

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

**Konzepte der personalisierten Therapieüberwachung bei
seltenen kinderendokrinologischen Erkrankungen**



Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
im Fach Pädiatrie

vorgelegt von
Dr. med. Ilja Dubinski

2025

Fachmentorat

Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

Prof. Dr. med. Heinrich Schmidt

Prof. Dr. med. Nicole Reisch-Pawlu

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Zielsetzung	4
1.1. Einleitende Anmerkungen zum Adrenogenitalen Syndrom (AGS)	4
1.2. AGS und Wachstums-/ Gewichtsentwicklung	6
1.3. Technische Anwendungen zur Therapieüberwachung beim AGS	8
1.4. Moderne Biomarker beim AGS	9
1.5. Zielsetzung	10
2. Eigene Ergebnisse	11
2.1. Auxologische Methoden der individualisierten Therapieüberwachung (AGS)	11
2.2. Technische Methoden der individualisierten Therapieüberwachung (AGS)	22
2.3. Molekulare Biomarker der individualisierten Therapieüberwachung (AGS)	25
2.4. Weitere Arbeiten zur individualisierten Therapieüberwachung (AGS)	29
2.4.1. Addison-Krisen und Stressdosierung bei AGS	29
2.4.2. Einfluss von Therapieschemata auf das Immunsystem bei AGS	32
3. Resümee und Ausblick	33
4. Abkürzungsverzeichnis, Tabellenverzeichnis und Abbildungsverzeichnis	36
4.1. Abkürzungsverzeichnis	36
4.2. Tabellenverzeichnis	36
4.3. Abbildungsverzeichnis	36
5. Referenzen	38
6. Vollständiges Schriftenverzeichnis von Dr. med. Ilja Dubinski	43
6.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor	43
6.2. Originalarbeiten als Koautor	43
6.3. Buchkapitel	44
6.4. Leitlinie	44
6.5. Fallstudien	44
6.6. Letter to the Editor	45
6.7. Sonstige Publikationen	45
7. Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsschrift	45
8. Danksagung	47

“It is more important to know what kind of a patient the disease has,
than to know what kind of a disease the patient has.”

William Osler, 1892¹

¹ Zitiert nach (*The Lancet Diabetes Endocrinology*, 2023)

1. Einleitung und Zielsetzung

1.1. Einleitende Anmerkungen zum Adrenogenitalen Syndrom (AGS)

Das Adrenogenitale Syndrom (AGS, engl. *CAH = Congenital Adrenal Hyperplasia*) ist eine seltene erbliche Erkrankung der Nebennieren. Das defiziente Enzym, die Steroid-21-Hydroxylase, ist in 90 - 99 % der Fälle pathophysiologisch verantwortlich für die Erkrankung. Die Mutation ist hierbei im CYP21A2 Gen zu suchen. Allelische Varianten erklären den variablen Phänotyp (Auer et al., 2023; Claahsen-van der Grinten et al., 2022). Das klassische AGS geht mit einem lebensbedrohlichen Cortisol-Mangel und einem Überschuss an männlichen Sexsteroiden (und ihren Vorstufen) einher. Namensgebend ist das Symptom der Virilisierung bei weiblichen Säuglingen, das bereits intrauterin auftreten kann. Das klassische AGS kommt je nach Schwere des Verlusts der Enzymaktivität mit und ohne Salzverlust (engl. *SW, Salt Wasting*) vor. Grund hierfür ist neben dem Glukokortikoidmangel der Mineralokortikoidmangel. Somit besteht das lebenslange Risiko von lebensbedrohlichen Nebennierenkrisen, auch „Addison-Krisen“ genannt (Merke and Auchus, 2020). Die Diagnose wird seit den 1970er Jahren in den meisten Fällen im Rahmen des Neugeborenen Screenings (NGS), welches auf der Detektion von erhöhtem 17-Hydroxyprogesteron (17OHP) basiert, gestellt (Held et al., 2020). Im Freistaat Bayern wurde diese Erkrankung im Jahr 1999 in das NGS aufgenommen (Odenwald et al., 2015). So kann ein Großteil der lebensbedrohlichen Salzverlustkrisen im Neugeborenenalter oder jungen Säuglingsalter vermieden werden. Es ist jedoch immer mehr Evidenz für Spätfolgen und Komplikationen der Erkrankung selbst, aber auch der lebenslangen teils supraphysiologischen Substitution mit Steroiden, bekannt (z.B. arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas, erhöhte Nüchtern glukose, Insulinresistenz u.a.) (Kim et al., 2022). Auch zeigen Kinder und

Jugendliche mit AGS ein anderes Wachstums- und puberales Reifungsmuster. Das Erreichen der familiären Zielgröße wird häufig nicht geschafft (Bonfig, 2017). Es besteht weiterhin keine sichere Empfehlungsgrundlage für die Behandlung des AGS, vor allem im Kindes- und Jugendalter. Vor allem das Schema der Steroidsubstitution wird kontrovers diskutiert (Speiser et al., 2018). In einer viel beachteten Arbeit aus dem internationalen „I-CAH“ Register konnte die Heterogenität der Substitutionsschemata eindrücklich gezeigt werden (Bacila et al., 2021). Insbesondere die Übersubstitution mit erhöhten Steroiddosierungen erscheint im Kindesalter besonders problematisch, da häufig supraphysiologische Dosierungen erreicht werden. Obwohl Leitlinien existieren, sind die Behandlungsempfehlungen doch unpräzise, sodass sich hieraus die heterogenen Ansätze in der klinischen Praxis gut erklären lassen (Speiser et al., 2018). Eine Antwort auf diese Unzulänglichkeit sollte die Verbesserung von individualisierten Ansätzen der Therapieüberwachung und -steuerung sein. Diese sogenannte „*Precision Medicine*“ beinhaltet verschiedene Ansätze zur Individualisierung der Diagnostik, Therapieüberwachung und Therapiesteuerung (Ginsburg and Phillips, 2018). Insbesondere in der (Kinder)endokrinologie spielen solche Konzepte eine herausragende Rolle, da sowohl Erkrankungen als auch die entsprechenden Therapien multisystemisch relevant sind. Aber auch Umweltfaktoren und Begleitumstände spiegeln sich im Therapieerfolg des Individuums wider (Bidingmaier et al., 2022). Aus diesem Grund beobachtet man zunehmend die Abwendung von der traditionellen „*one-size-fits-all*“-Methode hin zur individualisierten Medizin (The Lancet Diabetes Endocrinology, 2023). Dies erscheint besonders relevant im Kontext von seltenen Erkrankungen (*engl. Rare Diseases*). Zusammenfassend können Patienten*innen mit klassischem AGS akute und chronische Spätfolgen der Erkrankung bzw. Therapiekomplicationen selbst aufweisen.

1.2. AGS und Wachstums-/ Gewichtsentwicklung

Der erste Teil dieser Habilitationsschrift befasst sich mit der auxologischen Entwicklung von Kindern und Jugendlichen mit AGS. Die Auxologie ist die Lehre vom menschlichen Körperwachstum. Die Beeinträchtigung des Wachstums durch Steroide ist ein bekanntes Phänomen (Hochberg, 2002). Hierbei geht man von einem supprimierenden Einfluss der Steroide auf die Wachstumsfugen selbst aus (Allen, 1996). In diesem Zusammenhang konnten zahlreiche Vorarbeiten die eingeschränkte Endkörpergrösse belegen (Eugster et al., 2001; Muthusamy et al., 2010; Bacila et al., 2022). Aus diesem Grund kommt der Untersuchung von Wachstumsmustern eine herausragende Rolle zu, da hierdurch individualisierte Anpassungen der Therapie möglich sind. Die Relevanz und Ausprägung der verschiedenen Faktoren auf die Entwicklung von Länge/ Grösse und Gewicht ist Gegenstand aktueller Fachdiskussionen (Bonfig, 2017). Neben den klinischen Kriterien der Therapiequalität, können auch laborchemische Marker genutzt werden, allen voran das 17 OHP und Androstendion (A4). Ersteres kann im Serum und im Speichel zuverlässig gemessen werden, da eine gute Korrelation zwischen den beiden Messungen gezeigt werden konnte (Claahsen-van der Grinten et al., 2022; Speiser et al., 2018; Bacila et al., 2019; Mezzullo et al., 2017). Bezüglich der Normwerte besteht insbesondere während der Wachstumsphase keine einheitliche Auffassung; allgemein wird jedoch eine Normalisierung der A4-Werte sowie eine Vermeidung einer zu starken Suppression der 17OHP-Werte empfohlen (Speiser et al., 2018). Erschwerend kommt hinzu, dass all diese Steroide eine circadiane Rhythmik aufweisen, die wiederum die praktische Umsetzung des Therapiemonitorings verkomplizieren (Gröschl et al., 2003). Die Messung dieser Steroide im Speichel hat für Kinder große Vorteile, da dies schmerzlos, unkompliziert und sogar im häuslichen Rahmen mit der Möglichkeit von Mehrfachbestimmungen umsetzbar

ist. Erst kürzlich wurden sogar Referenzwerte für die oben genannten Steroide bei gesunden Kindern und Jugendlichen im Speichel veröffentlicht (Adriaansen et al., 2022). Dies ist auch deshalb relevant, weil die Steroidtherapie bei Kindern und Jugendliche meist dreimal pro Tag verabreicht wird (Claahsen-van der Grinten et al., 2022). Über die Verteilung der Dosierungen über den Tag herrscht jedoch weniger Konsens und dies wird in verschiedenen Zentren sehr unterschiedlich gehandhabt (Bacila et al., 2021). An manchen Zentren wird im Säuglings- und Kleinkindalter am Abend die höchste Dosierung verabreicht, um einer nächtlichen unentdeckten Hypoglykämie vorzubeugen, da insbesondere dieser Lebensabschnitt bis zur Einschulung mit erheblichen Risiken verbunden sein kann (Odenwald et al., 2016). Die folgenden Konstellationen der Verteilung des jeweiligen Steroids sind somit möglich:

Table 3. Treatment patterns of 182 day profiles of 22 patients with CAH	
Treatment pattern	
C = circadian doses R = reverse circadian doses E = all day doses even ME = morning and evening doses even and higher than the afternoon dose	
CAH, congenital adrenal hyperplasia.	

Tabelle 1: Treatment patterns of 182 day profiles of 22 patients with CAH (Dubinski et al., 2023a).

Auch die Gewichtsentwicklung spielt eine herausragende Rolle, da diese erheblich zu dem erhöhten Risiko für das metabolische Syndrom und dessen Folgen beiträgt (Kim et al., 2022). Insbesondere die Vermehrung von viszeralem Fettgewebe erscheint hierbei

problematisch (Kim et al., 2015). Einer Früherkennung von solchen klinischen Mustern würde eine herausragende Bedeutung zukommen.

Die Datenlage zur Entwicklung von Körpergröße und Gewicht bei Kindern, die mit einem AGS im NGS erkannt worden sind, ist minimal, da der Großteil der Wachstumsstudien beim AGS aus der Zeit vor dem systematischen NGS stammt.

1.3. Technische Anwendungen zur Therapieüberwachung beim AGS

Die Anwendung von kontinuierlichen Gewebsglukosemessungen (CGM, engl. *Continuous Glucose Monitoring*) ist in der pädiatrischen Diabetologie zum Standard geworden (Rachmiel et al., 2015). Die Vorteile dieser Methode liegen auf der Hand, insbesondere in der Pädiatrie. Nach der Applikation des CGM-Gerätes kann die Glukosemessung in der Gewebsflüssigkeit bis zu 14 Tage lang ohne weitere Einstiche in die Haut kontinuierlich durchgeführt werden. Die Vergleichbarkeit zwischen Blutglukosewerten und Gewebsglukosewerten konnte bereits gezeigt werden (Schrangl et al., 2018). Der Sensor der letzten Generation von der Firma Abbott Diabetes Care (Sensor: FreeStyle Libre 3®), der in unserer Studie verwendet wurde, zeigte eine sehr gute und akkurate Performanz (Alva et al., 2023). Weiter oben wurde die Relevanz von metabolischer Überwachung bei Patienten*innen mit AGS bereits erläutert. Studien zu CGM-Profilen wurden beim AGS vor unserer Arbeit nicht systematisch durchgeführt und anschließend von einer anderen Arbeitsgruppe bei Kleinkindern gemacht (Galderisi et al., 2023). Die Anwendung von CGM bei Erkrankungen mit einem Risiko für Hypoglykämien, wie AGS, erscheint sehr zukunftsweisend (Lee et al., 2023). Um hierbei pathologische Verläufe festzustellen, haben wir zum Vergleich publizierte Referenzwerte für CGM-Profile bei gesunden Kindern und Jugendlichen herangezogen (Shah et al., 2019).

1.4. Moderne Biomarker beim AGS

Weiter oben wurde die Relevanz von Biomarkern, wie 17OHP und A4, erläutert. Diese Biomarker entstammen jedoch nicht ausschließlich der Nebennierenrinde und unterliegen Schwankungen, zum Beispiel im Sinne von einer circadianen Rhythmik, aber auch bedingt durch Stress (Mallappa and Merke, 2022). In diesem Zusammenhang wird seit einigen Jahren die Rolle der nebennierenspezifischen sogenannten 11-oxygenierten Androgenen oder *11-oxygenated 19-carbon steroids* (11oxC19) diskutiert (siehe für den Entstehungsmechanismus bitte Abbildung 1). Die Verwendung dieser neuen Therapiemarker für das klinische Management von Patienten*innen ist Gegenstand intensiver Forschung und in der Routine noch nicht etabliert. Mittlerweile konnte auch die Rolle dieser speziellen 11oxC19-Steroide beim AGS gezeigt werden, sogar Korrelationen mit schlechterer Langzeitprognose sind demonstriert worden (Turcu et al., 2016; Turcu et al., 2017). Der adrenale Ursprung von 11oxC19-Steroiden, ihre hohe biologische Potenz und ihre Assoziation mit weniger günstigen Verläufen (z.B. TART, Testikuläre adrenale Resttumoren, bei Männern und Hirsutismus und Zyklusunregelmäßigkeiten bei Frauen) machen sie zu potenziell nützlichen therapeutischen Biomarkern (Turcu et al., 2018). Eine gute Korrelation zwischen Serum- und Speichelwerten konnte für 11-Ketotestosteron (11KT), 17OHP und A4 nachgewiesen werden (Bacila et al., 2019). Bemerkenswerterweise zeigen 11oxC19-Steroide nur geringe Unterschiede zwischen den Geschlechtern und eignen sich daher umso mehr als gute Biomarker. Der Body-Mass-Index (BMI) scheint jedoch einen deutlichen Einfluss auf sie zu haben (Breslow et al., 2023). Auch bei Kindern und Jugendlichen mit AGS konnte gezeigt werden, dass diese Steroide den Androgenexzess wesentlich mitbedingen (Kamrath et al., 2018).

Ein weiterer relevanter Aspekt im Hinblick auf die Beurteilung der reversen Behandlungsschemata ist der Einfluss dieser auf das Immunsystem. Der immunologische Phänotyp kann durch eine Behandlung mit Steroiden stark beeinflusst sein (Falhammar et al., 2015; Bergthorsdottir et al., 2006). Eine Dysregulation von Immunzellen und erhöhte Infektanfälligkeit können die Folge sein, wie zum Beispiel die Erniedrigung von NK-Zellen (= natürliche Killerzellen) oder der Veränderung von T-Zell- Populationen (Nowotny et al., 2023).

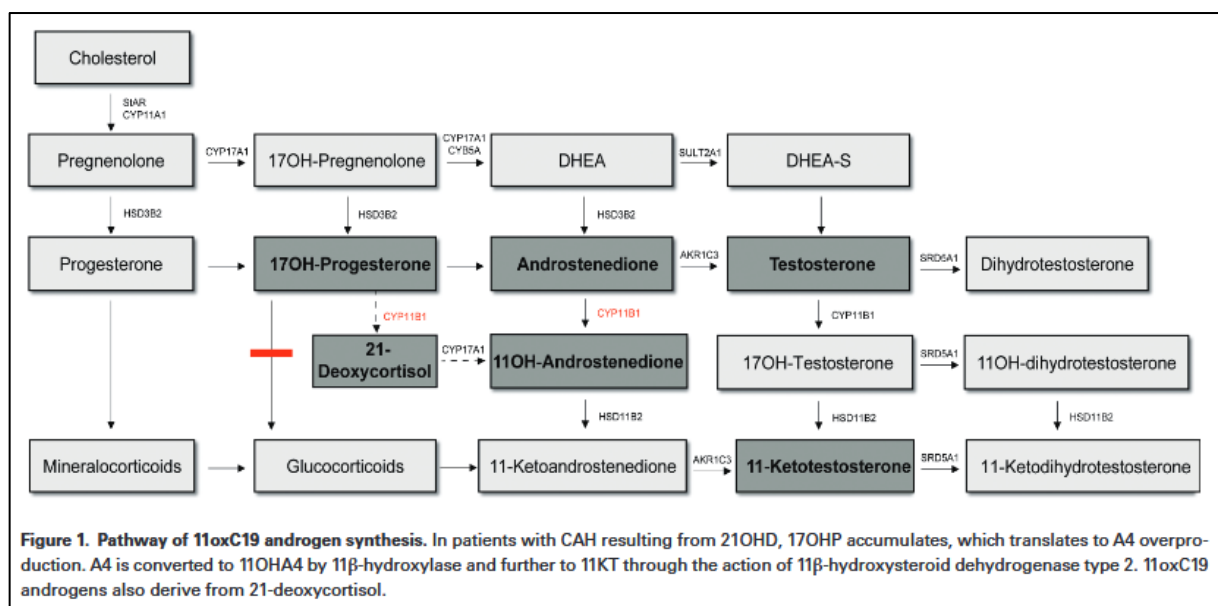


Abbildung 1: Pathway of 11oxC19 androgen synthesis. In patients with CAH resulting from 21OHD, 17OHP accumulates, which translates to A4 overproduction. A4 is converted to 11OHA4 by 11 β -hydroxylase and further to 11KT through the action of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2. 11oxC19 androgens also derive from 21-deoxycortisol (Nowotny et al., 2021).

1.5. Zielsetzung

In der vorliegenden Habilitationsschrift werden am Beispiel des AGS Möglichkeiten des verbesserten Therapiemonitorings seltener kinderendokrinologischer Erkrankungen aufgezeigt. Die Einleitung diente der Kontextualisierung der im Folgenden dargestellten eigenen Ergebnisse. Die Arbeit teilt sich in drei verschiedene Teile auf:

- Im ersten Teil geht es um Untersuchungen der auxologischen Entwicklung (und des Gewichtsverlaufs) von Kindern und Jugendlichen mit einem klassischen AGS im Hinblick auf individualisierte Konzepte der Therapieüberwachung, dem Vergleich von verschiedenen Therapieschemata und die Auswirkungen bestimmter therapeutischer Prinzipien auf die auxologische Entwicklung.
- Im zweiten Teil geht es um die Nutzung moderner technischer Methoden der kontinuierlichen Gewebsglukosemessung zur Beurteilung von metabolischen Risikoprofilen und Hypoglykämieereignissen bei Patienten*innen mit klassischem AGS.
- Im dritten Teil wird die Anwendung neuester und noch nicht in die Routine eingegangener Biomarker des AGS bei Kindern und Jugendlichen behandelt. Hierbei handelt es sich um die sogenannten 11oxC19-Steroide wie das 11KT.

2. Eigene Ergebnisse

2.1. Auxologische Methoden der individualisierten Therapieüberwachung (AGS)

Die Untersuchung des Wachstums stellt bei Kindern und Jugendlichen das wichtigste klinische Instrument für die Therapieüberwachung beim AGS dar. Eine Übersubstitution mit Steroiden führt zu einer Verlangsamung des Wachstums (Steroide = negativer Einfluss auf die Wachstumsfugen), während eine Untersubstitution mit Steroiden zu einer Beschleunigung des Wachstums (Sexualhormone = positiver Einfluss auf die Wachstumsfugen) führt (Claahsen-van der Grinten et al., 2022). In den folgenden Originalarbeiten wurden somit Effekte spezieller Therapieschemata auf das Wachstum und Referenzrahmen für Biomarker im Hinblick auf das Wachstum untersucht. In einer prospektiven Langzeitstudie zur Entwicklung von Körpergröße und Gewicht bei

Patienten*innen, die bereits im NGS diagnostiziert worden sind, konnten longitudinale Effekte der Behandlung studiert werden.

Dubinski I, Bechtold S, Bidlingmaier M, Reisch N, Schmidt H. Salivary 17-Hydroxyprogesterone Levels in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Retrospective Longitudinal Study Considering Auxological Parameters. *Horm Res Paediatr.* 2023;96(3):259-266.

Zusammenfassend besteht keine klare wissenschaftliche Evidenz für Referenzwerte des Biomarkers 17OHP im Speichel. In der Regel erfolgen die Hormonbestimmungen morgens vor der Einnahme der Steroidmedikation, sodass das Therapiemonitoring häufig lediglich auf einer Einzelmessung im Rahmen der klinischen Visite beruht (Speiser et al., 2018). In der oben aufgeführten Arbeit wurden 546 Speichelproben von 22 Patienten*innen mit klassischem AGS rückblickend auf das 17OHP untersucht. Dabei erfolgte die Bestimmung in jeweils drei Proben eines Tages, nämlich am Morgen, am Mittag und am Abend vor der jeweiligen Tabletteneinnahme. So konnte der circadianen Rhythmik der Hormonausschüttung Rechnung getragen werden. Des Weiteren wurden die auxologischen Messungen der Körpergröße ausgewertet. Darüber hinaus erfolgte eine Analyse der Wachstumsgeschwindigkeit auf Basis der auxologischen Daten im Zusammenhang mit den jeweiligen Laborproben. Nur eine unauffällige Wachstumsgeschwindigkeit (methodologisch definiert als $\Delta \pm 0.2 \text{ Height Standard Deviation Score}$, H-SDS), also nicht zu langsam bei Übersubstitution und nicht zu schnell bei Untersubstitution, wurde dabei als klinisches Kriterium für eine ausreichende Therapiequalität herangezogen. Die aus diesen Messungen gewonnenen Werte dienten als Referenzrahmen für eine adäquate Therapieeinstellung (Tabelle 1). Dabei wurde auch das Pubertätsstadium berücksichtigt. Somit bietet die Arbeit einen Referenzrahmen für die schmerzlose und unkomplizierte circadiane Bestimmung von Steroidmarkern im

Speichel bei Kindern und Jugendlichen mit AGS. Diese Vorgehensweise ist auch deshalb von Vorteil, da in Zeiten von häufigen biochemischen Veränderungen und entsprechenden Anpassungen mehrfache Bestimmungen durchgeführt werden können. Solche Phasen können zum Beispiel die Pubertät oder starke Gewichtszunahmen oder -abnahmen sein. Ein zusätzlicher Vorteil dieser Methode liegt in der Möglichkeit der häuslichen Probensammlung mit anschließender Einsendung an das Zentrum. Zugleich konnte die Arbeit jedoch zeigen, dass der weltweit etablierte Biomarker 17OHP, obwohl er für Diagnostik und Therapiemonitoring herangezogen wird, allein nicht zuverlässig zwischen einer adäquat normalen und einer unzureichenden auxologischen Entwicklung unterscheiden kann. Die Studie konnte Werte für Speichel-17OHP am Morgen, Mittag und Abend ermitteln, die während Phasen unbeeinträchtigten Wachstums erhoben wurden (Tabelle 1). Anhand der Referenzrahmen für die jeweilige Tageszeit können Dosisanpassungen spezifischer und individueller angepasst werden. So können auch Auswirkungen verschiedener Therapieschemata auf die biochemischen Parameter einer genaueren Überprüfung unterzogen werden. Wichtig ist hierbei die Bestimmung der Speichelwerte streng vor der jeweiligen Tabletteneinnahme.

Table 4. Salivary 17-OHP values in prepubertal patients, pubertal patients, and the total cohort

	s17-OHP morning	s17-OHP noon	s17-OHP evening	s17-OHP total/day	17-OHP average/day
Prepubertal (n = 104)					
Median	64.5	36.9	22.0	153.0	51.0
Q 25th	31.3	20.3	13.0	74.0	24.7
Q 50th	64.5	36.9	22.0	153.0	51.0
Q 75th	130.0	72.1	36.8	235.6	78.5
Pubertal (n = 78)					
Median	70.2	46.2	31.9	173.9	58.0
Q 25th	33.7	25.0	18.7	91.8	30.6
Q 50th	70.2	46.2	31.9	173.9	58.0
Q 75th	181.2	114.4	68.6	386.7	129.0
Total (n = 182)					
Median	67.8	42.5	25.0	166.6	55.5
Q 25th	33.0	23.2	15.2	86.5	28.8
Q 50th	67.8	42.5	25.0	166.6	55.5
Q 75th	159.8	90.5	44.0	319.8	106.6

All values are presented in pg/mL. s17-OHP, salivary 17-hydroxyprogesterone; Q, quartiles.

Tabelle 2: Salivary 17-OHP values in prepubertal patients, pubertal patients, and the total cohort (Dubinski et al., 2023).

Dubinski I, Bechtold Dalla-Pozza S, Bidlingmaier M, Reisch N, Schmidt H. Reverse circadian glucocorticoid treatment in prepubertal children with congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Endocrinol Metab. 2021 Sep 15;34(12):1543-1548.

Es gibt verschiedene Therapieschemata im Hinblick auf die Verteilung der höchsten Steroiddosis über den Tag, deren Differenzierung auch in der zuvor beschriebenen Arbeit weiter oben erfolgte (Tabelle 1). Klassischerweise wird analog zur physiologischen Cortisolproduktion die höchste Dosis am Morgen verabreicht (Claahsen-van der Grinten et al., 2022; Speiser et al., 2018). Insbesondere die Sorge vor nächtlichen Hypoglykämien im Säuglings- und Kleinkindalter hat zu der Anwendung von reversen Behandlungsschemata geführt (Schroder et al., 2016; Odenwald et al., 2016). Dabei wird die höchste Dosis des Steroids am Abend gegeben. Allerdings gab es bislang keine Evidenz für die Wirksamkeit einer solchen Maßnahme im Hinblick auf die Suppression der virilisierenden Steroide, zum Beispiel am Morgen (beachte die circadiane Rhythmik). In

der oben aufgeführten Arbeit wurden die 17OHP-Messungen im Speichel zwischen klassischen (also circadian) und revers behandelten Kindern und Jugendlichen verglichen. Dabei konnte erstmalig gezeigt werden, dass auch eine reverse Behandlung mit der höchsten Dosis am Abend nicht zu einem niedrigeren Wert für 17OHP am Morgen führt (Abbildung 2 und Abbildung 3), wahrscheinlich aufgrund der geringen Halbwertszeit von Hydrocortison (Fuqua et al., 2010). Somit bleibt die circadiane Rhythmik des 17OHP auch bei einer reversen Behandlung erhalten. Anhand dieser Studie konnte erstmalig gezeigt werden, dass jenseits des Säuglingsalters eine reverse Behandlung mit Steroiden die biochemische Kontrolle des AGS im Hinblick auf die morgendlichen Biomarker, zumindest was das 17OHP betrifft, nicht verbessert. In einer weiteren Studie dieser Habilitationsschrift werden weitere Argumente bzw. Evidenz gegen eine solche reverse Behandlung im Verlauf angeführt. Somit bleibt der Stellenwert eines solchen reversen Behandlungsschemas bei der Prävention von nächtlichen Steroid-Unterversorgungen bei Säuglingen und Kleinkindern, insbesondere in Zeiten von erhöhtem Bedarf, wie er zum Beispiel bei Infektionen, Stress oder Fieber der Fall sein kann.

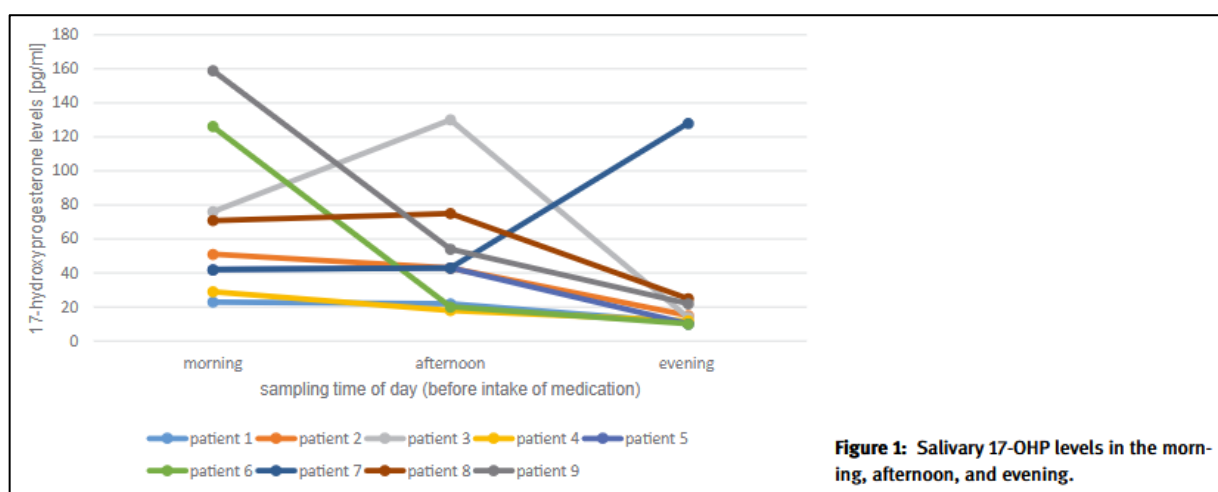


Abbildung 2: Salivary 17-OHP levels in the morning, afternoon, and evening (Dubinski et al., 2021).

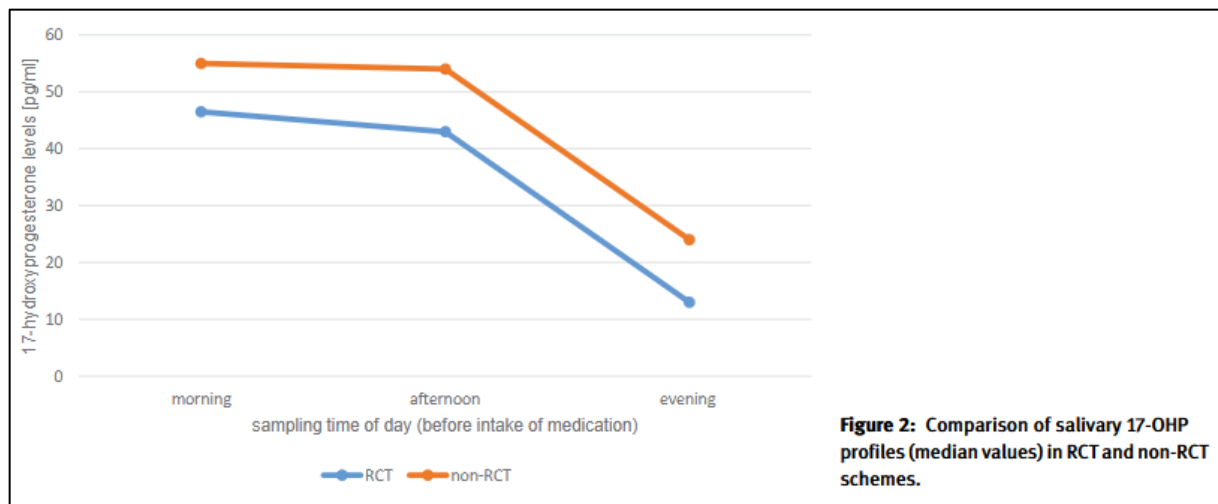


Abbildung 3: Comparison of salivary 17-OHP profiles (median values) in RCT and non-RCT (Dubinski et al., 2021).

Debor B, Bechtold-Dalla Pozza S, Reisch N, Schmidt H, **Dubinski I**. Effect of complete suppression of androstenedione on auxological development in prepubertal patients with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2023 Aug 31;36(10):930-940.

Während es gängige Lehrmeinung ist, dass eine vollständige Suppression von 17OHP einer Übertherapie entspricht, besteht weniger Konsens im Hinblick auf Normwerte von A4 (Speiser et al., 2018, Mallappa and Merke, 2022). Im Allgemeinen wird hierbei eine Normalisierung angestrebt (Speiser et al., 2018). Dies ist ein weiterer Biomarker für die Therapiequalität der Steroidsubstitution und somit erreichter Androgensuppression beim AGS. In der Abteilung für Kinderendokrinologie und -Diabetologie der LMU München wurde historisch ein Therapieansatz gewählt, der im präpuberalen Alter eine vollständige Suppression von A4 vorsieht. Aus diesem Grund wurden in einer weiteren Untersuchung 53 Patienten*innen mit klassischem AGS analysiert, die im präpuberalen Alter eine vollständige Suppression des Biomarkers A4 zeigten. Hierbei ging es primär um die Beurteilung der hierunter messbaren auxologischen Parameter, also allen voran des

Wachstums als wichtigsten klinischen Parameter für die Therapiequalität. Das Wachstum stellt, wie bereits weiter oben in der Einleitung dargestellt, ein ganz erhebliches Qualitätsmerkmal dar, da prima vista davon ausgegangen werden muss, dass bei einer Übersubstitution, die bei einem supprimierten A4 vermutet werden muss, ein Wachstumsarrest bzw. eine Dezeleration der Wachstumsgeschwindigkeit stattfinden müsste. In dieser Arbeit konnte jedoch erstmalig gezeigt werden, dass unter der vollständigen Suppression des A4 eine normale Wachstumsgeschwindigkeit und Entwicklung bei präpuberalen Kindern mit üblichen Steroiddosierungen möglich ist (Abbildung 4).

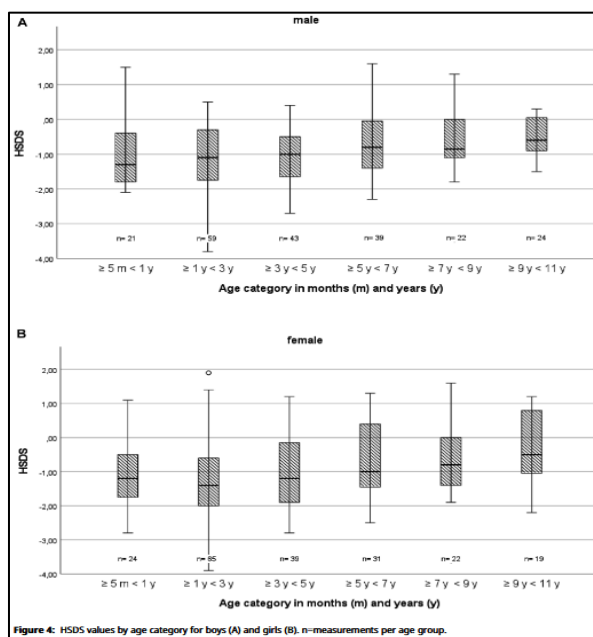


Figure 4: HSDS values by age category for boys (A) and girls (B). n=measurements per age group.

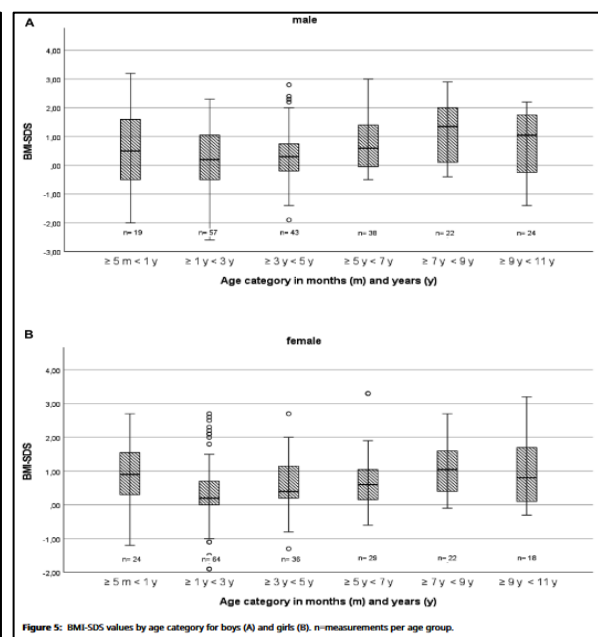


Figure 5: BMI-SDS values by age category for boys (A) and girls (B). n=measurements per age group.

Abbildung 4 (links) und 5 (rechts): HSDS values by age category for boys (A) and girls (B). n=measurements per age group (links). BMI-SDS values by age category for boys (A) and girls (B). n=measurements per age group (rechts) (Debor et al., 2023).

Auch der Body-Mass-Index-SDS zeigte keinen ansteigenden, also pathologischen, Verlauf in dem untersuchten Zeitraum (Abbildung 5), als mögliche Nebenwirkung einer

Übersubstitution mit Steroiden. Eine weitere relevante Erkenntnis dieser Studie war der Nachweis der Suppression von A4 mit üblichen und international anerkannten Dosierungen der Steroide (Speiser et al., 2018). Somit konnte gezeigt werden, dass eine Suppression von A4 nicht durch erhöhte Steroiddosierungen in diesem untersuchten Alter erreicht werden muss. Diese Erkenntnisse können in die individualisierten Therapieentscheidungen in Abhängigkeit vom Alter und Pubertätsstadium einfließen.

Dubinski I, Marzi C, Nennstiel U, Schiergens K, Schmidt H, Odenwald B. Newborn screening follow-up in Bavaria: height and weight in paediatric patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2025 Jan 1;38(2):132-145.

Mit Einführung des NGS war die Hoffnung groß, dass dadurch akute Komplikationen und u.a. die eingeschränkte Endgrößenprognose deutlich verbessert werden können (Bonfig, 2017). In einer weiteren longitudinalen und prospektiven Langzeitstudie (in Zusammenarbeit mit dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, LGL) zur Entwicklung von Größe und des Gewichts bei Patienten*innen mit klassischem AGS, die als Neugeborene im Screening aufgefallen sind, konnten wesentliche Aspekte für die individualisierte Therapiebegleitung herausgearbeitet werden. Insgesamt wurden die Verläufe von 146 Patienten*innen untersucht, die zwischen 1998 und 2018 im Freistaat Bayern mittels NGS diagnostiziert wurden. Zum einen zeigten sich geschlechtsabhängig unterschiedliche Verläufe. Während bei weiblichen Patientinnen die Verläufe von *Height-SDS* mit 18 Jahren sich der 50. Perzentile näherten, zeigte sich eine deutliche Abweichung nach unten von der 50. Perzentile bei männlichen Patienten. Diese geschlechtsunterschiedlichen Phänomene sind auch beim *BMI-SDS* nachweisbar. Die Ergebnisse dieser Langzeitstudie weisen darauf hin, dass künftig eine personalisierte und geschlechtsspezifisch adaptierte

Interpretation von Laborparametern sowie eine entsprechende Anpassung der Medikamentendosierungen sinnvoll sein könnte. So konnte gezeigt werden, dass männliche Patienten z.B. höhere Dosierungen verabreicht bekommen haben. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass sich die Endgrößenprognosen mit der Einführung des Screenings verbessert, aber nicht normalisiert haben (Abbildung 6). Besonders gravierend sind die Abweichungen von der zu erwartenden Endgröße (sogenannte „*Target-Height*“) im Hinblick auf Patienten*innen mit *Maladherence* (oder *Noncompliance*). Hierbei zeigen sich Abweichungen der Endgröße von der erwarteten Zielgröße von (nota bene) im Median -10.8 cm (Abbildung 7). Diese Daten können auch bei der Patientenaufklärung genutzt werden, da hierbei die Auswirkungen einer unzureichenden Therapie sehr anschaulich dargestellt werden können. Diese Studie ist auch deshalb so bedeutsam, da longitudinale Untersuchungen mit Beginn mit der Diagnosestellung im NGS sehr wenig vorhanden sind, dies im Vergleich zu zahlreichen untersuchten Gruppen nach allgemeiner Diagnosestellung (Bonfig, 2017). Auch waren die historischen Dosierungen von Steroiden deutlich höher als in dem hier untersuchten Kollektiv, welches weitestgehend Dosierungen entsprechen dem heutigen internationalen Standard erhalten hat. Die Geschlechtsunterschiede sind frappierend. Männliche Patienten mit AGS zeigten ein schlechteres Wachstum, einen erhöhten BMI, höhere Medikamentendosen, häufigere Behandlungen in nicht spezialisierten Einrichtungen und häufiger Anzeichen für eine schlechte Medikamenteneinnahme (= *Malcompliance*). Der potenzielle Nutzen einer geschlechtsspezifischen Behandlung und Diagnostik (z.B. entsprechende Anpassung der Referenzwerte) bei pädiatrischem AGS ist bisher nicht gut untersucht worden.

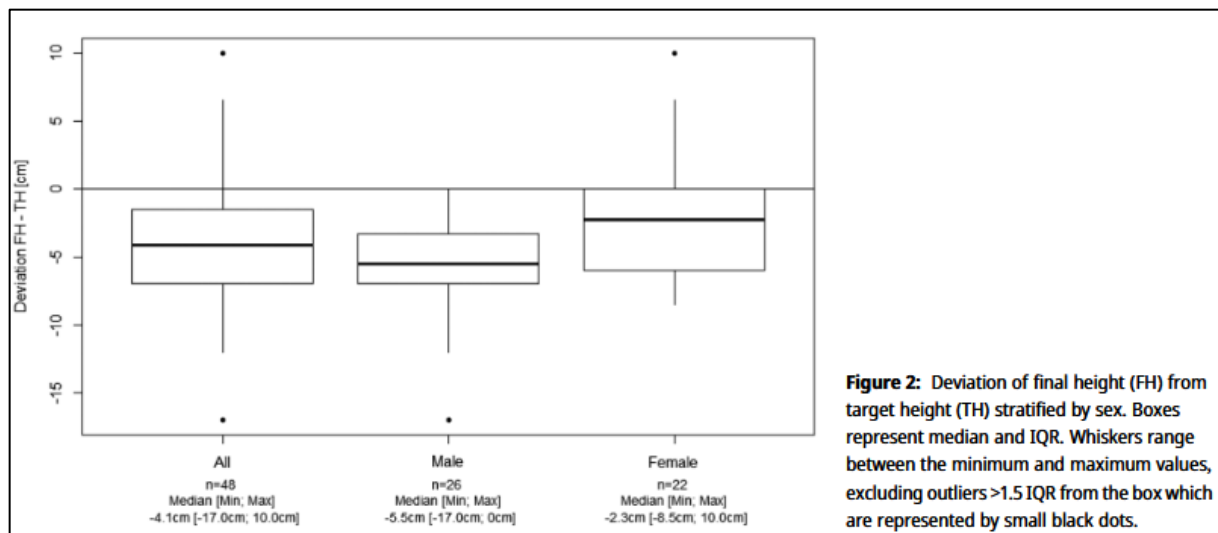


Abbildung 6: Deviation of final height (FH) from target height (TH) stratified by sex. Boxes represent median and IQR. Whiskers range between the minimum and maximum values, excluding outliers >1.5 IQR from the box which are represented by small black dots (Dubinski et al., 2025).

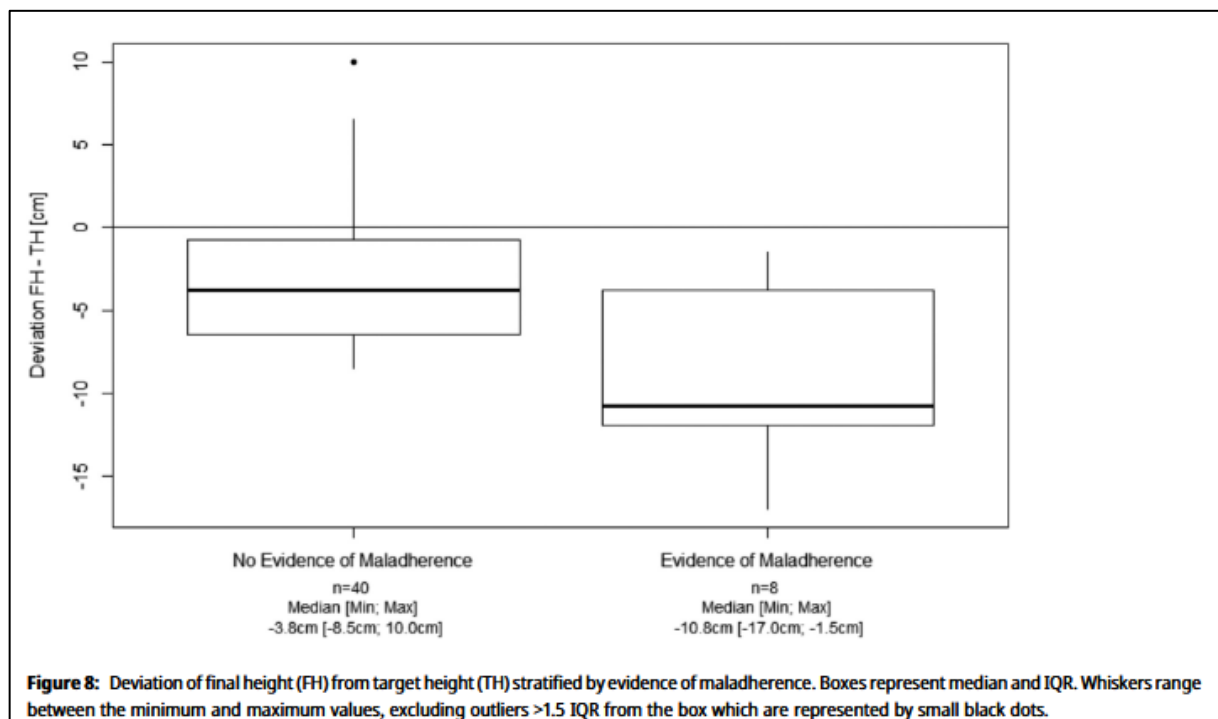


Abbildung 7: Deviation of final height (FH) from target height (TH) stratified by evidence of mal adherence. Boxes represent median and IQR. Whiskers range between the minimum and maximum values, excluding outliers >1.5 IQR from the box which are represented by small black dots (Dubinski et al., 2025).

Übergewicht und Adipositas haben in dem untersuchten multizentrischen Kollektiv eine hohe Prävalenz gehabt, dies auch dann, wenn man mit dem gesunden deutschen Referenzkollektiv aus der sogenannten KiGGS-Kohorte (KiGGS = Studie für die Gesundheit der Kinder und Jugendlichen in Deutschland, durchgeführt vom Robert-Koch-Institut in Berlin) verglichen hat (Abbildung 8). Somit sollte die Prävention und Früherkennung des Übergewichts und der Adipositas einen hohen Stellenwert in der Betreuung von Patienten*innen mit AGS erhalten. Die hohe Prävalenz von Adipositas bei Kindern und Jugendlichen mit AGS ist wegen der langfristigen Gesundheitsrisiken und der verminderten Lebensqualität von herausragender Bedeutung (Pofi et al., 2023).

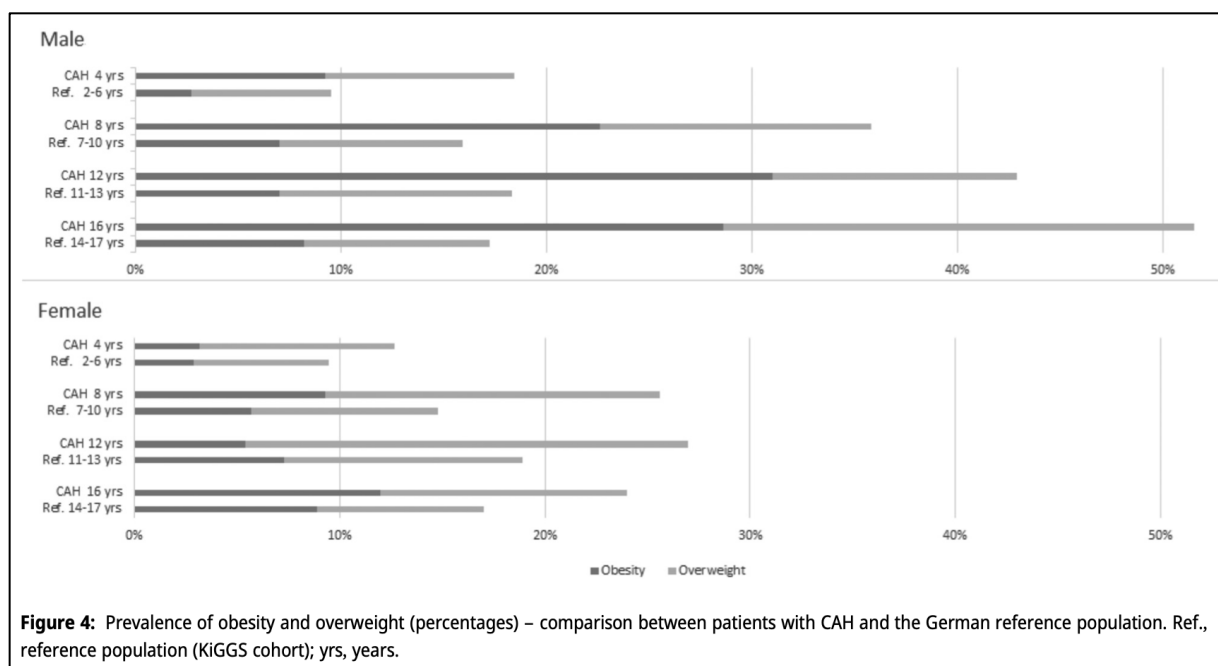


Abbildung 8: Prevalence of obesity and overweight (percentages) – comparison between patients with CAH and the German reference population. Ref., reference population (KiGGS cohort); yrs, years (Dubinski et al., 2025).

2.2. Technische Methoden der individualisierten Therapieüberwachung (AGS)

Dubinski I, Bechtold-Dalla Pozza S, Debor B, Nowotny HF, Reisch N, Tschaidse L, Schmidt H. Continuous Glucose Monitoring in Children and Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2023 Nov 22;15(4):380-389.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, stellen metabolische Spätfolgen der Erkrankung, aber auch der Steroidtherapie selbst, einen wesentlichen Forschungszweig heute dar (Kim et al., 2023; Falhammer et al., 2015). Eine Übersubstitution mit Steroiden hat mannigfaltige Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme. Hierbei sind die metabolischen Komplikationen besonders relevant, da sie einschneidend sind im Hinblick auf Morbidität und Mortalität (Pofi et al., 2023; Kim et al., 2022; Kim et al., 2015). In dieser oben genannten Arbeit wurden erstmalig moderne Methoden der kontinuierlichen Glukoseüberwachung in der Gewebsflüssigkeit beim AGS systematisch untersucht. Mittels des FreeStyle Libre3® Sensors der Firma Abbott Diabetes Care, der bei der Therapiebegleitung des Diabetes mellitus im Kindes und Jugendalter mittlerweile weit verbreitet ist, wurden über ca. 1-2 Wochen kontinuierliche Sensordaten gesammelt (Rachmiel et al., 2015). Diese Daten wurden mit klinischen Parametern des metabolischen Syndroms (Übergewicht, arterielle Hypertonie, etc.) korreliert. Auch erhöhte Nüchternglukosewerte waren bei einigen Individuen nachweisbar (Tabelle 3). Bemerkenswerterweise zeigten sich statistisch erhöhte Blutzuckerwerte besonders bei Jugendlichen mit einer reversen Therapie in der Nacht. Zum Vergleich dienten publizierte Referenzwerte eines gesunden pädiatrischen Kollektivs (Shah et al., 2019). Diese Resultate sind aus dem Grund relevant, da erhöhte Blutglukosespiegel mit einem erhöhten metabolischen Risiko einhergehen könnten. Mittels dieser Sensoren lässt sich auch ein quasi algorithmisch berechneter HbA1c, der sogenannte GMI-Wert (*Glukose*

Management Indicator), untersuchen (Tabelle 3). Dies ist quasi ein aus den Mittelwerten der Blutzuckermessungen gerechneter HbA1c-Wert, ein etablierter Parameter aus der Diabetesdiagnostik und -monitoring (Bergenstal et al., 2018). Bei mehreren Individuen konnten auch hier erhöhte Werte gemessen werden (Tabelle 3). Der durchschnittliche GMI lag bei 5.8 % und damit im Bereich eines Prädiabetes (American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes, 2022).

		Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10
Mean TG	Prepubertal	82	90	101*	86	91	97	110*	90	94	104*
SD		7	10	3	6	9	12	11	11	8	6
n		8	6	7	7	14	13	8	7	8	7
GMI		5.8	5.8	6.0	5.7	5.8	5.8	6.0	5.8	5.7	5.8
Notice: Glucose values expressed in mg/dL. *Elevated fasting glucose value as defined in the method section. HbA1c: glycosylated haemoglobin, GMI: glucose management indicator (= calculated HbA1c), n: quantity, SD: standard deviation. TG: tissue glucose, CAH: congenital adrenal hyperplasia											

Tabelle 3: Average fasting glucose at 6 am and calculated HbA1c in patients with CAH (Dubinski et al., 2023b).

Mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten*innen zeigten Durchschnittswerte außerhalb des erwünschten Normalbereichs von 70 - 120 mg/dl. Durchschnittswerte von über 140 - 180 mg/dl konnten bei der Hälfte der Patienten nachgewiesen werden (Tabelle 4). Diese Studie ist grundlegend für weitere Untersuchungen der kontinuierlichen Glukosemessungen im Hinblick auf Langzeitprognosen, da hierbei individuelle Anpassungen der Dosierungen, des Steroidtyps und des Steroidschemas getroffen werden können. So sollten Kinder und Jugendliche mit erhöhten Blutzuckerspiegeln in der Nacht beispielsweise keine reversen Behandlungsschemata erhalten, wenn diese aus anderen klinischen Gesichtspunkten heraus vermeidbar wäre. Ein weiterer Aspekt dieser Studie ist der Nachweis von nächtlichen Unterzuckerungen. Diese sind ein bekanntes

Phänomen bei Säuglingen mit AGS und bei Addison-Krisen (Odenwald et al., 2016). Allerdings sind hierbei die technischen Limitationen der Methode zu berücksichtigen, da bei entsprechender Liegeposition im Schlaf mit Verdrängungen von Gewebsflüssigkeit unter dem Sensor falsch-niedrige Werte bekanntermaßen resultieren können (Belliod et al., 2023). Perspektivisch sollte diese Methode auch bei Säuglingen und Kleinkindern angewendet werden, um die Gefahr von nächtlichen unerkannten Hypoglykämien zu senken. Dies könnte beispielsweise im Rahmen von Infektionen oder anderen stressbedingten Ausnahmesituationen besonders wichtig sein. Über die erste systematische Beschreibung dieses Ansatzes von CGM bei klassischem AGS wurde auch im folgenden *Letter to the Editor* mit einer weiteren Arbeitsgruppe diskutiert:

Dubinski I, Bechtold-Dalla Pozza S, Debor B, Nowotny HF, Reisch N, Tschaidse L, Schmidt H. Continuous glucose monitoring in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol. 2024 May 2;190(5):L5-L6.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10	
0 am-12 pm	> 180 mg/dL total	0	0	0.1	0	0.1	0.1	0	0	0	0.2
	> 160 mg/dL total	0.5	0.1	0.7	0	0.2	0.1	0.5	0.4	0	0.4
	> 140 mg/dL total	3.2	2.4	3.3	1.4	2.0	1.9	4.7	2.5	0.6	2.7
	70-140 mg/dL total	95.8	97.1	96.9	98.2	98.0	97.2	95.0	97.1	98.5	96.5
	70-120 mg/dL total	81.6	84.6	77.2	93.1	84.6	88.3	71.1	87.4	93.6	81.6
	< 70 mg/dL total	1.0	0.5	0	0.4	0.2	0.9	0.3	0.4	0.8	0.9
	< 60 mg/dL total	0.2	0.2	0	0	0	0.3	0.2	0	0.2	0.5
	< 54 mg/dL total	0	0	0	0	0	0.1	0.1	0	0.2	0.3
8 am-8 pm	> 180 mg/dL day	0.1	0	0.1	0	0.2	0.1	0	0	0	0.3
	> 160 mg/dL day	0.6	0.1	0.9	0	0.2	0.2	0.4	0.3	0	0.6
	> 140 mg/dL day	4.2	3.2	4.3	1.9	2.6	1.6	4.3	2.7	0.8	3.0
	70-140 mg/dL day	94.7	96.7	95.9	98.0	97.2	97.4	95.3	96.8	98.6	96.8
	70-120 mg/dL day	76.8	80.0	70.8	91.3	80.2	89.4	74.1	86.4	92.5	82.7
	< 70 mg/dL day	1.0	0.1	0	0.2	0.2	1.0	0.4	0.6	0.6	0.2
	< 60 mg/dL day	0.3	0.1	0	0.1	0	0.3	0.2	0.1	0	0.1
	< 54 mg/dL day	0	0	0	0	0	0.1	0.1	0.1	0	0.1
8 pm-8 am	> 180 mg/dL night	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	> 160 mg/dL night	0	0	0	0	0	0	0.5	0.6	0	0
	> 140 mg/dL night	0	0	0	0	0	2.5	5.4	1.8	0	1.8
	70-140 mg/dL night	99.1	100	100	98.8	100	97.0	94.6	98.2	98.4	95.4
	70-120 mg/dL night	96.7	98.4	96.6	98.8	98.5	84.8	58.5	90.7	97.0	78.6
	< 70 mg/dL night	0.9	1.6	0	1.2	0	0.5	0	0	1.6	2.8
	< 60 mg/dL night	0	0.4	0	0	0	0.2	0	0	0.7	1.4
	< 54 mg/dL night	0	0	0	0	0	0	0	0	0.7	0.8
According to the time of day (day 8 am-8 pm, night 8 pm-8 am or total 0 am-12 pm), ranges of tissue glucose values were given in the first column. All tissue glucose values (indicated as a percentage of the total time within the specific range) that lie within the age-appropriate norm values for the specific range as published by Shah et al. (15) are highlighted in gray. All tissue glucose values outside the above-mentioned norm values are highlighted in light gray. pm: post meridiem, am: ante meridiem, CAH: congenital adrenal hyperplasia											

Tabelle 4: Comparison of tissue glucose values (percentage of time within a particular range) of patients with CAH with a previously reported healthy reference cohort by time of day (Dubinski et al., 2023b).

2.3. Molekulare Biomarker der individualisierten Therapieüberwachung (AGS)

Dubinski I, Bechtold-Dalla Pozza S, Bidlingmaier M, Hawley J, Keevil B, Kunz S, Nowotny HF, Reisch N, Schiergens K, Tschaidse L, Schmidt H. Diurnal 11-ketotestosterone and 17-

hydroxyprogesterone saliva profiles in paediatric classical congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Endocrinol Metab. 2024 Apr 2;37(5):419-424.

Nowotny HF, Auer MK, Lottspeich C, Schmidt H, **Dubinski I**, Bidlingmaier M, Adaway J, Hawley J, Keevil B, Reisch N. Salivary Profiles of 11-oxygenated Androgens Follow a Diurnal Rhythm in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Oct 21;106(11):e4509-e4519.

In einer Untersuchung an 17 Patienten*innen mit klassischem AGS konnte die Rhythmik der Hormonproduktion im Hinblick auf die 11oxC19-Steroide studiert werden. Für diese Untersuchung erfolgte die *in-house* Etablierung eines Assays mittels LC-MS/MS-Technologie (engl. *Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry*) (Assay modifiziert nach Schiffer et al., 2019). Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Ausschüttung von dem 11oxC19-Steroid 11KT einer circadianen Rhythmik folgt und mit der Ausschüttung von 17OHP signifikant korreliert (Abbildung 11 und Abbildung 12). Dies sind bedeutende Erkenntnisse für die Untersuchung der 11oxC19-Steroide als neue nebennierenspezifische Biomarker für (u.a.) das klassische AGS. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der Laborparameter 11KT stark vom BMI abhängig ist und somit weitere Untersuchungen diesen klinischen Parameter (also den BMI) zwingend berücksichtigen müssen. In einer vorhergehenden wegweisenden unizentrischen Querschnittsuntersuchung bei erwachsenen Patienten*innen mit AGS konnte erstmalig diese circadiane Rhythmik für die 11oxC19-Steroide 11KT und 11 β -Hydroxyandrostenedion (11OHA4) gezeigt werden (Abbildung 13). Diese Untersuchungen sind grundlegend für die Beurteilung von Laborwerten in klinischer Praxis und Forschung. Die Berücksichtigung des BMI ist ebenfalls im Sinne eines individualisierten Therapiemonitorings unabdingbar. Auch die Durchführung der Messungen in Speichelproben dient einer Optimierung des Therapiemonitorings, da nicht auf singuläre

Messungen zur klinischen Visite (diese kann beispielsweise nicht immer am Morgen erfolgen) zurückgegriffen werden muss, sondern auch häufige Nachbestimmungen von Tagesprofilen ohne größeren Aufwand möglich sind. Diese Methodik ermöglicht eine präzisere und differenziertere Therapieanpassung.

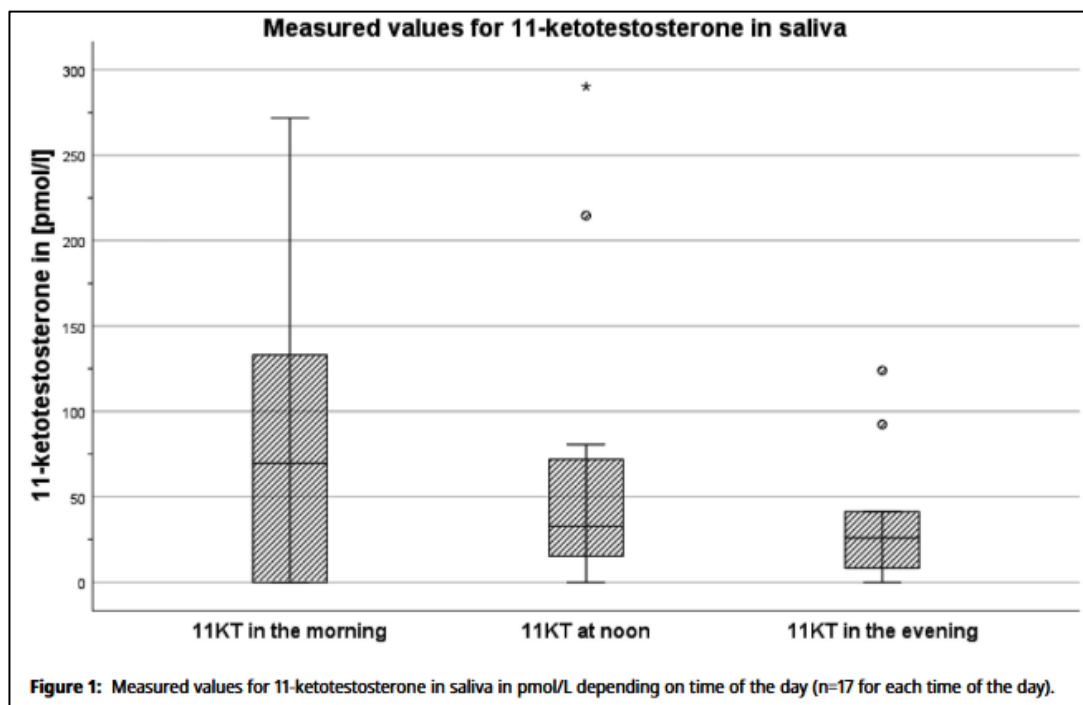


Abbildung 9: Measured values for 11-ketotestosterone in saliva in pmol/L depending on time of the day (n=17 for each time of the day) (Dubinski et al., 2024).

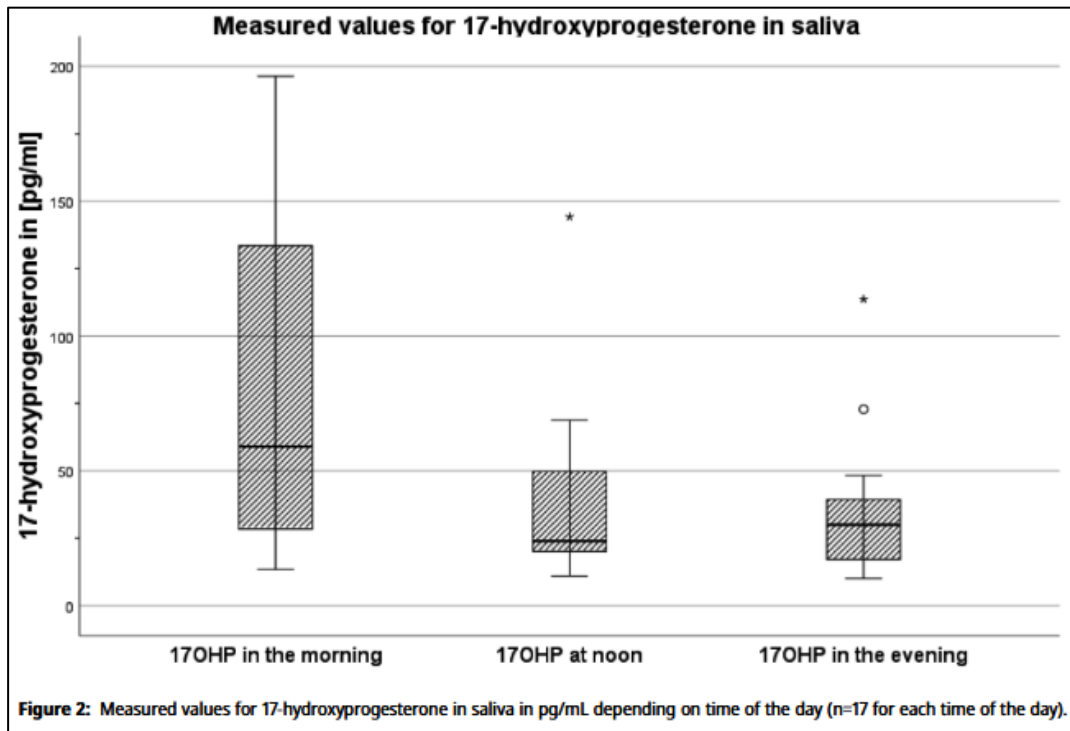


Abbildung 10: Measured values for 17-hydroxyprogesterone in saliva in pg/mL depending on time of the day (n=17 for each time of the day) (Dubinski et al., 2024).

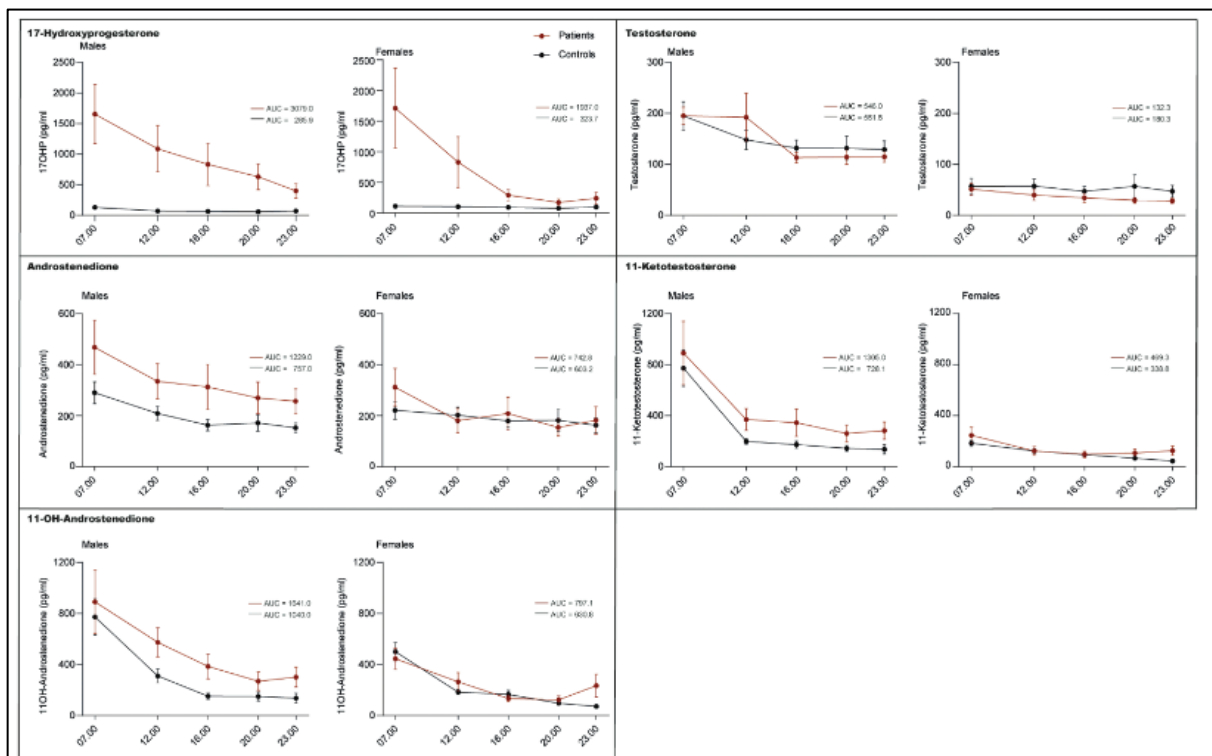


Figure 2. Diurnal variation of 17OHP, A4, 11OHA4, T, and 11KT levels in saliva of patients with CAH and matched controls. Saliva profiles consist of measurements at up to 5 different timepoints throughout the day. Levels of 17OHP, A4, 11OHA4, T, and 11KT were measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Hormone levels of patients with CAH are illustrated in red, data of respective controls in black color. The mean of AUC of hormonal levels over the whole day are indicated per graph ($\frac{\text{pg} \times \text{h}}{\text{mL}}$). Please note that timepoints are not exactly the same in patients and controls.

Abbildung 11: Diurnal variation of 17OHP, A4, 11OHA4, T, and 11KT levels in saliva of patients with CAH and matched controls. Saliva profiles consist of measurements at up to 5 different timepoints throughout the day. Levels of 17OHP, A4, 11OHA4, T, and 11KT were measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Hormone levels of patients with CAH are illustrated in red, data of respective controls in black color. The mean of AUC of hormonal levels over the whole day are indicated per graph (pg×t(n)/mL). Please note that timepoints are not exactly the same in patients and controls (Nowotny et al., 2021).

2.4. Weitere Arbeiten zur individualisierten Therapieüberwachung (AGS)

2.4.1. Addison-Krisen und Stressdosierung bei AGS

In einer weiteren prospektiven Untersuchung wurde die Häufigkeit von Ereignissen mit akuter Nebenniereninsuffizienz (sog. Addison-Krise) bei Kindern und Erwachsenen untersucht sowie die Qualität der entsprechenden sog. Stressdosierung, also einer erhöhten Dosis von Steroiden zur Vermeidung einer Addison-Krise (Speiser et al., 2018).

Tschaidse L, Wimmer S, Nowotny HF, Auer MK, Lottspeich C, **Dubinski I**, Schiergens KA, Schmidt H, Quinkler M, Reisch N. Frequency of stress dosing and adrenal crisis in paediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia: a prospective study. Eur J Endocrinol. 2024 Mar 30;190(4):275-283.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass eine solche Addison-Krise in dem untersuchten Kollektiv von 187 Patienten*innen mit klassischem AGS bei Kindern im Alter von 0 - 5 Jahren eine große Rolle spielt und dann erst wieder im jungen Erwachsenenalter erneut wieder einen Gipfel erreicht (Abbildung 9). Ursächlich waren in den meisten Fällen Infektionen verschiedener Organsysteme (mit und ohne Fieber) sowie ausgeprägter psychischer Stress (Abbildung 10). Diese Daten spielen eine herausragende Bedeutung bei der individuellen Patienten*innenaufklärung und bei der Prävention dieser lebensbedrohlichen Ereignisse. Diese Arbeit konnte auch demonstrieren, dass die häusliche Verabreichung der Stressdosierung bei Kindern und Jugendlichen in 72.3 %

korrekt stattgefunden hat und lediglich in 6.4 % zu niedrig dosiert wurde (Abbildung 10). In 12.8 % der Situationen wurde zu hoch dosiert, was kurzfristig keine relevanten Nachteile mit sich bringt im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung. Die Daten verdeutlichen zudem, dass die CGM künftig insbesondere in Infektionsepisoden mit oder ohne Fieber eine wichtige Rolle bei der Prävention dieser lebensbedrohlichen Komplikation spielen kann – vor allem im besonders gefährdeten Vorschulalter. Die Angaben zur Stressdosierung im Erwachsenenalter geben Anlass zur Sorge, da hierbei offensichtlich die korrekte Stressdosierung in deutlich weniger Fällen (34 % im Vergleich zu 72 %) vollzogen wird. Dies könnte zum Beispiel mit dem Entfallen der elterlichen Fürsorge zusammenhängen. Jedenfalls erscheinen strukturierte Patientenschulungen und Nachschulungen sinnvoll. Außerdem zeigen diese Daten die Lücke zwischen pädiatrischer und erwachsener Versorgung und die Bedeutung eines erfolgreichen Transitionsprogramms. Mit diesen Daten ist für die personalisierte Therapieüberwachung eine verbesserte Erkennung besonderer Risikoaltersgruppen und Risikokonstellationen möglich.

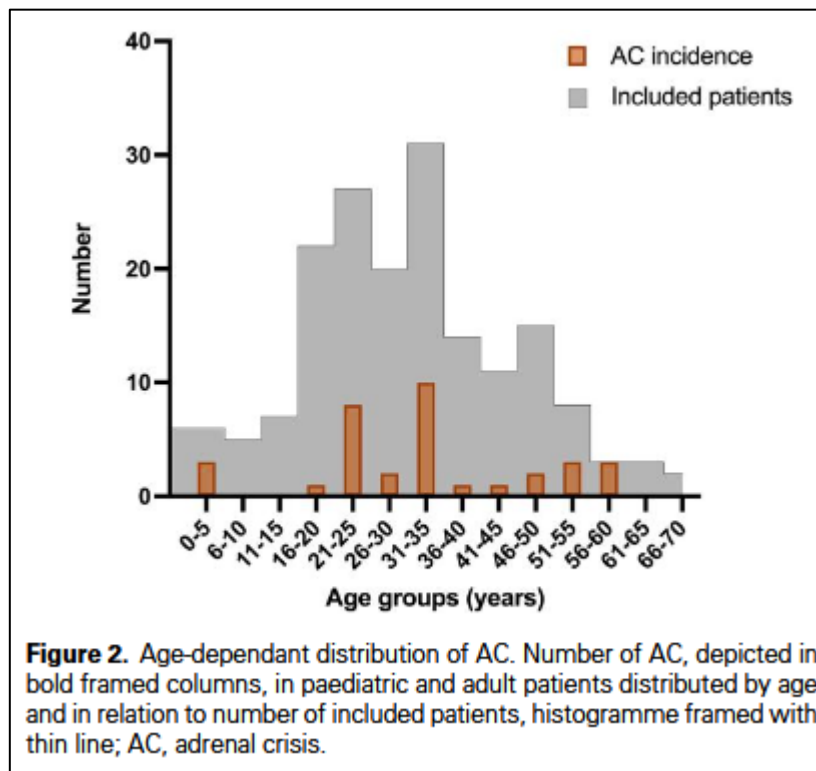


Abbildung 12: Age-dependant distribution of AC. Number of AC, depicted in bold framed columns, in paediatric and adult patients distributed by age and in relation to number of included patients, histogramme framed with thin line; AC, adrenal crisis (Tschaidsse et al., 2024).

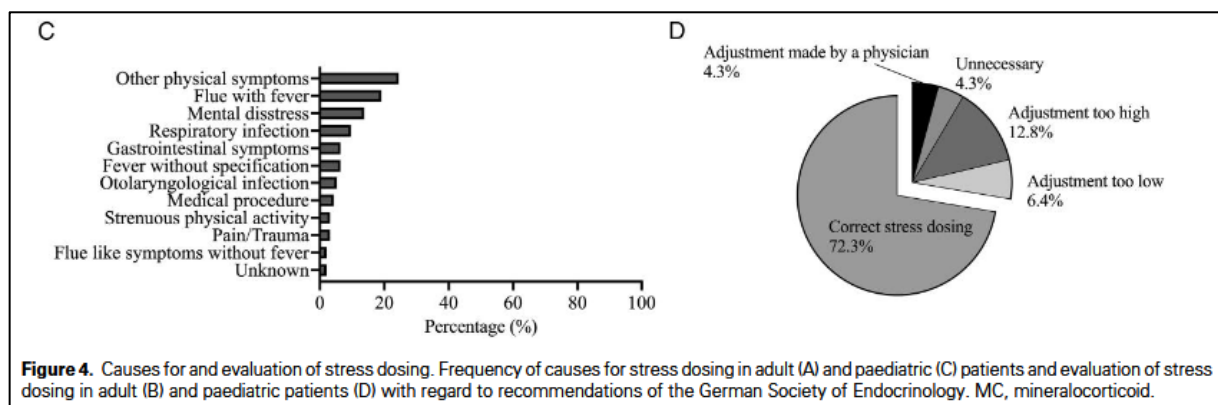


Abbildung 13: Causes for and evaluation of stress dosing. Frequency of causes for stress dosing in adult (A) and paediatric (C) patients and evaluation of stress dosing in adult (B) and paediatric patients (D) with regard to recommendations of the German Society of Endocrinology. MC, mineralocorticoid (Tschaidsse et al., 2024).

2.4.2. Einfluss von Therapieschemata auf das Immunsystem bei AGS

Nowotny HF, Choi H, Ziegler S, Doll N, Bäuerle A, Welp AC, **Dubinski I**, Schiergens KA, Neumann U, Tschaidse L, Auer MK, Rothenfusser S, Schmidt H, Reisch N. Immunophenotypic implications of reverse-circadian glucocorticoid treatment in congenital adrenal hyperplasia. Int. J. Mol. Sci. 2025, 26(4), 1479.

In einer weiteren Arbeit konnte der Einfluss der reversen Behandlungsstrategie (= höchste Steroiddosierung am Abend) auf das Immunsystem von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit AGS systematisch untersucht werden. In dieser bi-zentrischen Studie wurden insgesamt 41 Patientinnen mit klassischem AGS analysiert. Die Proben stammten entweder aus einem circadianen Substitutionsschema (n = 38) oder aus einem reversen circadianen Therapieschema (n = 16); ein Teil der Patientinnen wechselte im *Cross-over-Design* von der reversen zur circadianen Behandlung.

Unter der reversen circadianen Behandlung zeigten die Patientinnen einen niedrigeren Anteil an CD4⁺CD25⁺ T-Zellen. Nach der Umstellung auf die circadiane Therapie fanden sich ein höherer Anteil nicht-klassischer Monozyten sowie ein niedrigerer Anteil an Th17-Zellen. Zudem war unter der reversen Behandlung die Expression von CD107 auf NK-Zellen reduziert, während gleichzeitig ein höherer Anteil an NKp30-exprimierenden NK-Zellen nachweisbar war. Schließlich zeigte sich bei Patientinnen mit reverser Therapie eine verminderte NKG2D-Expression.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die circadiane Therapie im Vergleich zur reversen Behandlung mit einer Normalisierung immunologischer Phänotypen assoziiert ist, auch wenn die Unterschiede moderat ausfielen. Erhöhte TNF- α -Spiegel unter der reversen Therapie deuten zudem auf ein proinflammatorisches Milieu hin, das durch circadiane Gabe abgeschwächt werden kann. Trotz Veränderungen in einzelnen

Immunzell-Subsets blieb die funktionelle NK-Zellzytotoxizität erhalten, sodass die klinische Relevanz vorsichtig zu bewerten ist. Für das individualisierte Therapiemonitoring verdeutlichen die Daten insgesamt, dass die zeitliche Gestaltung der Glukokortikoidgabe neben biochemischen auch immunologische Parameter beeinflusst.

Die vorliegenden Daten liefern somit einen wichtigen Beitrag zur individualisierten Therapieüberwachung beim AGS und sprechen für die Notwendigkeit weiterer Studien, die die langfristigen immunmodulierenden Auswirkungen der verschiedenen Substitutionsschemata untersuchen.

3. Resümee und Ausblick

Das Adrenogenitale Syndrom stellt eine seltene und schwerwiegende Erkrankung dar, die verschiedene Herausforderungen vom Moment der Diagnosestellung nach dem auffälligen Befund im NGS, bis zum Erwachsenenalter in sich birgt. Die Komplikationen reichen von akuten lebensbedrohlichen Addison-Krisen bis hin zu metabolischen Spätfolgen mit gravierendem Einfluss auf Morbidität und Mortalität. Im ersten Teil dieser Arbeit konnte anhand der patienten*innenfreundlichen Speichelmessungen von 17OHP ein Referenzrahmen für morgendliche, mittägliche und abendliche Speichelmessungen geschaffen werden, dies anhand von einer Korrelation mit klinischen Parametern, allen voran der Wachstumsgeschwindigkeit. Insbesondere die circadiane Rhythmik bedarf eines nuancierteren Therapiemonitorings, als es die singuläre Messung im Serum zur klinischen Visite erlaubt. Auch der Stress der Blutentnahme, der sich sehr wohl auf die Laborparameter auswirken kann, ist in der Pädiatrie besonders relevant. Des Weiteren konnte im ersten Teil die verbreitete reverse Behandlung mit der abendlichen höchsten

Gabe des Steroids studiert werden. Dieses Vorgehen sorgt nicht für eine bessere biochemische Einstellung am Morgen, kann jedoch möglichen nächtlichen Hypoglykämien oder einer Nebennierenrindeninsuffizienz (beispielsweise im Rahmen von Infektionen) vor allem im Säuglingsalter vorbeugen. In diesem Zusammenhang konnte auch die fehlende negative Auswirkung eines vollständig supprimierten A4-Wertes im vorpuberalen Alter demonstriert werden, da die Wachstumsverzögerung eine große Sorge im Sinne einer möglichen Überbehandlung darstellt. Vor allem die Auswertung (prospektiv und longitudinal) der im NGS detektierten Patienten*innen erbrachte einen wegweisenden geschlechtsdifferenzierten Befund. Offenbar gibt es bedeutende Geschlechtsunterschiede im Verlauf des Wachstums und der Gewichtsentwicklung, die in der Praxis dringend mehr Aufmerksamkeit bekommen müssen, wie zum Beispiel perspektivisch Referenzwerte angepasst an Alter, Geschlecht und Pubertätsstadium. Hierbei konnte auch gezeigt werden, dass die Einführung des NGS zu einer Verbesserung der auxologischen Entwicklung geführt hat, aber weiterhin Einbußen in der Erwachsenenendgröße messbar sind. Gerade die fehlende Compliance konnte einen Größenverlust von im Median -10.8 cm aufzeigen, ein Befund der für die Patienten*innenaufklärungsgespräche bedeutsam ist. Aus den oben beschriebenen Befunden heraus stellt sich die Frage nach einer besseren metabolischen Beobachtung der Patienten*innen mithilfe neuester technologischer Verfahren. Die Nutzung der kontinuierlichen Gewebsglukosemessung konnte in einer prospektiven Studie erhöhte Blutzuckerwerte bei einem großen Teil der Patienten*innen mit klassischem AGS zeigen. Die Möglichkeit der Berechnung eines HbA1c-Wertes (sog. GMI) zeigte eine chronische Hyperglykämie an und im postpuberalen Alter war eine reverse Behandlung mit höheren Blutzuckerwerten in der Nacht vergesellschaftet. Diese Erkenntnisse sind bedeutsam

und können die individualisierte Überprüfung der Therapiestrategie inklusive Dosierung und Verteilung der Dosierungen auf ein neues, genaueres Niveau bringen. Auch nächtliche Hypoglykämien konnten wider Erwarten außerhalb von Addison-Krisen gezeigt werden. Wie in einer weiteren Untersuchung dargestellt, sind vor allem die Vorschulkinder von Addison-Krisen betroffen. Die routinemäßige Anwendung einer solchen Technologie bei fieberhaften Infektionen oder anderweitigen Stressoren mit dem Risiko einer Addison-Krise könnte die Patientensicherheit perspektivisch massiv erhöhen. Im dritten Teil der Arbeit widmeten sich die Untersuchungen den modernsten 11-oxygenierten C19-Steroiden mit der Frage nach ihrer Ausschüttung bei Patienten*innen mit klassischem AGS. Hierbei konnten grundlegende Erkenntnisse gewonnen werden, nämlich die circadiane Rhythmik dieser neuen Biomarker (und dies bereits im Kindesalter), und die starke Abhängigkeit vom BMI.

Zusammenfassend eröffnen die oben aufgeführten Befunde im Hinblick auf klinische, laborchemische und technische Methoden des Therapiemonitorings beim klassischen AGS neue Perspektiven und schaffen hierfür Grundlagen, vor allem für individualisierte Strategien. Zukünftige Studien sollten Geschlechtsdifferenzen und die Auswirkungen verschiedener Therapieschemata auf Metabolik, Immunologie und therapieassoziierte Komplikationen noch stärker berücksichtigen und moderne Methoden der Stoffwechselüberwachung frühzeitig implementieren sowie neueste Biomarker nutzen. Ziel jeglicher zukünftigen Bemühungen sollte die Reduktion der Steroiddosierung sein, dies beispielsweise durch eine intelligentere Verteilung der Steroiddosierungen über 24 Stunden, bei gleichzeitiger Verbesserung des biochemischen und klinischen Therapiemonitorings und die Nutzung modernster Technologien zur besseren Vermeidung von akuten und chronischen metabolischen Komplikationen.

4. Abkürzungsverzeichnis, Tabellenverzeichnis und Abbildungsverzeichnis

4.1. Abkürzungsverzeichnis

11KT	11-oxygeniertes Ketotestosteron
11OHA4	11 β -Hydroxyandrostendion
11oxC19	11-oxygenierte C19 Steroide (<i>engl. 11-oxygenated 19-carbon steroids</i>)
17OHP	17-Hydroxyprogesteron
A4	Androstendion
AGS	Adrenogenitales Syndrom (<i>engl. CAH, Congenital Adrenal Hyperplasia</i>)
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CGM	<i>Continuous Glucose Monitoring</i> (deut. kontinuierliche Glukosemessung)
GMI	<i>Glucose Management Indicator</i>
LC-MS/MS	<i>Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry</i>
NGS	Neugeborenenenscreening
SDS	<i>Standard Deviation Score</i> (deut. Statistische Abweichung zum Mittelwert)
SW	<i>Salt Wasting</i> (deut. Salzverlust)
TART	Testikuläre adrenale Resttumoren

4.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Treatment patterns of 182 day profiles of 22 patients with CAH (Dubinski et al., 2023a).
Tabelle 2:	Salivary 17-OHP values in prepubertal patients, pubertal patients, and the total cohort (Dubinski et al., 2023a).
Tabelle 3:	Average fasting glucose at 6 am and calculated HbA1c in patients with CAH (Dubinski et al., 2023b).
Tabelle 4:	Comparison of tissue glucose values (percentage of time within a particular range) of patients with CAH with a previously reported healthy reference cohort by time of day (Dubinski et al., 2023b).

4.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Pathway of 11oxC19 androgen synthesis. In patients with CAH resulting from 21OHD, 17OHP accumulates, which translates to A4 overproduction. A4 is converted to 11OHA4 by 11 β -hydroxylase and further to 11KT through the action of 11 β -hydroxysteroid
---------------------	---

dehydrogenase type 2. 11oxC19 androgens also derive from 21-deoxycortisol (Nowotny et al., 2021).

- Abbildung 2:** Salivary 17-OHP levels in the morning, afternoon, and evening (Dubinski et al., 2021).
- Abbildung 3:** Comparison of salivary 17-OHP profiles (median values) in RCT and non-RCT (Dubinski et al., 2021).
- Abbildung 4/5:** HSDS values by age category for boys (A) and girls (B). n=measurements per age group (links). BMI-SDS values by age category for boys (A) and girls (B). n=measurements per age group (rechts) (Debor et al., 2023).
- Abbildung 6:** Deviation of final height (FH) from target height (TH) stratified by sex. Boxes represent median and IQR. Whiskers range between the minimum and maximum values, excluding outliers >1.5 IQR from the box which are represented by small black dots (Dubinski et al., 2025).
- Abbildung 7:** Deviation of final height (FH) from target height (TH) stratified by evidence of maladerence. Boxes represent median and IQR. Whiskers range between the minimum and maximum values, excluding outliers >1.5 IQR from the box which are represented by small black dots (Dubinski et al., 2025).
- Abbildung 8:** Prevalence of obesity and overweight (percentages) – comparison between patients with CAH and the German reference population. Ref., reference population (KiGGS cohort); yrs, years.
- Abbildung 9:** Measured values for 11-ketotestosterone in saliva in pmol/L depending on time of the day (n=17 for each time of the day) (Dubinski et al., 2024).
- Abbildung 10:** Measured values for 17-hydroxyprogesterone in saliva in pg/mL depending on time of the day (n=17 for each time of the day) (Dubinski et al., 2024).
- Abbildung 11:** Diurnal variation of 17OHP, A4, 11OHA4, T, and 11KT levels in saliva of patients with CAH and matched controls. Saliva profiles consist of measurements at up to 5 different timepoints throughout the day. Levels of 17OHP, A4, 11OHA4, T, and 11KT were measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Hormone levels of patients with CAH are illustrated in red, data of respective controls in black color. The mean of AUC of hormonal levels over the whole day are indicated per graph (pg×t(n)/mL). Please note that timepoints are not exactly the same in patients and controls (Nowotny et al., 2021).
- Abbildung 12:** Age-dependant distribution of AC. Number of AC, depicted in bold framed columns, in paediatric and adult patients distributed by age and in relation to number of included patients, histogramme framed with thin line; AC, adrenal crisis (Tscheidse et al., 2024).

Abbildung 13: Causes for and evaluation of stress dosing. Frequency of causes for stress dosing in adult (A) and paediatric (C) patients and evaluation of stress dosing in adult (B) and paediatric patients (D) with regard to recommendations of the German Society of Endocrinology. MC, mineralocorticoid (Tschaidse et al., 2024).

5. Referenzen

- Adriaansen, B.P.H., Kamphuis, J.S., Schröder, M.A.M., Olthaar, A.J., Bock, C., Brandt, A., Stikkelbroeck, N.M.M.L., Lentjes, E.G.W.M., Span, P.N., Sweep, F.C.G.J., Claahsen-van der Grinten, H.L., van Herwaarden, A.E., 2022. Diurnal salivary androstenedione and 17-hydroxyprogesterone levels in healthy volunteers for monitoring treatment efficacy of patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 97, 36–42. <https://doi.org/10.1111/cen.14690>
- Allen, D.B., 1996. Growth suppression by glucocorticoid therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 25, 699–717. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70348-0](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70348-0)
- Alva, S., Brazg, R., Castorino, K., Kipnes, M., Liljenquist, D.R., Liu, H., 2023. Accuracy of the Third Generation of a 14-Day Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Ther* 14, 767–776. <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01385-6>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement_1): S17–S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>
- Auer, M.K., Nordenström, A., Lajic, S., Reisch, N., 2023. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 401, 227–244. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01330-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01330-7)
- Bacila, I., Adaway, J., Hawley, J., Mahdi, S., Krone, R., Patel, L., Alvi, S., Randell, T., Gevers, E., Dattani, M., Cheetham, T., Kyriakou, A., Schiffer, L., Ryan, F., Crowne, E., Davies, J.H., Ahmed, S.F., Keevil, B., Krone, N., 2019. Measurement of Salivary Adrenal-Specific Androgens as Biomarkers of Therapy Control in 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 104, 6417–6429. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00031>
- Bacila, I., Freeman, N., Daniel, E., Sandrk, M., Bryce, J., Ali, S.R., Yavas Abali, Z., Atapattu, N., Bachega, T.A., Balsamo, A., Birkebæk, N., Blankenstein, O., Bonfig, W., Cools, M., Costa, E.C., Darendeliler, F., Einaudi, S., Elsedfy, H.H., Finken, M., Gevers, E., Claahsen-van der Grinten, H.L., Guran, T., Güven, A., Hannema, S.E., Higham, C.E., Iotova, V., van der Kamp, H.J., Korbonits, M., Krone, R.E., Lichiardopol, C., Luczay, A., Mendonca, B.B., Milenkovic, T., Miranda, M.C., Mohnike, K., Neumann, U., Ortolano, R., Poyrazoglu, S., Thankamony, A., Tomlinson, J.W., Vieites, A., de Vries, L., Ahmed, S.F., Ross, R.J., Krone, N.P., 2021. International practice of corticosteroid replacement therapy in congenital adrenal hyperplasia: data from the I-CAH registry. *Eur J Endocrinol* 184, 553–563. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1249>
- Bacila, I., Lawrence, N.R., Mahdi, S., Alvi, S., Cheetham, T.D., Crowne, E., Das, U., Dattani, M.T., Davies, J.H., Gevers, E., Krone, R.E., Kyriakou, A., Patel, L., Randell, T., Ryan, F.J., Keevil, B., Ahmed, S.F., Krone, N.P., 2022. Health status of children and young persons with congenital adrenal hyperplasia in the UK (CAH-UK): a cross-sectional multi-centre study. *Eur J Endocrinol* 187, 543–553. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-1109>

- Bellido, V., Freckman, G., Pérez, A., Galindo, R.J., 2023. Accuracy and Potential Interferences of Continuous Glucose Monitoring Sensors in the Hospital. *Endocr Pract* 29, 919–927. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.06.007>
- Bergenstal, R.M., Beck, R.W., Close, K.L., Grunberger, G., Sacks, D.B., Kowalski, A., Brown, A.S., Heinemann, L., Aleppo, G., Ryan, D.B., Riddlesworth, T.D., Cefalu, W.T., 2018. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 41, 2275–2280. <https://doi.org/10.2337/dc18-1581>
- Bergthorsdottir, R., Leonsson-Zachrisson, M., Odén, A., Johannsson, G., 2006. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 4849–4853. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0076>
- Bidlingmaier, M., Gleeson, H., Latronico, A.-C., Savage, M.O., 2022. Applying precision medicine to the diagnosis and management of endocrine disorders. *Endocr Connect* 11, e220177. <https://doi.org/10.1530/EC-22-0177>
- Bonfig, W., 2017. Growth and development in children with classic congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 24, 39–42. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000308>
- Breslow, E., Taylor, A., Chan, C.L., Severn, C., Pyle, L., Torchen, L., Sisk, R., Legro, R., Turcu, A.F., Auchus, R.J., Dunaif, A., Kelsey, M.M., Cree-Green, M., 2023. 11-Oxygenated Androgen Metabolite Concentrations Are Affected by Pubertal Progression and Obesity. *Horm Res Paediatr* 96, 412–422. <https://doi.org/10.1159/000528341>
- Claahsen-van der Grinten, H.L., Speiser, P.W., Ahmed, S.F., Arlt, W., Auchus, R.J., Falhammar, H., Flück, C.E., Guasti, L., Huebner, A., Kortmann, B.B.M., Krone, N., Merke, D.P., Miller, W.L., Nordenström, A., Reisch, N., Sandberg, D.E., Stikkelbroeck, N.M.M.L., Touraine, P., Utari, A., Wudy, S.A., White, P.C., 2022. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev* 43, 91–159. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab016>
- Debor, B., Bechtold-Dalla Pozza, S., Reisch, N., Schmidt, H., Dubinski, I., 2023. Effect of complete suppression of androstenedione on auxological development in prepubertal patients with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 36, 930–940. <https://doi.org/10.1515/jpem-2023-0169>
- Dubinski, I., Bechtold Dalla-Pozza, S., Bidlingmaier, M., Reisch, N., Schmidt, H., 2021. Reverse circadian glucocorticoid treatment in prepubertal children with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 34, 1543–1548. <https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0540>
- Dubinski, I., Bechtold, S., Bidlingmaier, M., Reisch, N., Schmidt, H., 2023a. Salivary 17-Hydroxyprogesterone Levels in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Retrospective Longitudinal Study Considering Auxological Parameters. *Horm Res Paediatr* 96, 259–266. <https://doi.org/10.1159/000526485>
- Dubinski, I., Bechtold-Dalla Pozza, S., Bidlingmaier, M., Hawley, J., Keevil, B., Kunz, S., Nowotny, H.F., Reisch, N., Schiergens, K., Tschaidse, L., Schmidt, H., 2024. Diurnal 11-ketotestosterone and 17-hydroxyprogesterone saliva profiles in paediatric classical congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 37, 419–424. <https://doi.org/10.1515/jpem-2024-0027>

- Dubinski, I., Bechtold-Dalla Pozza, S., Debor, B., Nowotny, H.F., Reisch, N., Tschaidse, L., Schmidt, H., 2023b. Continuous Glucose Monitoring in Children and Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 15, 380–389. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-3-5>
- Dubinski, I., Marzi, C., Nennstiel, U., Schiergens, K., Schmidt, H., Odenwald, B., 2025. Newborn screening follow-up in Bavaria: height and weight in paediatric patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 38, 132–145. <https://doi.org/10.1515/jpem-2024-0389>
- Eugster, E.A., Dimeglio, L.A., Wright, J.C., Freidenberg, G.R., Seshadri, R., Pescovitz, O.H., 2001. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr* 138, 26–32. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.110527>
- Falhammar, H., Frisén, L., Hirschberg, A.L., Norrby, C., Almqvist, C., Nordenskjöld, A., Nordenström, A., 2015. Increased Cardiovascular and Metabolic Morbidity in Patients With 21-Hydroxylase Deficiency: A Swedish Population-Based National Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 100, 3520–3528. <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2093>
- Fuqua, J.S., Rotenstein, D., Lee, P.A., 2010. Duration of suppression of adrenal steroids after glucocorticoid administration. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010, 712549. <https://doi.org/10.1155/2010/712549>
- Galderisi, A., Kariyawasam, D., Stoupa, A., Quoc, A.N., Pinto, G., Viaud, M., Brabant, S., Beltrand, J., Polak, M., Samara-Boustani, D., 2023. Glucose pattern in children with classical congenital adrenal hyperplasia: evidence from continuous glucose monitoring. *Eur J Endocrinol* 189, K19–K24. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad147>
- Ginsburg, G.S., Phillips, K.A., 2018. Precision Medicine: From Science To Value. *Health Aff (Millwood)* 37, 694–701. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2017.1624>
- Gröschl, M., Rauh, M., Dörr, H.-G., 2003. Circadian rhythm of salivary cortisol, 17alpha-hydroxyprogesterone, and progesterone in healthy children. *Clin Chem* 49, 1688–1691. <https://doi.org/10.1373/49.10.1688>
- Held, P.K., Bird, I.M., Heather, N.L., 2020. Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Review of Factors Affecting Screening Accuracy. *Int J Neonatal Screen* 6, 67. <https://doi.org/10.3390/ijns6030067>
- Hochberg, Z., 2002. Mechanisms of steroid impairment of growth. *Horm Res* 58 Suppl 1, 33–38. <https://doi.org/10.1159/000064764>
- Kamrath, C., Wettstaedt, L., Boettcher, C., Hartmann, M.F., Wudy, S.A., 2018. Androgen excess is due to elevated 11-oxygenated androgens in treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 178, 221–228. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.12.016>
- Kim, M.S., Fraga, N.R., Minaeian, N., Geffner, M.E., 2022. Components of Metabolic Syndrome in Youth With Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13, 848274. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.848274>
- Kim, M.S., Ryabets-Lienhard, A., Dao-Tran, A., Mittelman, S.D., Gilsanz, V., Schrager, S.M., Geffner, M.E., 2015. Increased Abdominal Adiposity in Adolescents and Young Adults With Classical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 100, E1153–E1159. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4033>

- Lee, S.C., Baranowski, E.S., Sakremath, R., Saraff, V., Mohamed, Z., 2023. Hypoglycaemia in adrenal insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14, 1198519. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1198519>
- Mallappa, A., Merke, D.P., 2022. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 18, 337–352. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00655-w>
- Merke, D.P., Auchus, R.J., 2020. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med* 383, 1248–1261. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1909786>
- Mezzullo, M., Fazzini, A., Gambineri, A., Di Dalmazi, G., Mazza, R., Pelusi, C., Vicennati, V., Pasquali, R., Pagotto, U., Fanelli, F., 2017. Parallel diurnal fluctuation of testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone and 17OHprogesterone as assessed in serum and saliva: validation of a novel liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for salivary steroid profiling. *Clin Chem Lab Med* 55, 1315–1323. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0805>
- Muthusamy, K., Elamin, M.B., Smushkin, G., Murad, M.H., Lampropulos, J.F., Elamin, K.B., Abu Elnour, N.O., Gallegos-Orozco, J.F., Fatourehchi, M.M., Agrwal, N., Lane, M.A., Albuquerque, F.N., Erwin, P.J., Montori, V.M., 2010. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 4161–4172. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2616>
- Nowotny, H.F., Auer, M.K., Lottspeich, C., Schmidt, H., Dubinski, I., Bidlingmaier, M., Adaway, J., Hawley, J., Keevil, B., Reisch, N., 2021. Salivary Profiles of 11-oxygenated Androgens Follow a Diurnal Rhythm in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 106, e4509–e4519. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab446>
- Nowotny, H.F., Marchant Seiter, T., Ju, J., Gottschlich, A., Schneider, H., Zopp, S., Vogel, F., Tschaidse, L., Auer, M.K., Lottspeich, C., Kobold, S., Rothenfusser, S., Beuschlein, F., Reincke, M., Braun, L., Reisch, N., 2023. Major immunophenotypic abnormalities in patients with primary adrenal insufficiency of different etiology. *Front Immunol* 14, 1275828. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1275828>
- Odenwald, B., Dörr, H.-G., Bonfig, W., Schmidt, H., Fingerhut, R., Wildner, M., Nennstiel-Ratzel, U., 2015. Classic Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase-Deficiency: 13 Years of Neonatal Screening and Follow-up in Bavaria. *Klin Padiatr* 227, 278–283. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1554639>
- Odenwald, B., Nennstiel-Ratzel, U., Dörr, H.-G., Schmidt, H., Wildner, M., Bonfig, W., 2016. Children with classic congenital adrenal hyperplasia experience salt loss and hypoglycemia: evaluation of adrenal crises during the first 6 years of life. *Eur J Endocrinol* 174, 177–186. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0775>
- Pofi, R., Ji, X., Krone, N.P., Tomlinson, J.W., 2024. Long-term health consequences of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 101, 318–331. <https://doi.org/10.1111/cen.14967>
- Rachmiel, M., Landau, Z., Boaz, M., Mazor Aronovitch, K., Loewenthal, N., Ben-Ami, M., Levy-Shraga, Y., Modan-Moses, D., Haim, A., Abiri, S., Pinhas-Hamiel, O., 2015. The use of continuous glucose monitoring systems in a pediatric population with type 1 diabetes mellitus in real-life settings: the AWeSoMe Study Group experience. *Acta Diabetol* 52, 323–329. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0643-6>

- Schiffer, L., Adaway, J.E., Arlt, W., Keevil, B.G., 2019. A liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for the profiling of classical and 11-oxygenated androgens in saliva. *Ann Clin Biochem* 56, 564–573. <https://doi.org/10.1177/0004563219847498>
- Schragl, P., Reiterer, F., Heinemann, L., Freckmann, G., Del Re, L., 2018. Limits to the Evaluation of the Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Systems by Clinical Trials. *Biosensors (Basel)* 8, 50. <https://doi.org/10.3390/bios8020050>
- Schröder, M.A.M., van Herwaarden, A.E., Span, P.N., van den Akker, E.L.T., Bocca, G., Hannema, S.E., van der Kamp, H.J., de Kort, S.W.K., Mooij, C.F., Schott, D.A., Straetmans, S., van Tellingen, V., van der Velden, J.A., Sweep, F.C.G.J., Claahsen-van der Grinten, H.L., 2022. Optimizing the Timing of Highest Hydrocortisone Dose in Children and Adolescents With 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 107, e1661–e1672. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab826>
- Shah, V.N., DuBose, S.N., Li, Z., Beck, R.W., Peters, A.L., Weinstock, R.S., Kruger, D., Tansey, M., Sparling, D., Woerner, S., Vendrame, F., Bergenstal, R., Tamborlane, W.V., Watson, S.E., Sherr, J., 2019. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Nondiabetic Participants: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 104, 4356–4364. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02763>
- Speiser, P.W., Arlt, W., Auchus, R.J., Baskin, L.S., Conway, G.S., Merke, D.P., Meyer-Bahlburg, H.F.L., Miller, W.L., Murad, M.H., Oberfield, S.E., White, P.C., 2018a. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 103, 4043–4088. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01865>
- The Lancet Diabetes Endocrinology, null, 2023a. Precision medicine: improving accuracy, reducing error. *Lancet Diabetes Endocrinol* 11, 783. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00293-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00293-0)
- Tschaidse, L., Wimmer, S., Nowotny, H.F., Auer, M.K., Lottspeich, C., Dubinski, I., Schiergens, K.A., Schmidt, H., Quinkler, M., Reisch, N., 2024. Frequency of stress dosing and adrenal crisis in paediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 190, 275–283. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae023>
- Turcu, A.F., Mallappa, A., Elman, M.S., Avila, N.A., Marko, J., Rao, H., Tsodikov, A., Auchus, R.J., Merke, D.P., 2017. 11-Oxygenated Androgens Are Biomarkers of Adrenal Volume and Testicular Adrenal Rest Tumors in 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 102, 2701–2710. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3989>
- Turcu, A.F., Nanba, A.T., Auchus, R.J., 2018. The Rise, Fall, and Resurrection of 11-Oxygenated Androgens in Human Physiology and Disease. *Horm Res Paediatr* 89, 284–291. <https://doi.org/10.1159/000486036>
- Turcu, A.F., Nanba, A.T., Chomic, R., Upadhyay, S.K., Giordano, T.J., Shields, J.J., Merke, D.P., Rainey, W.E., Auchus, R.J., 2016. Adrenal-derived 11-oxygenated 19-carbon steroids are the dominant androgens in classic 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 174, 601–609. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-1181>

6. Vollständiges Schriftenverzeichnis von Dr. med. Ilja Dubinski

6.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

Dubinski I*, Marzi C*, Nennstiel U, Schiergens K, Schmidt H, Odenwald B. Newborn screening follow-up in Bavaria: height and weight in paediatric patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2025. **geteilte Erstautorenschaft*

Dubinski I, Bechtold-Dalla Pozza S, Bidlingmaier M, Hawley J, Keevil B, Kunz S, Nowotny HF, Reisch N, Schiergens K, Tschaidse L, Schmidt H. Diurnal 11-ketotestosterone and 17-hydroxyprogesterone saliva profiles in paediatric classical congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2024 Apr 2;37(5):419-424.

Dubinski I, Bechtold-Dalla Pozza S, Debor B, Nowotny HF, Reisch N, Tschaidse L, Schmidt H. Continuous Glucose Monitoring in Children and Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2023 Nov 22;15(4):380-389.

Debor B, Bechtold-Dalla Pozza S, Reisch N, Schmidt H, **Dubinski I**. Effect of complete suppression of androstenedione on auxological development in prepubertal patients with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2023 Aug 31;36(10):930-940.

Dubinski I, Bechtold S, Bidlingmaier M, Reisch N, Schmidt H. Salivary 17-Hydroxyprogesterone Levels in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Retrospective Longitudinal Study Considering Auxological Parameters. *Horm Res Paediatr.* 2023;96(3):259-266.

Sydlik C*, **Dubinski I***, Bechtold S, Schmidt H. Free triiodothyronine/free thyroxine ratio in children with congenital hypothyroidism. *Endocr Connect.* 2022 Jul 14;11(7):e220032. **geteilte Erstautorenschaft*

Almarzooqi L, Schmidt E, Schmidt H, **Dubinski I**. Abnormalities of the Eyelashes in Turner's Syndrome. *J Pediatr Genet.* 2022 Dec 22;13(2):106-109.

Dubinski I, Bechtold Dalla-Pozza S, Bidlingmaier M, Reisch N, Schmidt H. Reverse circadian glucocorticoid treatment in prepubertal children with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021 Sep 15;34(12):1543-1548.

6.2. Originalarbeiten als Koautor

Groeneweg S, van Geest FS, van der Most F, Abela L, Alfieri P, Bauer AJ, Bertini E, Biebertmann E, Cappa M, Çelik N, de Coo IFM, Demir K, Dolcetta-Capuzzo A, **Dubinski I**, Granadillo JL, Hoefsloot EH, van der Knoop MM, Krude H, Nardella M, McNerney KP, Oostrom KJ, Paone L, Peeters RP, Peters C, Schweizer U, Sprague JE, van Trotsenburg PAS, Zanni G, van Zutven LJCM, Visser WE. MCT8 deficiency in females. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025, *accepted*.

Nowotny HF, Choi H, Ziegler S, Doll N, Bäuerle A, Welp AC, **Dubinski I**, Schiergens KA, Neumann U, Tschaidse L, Auer MK, Rothenfusser S, Schmidt H, Reisch N. Immunophenotypic implications of reverse-circadian glucocorticoid treatment in congenital adrenal hyperplasia. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26(4), 1479.

Bechtold-Dalla Pozza S, Lemster S, Herzig N, Vill K, **Dubinski I**, Hohenfellner K; Interdisciplinary Cystinosis Clinic. Cortical impairment and reduced muscle mass in children and young adults with nephropathic cystinosis. *J Bone Miner Res.* 2024 Aug 21;39(8):1094-1102.

Tschaidse L, Wimmer S, Nowotny HF, Auer MK, Lottspeich C, **Dubinski I**, Schiergens KA, Schmidt H, Quinkler M, Reisch N. Frequency of stress dosing and adrenal crisis in paediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia: a prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2024 Mar 30;190(4):275-283.

Boekstegers A, Schmidt H, Kurzay M, Vallée T, Jung E, **Dubinski I**, Maxwell R, Schmid I. Cortisol response in children with cancer and fever during chemotherapy: A prospective, observational study using random serum cortisol levels. *Cancer Med.* 2023 Apr;12(8):9247-9259.

Nowotny HF, Auer MK, Lottspeich C, Schmidt H, **Dubinski I**, Bidlingmaier M, Adaway J, Hawley J, Keevil B, Reisch N. Salivary Profiles of 11-oxygenated Androgens Follow a Diurnal Rhythm in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Oct 21;106(11):e4509-e4519.

Ahmed MIM, Ziegler C, Held K, **Dubinski I**, Ley-Zaporozhan J, Geldmacher C, von Both U. The TAM-TB Assay-A Promising TB Immune-Diagnostic Test With a Potential for Treatment Monitoring. *Front Pediatr.* 2019 Feb 11;7:27.

6.3. Buchkapitel

Eiholzer U, Katschnig C, **Dubinski, I.** (2024). Prader-Willi Syndrome. In I. Huhtaniemi, L. Martini (Hrsg.), *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (2. Aufl., S. 644-649). Academic Press.

6.4. Leitlinie

Dunstheimer D, Bettendorf M, **Dubinski I**, Hauffa B, Warncke K. S1-Leitlinie – Anti-Diuretisches Hormon (ADH)-Mangel* bei Kindern und Jugendlichen. Herausgeber: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie e.V. (DGPAED). AWMF-Register-Nummer Nr. 174 – 020. Version 2, September 2024.

6.5. Fallstudien

Dubinski I, Bechtold-Dalla Pozza S, Schmidt H. Infection with SARS-CoV-2 may alter the half-life of desmopressin (DDAVP) in patients with central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022 Oct 17;35(12):1544-1546.

Walther A, Häberle B, Küppers J, Lurz E, Schmid I, Schmidt H, **Dubinski I**. Severe consumptive hypothyroidism in hepatic hemangioendothelioma. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022 Oct 4;35(12):1560-1564.

Tschaidse L, Auer MK, **Dubinski I**, Lottspeich C, Nowotny H, Schmidt H, Gut N, Reisch N. Ectopic Prostate Tissue in the Uterine Cervix of a Female with Non-Classic Congenital Adrenal Hyperplasia-A Case Report. *J Clin Med.* 2022 Jul 25;11(15):4307.

6.6. Letter to the Editor

Dubinski I, Bechtold-Dalla Pozza S, Debor B, Nowotny HF, Reisch N, Tschaidse L, Schmidt H. Continuous glucose monitoring in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2024 May 2;190(5):L5-L6.

6.7. Sonstige Publikationen

Katschnig C, **Dubinski I**, Eiholzer U. Wachstumsabklärungen bei Kindern und Jugendlichen. *Der informierte @rzt*. Vol. 14, Ausgabe 6, Juni 2024.

Dubinski I, Bechtold-Dalla Pozza S. 6/w mit beidseitiger Brustdrüsenanschwellung, Vorbereitung auf die Facharztprüfung: Fall 81. *Monatsschr Kinderheilkd* 2022; 170 (Suppl 6): S433–S438.

Dubinski I, Feuchtinger T, Maier E, Tacke M, Hoffmann F. Transient Hyperammonemic Encephalopathy in a Child with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia and Severe Tumor Lysis Syndrome. *J Child Sci* 2021; 11(01): e208-e211.

7. Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsschrift

Dubinski I, Bechtold S, Bidlingmaier M, Reisch N, Schmidt H. Salivary 17-Hydroxyprogesterone Levels in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Retrospective Longitudinal Study Considering Auxological Parameters. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(3):259-266. (IF 2,6)
doi: 10.1159/000526485

Dubinski I, Bechtold Dalla-Pozza S, Bidlingmaier M, Reisch N, Schmidt H. Reverse circadian glucocorticoid treatment in prepubertal children with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021 Sep 15;34(12):1543-1548. (IF 1.3)
doi: 10.1515/jpem-2021-0540

Debor B, Bechtold-Dalla Pozza S, Reisch N, Schmidt H, **Dubinski I**. Effect of complete suppression of androstenedione on auxological development in prepubertal patients with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2023 Aug 31;36(10):930-940. (IF 1,3)
doi: 10.1515/jpem-2023-0169

Dubinski I*, Marzi C*, Nennstiel U, Schiergens K, Schmidt H, Odenwald B. Newborn screening follow-up in Bavaria: height and weight in paediatric patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2025. *geteilte Erstautorenschaft (IF 1,3)
doi: 10.1515/jpem-2024-0389

Dubinski I, Bechtold-Dalla Pozza S, Debor B, Nowotny HF, Reisch N, Tschaidse L, Schmidt H. Continuous Glucose Monitoring in Children and Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2023 Nov 22;15(4):380-389. (IF 1,5)
doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-3-5

Dubinski I, Bechtold-Dalla Pozza S, Bidlingmaier M, Hawley J, Keevil B, Kunz S, Nowotny HF, Reisch N, Schiergens K, Tschaidse L, Schmidt H. Diurnal 11-ketotestosterone and 17-hydroxyprogesterone saliva profiles in paediatric classical congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2024 Apr 2;37(5):419-424. (IF 1,3)
doi: 10.1515/jpem-2024-0027

Nowotny HF, Auer MK, Lottspeich C, Schmidt H, **Dubinski I**, Bidlingmaier M, Adaway J, Hawley J, Keevil B, Reisch N. Salivary Profiles of 11-oxygenated Androgens Follow a Diurnal Rhythm in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Oct 21;106(11):e4509-e4519. (IF 5.9)
doi: 10.1210/clinem/dgab446

Tschaidse L, Wimmer S, Nowotny HF, Auer MK, Lottspeich C, **Dubinski I**, Schiergens KA, Schmidt H, Quinkler M, Reisch N. Frequency of stress dosing and adrenal crisis in paediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia: a prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2024 Mar 30;190(4):275-283. (IF 5.3)
doi: 10.1093/ejendo/lvae023

Nowotny HF, Choi H, Ziegler S, Doll N, Bäuerle A, Welp AC, **Dubinski I**, Schiergens KA, Neumann U, Tschaidse L, Auer MK, Rothenfusser S, Schmidt H, Reisch N. Immunophenotypic implications of reverse-circadian glucocorticoid treatment in congenital adrenal hyperplasia. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26(4), 1479. (IF 4.9)
doi: 10.3390/ijms26041479

Gesamt-Impact Factor (IF): 25.4

8. Danksagung

Mein herzlicher und aufrichtiger Dank gilt meiner Ehefrau, die mich während der gesamten Entstehung dieser Arbeit geduldig unterstützt und begleitet hat und dabei unzählige Stunden meines vertieften Arbeitens am Computer mit großer Gelassenheit ertragen hat sowie meiner Familie, dies insbesondere für immer offene Türen und Ohren, und meinen lieben Freunden. Ein besonderer Dank gilt meinem Bruder und Kollegen, der mir im menschlichen und akademischen Sinne stets ein Vorbild ist. Außerdem möchte ich sämtlichen klinischen und wissenschaftlichen Lehrern und Lehrerinnen meinen Dank aussprechen sowie allen Kollegen und Kolleginnen, die mich in der klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung begleitet haben. Insbesondere das Fach der Kinderendokrinologie ist in weiten Teilen eine Erfahrungsmedizin, die ohne die Weitergabe jener Erfahrungen undenkbar wäre. Somit möchte ich mich bei Prof. Dr. Heinrich Schmidt und Prof. Dr. Susanne Bechtold Dalla-Pozza herzlich bedanken. Für die gute und zuverlässige klinische sowie wissenschaftliche Kooperation möchte ich auch Frau Prof. Dr. Nicole Reisch-Pawlu und ihrer AG danken, auch dafür, dass sie sich als Mitglied des Mentorats zur Verfügung gestellt hat. Für die gute Kooperation bei der LC-MS/MS-Umsetzung und Anwendung möchte ich auch Herrn Dr. Martin Bidlingmaier und Frau Sonja Kunz aufrichtig danken. Herrn Prof. Dr. Dr. Christoph Klein danke ich für die Annahme meiner Bewerbung als Assistenzarzt 2015 und für die Begleitung bis zu dieser Habilitation. Ein weiterer großer Dank geht an meine Freunde und Kollegen, Herrn PD Dr. Elias Seidl und Herrn PD Dr. Hormos Salimi Dafsari, für ihren ansteckenden akademischen Wissensdurst und -drang. Auch möchte ich mich bei unserer Doktorandin, Frau Belana Debor, für ihre zuverlässige und gute Arbeit bedanken. Auch möchte ich sämtlichen Patienten und Patientinnen sowie Familien für die Teilnahme an den Studien meinen Dank aussprechen. Des Weiteren möchte ich mich beim gesamten Personal des Dr. von Haunerschen Kinderspitals des LMU Klinikums in München bedanken.