männern mit AGS nachweisen. Je höher die Punktzahlen für Ängstlichkeit und Depression vergeben wurden, desto schlechter fielen die Ergebnisse der Patienten bezüglich ihrer psychosexuellen Zufriedenheit aus.

Eine Bestätigung unserer Hypothese zu einem sich entwickelnden hypogonadotropen Hypogonadismus als mögliche Ursache geminderter Fertilität bei Männern mit AGS konnten wir aus dieser Untersuchung nicht schließen. Viel mehr beschäftigte uns, dass das LH mit zunehmendem Alter eine Tendenz zur Zunahme zeigte.

Auffällige hormonelle Veränderungen, wie signifikante T-Abnahmen und signifikante LH-Zunahme im frühen Alter sind bei Männern mit AGS festzustellen – besonders bei Männern mit AGS mit Salzverlust.

Schlussendlich konnte in dieser Studie erneut aufgedeckt werden, dass bei der Behandlung von männlichen Patienten mit AGS noch immer Fortschritte nötig sind, um die hohe Prävalenz von Hypogonadismus in jungem Alter zu unterbinden und die häufig unzureichende medikamentöse Einstellung zu vermeiden.

Ferner sollten psychologische Aspekte unbedingt als Teil der Fertilitätsproblematik betrachtet und falls notwendig behandelt werden.

6 Anhang



MEDIZINISCHE KLINIK UND
POLIKLINIK IV
Lehrstuhl Endokrinologie / Diabetologie
Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke



Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Ziemssenstr. 1 · 80336 München



Zentrale Telefonnummer für elektive
stationäre Neueinweisungen:
(089) 4400-55000
Fax: (089) 4400-54412 (Formular!)

Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:

Sehr geehrter Herr,

zunächst möchte ich Ihnen danken, dass Sie sich schon des Öfteren bereit erklärt haben bei den wissenschaftlichen Studien der Abteilung für Endokrinologie der Medizinischen Klinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität mitzumachen.

Mit diesem Schreiben möchte ich Sie gerne über unser Vorhaben, eine **Verlauserhebung** durchzuführen, informieren. Hierbei möchte ich, Duygu Büyükerzurumlu, als Doktorandin von Frau Prof. Dr. Nicole Reisch, nach 10 Jahren Ihre medizinischen Daten vergleichend zu bereits bestehenden Angaben von vor 10 Jahren von Ihnen, neu bewerten.

Für dieses Anliegen schicke ich Ihnen **vier Fragebögen** und möchte Sie bitten, die Fragebögen vollständig auszufüllen und diese im vorbereiteten, frankierten Rückumschlag zurückzusenden. Selbstverständlich ist der Datenschutz gewährleistet. Ihre Antworten können unter Ihrem Pseudonym nicht mehr zu Ihnen zurückverfolgt werden und alle Schritte zur Speicherung und Auswertung der gesammelten Daten verlaufen anonym. Ich bedanke mich im Voraus für Ihre Teilnahme an unserer Folgerhebung und Ihre Zeit.

Campus Innenstadt

Duygu Büyükerzurumlu
AG Reisch (Doktorandin)
Endokrinologie

Email: s-dbueyuek@helios.med.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Ziemssenstr. 1
80336 München

Pforte / Vermittlung / Auskunft
Tel. +49 89 4400-52111/-52112
(Ärzte können über Funk erreicht werden)

Direktor: Prof. Dr. M. Reincke
stellv. Klinikdirektor: Prof. Dr. R. Schmidmaier;
Sekretariat: Frau J. Putz
Frau S. Schwaiger
Email: Sekretariat.Reincke@med.uni-muenchen.de

Akutgeriatrie: PD Dr. M. Drey, M. Sc.
Station 6 Tel. +49 89 4400-52216 Fax -52371

Angiologie: Prof. Dr. U. Hoffmann
Ambulanz Tel. +49 89 4400-53509 Fax -54494
Station M1B Tel. +49 89 4400-52240 Fax -52721

Endokrinologie und Diabetologie:
Prof. Dr. med. Martin Reincke
Campus Innenstadt:
Prof. Dr. R. Schmidmaier, Prof. Dr. J. Seißler,
Prof. Dr. J. Schopohl
Station M3B Tel. +49 89 4400-57230 Fax -57278
Privatstation M3A: Tel. +49 89 4400-57230 Fax -57277
Ambulanz Tel. +49 89 4400-52330 Fax -54430
Privatambulanz Tel. +49 89 4400-52354 Fax -54430
Allgemeine Endokrinologie/Diabetologie und
Spezialambulanz: Hypophysenerkrankungen,
Akromegalie, Schilddrüsenkrankungen, Typ-1 Diabetes,
Insulinpumpen, Conn-Syndrom, Cushing-Syndrom, Zentrum
für endokrine Tumore (ZET), Bayerisches
Osteoporosezentrum

Campus Großhadern
Prof. Dr. Ch. Auerhammer, Prof. Dr. K. Parhofer Prof. Dr.
Ch. Spitzweg
Ambulanz Tel. +49 89 4400-73003 Fax -76000
Osteoporose Tel. +49 89 4400-72520 Fax -75514
Allgemeine Endokrinologie/Diabetologie und
Spezialambulanz: GEP-NET-Zentrum,
Schilddrüsenkarzinom (ISKUM), Bayerisches
Osteoporosezentrum

Hämatologie und Onkologie:
Prof. Dr. F. Oñcu, M.A. EMB, MBA
Station M1B Tel. +49 89 4400-57240 Fax -57272
Ambulanz Tel. +49 89 4400-53405 Fax -54412
Tagesklinik Tel. +49 89 4400-52140 Fax -54180

Infektiologie: Prof. Dr. J. Bogner
Ambulanz Tel. +49 89 4400-53550 Fax -53593
Station M1B Tel. +49 89 4400-57240 Fax -57271

Intensiv- und Notfallmedizin:
PD Dr. M. Angstwurm;
Station Tel. +49 89 4400-52250 Fax -52341

Nephrologie/Dialyse/Apherese/
Campus Innenstadt:
Prof. H.-J. Anders; Prof. Dr. M. Fischereder, Prof. T. Sitter
Ambulanz Tel. +49 89 4400-53325 Fax -54485
Station M1B Tel. +49 89 4400-57240 Fax -57271
Dialyse/Apherese Tel. +49 89 4400-52220 Fax -54924

Campus Großhadern
Prof. Dr. M. Fischereder
Ambulanz TX Tel. +49 89 4400-72212 Fax -72362
Ambulanz Tel. +49 89 4400-73988 Fax -75656
Station F6 Tel. +49 89 4400-72269 Fax -75264

Notaufnahme/Aufnahmestation Prof. Dr. med. M. Wörmlé
Tel. +49 89 4400-52259 Fax -54933

Psychosomatik: PD Dr. H. Künzel
Tel. +49 89 4400-53597 Fax -54751

Rheumaeinheit: Prof. Dr. H. Schulte-Koops
Ambulanz Tel. +49 89 4400-53568 Fax -53719
Station M3B Tel. +49 89 4400-57230 Fax -57278

Stoffwechsel/Lipoprotein-Apherese:
Campus Innenstadt:
Dr. A. Vogt
Ambulanz Tel. +49 89 4400-53566 Fax -54562
Apherese Tel. +49 89 4400-53484 Fax -53576

Campus Großhadern
Prof. Dr. K. Parhofer
Ambulanz Tel. +49 89 4400-73003 Fax -76000
Privatambulanz Tel. +49 89 4400-73011 Fax -78879
Apherese Tel. +49 89 4400-72262 Fax -75354



0 0 5 2 4 2 8 4 9 1

Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Karl-Walter Jauch (Vorsitz), Stellv. Kaufmännischer Direktor: Philipp Rieger,
Pflegedirektorin: Helle Dokken, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. Reinhard Hickel (Dekan)
Institutionskennzeichen: 260 914 050, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz: DE 813 536 017

Es handelt sich bei den Fragebögen um folgende Themen:

1. **Male Sexual Function Index (MSFI):**
Fragen zu Ihrer *Sexualität*
2. **Short Form 36 (SF 36):**
Fragen zur Erhebung Ihrer *Lebensqualität*
3. **Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS):**
Fragen zur Erfassung von *Angst* und *Depression*
4. **Gießener Beschwerdebogen (GBB):**
Fragen zur Erfassung von *subjektiv* empfundenen *körperlichen Beschwerden*

Sollten Schwierigkeiten beim Ausfüllen auftauchen, zögern Sie bitte nicht, mir eine E-mail zu schicken: s-dbueyuek@helios.med.uni-muenchen.de

Es wäre gut, wenn Sie sich eine halbe Stunde Zeit nehmen könnten, um die Fragebögen in Ruhe und alleine ausfüllen zu können.

Ich möchte mich im Namen der Medizinischen Klinik IV und der Abteilung für endokrinologische Forschung herzlich für Ihre Teilnahme bedanken!

Mit freundlichen Grüßen

Duygu Büyükerzurumlu (Ärztin)

Prof. Dr. med. Nicole Reisch (Studienleiterin)

Anhang

1. Male Sexual Function Index – Fragebogen
2. SF-36 – Fragebogen
3. HADS – Fragebogen
4. GBB – Fragebogen

Gießener Beschwerdebogen

Teilnehmernummer: _____ Datum: _____ (dd.mm.yyyy)

Im Folgenden ist eine größere Anzahl von Beschwerden aufgeführt. Überlegen Sie bitte, an welchen dieser Beschwerden Sie im zurückliegenden Monat gelitten haben. Machen Sie ein Kreuz in die entsprechende Spalte. Die Beschwerden, die Sie nicht haben, erhalten natürlich ein Kreuz in der „nicht“-Spalte.

Ich fühle mich durch folgende Beschwerden belästigt:

	Nicht 0	Kaum 1	einiger- maßen 2	erheb- lich 3	stark 4
1. Schwächegefühl					
2. Herzklopfen, Herzjagen oder Herzstolpern					
3. Druck oder Völlegefühl im Leib					
4. Übermäßiges Schlafbedürfnis					
5. Gelenk- oder Gliederschmerzen					
6. Schwindelgefühl					
7. Kreuz- oder Rückenschmerzen					
8. Nacken- oder Schulterschmerzen					
9. Erbrechen					
10. Übelkeit					
11. Kloßgefühl, Engigkeit oder Würgen im Hals					
12. Aufstoßen					
13. Sodbrennen oder saures Aufstoßen					
14. Kopfschmerzen					
15. Rasche Erschöpfbarkeit					
16. Müdigkeit					

Studie „Untersuchung der Lebensqualität bei verschiedenen Formen der Nebennierenrindeninsuffizienz“
Gießener Beschwerdebogen
Version 1.0 vom 27.08.2013

Seite 1 von 2

Teilnehmernummer: _____ **Datum:** _____ (dd.mm.yyyy)

	nicht 0	kaum 1	einiger- maßen 2	erheb- lich 3	stark 4
17. Gefühl der Benommenheit					
18. Schweregefühl oder Müdigkeit in den Beinen					
19. Mattigkeit					
20. Stiche, Schmerzen oder Ziehen in der Brust					
21. Magenschmerzen					
22. Anfallsweise Atemnot					
23. Druckgefühl im Kopf					
24. Anfallsweise Herzbeschwerden					

Studie „Untersuchung der Lebensqualität bei verschiedenen Formen der
Nebennierenrindeninsuffizienz“
Gießener Beschwerdebogen
Version 1.0 vom 27.08.2013

Seite 2 von 2

(1) SF36 - Fragebogen zum Gesundheitszustand			
Name:		Unters.-Datum:	
Vorname:		ID-Nr.:	
Geb.-Datum:		Tel.-Nr.:	

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Ausgezeichnet	1
Sehr gut	2
Gut	3
Weniger gut	4
Schlecht	5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Derzeit viel besser als vor einem Jahr	1
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr	2
Etwa so wie vor einem Jahr	3
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr	4
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr	5

3. Im folgendem sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark? (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Tätigkeit	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b. mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause? (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Schwierigkeiten	Ja	Nein
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft, als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlen)? (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Schwierigkeiten	Ja	Nein
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft, als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Ich hatte keine Schmerzen	1
Sehr leicht	2
Leicht	3
Mäßig	4
Stark	5
Sehr stark	6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeit zu Hause und im Beruf behindert? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen ...

Befinden	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a. ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
b. ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
c. ... so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
d. ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
e. ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f. ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
g. ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
h. ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
i. ... müde?	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandte usw.) beeinträchtigt? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Immer	1
Meistens	2
Manchmal	3
Selten	4
Nie	5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu? (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Aussagen	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c. Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

H-A-D-S-D

Name:	Geburtsdatum:
Vorname:	Datum:

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitte wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf ihre allgemeine und seelische Verfassung. Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrifft. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie nicht zu lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich fühle mich angespannt oder überreizt ☐ meistens ☐ oft ☐ von Zeit zur Zeit / gelegentlich ☐ überhaupt nicht	Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst ☐ fast immer ☐ sehr oft ☐ manchmal ☐ überhaupt nicht
Ich kann mich heute noch so freuen wie früher ☐ ganz genau so ☐ nicht ganz so sehr ☐ nur noch ein wenig ☐ kaum oder gar nicht	Ich habe manchmal ein ängstl. Gefühl im Magen ☐ überhaupt nicht ☐ gelegentlich ☐ ziemlich oft ☐ sehr oft
Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas schreckliches passieren könnte ☐ ja, sehr stark ☐ ja, aber nicht allzu stark ☐ etwas, aber es macht mir keine Sorgen ☐ überhaupt nicht	Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren ☐ ja, stimmt genau ☐ ich kümmere mich nicht so sehr, wie ich sollte ☐ möglicherweise kümmere ich mich zuwenig darum ☐ ich kümmere mich so viel darum wie immer
Ich kann lachen, die lustige Seite der Dinge sehen ☐ ja, so wie immer ☐ nicht mehr ganz so viel ☐ inzwischen viel weniger ☐ überhaupt nicht	Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein ☐ ja, tatsächlich sehr ☐ ziemlich ☐ nicht sehr ☐ überhaupt nicht
Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf ☐ einen Großteil der Zeit ☐ verhältnismäßig oft ☐ von Zeit zur Zeit, aber nicht allzu oft ☐ nur gelegentlich / nie	Ich blicke mit Freude in die Zukunft ☐ ja, sehr ☐ eher weniger als früher ☐ viel weniger als früher ☐ kaum bis gar nicht
Ich fühle mich glücklich ☐ überhaupt nicht ☐ selten ☐ manchmal ☐ meistens	Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand ☐ ja, tatsächlich sehr oft ☐ ziemlich oft ☐ nicht sehr oft ☐ überhaupt nicht
Ich kann behaglich da sitzen und entspannen ☐ ja, natürlich ☐ gewöhnlich schon ☐ nicht oft ☐ überhaupt nicht	Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen ☐ oft ☐ manchmal ☐ eher selten ☐ sehr selten

Meistens = 3 Punkte, oft = 2 Punkte, gelegentlich = 1 Punkt, überhaupt nicht = 0 Punkte

Depressivität > 9 Punkte, Angst > 11 Punkte

H-A-D-S copyright © R. P. Snaith and A. S. Zigmond, 1983, 1992, 1994. und Hogrefe Verlag

Herrmann, C., Buss, U. & Snaith, R. P. (1995). Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D). Manual. Bern: Hans Huber.

MEASURING MALE SEXUAL FUNCTION/ SEXUAL FUNCTION INDEX

German Version

Approved Translation of the Sexual Function Index

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

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

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

- ☐₀ An keinem Tag
- ☐₁ Nur an wenigen Tagen
- ☐₂ An manchen Tagen
- ☐₃ An den meisten Tagen
- ☐₄ An fast jedem Tag

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

- ☐₀ Nicht vorhanden
- ☐₁ Niedrig
- ☐₂ Mittel
- ☐₃ Mäßig hoch
- ☐₄ Hoch

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

- ☐₀ Nie
- ☐₁ Einige Male
- ☐₂ Ziemlich oft
- ☐₃ Fast immer
- ☐₄ Immer

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

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

8 Literaturverzeichnis

- [1] A. Salonia *et al.*, "Paediatric and adult-onset male hypogonadism," *Nat Rev Dis Primers*, vol. 5, no. 1, p. 38, May 30 2019.
- [2] (14.12.2018). *Zusätzliche Geschlechtsbezeichnung "divers" für Intersexuelle eingeführt; Gesetz zur Änderung der in das Geburtenregister einzutragenden Angaben.* Available: <https://www.bmi.bund.de/SharedDocs/pressemitteilungen/DE/2018/12/drittes-geschlecht.html>
- [3] I. A. Hughes, C. Houk, S. F. Ahmed, P. A. Lee, and G. Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus, "Consensus statement on management of intersex disorders," *J Pediatr Urol*, vol. 2, no. 3, pp. 148-62, Jun 2006.
- [4] (2019). *Neugeborenen-Screening in Bayern* <http://www.lgl.bayern.de/gesundheitspraevention/kindergesundheit/neugeborenencreening/index.htm>.
- [5] D. P. Merke and S. R. Bornstein, "Congenital adrenal hyperplasia," *Lancet*, vol. 365, no. 9477, pp. 2125-36, Jun 18-24 2005.
- [6] J. Almasri *et al.*, "Genital Reconstructive Surgery in Females With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 103, no. 11, pp. 4089-4096, Nov 1 2018.
- [7] A. Lucas-Herald *et al.*, "The Long-Term Outcome of Boys With Partial Androgen Insensitivity Syndrome and a Mutation in the Androgen Receptor Gene," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 101, no. 11, pp. 3959-3967, Nov 2016.
- [8] R. Gonzalez and B. M. Ludwikowski, "Should CAH in Females Be Classified as DSD?," *Front Pediatr*, vol. 4, p. 48, 2016.
- [9] K. Lin-Su, O. Lekarev, D. P. Poppas, and M. G. Vogiatzi, "Congenital adrenal hyperplasia patient perception of 'disorders of sex development' nomenclature," *Int J Pediatr Endocrinol*, vol. 2015, no. 1, p. 9, 2015.
- [10] H. F. L. Meyer-Bahlburg, J. Khuri, J. Reyes-Portillo, A. A. Ehrhardt, and M. I. New, "Stigma Associated with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia in Women's Sexual Lives," *Arch Sex Behav*, vol. 47, no. 4, pp. 943-951, May 2018.
- [11] P. W. Speiser *et al.*, "Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 95, no. 9, pp. 4133-60, Sep 2010.
- [12] (2020). *Stellungnahme der Bundesärztekammer zum Referentenentwurf eines Gesetzes zum Schutz von Kindern vor geschlechtsverändernden operativen Eingriffen des Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz.* Available: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Stellungnahmen/2020-02-14_BAEK_Stellungnahme-RefE-DSD.pdf
- [13] A. G. e. al., *Duale Reihe Anatomie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2014.
- [14] E. Charmandari, C. G. Brook, and P. C. Hindmarsh, "Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty," *Eur J Endocrinol*, vol. 151 Suppl 3, pp. U77-82, Nov 2004.
- [15] A. Bachelot and P. Touraine, "[Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency]," *Presse Med*, vol. 43, no. 4 Pt 1, pp. 428-37, Apr 2014. *Prise en charge à l'âge adulte des hyperplasies congénitales des surrenales par déficit en 21-hydroxylase.*

- [16] N. Krone and P. M. Stewart, "Adrenal function: An overlooked cause of glucocorticoid deficiency?," *Nat Rev Endocrinol*, vol. 5, no. 7, pp. 362-3, Jul 2009.
- [17] C. E. Fluck *et al.*, "Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome," *Nat Genet*, vol. 36, no. 3, pp. 228-30, Mar 2004.
- [18] C. J. Kim *et al.*, "Severe combined adrenal and gonadal deficiency caused by novel mutations in the cholesterol side chain cleavage enzyme, P450scc," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 93, no. 3, pp. 696-702, Mar 2008.
- [19] W. L. Miller, "MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Rare defects in adrenal steroidogenesis," *Eur J Endocrinol*, vol. 179, no. 3, pp. R125-R141, Sep 2018.
- [20] S. Nimkarn, P. K. Gangishetti, M. Yau, and M. I. New, "21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia," in *GeneReviews((R))*, M. P. Adam *et al.*, Eds. Seattle (WA), 1993.
- [21] S. F. Witchel, "Non-classic congenital adrenal hyperplasia," *Steroids*, vol. 78, no. 8, pp. 747-50, Aug 2013.
- [22] S. Y. Pang *et al.*, "Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency," *Pediatrics*, vol. 81, no. 6, pp. 866-74, Jun 1988.
- [23] R. C. Wilson *et al.*, "Ethnic-specific distribution of mutations in 716 patients with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency," *Mol Genet Metab*, vol. 90, no. 4, pp. 414-21, Apr 2007.
- [24] P. C. White, M. T. Tusie-Luna, M. I. New, and P. W. Speiser, "Mutations in steroid 21-hydroxylase (CYP21)," *Hum Mutat*, vol. 3, no. 4, pp. 373-8, 1994.
- [25] P. C. White, A. Vitek, B. Dupont, and M. I. New, "Characterization of frequent deletions causing steroid 21-hydroxylase deficiency," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 85, no. 12, pp. 4436-40, Jun 1988.
- [26] P. C. White and P. W. Speiser, "Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency," *Endocr Rev*, vol. 21, no. 3, pp. 245-91, Jun 2000.
- [27] P. W. Speiser *et al.*, "Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency," *J Clin Invest*, vol. 90, no. 2, pp. 584-95, Aug 1992.
- [28] N. Krone, A. Braun, A. A. Roscher, D. Knorr, and H. P. Schwarz, "Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 85, no. 3, pp. 1059-65, Mar 2000.
- [29] J. K. Gjerstad, S. L. Lightman, and F. Spiga, "Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility," *Stress*, vol. 21, no. 5, pp. 403-416, Sep 2018.
- [30] S. F. Witchel, "Congenital Adrenal Hyperplasia," *J Pediatr Adolesc Gynecol*, vol. 30, no. 5, pp. 520-534, Oct 2017.
- [31] U. Ambroziak *et al.*, "Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency - management in adults," *Endokrynol Pol*, vol. 61, no. 1, pp. 142-55, Jan-Feb 2010.
- [32] F. G. Riepe and W. G. Sippell, "Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency," *Rev Endocr Metab Disord*, vol. 8, no. 4, pp. 349-63, Dec 2007.
- [33] W. Arlt and B. Allolio, "Adrenal insufficiency," *Lancet*, vol. 361, no. 9372, pp. 1881-93, May 31 2003.
- [34] P. C. White and T. A. Bachega, "Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: from birth to adulthood," *Semin Reprod Med*, vol. 30, no. 5, pp. 400-9, Oct 2012.

- [35] P. Knape, N. Reisch, H. G. Dorr, M. Reincke, S. Lenk, and M. Quinkler, "[Testicular adrenal rest tumors (TART) in adult men with classic congenital adrenal hyperplasia (CAH)]," *Urologe A*, vol. 47, no. 12, pp. 1596-7, 1599-602, Dec 2008. Testikuläre adrenale Resttumoren (TART) bei erwachsenen Männern mit klassischem adrenogenitalen Syndrom (AGS).
- [36] Z. Makiyan, "Systematization of ambiguous genitalia," *Organogenesis*, vol. 12, no. 4, pp. 169-182, Oct 2016.
- [37] J. Jaaskelainen and R. Voutilainen, "Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height," *Pediatr Res*, vol. 41, no. 1, pp. 30-3, Jan 1997.
- [38] W. Bonfig 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*, vol. 75, no. 4, pp. 264-8, 2011.
- [39] H. L. Claahsen-van der Grinten, N. M. Stikkelbroeck, C. G. Sweep, A. R. Hermus, and B. J. Otten, "Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia," *J Pediatr Endocrinol Metab*, vol. 19, no. 5, pp. 677-85, May 2006.
- [40] M. Maggio and S. Basaria, "Welcoming low testosterone as a cardiovascular risk factor," *Int J Impot Res*, vol. 21, no. 4, pp. 261-4, Jul-Aug 2009.
- [41] J. W. Honour and T. Torresani, "Evaluation of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia," *Horm Res*, vol. 55, no. 4, pp. 206-11, 2001.
- [42] I. A. Hughes, "Congenital adrenal hyperplasia: transitional care," *Growth Horm IGF Res*, vol. 14 Suppl A, pp. S60-6, Jun 2004.
- [43] S. F. Witchel, "The medical home concept and congenital adrenal hyperplasia: a comfortable habitat!," *Int J Pediatr Endocrinol*, vol. 2010, p. 561526, 2010.
- [44] N. Reisch and W. Arlt, "Fine tuning for quality of life: 21st century approach to treatment of Addison's disease," *Endocrinol Metab Clin North Am*, vol. 38, no. 2, pp. 407-18, ix-x, Jun 2009.
- [45] F. G. Riepe, N. Krone, M. Viemann, C. J. Partsch, and W. G. Sippell, "Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire," *Horm Res*, vol. 58, no. 4, pp. 196-205, 2002.
- [46] E. Erhardt, J. Solyom, J. Homoki, S. Juricskay, and G. Soltesz, "Correlation of blood-spot 17-hydroxyprogesterone daily profiles and urinary steroid profiles in congenital adrenal hyperplasia," *J Pediatr Endocrinol Metab*, vol. 13, no. 2, pp. 205-10, Feb 2000.
- [47] S. Einaudi, R. Lala, A. Corrias, P. Matarazzo, S. Pagliardini, and C. de Sanctis, "Auxological and biochemical parameters in assessing treatment of infants and toddlers with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency," *J Pediatr Endocrinol*, vol. 6, no. 2, pp. 173-8, Apr-Jun 1993.
- [48] T. Remer, C. Maser-Gluth, and S. A. Wudy, "Glucocorticoid measurements in health and disease--metabolic implications and the potential of 24-h urine analyses," *Mini Rev Med Chem*, vol. 8, no. 2, pp. 153-70, Feb 2008.
- [49] B. J. Otten, J. J. Wellen, J. C. Rijken, G. B. Stoelinga, and T. J. Benraad, "Salivary and plasma androstenedione and 17-hydroxyprogesterone levels in congenital adrenal hyperplasia," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 57, no. 6, pp. 1150-4, Dec 1983.
- [50] P. E. Clayton *et al.*, "Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society," *Horm Res*, vol. 58, no. 4, pp. 188-95, 2002.
- [51] F. Zegers-Hochschild *et al.*, "The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017," *Hum Reprod*, vol. 32, no. 9, pp. 1786-1801, Sep 1 2017.

- [52] J. Jaaskelainen, O. Kiekara, M. Hippelainen, and R. Voutilainen, "Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency," *J Endocrinol Invest*, vol. 23, no. 1, pp. 23-7, Jan 2000.
- [53] B. Dudzinska, J. Leubner, M. Ventz, and M. Quinkler, "Sexual well-being in adult male patients with congenital adrenal hyperplasia," *Int J Endocrinol*, vol. 2014, p. 469289, 2014.
- [54] H. L. Claahsen-van der Grinten, B. J. Otten, M. M. Stikkelbroeck, F. C. Sweep, and A. R. Hermus, "Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia," *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, vol. 23, no. 2, pp. 209-20, Apr 2009.
- [55] H. L. Claahsen-van der Grinten *et al.*, "Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 92, no. 2, pp. 612-5, Feb 2007.
- [56] C. E. Keegan and G. D. Hammer, "Recent insights into organogenesis of the adrenal cortex," *Trends Endocrinol Metab*, vol. 13, no. 5, pp. 200-8, Jul 2002.
- [57] M. S. Cabrera, M. G. Vogiatzi, and M. I. New, "Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 86, no. 7, pp. 3070-8, Jul 2001.
- [58] N. M. Stikkelbroeck *et al.*, "High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 86, no. 12, pp. 5721-8, Dec 2001.
- [59] M. Engels *et al.*, "Gonadal function in adult male patients with congenital adrenal hyperplasia," *Eur J Endocrinol*, vol. 178, no. 3, pp. 285-294, Mar 2018.
- [60] R. V. Clark *et al.*, "Steroidogenic enzyme activities, morphology, and receptor studies of a testicular adrenal rest in a patient with congenital adrenal hyperplasia," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 70, no. 5, pp. 1408-13, May 1990.
- [61] N. Reisch *et al.*, "High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 94, no. 5, pp. 1665-70, May 2009.
- [62] N. Reisch *et al.*, "Total adrenal volume but not testicular adrenal rest tumor volume is associated with hormonal control in patients with 21-hydroxylase deficiency," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 95, no. 5, pp. 2065-72, May 2010.
- [63] D. Chatelain, V. Montel, A. Dickes-Coopman, A. Chatelain, and S. Deloof, "Trophic and steroidogenic effects of water deprivation on the adrenal gland of the adult female rat," *Regul Pept*, vol. 110, no. 3, pp. 249-55, Feb 28 2003.
- [64] S. Benvenga, G. Smedile, F. Lo Giudice, and F. Trimarchi, "Testicular adrenal rests: evidence for luteinizing hormone receptors and for distinct types of testicular nodules differing for their autonomization," *Eur J Endocrinol*, vol. 141, no. 3, pp. 231-7, Sep 1999.
- [65] G. W. Moore, A. Lacroix, D. Rabin, and T. J. McKenna, "Gonadal dysfunction in adult men with congenital adrenal hyperplasia," *Acta Endocrinol (Copenh)*, vol. 95, no. 2, pp. 185-93, Oct 1980.
- [66] M. E. Newell, B. M. Lippe, and R. M. Ehrlich, "Testis tumors associated with congenital adrenal hyperplasia: a continuing diagnostic and therapeutic dilemma," *J Urol*, vol. 117, no. 2, pp. 256-8, Feb 1977.
- [67] R. Mazzilli *et al.*, "The High Prevalence of Testicular Adrenal Rest Tumors in Adult Men With Congenital Adrenal Hyperplasia Is Correlated With ACTH Levels," *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 10, p. 335, 2019.
- [68] T. Puar *et al.*, "Bilateral Testicular Tumors Resulting in Recurrent Cushing Disease After Bilateral Adrenalectomy," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 102, no. 2, pp. 339-344, Feb 1 2017.

- [69] H. L. Claahsen-van der Grinten, B. J. Otten, F. C. Sweep, and A. R. Hermus, "Repeated successful induction of fertility after replacing hydrocortisone with dexamethasone in a patient with congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors," *Fertil Steril*, vol. 88, no. 3, pp. 705 e5-8, Sep 2007.
- [70] T. Tiryaki, Z. Aycan, S. Hucumenoglu, and H. Atayurt, "Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the congenital adrenal hyperplasia," *Pediatr Surg Int*, vol. 21, no. 10, pp. 853-5, Oct 2005.
- [71] P. F. Corradi, R. B. Corradi, and L. W. Greene, "Physiology of the Hypothalamic Pituitary Gonadal Axis in the Male," *Urol Clin North Am*, vol. 43, no. 2, pp. 151-62, May 2016.
- [72] A. Ross and S. Bhasin, "Hypogonadism: Its Prevalence and Diagnosis," *Urol Clin North Am*, vol. 43, no. 2, pp. 163-76, May 2016.
- [73] C. E. Fluck *et al.*, "Why boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation," *Am J Hum Genet*, vol. 89, no. 2, pp. 201-18, Aug 12 2011.
- [74] R. A. Rey *et al.*, "Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach," *Andrology*, vol. 1, no. 1, pp. 3-16, Jan 2013.
- [75] G. Rastrelli, G. Corona, S. Cipriani, E. Mannucci, and M. Maggi, "Sex hormone-binding globulin is associated with androgen deficiency features independently of total testosterone," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 88, no. 4, pp. 556-564, Apr 2018.
- [76] A. L. Goldman, S. Bhasin, F. C. W. Wu, M. Krishna, A. M. Matsumoto, and R. Jasuja, "A Reappraisal of Testosterone's Binding in Circulation: Physiological and Clinical Implications," *Endocr Rev*, vol. 38, no. 4, pp. 302-324, Aug 1 2017.
- [77] M. Kathrins and C. Niederberger, "Diagnosis and treatment of infertility-related male hormonal dysfunction," *Nat Rev Urol*, vol. 13, no. 6, pp. 309-23, Jun 2016.
- [78] A. Tiitinen and M. Valimäki, "Primary infertility in 45-year-old man with untreated 21-hydroxylase deficiency: successful outcome with glucocorticoid therapy," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 87, no. 6, pp. 2442-5, Jun 2002.
- [79] C. Bouvattier *et al.*, "Clinical Outcome, Hormonal Status, Gonadotrope Axis, and Testicular Function in 219 Adult Men Born With Classic 21-Hydroxylase Deficiency. A French National Survey," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 100, no. 6, pp. 2303-13, Jun 2015.
- [80] M. Oleson, "Subjectively perceived quality of life," *Image J Nurs Sch*, vol. 22, no. 3, pp. 187-90, Fall 1990.
- [81] N. K. Leidy, D. A. Revicki, and B. Geneste, "Recommendations for evaluating the validity of quality of life claims for labeling and promotion," *Value Health*, vol. 2, no. 2, pp. 113-27, Mar-Apr 1999.
- [82] R. Fitzpatrick, "The International Assessment of Health-related Quality of Life: Theory, Translation, Measurement and Analysis," R. B. Sally Shumaker, Ed. Oxford, England: Journal of Medical Ethics, 1995.
- [83] M. Bullinger, "[Health related quality of life and subjective health. Overview of the status of research for new evaluation criteria in medicine]," *Psychother Psychosom Med Psychol*, vol. 47, no. 3-4, pp. 76-91, Mar-Apr 1997. Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit. Überblick über den Stand der Forschung zu einem neuen Evaluationskriterium in der Medizin.
- [84] T. F. King, M. C. Lee, E. E. Williamson, and G. S. Conway, "Experience in optimizing fertility outcomes in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 84, no. 6, pp. 830-6, Jun 2016.
- [85] H. Falhammar *et al.*, "Reduced Frequency of Biological and Increased Frequency of Adopted Children in Males With 21-Hydroxylase Deficiency: A Swedish

- Population-Based National Cohort Study," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 102, no. 11, pp. 4191-4199, Nov 1 2017.
- [86] W. Arlt *et al.*, "Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 95, no. 11, pp. 5110-21, Nov 2010.
- [87] J. T. Molitor, B. S. Chertow, and B. L. Fariss, "Long-term follow-up of a patient with congenital adrenal hyperplasia and failure of testicular development," *Fertil Steril*, vol. 24, no. 4, pp. 319-23, Apr 1973.
- [88] J. Wischusen, H. W. Baker, and B. Hudson, "Reversible male infertility due to congenital adrenal hyperplasia," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 14, no. 6, pp. 571-7, Jun 1981.
- [89] A. C. Bonaccorsi, I. Adler, and J. G. Figueiredo, "Male infertility due to congenital adrenal hyperplasia: testicular biopsy findings, hormonal evaluation, and therapeutic results in three patients," *Fertil Steril*, vol. 47, no. 4, pp. 664-70, Apr 1987.
- [90] H. Falhammar, H. F. Nystrom, U. Ekstrom, S. Granberg, A. Wedell, and M. Thoren, "Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia," *Eur J Endocrinol*, vol. 166, no. 3, pp. 441-9, Mar 2012.
- [91] R. J. Auchus, "Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia," *Mol Cell Endocrinol*, vol. 408, pp. 190-7, Jun 15 2015.
- [92] J. Rohayem, F. Tuttmann, C. Mallidis, E. Nieschlag, S. Kliesch, and M. Zitzmann, "Restoration of fertility by gonadotropin replacement in a man with hypogonadotropic azoospermia and testicular adrenal rest tumors due to untreated simple virilizing congenital adrenal hyperplasia," *Eur J Endocrinol*, vol. 170, no. 4, pp. K11-7, Apr 2014.
- [93] N. Pitteloud, F. J. Hayes, A. Dwyer, P. A. Boepple, H. Lee, and W. F. Crowley, Jr., "Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 87, no. 9, pp. 4128-36, Sep 2002.
- [94] N. Reisch *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)*, vol. 74, no. 2, pp. 166-73, Feb 2011.
- [95] A. Strandqvist *et al.*, "Suboptimal psychosocial outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia: epidemiological studies in a nonbiased national cohort in Sweden," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 99, no. 4, pp. 1425-32, Apr 2014.
- [96] H. Falhammar, H. F. Nystrom, and M. Thoren, "Quality of life, social situation, and sexual satisfaction, in adult males with congenital adrenal hyperplasia," *Endocrine*, vol. 47, no. 1, pp. 299-307, Sep 2014.
- [97] Jaaskelainen and R. Voutilainen, "Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life," *Acta Paediatr*, vol. 89, no. 2, pp. 183-7, Feb 2000.
- [98] K. Gehrman *et al.*, "Sexuality in Males With Congenital Adrenal Hyperplasia Resulting From 21-Hydroxylase Deficiency," *J Endocr Soc*, vol. 3, no. 8, pp. 1445-1456, Aug 1 2019.
- [99] E. Daae, K. B. Feragen, I. Nermoen, and H. Falhammar, "Psychological adjustment, quality of life, and self-perceptions of reproductive health in males with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review," *Endocrine*, vol. 62, no. 1, pp. 3-13, Oct 2018.
- [100] L. Flade, "HALMA – Hypophysen-Gonaden-Achse und Lebensqualität bei erwachsenen Männern mit Adrenogenitalem Syndrom," Doktorgrades der Medizin Dissertation, Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt Schwerpunkt Endokrinologische

Forschung Leiter: Prof. Dr. med. F. Beuschlein, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, 2011.

[101] N. Langstrom and R. K. Hanson, "High rates of sexual behavior in the general population: correlates and predictors," *Arch Sex Behav*, vol. 35, no. 1, pp. 37-52, Feb 2006.

[102] M. H. Colson, A. Lemaire, P. Pinton, K. Hamidi, and P. Klein, "Sexual behaviors and mental perception, satisfaction and expectations of sex life in men and women in France," *J Sex Med*, vol. 3, no. 1, pp. 121-31, Jan 2006.

[103] G. Corona *et al.*, "Psycho-biological correlates of free-floating anxiety symptoms in male patients with sexual dysfunctions," *J Androl*, vol. 27, no. 1, pp. 86-93, Jan-Feb 2006.

[104] S. L. Wilcox, S. Redmond, and T. L. Davis, "Genital image, sexual anxiety, and erectile dysfunction among young male military personnel," *J Sex Med*, vol. 12, no. 6, pp. 1389-97, Jun 2015.

[105] J. M. Schober, "Sexual quality of life in an intersexual population: a needs assessment," *BJU Int*, vol. 93 Suppl 3, pp. 54-6, May 2004.

[106] E. Brahler, J. Schumacher, and C. Brahler, "[First all-Germany standardization of the brief form of the Gissen Complaints Questionnaire GBB-24]," *Psychother Psychosom Med Psychol*, vol. 50, no. 1, pp. 14-21, Jan 2000. Erste gesamtdeutsche Normierung der Kurzform des Giessener Beschwerdebogens GBB-24.

[107] J. E. Ware, Jr. and C. D. Sherbourne, "The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection," *Med Care*, vol. 30, no. 6, pp. 473-83, Jun 1992.

[108] G. Nemeth, "Health related quality of life outcome instruments," *Eur Spine J*, vol. 15 Suppl 1, pp. S44-51, Jan 2006.

[109] A. Garratt, L. Schmidt, A. Mackintosh, and R. Fitzpatrick, "Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures," *BMJ*, vol. 324, no. 7351, p. 1417, Jun 15 2002.

[110] A. S. Zigmond and R. P. Snaith, "The hospital anxiety and depression scale," *Acta Psychiatr Scand*, vol. 67, no. 6, pp. 361-70, Jun 1983.

[111] A. Mykletun, A. A. Dahl, M. P. O'Leary, and S. D. Fossa, "Assessment of male sexual function by the Brief Sexual Function Inventory," *BJU Int*, vol. 97, no. 2, pp. 316-23, Feb 2006.

[112] M. P. O'Leary *et al.*, "A brief male sexual function inventory for urology," *Urology*, vol. 46, no. 5, pp. 697-706, Nov 1995.

[113] U. Paasch *et al.*, "Semen quality in sub-fertile range for a significant proportion of young men from the general German population: a co-ordinated, controlled study of 791 men from Hamburg and Leipzig," *Int J Androl*, vol. 31, no. 2, pp. 93-102, Apr 2008.

[114] A. Vermeulen, R. Rubens, and L. Verdonck, "Testosterone secretion and metabolism in male senescence," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 34, no. 4, pp. 730-5, Apr 1972.

[115] F. E. Purifoy, L. H. Koopmans, and D. M. Mayes, "Age differences in serum androgen levels in normal adult males," *Hum Biol*, vol. 53, no. 4, pp. 499-511, Dec 1981.

[116] W. J. Bremner, M. V. Vitiello, and P. N. Prinz, "Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 56, no. 6, pp. 1278-81, Jun 1983.

[117] H. Sperling, F. Jockenhovel, W. Stackl, F. M. Kohn, and G. Ludwig, "[LOH (late-onset hypogonadism) or the "aging male"]," *Urologe A*, vol. 45 Suppl 4, pp. 163-8, Sep 2006. LOH (late onset hypogonadism) oder "aging male".

- [118] S. M. Harman, E. J. Metter, J. D. Tobin, J. Pearson, M. R. Blackman, and A. Baltimore Longitudinal Study of, "Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 86, no. 2, pp. 724-31, Feb 2001.
- [119] J. M. Kaufman and A. Vermeulen, "Declining gonadal function in elderly men," *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, vol. 11, no. 2, pp. 289-309, Jul 1997.
- [120] M. C. Decaroli and V. Rochira, "Aging and sex hormones in males," *Virulence*, vol. 8, no. 5, pp. 545-570, Jul 4 2017.
- [121] A. B. Araujo *et al.*, "Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 89, no. 12, pp. 5920-6, Dec 2004.
- [122] E. M. Camacho *et al.*, "Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study," *Eur J Endocrinol*, vol. 168, no. 3, pp. 445-55, Mar 2013.
- [123] A. Tajar *et al.*, "Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 95, no. 4, pp. 1810-8, Apr 2010.
- [124] H. A. Feldman *et al.*, "Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 87, no. 2, pp. 589-98, Feb 2002.
- [125] E. Fabbri *et al.*, "Bioavailable Testosterone Linearly Declines Over A Wide Age Spectrum in Men and Women From The Baltimore Longitudinal Study of Aging," *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, vol. 71, no. 9, pp. 1202-9, Sep 2016.
- [126] T. W. Kelsey, L. Q. Li, R. T. Mitchell, A. Whelan, R. A. Anderson, and W. H. Wallace, "A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years," *PLoS One*, vol. 9, no. 10, p. e109346, 2014.
- [127] J. E. Morley *et al.*, "Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men," *Metabolism*, vol. 46, no. 4, pp. 410-3, Apr 1997.
- [128] B. B. Yeap *et al.*, "In men older than 70 years, total testosterone remains stable while free testosterone declines with age. The Health in Men Study," *Eur J Endocrinol*, vol. 156, no. 5, pp. 585-94, May 2007.
- [129] N. A. Bridges, P. C. Hindmarsh, P. J. Pringle, D. R. Matthews, and C. G. Brook, "The relationship between endogenous testosterone and gonadotrophin secretion," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 38, no. 4, pp. 373-8, Apr 1993.
- [130] T. Mulligan, A. Iranmanesh, M. L. Johnson, M. Straume, and J. D. Veldhuis, "Aging alters feed-forward and feedback linkages between LH and testosterone in healthy men," *Am J Physiol*, vol. 273, no. 4, pp. R1407-13, Oct 1997.
- [131] M. Whitaker, M. Debono, H. Huatan, D. Merke, W. Arlt, and R. J. Ross, "An oral multiparticulate, modified-release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 80, no. 4, pp. 554-561, Apr 2014.
- [132] C. J. Malkin, P. J. Pugh, R. D. Jones, T. H. Jones, and K. S. Channer, "Testosterone as a protective factor against atherosclerosis--immunomodulation and influence upon plaque development and stability," *J Endocrinol*, vol. 178, no. 3, pp. 373-80, Sep 2003.
- [133] C. J. Malkin, P. J. Pugh, R. D. Jones, D. Kapoor, K. S. Channer, and T. H. Jones, "The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines

- and lipid profiles in hypogonadal men," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 89, no. 7, pp. 3313-8, Jul 2004.
- [134] Z. Hyde *et al.*, "Elevated LH predicts ischaemic heart disease events in older men: the Health in Men Study," *Eur J Endocrinol*, vol. 164, no. 4, pp. 569-77, Apr 2011.
- [135] R. L. Simoni MFF, Pagotto U. , "Methodology for measuring testosterone, dihydrotestosterone and sex hormone-binding globulin in a clinical setting. ," in *Cambridge University Press*, ed. UK: Behre ENHM, ed. Testosterone Action, Deficiency, Substitution. Cambridge,, 2012, pp.:60-86.
- [136] Y. Wang, G. D. Gay, J. C. Botelho, S. P. Caudill, and H. W. Vesper, "Total testosterone quantitative measurement in serum by LC-MS/MS," *Clin Chim Acta*, vol. 436, pp. 263-7, Sep 25 2014.
- [137] I. T. Huhtaniemi *et al.*, "Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men," *Eur J Endocrinol*, vol. 166, no. 6, pp. 983-91, Jun 2012.
- [138] B. Technologies. (2020). *AUTOMATISIERTE ELISA-SYSTEME - JENSEITS DER ELISA-AUTOMATISIERUNG*. Available: [https://www.berthold.com/de/bioanalytik/produkte/automatisierte-elisa-systeme/#:~:text=Chemilumineszenz%2DImmunoassays%20\(CLIA\)%20sind,Fluoreszenz%20in%20einem%20Fluoreszenzreader%20gemessen.](https://www.berthold.com/de/bioanalytik/produkte/automatisierte-elisa-systeme/#:~:text=Chemilumineszenz%2DImmunoassays%20(CLIA)%20sind,Fluoreszenz%20in%20einem%20Fluoreszenzreader%20gemessen.)
- [139] K. S. Channer and T. H. Jones, "Cardiovascular effects of testosterone: implications of the "male menopause"?", *Heart*, vol. 89, no. 2, pp. 121-2, Feb 2003.
- [140] H. Falhammar, H. Filipsson Nystrom, A. Wedell, and M. Thoren, "Cardiovascular risk, metabolic profile, and body composition in adult males with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency," *Eur J Endocrinol*, vol. 164, no. 2, pp. 285-93, Feb 2011.
- [141] M. D. Urban, P. A. Lee, and C. J. Migeon, "Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia," *N Engl J Med*, vol. 299, no. 25, pp. 1392-6, Dec 21 1978.

9 Danksagung

Ganz besonders möchte ich meiner Doktormutter und Betreuerin, Frau Prof. Dr. med. Nicole Reisch-Pawlu, für die Bereitstellung des spannenden Themas und die freundliche Aufnahme ins Team der Endokrinologischen Ambulanz danken. Als meine Betreuerin unterstützte sie mich mit ihrem fundierten fachlichen Wissen und den fortwährend hilfreichen Anmerkungen und Vorschlägen. Ihr Engagement und ihre Neugier an der Forschung haben auch meine Wissbegierde für das Arbeiten im medizinisch-wissenschaftlichen Bereich geweckt. Nicht zuletzt beeindruckten mich ihre beruflichen Kompetenzen als Ärztin, ihre Empathie, sowie ihr Engagement bei der Arbeit mit Patienten. So fungierte sie für mich als Vorbild in ihrer ärztlichen Tätigkeit und förderte dabei gleichzeitig mein Interesse am wissenschaftlichen Arbeiten. Noch größere, private Dankbarkeit ruft in mir ihre riesige Unterstützung, unermüdliche Geduld und stets wohlwollende Art während der krankheitsbedingten schwierigen Phase in meiner Familie hervor. Für all das möchte ich ihr nochmals ganz herzlich danken!

Für die unkomplizierte, schnelle und immense Hilfe und Unterstützung möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. Quinkler aus Berlin für seine motivierende und motivierte Zusammenarbeit und die Bereitstellung der Datensätze seiner Patienten danken.

Insbesondere danke ich auch Frau Jessica Birlack und Frau Kerstin Schäfer mit ihrer warmherzigen und immer freundlichen Art für die Einarbeitung in die Datenbank und Hilfestellung bei der Datenerhebung zu Beginn der Arbeit. Ferner gilt ein Dankeschön an Frau Fatemeh Promoli und Frau Magdalena Maurer, die mich bei organisatorischen, sowie Patienten betreffenden Fragen jederzeit hilfsbereit unterstützten. Weiter möchte ich Herrn Dr. med. Matthias Auer für seine Hilfe bei der Auswertung der Fragebögen danken, sowie meiner Beraterin, Frau Michaela Coenen, aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie für ihre engagierte Auseinandersetzung und Zeit bei der statistischen Auswertung meiner Promotionsarbeit.

Selbstverständlich sei allen Patienten gedankt, die das Bearbeiten der teilweise sehr privaten Fragebögen auf sich nahmen und ihre Daten für Forschungszwecke zur Verfügung stellten und meine Arbeit dadurch erst ermöglichten.

Mein privater Dank geht an meine engste Familie, die mich stets unterstützt, allen voran an meine Mama Figen Büyükerzurumlu und meine Schwester Doğa Büyükerzurumlu. Nicht zuletzt möchte ich meinem Team der Doktorand*Innen aus der Endokrinologischen

Forschung der Medizinischen Klinik IV, allen voran Clara Minea, Andrea Sappl und Sophie Wimmer, sowie meinen Freundinnen Felicitas Schwermann, Nadja Nomovi, Elif Yilmaz, Roya und Sara Ahantab, Anna von Schumann, Hannah Braun und meinem Partner Sami Mkhazni für ihren Zuspruch, ihre Motivation und ihr offenes Ohr bei der Fertigstellung der Arbeit danken.



Eidesstattliche Versicherung

Büyükerzurumlu, Duygu

Name, Vorname

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

Longitudinale Analyse der Hypophysen-Gonaden-Achse bei erwachsenen Männern 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.

München, den 15.10.2025

Ort, Datum

Duygu Büyükerzurumlu

Unterschrift Duygu Büyükerzurumlu



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Büyükerzurumlu, Duygu

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Longitudinale Analyse der Hypophysen-Gonaden-Achse
bei erwachsenen Männern mit Adrenogenitalem Syndrom**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 15.10.2025

Ort, Datum

Duygu Büyükerzurumlu

Unterschrift Duygu Büyükerzurumlu