

Aus der Medizinischen Klinik 1
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Marquardt

**Einfluss der Substitutionstherapie mit Plenadren auf die kognitive
Leistungsfähigkeit von Patienten mit Nebenniereninsuffizienz**

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Clarissa Krekeler
aus Wuppertal

20.10.2020, Köln

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. jur. Birgit Harbeck

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Junghanns

Tag der mündlichen Prüfung: 26.3.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 26.3.2021

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	III
II.	Abbildungsverzeichnis.....	IV
III.	Tabellenverzeichnis	V
1	Einleitung	1
1.1	Allgemeine Physiologie der Nebennieren	1
1.1.1	Cortisolsynthese und -kinetik.....	1
1.1.2	Regulation der Cortisolsekretion.....	2
1.1.3	Cortisolwirkung.....	5
1.2	Nebennierenrindeninsuffizienz	6
1.2.1	Epidemiologie und Ätiologie der Nebennierenrindeninsuffizienz.....	6
1.2.2	Klinik der Nebennierenrindeninsuffizienz	7
1.2.3	Diagnostik der Nebennierenrindeninsuffizienz.....	9
1.2.4	Therapie der Nebennierenrindeninsuffizienz	10
1.3	Glucocorticoidtherapie	10
1.3.1	Auswirkungen auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität	12
1.3.2	Auswirkungen auf Gehirn und kognitive Leistungsfähigkeit	15
1.4	Fragestellung.....	17
2	Material und Methoden.....	19
2.1	Studiendesign.....	19
2.2	Ethik.....	19
2.3	Überblick.....	19
2.3.1	Anamnese.....	19
2.3.2	Kognitive Leistungsfähigkeit.....	20
2.3.3	Psychologisches Wohlbefinden	20
2.4	Auswahl der Studienteilnehmer	21
2.4.1	Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.5	Kognitive Leistungsfähigkeit.....	22
2.5.1	Intellektuelle Befähigung und Denkart (CFT20-R, MWT, ZST).....	22
2.5.2	Mnestik (ZN)	23
2.5.3	Exekutive Funktionen/Arbeitsgedächtnis (TMT-A & -B).....	23
2.5.4	Aufmerksamkeit (d2-R, TAP Vigilanz, TAP Reaktionswechsel)	23

2.5.5	Psychomotorik (TAP Alertness).....	24
2.6	Psychologisches Wohlbefinden.....	24
2.6.1	Lebensqualität (ADDIQoL).....	24
2.6.2	Emotionale Befindlichkeit (BDI).....	25
2.6.3	Gesundheitszustand (SF-36).....	26
2.6.4	Schlafqualität (PSQI, ESS).....	26
2.7	Statistik.....	27
2.8	Risiko und Nutzen.....	28
2.8.1	Risiko und Aufwand für den Patienten.....	28
2.8.2	Nutzen.....	28
3	Ergebnisse.....	29
3.1	Patientenkollektiv.....	29
3.1.1	Patientenkollektiv Experimentalgruppe ‚Plenadren‘.....	29
3.1.2	Patientenkollektiv ‚Kontrollgruppe‘.....	33
3.1.3	Patientenkollektiv Vergleichsgruppe ‚konventionelles Hydrocortison‘	34
3.2	Kognitive Leistungsfähigkeit.....	35
3.2.1	Experimentalgruppe ‚Plenadren‘.....	35
3.2.2	Vergleich Experimentalgruppe ‚Plenadren‘ vs. gesunde ‚Kontrollgruppe‘	38
3.2.3	Vergleich Experimentalgruppe ‚Plenadren‘ vs. ‚konventionelle-HC‘-Gruppe	39
3.3	Psychologisches Wohlbefinden.....	40
3.3.1	Experimentalgruppe ‚Plenadren‘.....	40
3.3.2	Vergleich Experimentalgruppe ‚Plenadren‘ vs. gesunde ‚Kontrollgruppe‘	47
3.3.3	Vergleich Experimentalgruppe ‚Plenadren‘ vs. ‚konventionelle-HC‘-Gruppe	48
3.4	Zusammenfassung Ergebnisse.....	49
3.4.1	Zusammenfassung Patientenkollektiv.....	49
3.4.2	Zusammenfassung Kognitive Leistungsfähigkeit.....	49
3.4.3	Zusammenfassung Psychologisches Wohlbefinden.....	50
4	Diskussion.....	52
4.1	Patientenkollektiv.....	52

4.1.1	Frauendominanz	52
4.1.2	Plenadrendosierung variiert innerhalb des Patientenkollektivs	53
4.1.3	Gewichtszunahme durch Wachstumshormone bei sNNRI	53
4.1.4	Übergewicht innerhalb der Plenadren-Kohorte	54
4.1.5	Keine Reduktion der HC-Tagesdosis durch Plenadren	54
4.2	Einfluss von Plenadren auf die kognitive Leistungsfähigkeit.....	55
4.2.1	NNR-insuffiziente Patienten schlechter im MWT als Gesunde	55
4.2.2	Mögliche Verbesserung der Exekutiven Funktionen und des Arbeitsgedächtnisses durch Plenadren, insbesondere bei Patienten mit pNNRI	55
4.2.3	Plenadren-Patienten fallen durch reduzierte Psychomotorik auf.....	56
4.2.4	Kein Einfluss der Plenadren-Dosis auf die kognitive Leistungsfähigkeit..	56
4.2.5	Keine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Schlafstörungen	56
4.2.6	Signifikant besseres Ergebnis im Zahlensymboltest unter FC-Therapie ..	57
4.3	Einfluss von Plenadren auf das psychologische Wohlbefinden.....	58
4.3.1	Reduzierte Lebensqualität bei NNR-insuffizienten Patienten.....	58
4.3.2	Keine Verbesserung der Stimmungslage durch Plenadren	58
4.3.3	Keine Verbesserung der Lebensqualität oder emotionalen Befindlichkeit durch DHEA.....	59
4.3.4	Reduzierter Gesundheitsstatus bei Patienten mit NNRI & mögliche Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit durch hohe Plenadren-Dosen	60
4.3.5	Verbesserung der Schlafqualität durch Plenadren	60
4.3.6	Reduzierte Schlafqualität unter Fludrocortison-Therapie?	62
4.3.7	Schlafqualität als entscheidender Faktor für das Psychologische Wohlbefinden	62
4.4	Limitationen.....	63
4.4.1	Beeinflussung der Ergebnisse durch zusätzlich eingenommenes konventionelles HC?.....	63
4.4.2	Beeinflussung der Ergebnisse durch Komorbiditäten?	63
4.4.3	Langfristige Auswirkungen von Plenadren nicht erfasst	64
4.4.4	Positive Resonanz auf Plenadren – Placebo-Effekt?.....	64
4.4.5	Einfluss der sozialen Schicht auf Kognition und Wohlbefinden	64

4.4.6	Limitationen bei der Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit	65
4.4.7	Limitationen bei der Erfassung des psychologischen Wohlbefindens.....	65
4.4.8	Geringe Fallzahl fordert kritische Bewertung der Arbeit	66
4.5	Fazit.....	66
5	Zusammenfassung	69
6	Literatur.....	70
7	Anhang.....	82
7.1	Ergebnistabellen	82
7.1.1	Kognitive Leistungsfähigkeit.....	82
7.1.2	Psychologisches Wohlbefinden	86
7.2	Genehmigung des Ethikausschusses.....	91
7.3	Formular der Einwilligungserklärung.....	93
7.4	Publikationen	95
7.4.1	Abstract in <i>Journal of the Endocrine Society</i>	95
8	Danksagung	96
9	Lebenslauf.....	97

I. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADDIQoL	Addison's-disease-specific-Quality-of-life-questionnaire
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body-Mass-Index
BZO	Bearbeitungsgeschwindigkeit
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CFT20-R	Culture-Fair-Test-20-Revision
CRH	Corticotropin-Releasinghormon
d2-R	d2-Revision
DHEA	Dehydroepiandrosteron
ESS	Eppworth-Schläfrigkeitsskala
F	Fehlerprozentwert
FC	Fludrocortison
GR	Glucocorticoidrezeptor
HC	Hydrocortison
hDosis	hohe Dosis
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HVL	Hypophysenvorderlappen
KL	Konzentrationsleistung
MR	Mineralocorticoidrezeptor
mWS	mit Warnsignal
MWT	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
nDosis	niedrige Dosis
NNR	Nebennierenrinde
NNRI	Nebennierenrindeninsuffizienz
oWS	ohne Warnsignal
PFC	Präfrontaler Cortex
pNNRI	primäre Nebennierenrindeninsuffizienz
POMC	Proopiomelanocortin
PSQI	Pittsburgh-Schlafqualitäts-Index
RAAS	Renin-Angiotensin-System
RKT-W	Reaktionswechsel
SF-36	Short-Form-36-Fragebogen
sNNRI	sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz
SS	Schlafstörungen
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TM	Tagesmüdigkeit
TMT	Trail-Making-Test
tNNRI	tertiäre Nebennierenrindeninsuffizienz
ZN	Zahlennachsprechen
ZST	Zahlensymboltest
β -LPH	β -Lipotropin
γ -MSH	γ -Melanotropin

II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Regulation der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse	3
Abb. 2: Physiologischer zirkadianer Rhythmus der Cortisolsekretion.....	4
Abb. 3: Serumcortisolspiegel im Vergleich: konventionelles HC vs. Plenadren	12
Abb. 4: Vergleich des Body-Mass-Index (BMI) von Patienten mit Plenadren-Therapie vs. Patienten mit konventioneller Hydrocortison-Therapie.....	35
Abb. 5: beispielshafter Auszug aus dem <i>ADDIqoL</i> -Fragebogen zum Vergleich der Lebensqualität von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadrentherapie ohne und mit Schlafstörung ($\leq 5 / > 5$ Punkte im <i>PSQI</i>)	41
Abb. 6: Auszug aus dem BDI-Fragebogen zum Vergleich der emotionalen Befindlichkeit von NNR-insuffizienten Patienten mit Plenadrentherapie ‚Arbeitsschwierigkeiten‘ und ‚Libidoverlust‘ bei Probanden ohne und mit Schlafstörung ($\leq 5 / > 5$ Punkte im <i>PSQI</i>)	42
Abb. 7: Illustration der acht Dimensionen des <i>SF-36</i> -Fragebogens zum Vergleich des Gesundheitsstatus von NNR-insuffizienten Patienten mit Plenadrentherapie ohne und mit Schlafstörung ($\leq 5 / > 5$ Punkte im <i>PSQI</i>), sowie mit niedriger und hoher Plenadrendosis ($\leq 20 \text{mg} / > 20 \text{mg}$).....	43
Abb. 8: Vergleich der subjektiven Schlafqualität der NNR-insuffizienten Patienten mit niedriger Plenadrendosis ($\leq 20 \text{mg}$) vs. hoher Plenadrendosis ($> 20 \text{mg}$)	45
Abb. 9: Vergleich der effektiven Schlafzeit (in Stunden), der im <i>PSQI</i> ermittelten Schlafstörung und der in der <i>ESS</i> ermittelten Tagesmüdigkeit der NNR-insuffizienten Patienten mit niedriger Plenadrendosis ($\leq 20 \text{mg}$) vs. hoher Plenadrendosis ($> 20 \text{mg}$)	45
Abb. 10: Vergleich der effektiven Schlafzeit (in Stunden), der im <i>PSQI</i> ermittelten Schlafstörung und der in der <i>ESS</i> ermittelten Tagesmüdigkeit der NNR-insuffizienten Patienten ohne und mit Fludrocortison-(FC-)Therapie	46
Abb. 11: Vergleich der Schlafqualität der NNR-insuffizienten Patienten ohne und mit Fludrocortison-(FC-)Therapie	46
Abb. 12: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie und unter konventioneller HC-Therapie, sowie von gesunden Kontrollprobanden	51

III. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Organspezifische Wirkungen von Glucocorticoiden (Auszug).....	5
Tab. 2: Ursachen der primären und sekundären/tertiären NNRI (Auszug).....	7
Tab. 3: Klinik und Laborveränderungen bei NNRI unter Berücksichtigung der ausfallenden Hormongruppen (Auszug)	8
Tab. 4: Organspezifische Nebenwirkungen der Langzeit- / Hochdosis-Glukokortikoidtherapie (Auszug)	13
Tab. 5: Angewandte Tests zur Erfassung der verschiedenen kognitiven Teilbereiche	20
Tab. 6: Angewandte Fragebögen zur Erfassung der verschiedenen psychologischen Teilbereiche	20
Tab. 7: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer	21
Tab. 8: Soziodemographische Charakteristika der mit Plenadren therapierten NNR-insuffizienten Patienten	29
Tab. 9: Krankheitsspezifische Anamnese der mit Plenadren therapierten NNR-insuffizienten Patienten (differenziert nach primärer und sekundärer NNRI)	32
Tab. 10: Basis-Charakteristika der mit Plenadren therapierten NNR-insuffizienten Patienten und der gesunden Kontrollprobanden im Vergleich.....	33
Tab. 11: Basis-Charakteristika der mit Plenadren und mit konventionellem HC therapierten NNR-insuffizienten Patienten im Vergleich.....	34
Tab. 12: Übersicht signifikanter und mit Tendenz zu bewertender kognitiver Testergebnisse von NNR- insuffizienten, mit Plenadren therapierten Patienten	35
Tab. 13: Vergleich der kognitiven Testergebnisse von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie vs. von gesunden Kontrollprobanden.....	38
Tab. 14: Vergleich der kognitiven Testergebnisse von NNR- insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie vs. unter konventioneller HC-Therapie.....	40
Tab. 15: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens mit Plenadren therapierter NNR-insuffizienter Patienten und gesunder Kontrollprobanden anhand verschiedener Fragebögen.....	47
Tab. 16: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens von NNR- insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie vs. unter konventioneller HC-Therapie anhand verschiedener Fragebögen.....	48

Tab. 17: Vergleich der Testergebnisse von Patienten mit primärer vs. sekundärer Nebenniereninsuffizienz unter Plenadren-Therapie.....	82
Tab. 18: Vergleich der Testergebnisse von NNR-insuffizienten Patienten , therapiert mit niedriger Plenadrendosis ($\leq 20\text{mg}$) vs. mit hoher Plenadrendosis ($>20\text{mg}$).....	82
Tab. 19: Vergleich der Testergebnisse von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie ohne und mit Schlafstörung (SS)	83
Tab. 20: Vergleich der Testergebnisse von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie ohne und mit Tagesmüdigkeit (TM).....	84
Tab. 21: Vergleich der Testergebnisse von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie ohne und mit Abitur als Schulabschluss	84
Tab. 22: Vergleich der Testergebnisse von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie ohne und mit begleitende Fludrocortison- (FC-) Einnahme.....	85
Tab. 23: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens von Patienten mit primärer vs. sekundärer Nebenniereninsuffizienz unter Plenadren-Therapie.....	86
Tab. 24: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens von NNR-insuffizienten Patienten, therapiert mit niedriger Plenadrendosis ($\leq 20\text{mg}$) vs. hoher Dosis ($>20\text{mg}$)	86
Tab. 25: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie ohne und mit Schlafstörung (SS).....	87
Tab. 26: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie ohne und mit Tagesmüdigkeit (TM).....	88
Tab. 27: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie ohne und mit begleitende Fludrocortison- (FC-) Einnahme	88
Tab. 28: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie ohne und mit begleitende DHEA-Einnahme.....	89

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Physiologie der Nebennieren

Die paarig angelegten Nebennieren (Glandulae suprarenales) liegen retroperitoneal jeweils dem oberen Nierenpol auf, eingebettet in die Capsula adiposa der Nieren. Ihre Größe beträgt je ca. 4x4x2cm, sie umfassen jeweils 6-11g [8, 85]. Die Nebennieren bestehen aus zwei Anteilen, Mark (Medulla) und Rinde (Cortex), die sich in ihrer Funktion deutlich unterscheiden: Das Nebennierenmark entwickelt sich aus der Neuralleiste und gehört somit zum sympathischen Nervensystem. Seine Zellen sezernieren die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Die Nebennierenrinde (NNR) entsteht aus dem Mesoderm und gliedert sich in drei Schichten. In der außen gelegenen Zona glomerulosa werden Mineralocorticoide – vor allem Aldosteron – produziert, welche wesentlich an der Regulation von Natrium-, Kalium- und Wasserhaushalt beteiligt sind. Die breite Mittelschicht (Zona fasciculata) sezerniert Glucocorticoide, deren wichtigster Vertreter das Cortisol ist. Es beeinflusst Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel und kann dadurch unter psychischer oder körperlicher Belastung Energiereserven mobilisieren. Glucocorticoide sind essentiell für eine adäquate Reaktion auf Stresssituationen. Die innen gelegene und an das Mark grenzende Zona reticularis setzt Androgene wie Testosteron und Dehydroepiandrosteron (DHEA) frei, die eine anabole Wirkung besitzen und unter anderem mitverantwortlich für die Ausbildung männlicher Geschlechtsmerkmale sind. Bei Frauen stellt die NNR eine wichtige Quelle der männlichen Sexualhormone dar [8, 136], welche für die sekundäre Geschlechtsbehaarung verantwortlich sind [71]. Die NNR unterliegt zwei Regelkreisläufen. Die Synthese von Glucocorticoiden und adrenalen Androgenen wird durch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) reguliert und die Mineralocorticoidsynthese hauptsächlich durch das Renin-Angiotensin-System (RAAS) [85].

1.1.1 Cortisol synthese und -kinetik

Cortisol entsteht in der NNR im Rahmen einer komplexen Signalkaskade aus dem Vorläufermolekül Cholesterin. Voraussetzung für die Synthese ist eine cAMP-(cyclisches Adenosinmonophosphat-) abhängige Translokation von Cholesterin in die Mitochondrien, welche durch das Steroidogenic Acute Regulatory (StAR) Protein

reguliert wird. Über Pregnenolon und Progesteron entsteht durch Cytochrom P-Enzym-abhängige Hydroxylierungen das aktive Cortisol [85, 105, 120]. Es wird außerdem in Cortisol-Zielgeweben wie Leber, Fett, Muskel, Gehirn aus inaktivem Cortison unter Beteiligung des Enzyms 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 1 (11 β -HSD1) gebildet [85]. Die Sekretionsrate von Cortisol liegt etwa bei 5-8mg/m²/24h [21], seine Plasmakonzentration bei 6–25 μ g/100ml, die Plasmahalbwertszeit beträgt circa 90 Minuten [71]. Das freie Cortisol nimmt etwa 5-10% des Gesamtcortisols ein und ist für dessen biologische Effekte verantwortlich [111]. Es kann im Urin sowie im Speichel gemessen werden [51]; die Serumkonzentration gibt das Gesamtcortisol wieder [61]. Der Großteil des Cortisols liegt in gebundener Form vor: es bindet hauptsächlich an seinen spezifischen Carrier, das Corticosteroid bindende Globulin (CBG; Transcortin). Eine Vermehrung des CBG führt dementsprechend zu einem erhöhtem Gesamtcortisol; der CBG-Spiegel wird beispielsweise beeinflusst durch Medikamente wie Östrogene [61]. Bei hohen Spiegeln liegt das Cortisol außerdem an Albumin gebunden vor [120]. Ein über den normalen zirkadianen Spitzen erhöhter Cortisolspiegel führt nach Sättigung der maximalen Bindungskapazität der Transportproteine zu einem vergrößerten Anteil des freien und biologisch wirksamen Cortisols im Plasma [71, 136]. Die Elimination erfolgt durch Glucuronidierung in der Leber und Ausscheidung im Urin [71, 120, 136]. Synthetische Glucocorticoide werden nicht durch das CBG gebunden – das freie Cortisol ist demnach höher konzentriert, wodurch die Hemmwirkung auf die ACTH-Produktion verstärkt wird (siehe unten) [71].

1.1.2 Regulation der Cortisolsekretion

Die NNR bildet mit dem Hypophysenvorderlappen (HVL) und Hypothalamus eine funktionelle Einheit. Die Cortisolsekretion wird über einen negativen Feedback-Mechanismus gesteuert, wobei der nicht gebundene freie Anteil des zirkulierenden Cortisols die Regelgröße darstellt [148]. Dessen Messwert wird an die hypothalamischen Corticotropin-Releasinghormon- (CRH-) Neurone, sowie an die corticotrophen Zellen des HVL vermittelt, welche als Regler fungieren [148]. Ein erhöhter Cortisolspiegel führt zu einer Suppression der neuronalen Zellen. Unterbleibt bei niedrigen Cortisolspiegeln das negative Feedback, stimuliert CRH die Spaltung von Proopiomelanocortin (POMC) [85], aus dem im HVL das

adrenocorticotrope Hormon (ACTH), γ -Melanotropin (γ -MSH) und β -Lipotropin (β -LPH) entstehen [133]. ACTH gelangt in die Blutbahn und stimuliert in der NNR spezifische Rezeptoren, die Melanocortin-2-Rezeptoren (MC2R). Hierdurch entsteht cAMP, welches die Aktivität der Proteinkinase (PKA) und damit die Mobilisation von Cholesterin fördert [85, 120]. ACTH begünstigt des Weiteren die Synthese der adrenalen Androgene und zu einem geringen Maß die der Mineralocorticoide [85, 120] – die Sekretion der Mineralocorticoide wird hauptsächlich durch Angiotensin II (AT-II) stimuliert [41, 136]. γ -MSH stimuliert die Pigmentierung der Haut [133].

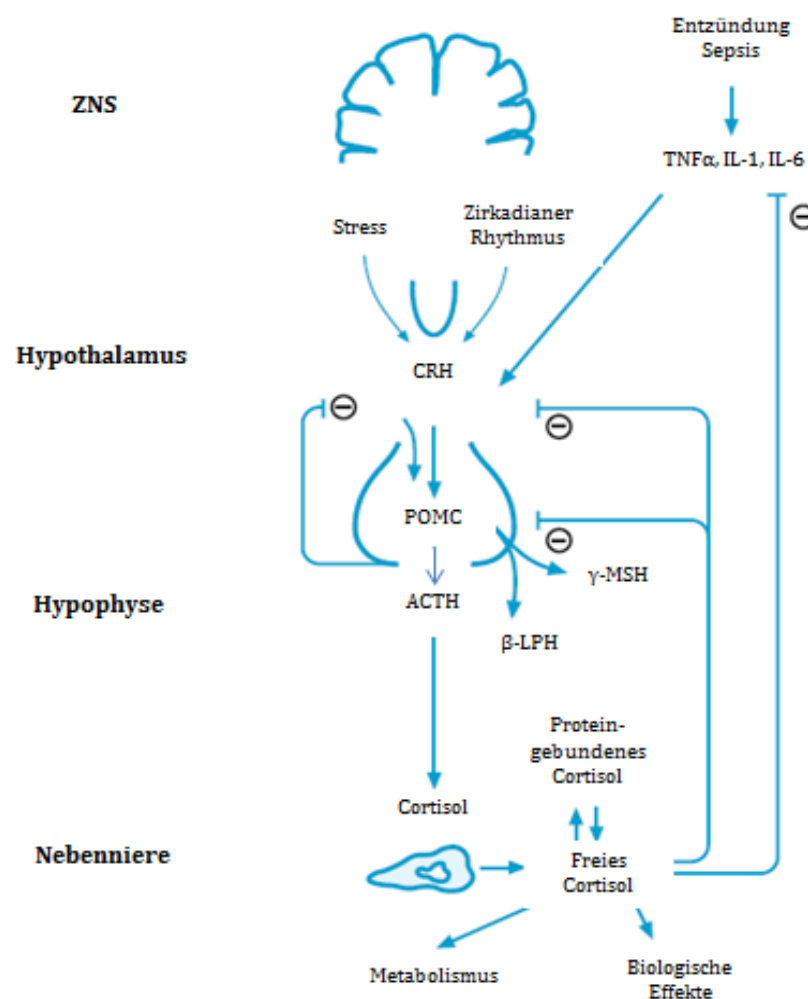


Abb. 1: Regulation der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse
CRH Corticotropin-Releasinghormon, *POMC* Proopiomelanocortin, *ACTH* adrenocorticotropes Hormon, *γ -MSH* γ -Melanotropin, *β -LPH* β -Lipotropin, *TNF* Tumornekrosefaktor, *IL* Interleukin

Modifiziert nach vonWerder K (2005) Klinische Neuroendokrinologie, 2. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, S 15–52, Abb. 3.3 [148].

Die Freisetzung von CRH und Cortisol unterliegt einer zirkadianen Rhythmik, die vor allem durch den Nucleus suprachiasmaticus (SCN) des Hypothalamus und einem komplexen Netzwerk aus Clock-Genen entsteht [85, 113, 120]. Der Cortisolspiegel steigt in den frühen Morgenstunden an und erreicht sein Maximum um etwa 8:30 Uhr (*Akrophase*). Zum Abend sinkt der Spiegel, die niedrigsten Werte lassen sich etwa um Mitternacht messen (*Nadir*) [36, 120]. Die Cortisolfreisetzung beginnt etwa um 4:00 Uhr morgens und stellt durch die Stimulation der hepatischen Gluconeogenese einen ausreichenden Serum-Glucosespiegels bereit [120]. Zudem kann die morgendliche Aufwachreaktion unter anderem auf Cortisol zurückgeführt werden [120].

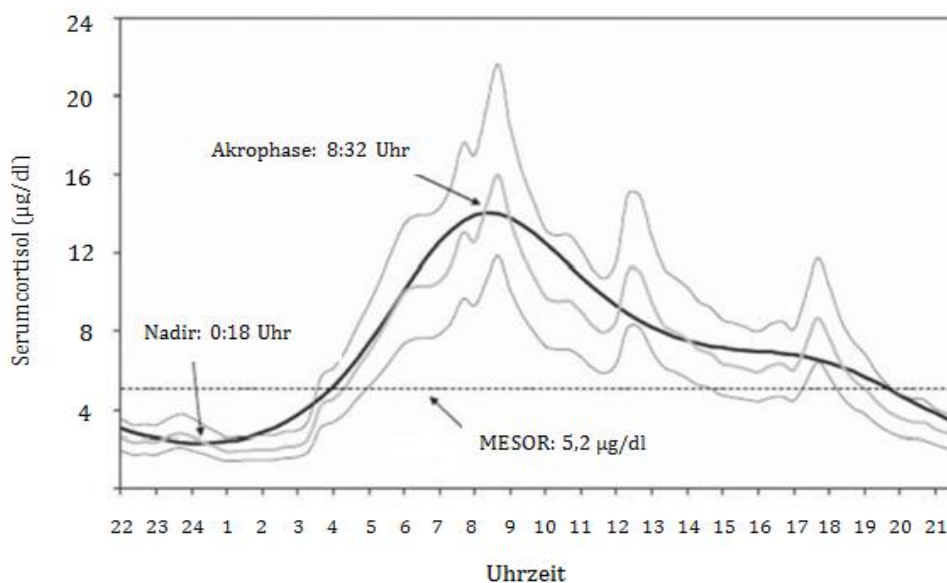


Abb. 2: Physiologischer zirkadianer Rhythmus der Cortisolsekretion

Die Abb. zeigt den Mittelwert \pm 2 Standardabweichungen der Cortisolkonzentration im Serum, welche alle 20 Minuten über 24h bei 33 gesunden Probanden gemessen wurde [36].

Modifiziert nach Debono M et al. (2009) Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. J Clin Endocrinol Metab 94(5):1548–1554, Figure 1 [36].

Eine negative Rückkopplung besteht auch auf immunologischer Ebene: eine Aktivierung des Immunsystems im Rahmen einer Infektion stimuliert über Zytokine die HPA-Achse [41, 148]. Neben Entzündungsvorgängen führen auch Schmerzen, Blutdruckabfall, Hypoglykämie, Hypoxie, Hitze, Kälte oder körperliche Arbeit zu physischem Stress und rufen – wie auch psychische Belastung (Angst, Wut, Depression) – über die HPA-Achse einen Anstieg der Cortisolsynthese hervor [85, 127, 133, 136, 148]. Diese neuroendokrine Antwort wird insbesondere über den hypothalamischen Nucleus paraventricularis verschaltet, in welchem CRH etwa

viermal stündlich pulsatil ausgeschüttet wird; die Frequenz ist abhängig von Tageszeit und oben genannten Einflussfaktoren [136]. Die pulsatile Cortisolausschüttung ist essentiell für eine adäquate Stressanpassung ohne Verlust der Homöostase und Schaden am Organismus [3, 41, 70]. Stress stellt den stärksten Stimulus für die Cortisolsekretion dar [133].

1.1.3 Cortisolwirkung

Die folgende Tabelle 1 gibt die Wirkungen auf verschiedene Organe am Beispiel des körpereigenen Cortisols wieder:

Tab. 1: Organspezifische Wirkungen von Glucocorticoiden (Auszug) [133, 136]

Organ	Wirkung
Stoffwechsel	Bereitstellung von Energiesubstraten durch: Gluconeogenese, Lipolyse, Proteinabbau, enterale Glucoseabsorption, Einschränkung des Glucoseverbrauchs
Blut, Immunsystem	Steigerung der Blutgerinnung, Unterdrückung der Immunabwehr
Mineralhaushalt und Knochen	Hemmung der Calciumphosphatabsorption im Darm, Osteoblastenhemmung, Osteoklastenstimulation
Magen	Förderung der Salzsäuresekretion, Hemmung der Schleimproduktion und der Prostaglandinbildung
Kreislauf	Sensibilisierung der Katecholaminwirkung → Herzkraft- und Blutdrucksteigerung
Niere	Steigerung des renalen Blutflusses und der GFR, Förderung der Calcium- und Phosphatausscheidung, mineralocorticoide Wirkung (renale Natriumretention und Kaliumeliminierung → Blutdrucksteigerung)
Auge	Erhöhung des intraokulären Drucks
ZNS	Beeinflussung der Erregbarkeit von Neuronen, Atrophie des Hippocampus, Unterdrückung des REM-Schlafs, Appetitsteigerung
Andere Hormonsysteme	Unterdrückung von TSH- und Gonadotropin-Freisetzung
Fetale Entwicklung	Bildung von ZNS, Auge, Magen-Darm-Trakt, Haut, Lunge (Bildung von Surfactant)

1.2 Nebennierenrindeninsuffizienz

Die Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) bezeichnet eine Unterfunktion der Nebenniere. Es wird zwischen einer primären, sekundären und tertiären NNRI unterschieden.

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie der Nebennierenrindeninsuffizienz

Die primäre NNRI (pNNRI) ist auf eine Störung der Nebenniere selbst zurück zu führen. Sie wurde erstmals von Thomas Addison beschrieben, man spricht deshalb auch von Morbus Addison [2]. Sie weist eine Prävalenz von circa 100-140 Fällen/1 Mio. Bevölkerung und eine Inzidenz von circa 5/1 Mio. Einwohner/Jahr auf [5, 31, 43, 89], mit ansteigender Tendenz in den letzten Jahren [5, 89, 104]. Frauen sind insgesamt häufiger betroffen als Männer [5, 104]. Häufigste Ursache ist in industrialisierten Ländern mit über 80 % die Autoimmunadrenalitis [111]. Diese tritt bei circa 60 % der Erkrankten im Rahmen eines polyglandulären Autoimmunsyndroms auf, bei welchem die Patienten zusätzlich unter weiteren Autoimmunerkrankungen wie Hypo-/Hyperthyreose, Diabetes Typ 1, Hypoparathyreoidismus, Ovarialinsuffizienz, Vitiligo oder atrophische Gastritis mit perniziöser Anämie, leiden [104, 118]. Bei der pNNRI kommt es zum Ausfall der Sekretion aller Hormone der Nebenniere; der ACTH-Spiegel ist durch Wegfall des negativen Feedback-Mechanismus erhöht [61].

Der sekundären bzw. tertiären NNRI (sNNRI, tNNRI) liegt eine Störung auf der Ebene der Hypophyse oder des Hypothalamus zugrunde. Die Prävalenz liegt bei etwa 400 Fällen/1 Mio. Bevölkerung, die Inzidenz bei circa 20 neue Fälle/1 Mio. Einwohner/Jahr [104, 118]. Verantwortlich ist am häufigsten ein Schaden an den corticotropen Zellen durch kraniale Raumforderungen oder Schädelhirntraumata [61]. Der Ausfall der HPA-Achse resultiert in fehlender Cortisol- und DHEA-Synthese, während Mineralocorticoide weiterhin durch das RAAS stimuliert werden [41].

Als tertiäre Form (tNNRI) wird auch die NNRI aufgrund einer Langzeittherapie mit synthetischen Glucocorticoiden bezeichnet [114, 118]. Dies führt zu einer Suppression der HPA-Achse mit Atrophie der beteiligten Hypophysen- und NNR-Zellen und folglich zur verminderten körpereigenen Cortisolproduktion. Das Risiko für eine ACTH-Suppression und damit für eine Insuffizienz ist generell größer, je höher die Glucocorticoiddosis [9] und je länger die Therapiedauer ist [118]. Die iatrogene

Insuffizienz stellt mit Abstand die häufigste Ursache der NNRI dar [118] und birgt ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Addison-Krise bei Absetzen der Medikation [38, 114].

Tab. 2: Ursachen der primären und sekundären/tertiären NNRI (Auszug) [44, 56, 71, 111, 118]

Ursachen	pNNRI	sNNRI / tNNRI
Immunologisch	Autoimmunadrenalitis	Autoimmunhypophysitis
Invasiv	Karzinommetastasen (v.a. Lungen-Ca, Mamma-Ca, Nierenzell-Ca)	Tumoren der Hypophyse / des Hypothalamus (Hypophysenadenom, Kraniopharyngeom, Meningeom, Metastasen)
Infektiös	Tuberkulose, CMV, HIV, Mykosen	Abszess, tuberkulöse Meningitis
Infiltrativ	Sarkoidose, Amyloidose, Hämochromatose	Sarkoidose, Granulomatose mit Polyangiitis, Histiozytose X, Amyloidose, Hämochromatose
Infarkt	Meningokokkensepsis, septischer Schock, prim. Antiphospholipidsyndrom	Hypophyseninfarkt / Sheehan- Syndrom
Iatrogen	Bilaterale Adrenaektomie, Medikamente (z. B. Mitotan, Etomidat, Ketokonazol)	Hypophysenoperation / - bestrahlung
Genetisch	Kongenitale NN-Hypoplasie, Enzymdefekte (adrenogenitales Syndrom)	Genetische Mutationen
Trauma		Schädelhirntrauma

1.2.2 Klinik der Nebennierenrindeninsuffizienz

Die klinischen Symptome der NNRI präsentieren sich meist eher unspezifisch und schleichend [31]. Alle Formen der NNRI zeigen oft Symptome wie Müdigkeit, Schwäche, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden, sowie psychische Symptome wie Depression. Typisch sind außerdem Laborveränderungen wie Hyponatriämie, Hypoglykämie, leichte normozytäre Anämie, Lymphozytose und Eosinophilie [111]. Unterscheiden kann man die pNNRI von der sNNRI durch das klinische Bild der Hyperpigmentierung der Haut: durch Ausfall des negativen Feedbacks bei verminderter Cortisolsekretion kommt es zur Überproduktion von ACTH aus dem Vorläufermolekül POMC, wodurch das Spaltprodukt MSH ebenfalls vermehrt gebildet

wird. Dieses führt bei pNNRI zur Pigmentierung der Hautzellen [111], insbesondere mechanisch beanspruchter Areale wie palmare Hautfurchen und altes Narbengewebe [44]. Die sNNRI und tNNRI zeichnen sich hingegen durch eine alabasterfarbene Blässe aus [61]. Bei allen Formen der NNRI ist ein Ausfall der Androgensekretion möglich, welcher in Symptomen wie Amenorrhoe, Libido- und Potenzverlust, reduzierter Achsel- und Schambehaarung und verspäteter Pubertät münden kann. Des Weiteren kann es zu Kopfschmerzen, visuellen Einschränkungen und Diabetes insipidus kommen [111].

Tab. 3: Klinik und Laborveränderungen bei NNRI unter Berücksichtigung der ausfallenden Hormongruppen (Auszug) [19, 111, 118]

Hormon	Symptome
ACTH (POMC)-Stimulation (pNNRI)	Hyperpigmentierung
ACTH (POMC)-Suppression (sNNRI/tNNRI)	blasses Hautkolorit
Glucocorticoidmangel	Müdigkeit, Leistungsminderung Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust orthostatische Hypotonie Hyponatriämie, Hyperkalzämie, Hypoglykämie Myalgien, Gelenkschmerzen Anämie, Lymphozytose, Eosinophilie
Mineralocorticoidmangel (pNNRI)	Hypotonie, Hypovolämie, Kreatininanstieg, orthostatische Dysregulation Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Salzhunger
Androgenmangel	Frauen: Verlust der sek. Geschlechtsbehaarung, trockene Haut, Depression, Libidoverlust

Eine Diagnose der NNRI erfolgt oft erst im Rahmen der sog. Addison-Krise, einem lebensbedrohlichen Hormondefizit [19, 69], bei dem es den Patienten unmöglich wird, adäquat auf körperlichen oder psychischen Stress zu reagieren [41]. Der Patient präsentiert sich typischerweise mit starken abdominellen Schmerzen, Erbrechen, Vigilanzstörung und Blutdruckabfall [111]. Die häufigsten auslösenden Faktoren einer Addison-Krise sind: gastrointestinale Infekte (22-33%), sonstige fieberhafte Infekte (17-24%), Operationen (7-16%), intensive körperliche Aktivität (7-8%), psychischer Stress (4-6%) [59]. Die Inzidenz der Addison-Krise beträgt etwa 5-10/100 Patientenjahre [60], wobei die Inzidenz bei der sNNRI etwas geringer ausgeprägt ist

[51]. Ein Unterschied in der Häufigkeit der klinischen Symptome ohne krisenhafte Entgleisung besteht zwischen pNNRI und sNNRI allerdings nicht [39].

1.2.3 Diagnostik der Nebennierenrindeninsuffizienz

Durch die Tagesschwankungen der Cortisolkonzentration sind Spontanmessungen wenig sinnvoll. Ein morgendlicher Cortisolspiegel von >500 nmol/L ($18\mu\text{g/dL}$) schließt eine NNRI weitestgehend aus, während ein Spiegel <165 nmol/L ($6\mu\text{g/dL}$) auf eine NNRI hindeutet [5]. Beweisend für eine NNRI ist ein unzureichender Cortisolanstieg im *ACTH-Kurztest*, welcher üblicherweise in der Primärdiagnostik verwandt wird (nach intravenöser Applikation von $250\ \mu\text{g}$ ACTH): physiologisch steigt das Serumcortisol nach 60 Minuten auf Werte >500 nmol/L an; ein unzureichender Anstieg weist auf eine NNRI hin, wobei der Test bei sNNRI in den ersten Wochen falsch negativ ausfallen kann. Eine Differenzierung der primären und sekundären NNRI kann unter anderem mit der *basalen Hormondiagnostik* unternommen werden: eine erhöhte ACTH-Konzentration spricht für eine pNNRI, während Patienten mit sNNRI einen niedrig-normalen oder erniedrigten ACTH-Spiegel aufweisen. Zudem ist bei Morbus Addison meist die Plasma-Reninaktivität erhöht und das Aldosteron erniedrigt [5, 31]. Bei autoimmun bedingter pNNRI können außerdem bei der Mehrzahl der Patienten 21-Hydroxylase-Antikörper im Serum nachgewiesen werden [75]. Weitere Tests stehen vor allem für die Abklärung der sNNRI zu Verfügung: beim *Insulin-Hypoglykämietest* wird der Blutzucker durch Insulingabe unter stationären Bedingungen gesenkt. Als Reaktion auf die Stresssituation resultiert physiologisch ein Anstieg des Serumcortisols auf $>20\ \mu\text{g/dL}$, das ACTH steigt bei Gesunden um mindestens 50 % an [61]; ein Ausbleiben der hormonellen Reaktion spricht für eine Insuffizienz der Nebenniere. Ein weiteres diagnostisches Verfahren ist der *Metopiron-Test*: Metopiron führt zu einer Hemmung des Enzyms 11- β -Hydroxylase, die Cortisol synthese katabolisiert. Bei Gesunden verstärkt dies die ACTH-Sekretion, welches wiederum die NNR stimuliert und einen Anstieg von 11-Desoxycortisol bewirkt. Ein ungenügender Anstieg dieser Cortisolvorstufe (physiologisch ist ein Anstieg auf $80\text{-}250\text{ng/ml}$) spricht für eine fehlerhafte ACTH-Sekretion oder Steroidbiosynthese. Beim *CRH-Test* führt die Gabe von CRH zu einer Zunahme von ACTH auf das zwei- bis vierfache und von Cortisol um

mindestens 50 Prozent ihrer Ausgangswerte [61, 136]. Eine Bildgebung kann nach der Labordiagnostik zur Abklärung anderer Ursachen durchgeführt werden.

1.2.4 Therapie der Nebennierenrindeninsuffizienz

Die NNRI stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung dar, bei welcher eine lebenslange Substitution mit Glucocorticoiden notwendig ist [147]. Die Therapie der pNNRI beinhaltet außerdem die Verabreichung von Mineralocorticoiden [5], wie Fludrocortison (FC) [21]. Laut Leitlinie der *Endocrine Society* kann die Therapie mit DHEA bei NNRI depressive Symptome, reduzierte Libido oder ein niedriges Energielevel verbessern [21, 55, 74, 80]. Patienten mit sekundärer/ tertiärer NNRI benötigen durch den Ausfall anderer Hormonachsen eventuell eine Substitution von Östradiol, Testosteron, Wachstums- und Schilddrüsenhormonen sowie Vasopressinanaloga [61]. Im Folgenden wird nun auf die Glucocorticoidtherapie näher eingegangen, da diese Hauptbestandteil der vorliegenden Studie war.

1.3 Glucocorticoidtherapie

Typischerweise wird zur Behandlung der NNRI Hydrocortison (HC) (15-25 mg/d) in zwei bis drei Dosen täglich oral verabreicht. Eine Alternative stellt Prednisolon (3-5 mg/d) dar, welches durch seine längere Halbwertszeit nur ein- bis zweimal täglich eingenommen werden muss und damit bei Patienten mit reduzierter Compliance sinnvoll ist. Dexamethason sollte nach den aktuellen Leitlinien aufgrund seines Nebenwirkungsprofils nicht mehr verschrieben werden. Die Überwachung der Substitutionstherapie erfolgt in der Regel mittels klinischer Assessments wie Körpergewicht, Blutdruck und Energielevel [21], da einzelne Cortisolspiegel aufgrund der kurzen Halbwertszeit des verwandten HC (ca. 90 min [110]) die Qualität der Einstellung nicht suffizient abbilden.

Die Problematik der Substitutionstherapie liegt vor allem in der inadäquaten Nachahmung des physiologischen Cortisolspiegels. Wie bereits erläutert, unterliegt die Cortisolsekretion beim gesunden Menschen einer circadianen Tagesrhythmik, die durch konventionelle Glucocorticoide nur schwer widerzuspiegeln ist. Durch zeitweise zu niedrige Cortisolkonzentrationen resultiert zum einen die Gefahr der

Dekompensation mit resultierender Addison-Krise – vor allem in oben genannten Situationen, die zu einer Stressreaktion des Organismus führen. Der zeitweise bestehende Hypercortisolismus durch Cortisolspitzen nach Verabreichung des Medikaments und durch eine oft überdosierte Substitution geht zum anderen mit diversen Nebenwirkungen einher [45].

Um die circadiane Cortisolsekretion annähernd nachzuahmen, wird das konventionelle Hydrocortison in zwei oder drei Einzeldosen aufgeteilt, von denen die Höchste morgens beim Aufwachen eingenommen werden sollte [82]. Dennoch resultieren unter diesem Substitutionsschema unphysiologische Plasmacortisolspiegel: etwa zwei Stunden nach Einnahme der jeweiligen Einzeldosis kommt es zu supraphysiologischen Cortisolkonzentrationen. Aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit sinkt der Spiegel nachmittags und nachts hingegen auf unphysiologisch niedrige Werte [37, 52].

Aufgrund der Nebenwirkungen wird insgesamt eine möglichst geringe und der normalen Physiologie entsprechende Gabe von Glucocorticoiden angestrebt, wobei die Lebensqualität des Patienten möglichst erhalten werden soll. Beide Zustände, der Hypo- und Hypercortisolismus, und deren Risiken konnten durch die Einführung retardierter Hydrocortisonpräparate wie Plenadren® reduziert werden (siehe unten). Dieses sogenannte Zwei-Phasen-Präparat setzt – bei frühmorgendlicher Einnahme – Hydrocortison in zwei Etappen frei: die äußere Überzugsschicht beinhaltet rasch verfügbares HC, welches morgens den physiologisch hohen Cortisolspiegel nachahmt. Das Hormon im Kern der Tablette wird retardiert freigesetzt und imitiert damit die niedriger werdenden Cortisolkonzentrationen zum Abend, mit einem freien Nachtintervall [81].

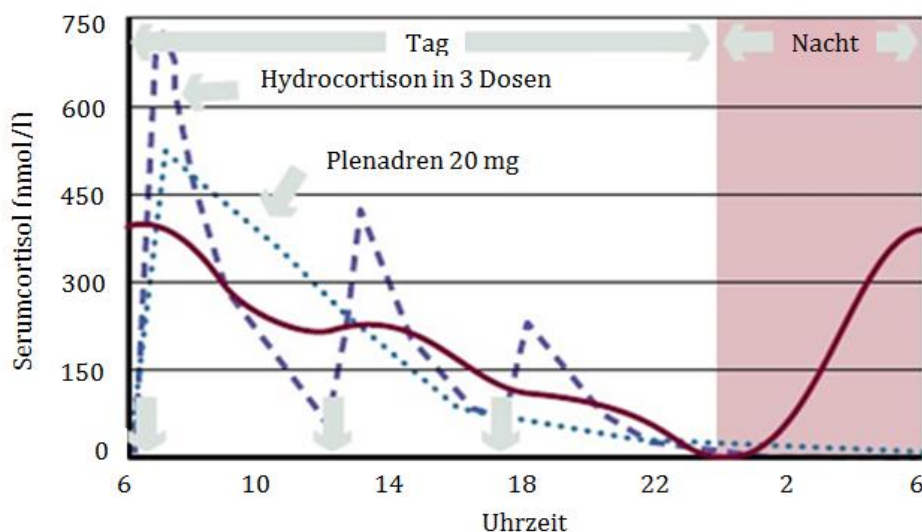


Abb. 3: Serumcortisolspiegel im Vergleich: konventionelles HC vs. Plenadren

Serumcortisolspiegel unter konventioneller HC-Therapie (dreimal tägliche Gabe; gestrichelte Linie) und Plenadren-Therapie (einmal morgendliche Gabe von 20mg; gepunktete Linie), verglichen mit physiologischer Cortisolkonzentration (durchgehende Linie).

Modifiziert nach Giordano R et al. (2014) Dual-release Hydrocortisone in Addison's Disease - A Review of the Literature. *Eur Endocrinol* 10(1):75–78, Figure 1 [47].

Die physiologische Tagesrhythmik wird unter dem Zwei-Phasen-HC deutlich besser imitiert als unter der herkömmlichen 2/3-Dosen-Therapie [81, 83, 98, 123] und die benötigte Tagesdosis Hydrocortison fällt insgesamt niedriger aus als beim konventionellen HC [81]. Eine langanhaltende Sicherheit scheint geboten zu werden [109]. Problem bleibt der fehlende nächtliche Anstieg, der durch neuere Präparate wie Chronocort® durch eine kontinuierliche Cortisolfreisetzung (es wird zur Nacht und am frühen Morgen eingenommen) erreicht werden soll. Die Zulassung in Deutschland wird vermutlich 2020/21 erfolgen [99, 123].

1.3.1 Auswirkungen auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität

Etliche Studien beschrieben bereits eine verminderte Lebenserwartung bei Patienten mit NNRI [15, 89]. Ursächlich für die verglichen mit der Gesamtbevölkerung erhöhte Mortalität [14, 126, 144] und Morbidität ist vor allem eine erhöhte Anfälligkeit für Infekte, cerebro- und kardiovaskuläre, sowie respiratorische Krankheiten [5, 15, 24, 79, 144]; auch konnte eine erhöhte Malignitätsrate festgestellt werden [15].

Tab. 4: Organspezifische Nebenwirkungen einer überdosierten Langzeit- / Hochdosis-Glucocorticoidtherapie (Auszug) [7, 9, 82, 124, 132]

Organ	Nebenwirkungen
Nebenniere	Atrophie, Cushing Syndrom
Kardiovaskuläres System	Dyslipidämie, Bluthochdruck, Atherosklerose, Thrombosegefahr, Vaskulitis
Stoffwechsel	Stammfettsucht, reduzierte Insulinsensitivität
ZNS	Veränderungen in Verhalten, Kognition, Gedächtnis und Stimmung, Schlaf, Psychosen, cerebrale Atrophie
Gastrointestinaltrakt	Gastrointestinale Blutung und Ulzera, Pankreatitis
Immunsystem	Immunsuppression, Aktivierung latenter Viren
Haut	Atrophie, Wundheilungsstörung, Hypertrichose, Akne, Striae rubrae, Teleangiektasien, Pannikulitis
Knochen	Osteoporose, Aseptische Knochennekrosen
Muskel	Muskelatrophie
Auge	Katarakt, Glaukom
Niere	Gesteigerte Natriumretention & Kaliumexkretion
Geschlechtsorgane	Virilisierung, Hypogonadismus, Infertilität, sexuelle Dysfunktion

Unter der Verabreichung von Glucocorticoiden werden schlechtere metabolische Parameter (vor allem der Körperfettzusammensetzung) beschrieben, wobei eine Reduktion der täglichen Dosis zu einer Verbesserung der Parameter, sowie zu einer verminderten Diabetesprävalenz führt [35, 101]. Insbesondere die Langzeittherapie erhöht das Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms [128]. Durch chronisch hohe Cortisolspiegel kann das sogenannte Cushing-Syndrom entstehen, welches mit charakteristischen Symptomen wie Stammfettsucht, Mondgesicht, Stiernacken, Hirsutismus, Osteoporose, Wachstumsverzögerung und Glukoseintoleranz einhergeht [9, 82, 124, 132]. Ebenfalls konnte bei NNR-insuffizienten Patienten eine geringere Knochendichte nachgewiesen werden [92], wobei die Knochenvitalität durch Reduktion der HC-Dosis verbessert werden kann [13].

Des Weiteren beklagen Patienten mit NNRI oft eine reduzierte Lebensqualität [7, 20, 57, 90]. Einige Studien zeigten, dass diese mit steigender Dosis Glucocorticoide schlechter ausfällt [35, 142], bei anderen führte eine höhere Dosis HC zu einer verbesserten Lebensqualität mit weniger depressiver Symptomatik, mehr Motivation und Vitalität,

sowie weniger Fatigue und Schmerzen als eine niedrigere Dosis HC ^[152]. Ursächlich für eine verminderte Lebensqualität sind beispielsweise Tagesmüdigkeit ^[91], reduzierte Schlafqualität, Infertilität und sexuelle Dysfunktion ^[7]. Patienten mit NNRI werden im Alltag häufig beeinträchtigt durch Fatigue, Energieverlust, Depression und durch die verminderte Fähigkeit, mit stressigen Situationen zurechtzukommen ^[58, 90]. Etwa die Hälfte der Patienten berichten über berufliche Schwierigkeiten, die nicht selten zu Erwerbsunfähigkeiten führen ^[58, 90].

Durch die Gabe von Plenadren konnte bereits ein vermindertes Nebenwirkungsprofil gezeigt werden: Mehrere Studien untersuchten die Auswirkungen des konventionellen HC im Vergleich zu denen des Zwei-Phasen-HC. Dabei konnte demonstriert werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter retardiertem HC verbessert wird ^[4, 16, 48, 76, 98, 106]. Ebenfalls wurde beobachtet, dass retardiertes HC mit einer Verbesserung metabolischer Faktoren einhergeht. Es werden günstigere Parameter hinsichtlich Body-Mass-Index (BMI), Taillenumfang, Blutdruck und Serum-Lipiden beschrieben ^[48, 54, 76, 81, 119], wodurch sich ein reduziertes kardiovaskuläres Risiko ergibt ^[54]. Außerdem konnten signifikant verminderte HbA1c-Werte, sowie eine erhöhte Insulinsensitivität beobachtet werden ^[53, 106, 119].

Begründet wird die klinische Verbesserung durch mehrere Aspekte: zum einen senkt Plenadren die Glucocorticoid-Tagesdosis ^[81], was mit einem niedrigeren Nebenwirkungsprofil einhergeht ^[51]. Zum anderen spielt der Zeitpunkt der Glucocorticoideinnahme eine Rolle. Es konnte gezeigt werden, dass abendliche HC-Gaben beim konventionellen Substitutionsschema Glukose- und Insulinspiegel steigern und damit eine Insulinresistenz fördern ^[145]. Des Weiteren wurde festgestellt, dass es durch die einmalige Gabe vom Zwei-Phasen-HC (im Vergleich zum konventionellen HC) zu einer Modifizierung der Expression von Clock-Genen kommt, welche eine Veränderung der neuronalen Oszillation und damit der circadianen Cortisolrhythmik begünstigt ^[76, 147]. Diese wiederum beeinflusst maßgeblich den Metabolismus und auch die Schlafqualität ^[83], welche von der nächtlichen Cortisolkonzentration abhängt ^[46].

1.3.2 Auswirkungen auf Gehirn und kognitive Leistungsfähigkeit

Cortisol bindet an zwei verschiedene Rezeptoren: an den Glucocorticoidrezeptor (GR oder Typ 2) und an den Mineralocorticoidrezeptor (MR oder Typ 1). MR binden Glucocorticoide mit einer sechs- bis zehnfach höheren Affinität als GR, wobei die Rezeptorsättigung mit verschiedenen Cortisolspiegeln variiert: bei geringen Cortisolkonzentrationen im Rahmen eines circadianen Talspiegels werden etwa 90% der MR aber nur 10% der GR durch Cortisol besetzt. Hingegen werden in Phasen von circadianen Cortisolspitzen oder Stresszuständen die MR vollständig und die GR zu etwa 70% gesättigt [96]. Der GR ist in den allermeisten Zellen des Körpers zu finden, während der MR vor allem in den Zielorganen des Mineralocorticoids Aldosteron exprimiert wird, wie Niere, Kolon und Gehirn [78, 103]. Die Rezeptoren finden sich in höchster Konzentration in Hypothalamus und Hippocampus [50]. Im Hypothalamus regulieren die Rezeptoren – wie bereits ausführlich beschrieben – den negativen Feedback-Mechanismus der HPA-Achse. Im Hippocampus – im Bereich des Gyrus dentatus – führt eine Aktivierung der Rezeptoren zu adulter Neurogenese, zu Veränderungen im Dendritenwachstum und zu genomischen und nicht-genomischen Effekten [50]. Die genomische Wirkung beruht auf der Expressionskontrolle multipler Gene, die nicht-genomische Wirkung auf direkten Membraneffekten [146]. Neben Hippocampus und Gyrus dentatus verfügen Amygdala, laterales Septum, Nucleus tractus solitarii, sowie Locus caeruleus über höhere GR-Konzentrationen [122]. Aufgrund der Funktionen dieser Areale ist abzuleiten, dass Glucocorticoide einen starken Einfluss auf Hirnfunktion, Lernprozesse, Gedächtnis, Emotionsregulation, sowie Umgang mit Stress haben [50]. Im Lernprozess führen MR und GR zu verschiedenen Effekten: eine Aktivierung der MR ermöglicht das Abrufen von bereits gelernten Gedächtnisinhalten, während die Aktivierung von GR eine große Rolle beim Konsolidierungsprozess spielt [63]. Die Reagibilität der spezifischen Hirnareale auf Glucocorticoide konnte bewiesen werden, wobei auch gezeigt wurde, dass das Gehirn noch deutlich sensitiver gegenüber Cortisol ist als die corticotrophen Zellen der HPA-Achse [6, 137].

Studien haben darlegen können, dass kontinuierlich erhöhte basale Cortisolspiegel – wie durch chronischen Stress mit vermehrter Aktivität der HPA-Achse – zu Einschränkungen von Kognition und Gedächtnis führen, indem Hirnareale wie Hippocampus und Präfrontaler Cortex (PFC) geschädigt werden [40, 49, 97, 102, 130, 131].

Auch bei Patienten mit Morbus Cushing wurde beobachtet, dass eine vermehrte Aktivität der HPA-Achse zu erhöhten Cortisolspiegeln und diese wiederum zu kognitiver Beeinträchtigung, insbesondere des Arbeitsgedächtnisses und der Merkfähigkeit führten [88, 100, 138]. Tierstudien an Ratten konnten ebenfalls bestätigen, dass Glucocorticoide die neuronale Zytoarchitektur modifizieren [150]. Eine chronische Dexamethason-Zufuhr führte zu Degeneration im präfrontalen Kortex und damit zu Beeinträchtigung von Arbeitsgedächtnis und Verhaltensmustern von Ratten [30]. Studien am Homo sapiens legten dar, dass eine Cortisolverabreichung zu Einschränkungen des Gedächtnisses führen kann [26, 117]: bei gesunden Männern wurden beispielsweise durch eine chronische Hydrocortisonsubstitution kognitive Defizite, insbesondere des visuell-räumlichen- und des Arbeitsgedächtnisses, hervorgerufen [153]. Auf der anderen Seite konnten auch positive Effekte auf Gedächtnisfunktionen durch Glucocorticoide dokumentiert werden [1, 12, 95]. Ebenso wurde der Einfluss der Glucocorticoiddosis untersucht, wobei eine umgekehrte U-förmige Verteilung zwischen Glucocorticoiden und Gedächtnisleistung beschrieben wurde [1, 94]: moderate Anwendungsdosen förderten die Konsolidierung von neuen Gedächtnisinhalten, während niedrige oder hohe Dosen zu einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses führten [116]. Roozendaal et al. beispielsweise verabreichten Ratten einen spezifischen GR-Agonisten (RU 28362), wobei die Dosen 0,1ng und 1,0ng den Konsolidierungsprozess förderten, während niedrigere (0,01ng) oder höhere (10,0ng) Dosen ineffektiv blieben [125].

Einige Studien zeigten bereits gewisse kognitive Defizite bei Patienten mit NNRI, insbesondere des episodischen Gedächtnisses [66], des auditiven und visuellen Gedächtnis, sowie der exekutiven Funktionen [143]. Höhere HC-Dosis-Anwendungen gingen mit schlechteren Ergebnissen des Kurzzeitgedächtnisses [62] und der selektiven Aufmerksamkeit [18] einher und Patienten mit längerer Krankheitsdauer erzielten insgesamt geringere Werte in allen Domänen der Kognition [66]. In manchen Studien konnte aber auch kein Unterschied der Gedächtnisleistungen zwischen Patienten mit NNRI und gesunden Kontrollprobanden [134] oder zwischen niedriger und hoher Dosis HC [151] festgestellt werden.

Ursächlich für die schlechteren kognitiven Ergebnisse könnte bei NNR-insuffizienten Patienten neben der direkten Beeinflussung durch Glucocorticoide auch eine

schlechtere Schlafqualität sein – insbesondere Schlafunterbrechungen scheinen Gedächtnis und Lebensqualität zu beeinträchtigen [67, 68].

Da die Synapsen in Hippocampus und PFC ebenso verantwortlich für die Kontrolle von Gemütslage und Emotionen sind, kann eine Schädigung durch Glucocorticoide die Entstehung von Depressionen fördern [40]. Einige Analysen bestätigen den Zusammenhang zwischen erhöhten Cortisolspiegeln und Depressionen [10, 25, 77, 139].

1.4 Fragestellung

Ziel der hier vorgestellten Studie war, die kognitive Leistungsfähigkeit und das psychologische Wohlbefinden NNR-insuffizienter Patienten unter der Zwei-Phasen-Therapie mit Plenadren zu erfassen und zu untersuchen, inwieweit dieses Therapieregime einen Vorteil gegenüber konventionellen Verfahren bringt. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass Plenadren ein weitaus physiologischeres Cortisolprofil mit weniger Phasen des Hyper- und Hypocortisolismus bewirkt und bereits eine Reduktion von Nebenwirkungen auf den Organismus gezeigt werden konnte, ist es höchst interessant, ob sich die durch Plenadren veränderte Cortisoldynamik ebenfalls auf Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Denkart und Psychomotorik auswirkt – letztere Überlegung wurde daraus abgeleitet, dass Glucocorticoide bewiesenermaßen die Kognition beeinflussen. Zum Zeitpunkt der Anfertigung der Arbeit lag keine Studie vor, die die kognitive Leistungsfähigkeit bei Patienten mit NNRI unter Plenadren-Therapie untersucht hat. Ebenso sollten Lebensqualität, Gesundheitszustand und Schlafqualität erfasst werden, um gegebenenfalls Ergebnisse früherer Studien bestätigen und festigen zu können. Ziel war es, durch die Ergebnisse der Studie zu einer Optimierung der Glucocorticoidtherapie bei NNRI beizutragen, Langzeitschäden zu vermeiden, die aktuelle Befindlichkeit der Patienten zu verbessern und eventuell vorhandene kognitive Defizite zu senken.

Folgende Hypothesen wurden formuliert:

H0_A: Es ist zu erwarten, dass NNR-insuffiziente Patienten unter Plenadren-Therapie vergleichbare Ergebnisse in Kognition und psychologischem Wohlbefinden liefern wie gesunde Probanden.

H0_B: Es ist zu erwarten, dass die Anwendung von Plenadren keinen Vor- oder Nachteil bezüglich Kognition und psychologischem Wohlbefinden gegenüber konventioneller HC-Therapie bei NNR-insuffizienten Patienten bringt.

H1_A: Es ist zu erwarten, dass NNR-insuffiziente Patienten unter Plenadren-Therapie gegenüber gesunden Probanden eine veränderte kognitive Leistungsfähigkeit aufweisen.

H1_B: Es ist zu erwarten, dass die Gabe von Plenadren gegenüber konventionellem HC bei NNRI zu einer Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit führt.

H2_A: Es ist zu erwarten, dass NNR-insuffiziente Patienten unter Plenadren-Therapie gegenüber gesunden Probanden ein verändertes psychologisches Wohlbefinden aufweisen.

H2_B: Es ist zu erwarten, dass die Gabe von Plenadren gegenüber konventionellem HC bei NNRI zu einer Veränderung des psychologischen Wohlbefindens führt.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive klinische Kohortenstudie.

2.2 Ethik

Die Studie erhielt von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck ein positives Votum (Aktenzeichen 17-135, siehe Anhang).

2.3 Überblick

Die Studie untersuchte drei Aspekte: die kognitive Leistungsfähigkeit, sowie die Lebens- und Schlafqualität von folgenden Probanden:

1. NNR-insuffizienten Patienten mit Plenadren-Therapie (Experimentalgruppe)
2. gesunden Kontrollprobanden
3. NNR-insuffizienten Patienten mit konventioneller HC-Therapie

Die Daten der Experimentalgruppe wurden im ersten Schritt hinsichtlich verschiedener Variablen verglichen und anhand normierter Daten ausgewertet. Anschließend wurden die Ergebnisse des Zielkollektivs mit denen gesunder Kontrollprobanden verglichen. Im letzten Schritt wurden die Ergebnisse des Zielkollektivs mit bereits erhobenen Ergebnissen von Patienten verglichen, die mit konventionellem HC (2- oder 3-Dosis Schema) therapiert worden waren. Die Daten stammten aus der Studie „Einfluss einer Langzeitsubstitutionstherapie mit Hydrocortison auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit Nebenniereninsuffizienz“ [17].

2.3.1 Anamnese

Zunächst wurden im persönlichen Gespräch allgemeine Daten der Patienten erhoben. Dokumentiert wurden Name, Geburtsdatum, Kontaktdaten für Rückfragen, Schulabschluss und Berufstätigkeit. Des Weiteren wurden anamnestiziert: die ursächliche Erkrankung der Nebenniereninsuffizienz, der Zeitpunkt des

Therapiebeginns mit Plenadren, Uhrzeit der täglichen Plenadreneinnahme, Komorbiditäten, Medikation, BMI sowie die persönliche Erfahrung mit Plenadren.

2.3.2 Kognitive Leistungsfähigkeit

Die physische Leistungsfähigkeit wurde bei der Experimentalgruppe nach erfolgter regulärer Einnahme von Plenadren untersucht, bei der Kontrollgruppe ebenfalls im regulären Alltag. Angewandt wurden sieben schriftliche Testbögen sowie drei digitale Tests aus der *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung* ^[154] (*TAP*), jeweils zur Durchführung am Computer. Die Studie erfasste fünf Teilaspekte kognitiver Leistungen mittels folgender Tests:

Tab. 5: Angewandte Tests zur Erfassung der verschiedenen kognitiven Teilbereiche

Kognitiver Leistungsbereich	Angewandte Tests
<i>Intellektuelle Befähigung und Denkart</i>	<i>CFT20-R, MWT, ZST</i>
<i>Mnestik</i>	<i>ZN</i>
<i>Exekutive Funktionen/Arbeitsgedächtnis</i>	<i>TMT-A & -B</i>
<i>Aufmerksamkeit</i>	<i>d2-R, TAP Vigilanz, TAP Flexibilität</i>
<i>Psychomotorik</i>	<i>TAP Alertness</i>

Die Auswahl der Tests erfolgte in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock, insbesondere mit Herrn Prof. Dr. Peter Kropp.

2.3.3 Psychologisches Wohlbefinden

Zur Untersuchung des psychologischen Wohlbefindens wurden den Probanden vier verschiedene Fragebögen vorgelegt, die folgende Gebiete erfragten:

Tab. 6: Angewandte Fragebögen zur Erfassung der verschiedenen psychologischen Teilbereiche

Psychologischer Bereich	Angewandter Fragebogen
<i>Lebensqualität</i>	<i>ADDIQoL</i>
<i>Emotionale Befindlichkeit</i>	<i>BDI</i>
<i>Gesundheitszustand</i>	<i>SF-36</i>
<i>Schlafqualität</i>	<i>PSQI, ESS</i>

2.4 Auswahl der Studienteilnehmer

Über die Selbsthilfegruppe *GLANDULA – Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.* konnte auf die Studie aufmerksam gemacht werden, sodass die Patienten zum großen Teil über Selbsthilfegruppen der Städte Lübeck, Hamburg, Berlin, Bremen und Bielefeld kontaktiert wurden. Außerdem bestand eine Kooperation mit der Endokrinologischen Ambulanz des UKSH, Campus Lübeck, sowie mit dem *MEDICOVER MVZ Oldenburg*. Die gesunden Kontrollprobanden wurden über Bekanntenkreise gesucht.

2.4.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Tab. 7: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer	
Experimentalgruppe	Kontrollgruppe
Einschlusskriterien	
Alter zwischen 20 und 80 Jahren nachgewiesene NNRI (prim./sek./ tertiär)	Alter zwischen 20 und 80 Jahren
Therapie mit Plenadren seit mind. 4 Wochen	
Schriftliche Einwilligungserklärung	Schriftliche Einwilligungserklärung
Ausschlusskriterien	
verminderter Visus	verminderter Visus
motorische oder sensorische Aphasie	motorische oder sensorische Aphasie
akute Psychose	akute Psychose, psychiatrische Erkrankung mit Dauermedikation
bekannte Ursachen einer kognitiven Einschränkung	bekannte Ursachen einer kognitiven Einschränkung Nachgewiesene NNRI (prim./sek./ tertiär) Niereninsuffizienz onkologische Erkrankung mit Chemotherapie Koronare Herzkrankheit Einnahme von Hydrocortisonpräparaten

2.5 Kognitive Leistungsfähigkeit

2.5.1 Intellektuelle Befähigung und Denkart (CFT20-R, MWT, ZST)

Zur Erfassung des intellektuellen Status der Probanden wurden drei Tests angewandt. Zum einen wurde mittels des *Culture-Fair-Tests* [29] (*CFT20-R*) Grundintelligenz bestimmt, die sogenannte „fluide Intelligenz“ [28], das heißt die Fähigkeit, figurale Beziehungen und formallogische Denkprobleme zu erkennen und zu verarbeiten. Der Test besteht aus zwei gleichartig aufgebauten Testteilen mit jeweils vier Untertests (Reihenfortsetzen, Klassifikationen, Matrizen und topologische Schlussfolgerungen). Angewandt wurde in dieser Studie nur *Teil 1* des *CFT20-R*, die Auswertung erfolgte anhand normierter Datensätze; die Durchführung bedurfte ca. 15 Minuten.

Ergänzt wurde der *CFT20-R* um den *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest* [86, 87] (*MWT*). Bei der Experimentalgruppe wurde *der MWT-B* angewandt, bei der Vergleichsgruppe mit konventionellem HC war der *MWT-A* verwendet worden. Die unterschiedlichen Versionen wurden bewusst gewählt, da zwei der Plenadren-Probanden bereits innerhalb der Vergleichsgruppe mit konventionellem HC getestet worden waren (und mittlerweile das Medikament gewechselt hatten) – der Lerneffekt sollte somit reduziert werden. Der Test spiegelt die verbale Intelligenz und damit einen Teil des allgemeinen Intelligenzniveaus wieder. Der *MWT* beinhaltet 37 Reihen mit jeweils fünf Wörtern: ein umgangs- oder wissenschaftssprachlich bekanntes Wort unter vier fiktiven Neukonstruktionen. Aufgabe ist es, das bekannte Wort anzustreichen.

Beispiel: Bien – Bonu – Beni – Bein - Beinil

Die Anzahl der richtig markierten Wörter gibt den Punktwert wieder (0-37), dieser liefert IQ-Wert, Prozentrang und Standardwert. Der Test ist standardisiert und die Durchführung dauert etwa fünf Minuten.

Ergänzend wurde außerdem der *Zahlensymboltest* (*ZST*) aus der Revision des *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene* [141] eingesetzt. Hierbei muss der Proband einer Zahlenreihe vorgegebene Symbole schriftlich zuordnen. Ziel ist es, möglichst viele Zahlen in 90 Sek. zu bearbeiten. Die Anzahl wird altersnormiert in Standardwerte umgewandelt. Der *ZST* dauert etwa drei Minuten.

2.5.2 Mnestic (ZN)

Zur Erfassung des Kurzzeitgedächtnisses wurde der Test *Zahlennachsprechen (ZN)*, ebenfalls aus dem *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene* ^[141] angewandt. Bei diesem Test werden numerische und auditive Verarbeitungskapazitäten beurteilt: Der Proband muss akustisch vorgegebene Zahlenreihen vorwärts sowie rückwärts nachsprechen. Die Anzahl der reproduzierten Zahlen gibt den Punktwert wieder, dieser wird altersnormiert zum Standardwert transformiert. Der Test nimmt etwa zwei Minuten in Anspruch.

2.5.3 Exekutive Funktionen/Arbeitsgedächtnis (TMT-A & -B)

Die exekutiven Funktionen der Probanden wurden anhand des *Trail-Making-Tests* ^[121] (*TMT*) abgerufen. *TMT-A* erfasst vor allem die visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit, *TMT-B* die kognitive Flexibilität. Beim *TMT-A* muss der Proband die Zahlen ,1 bis 25', welche auf einem Blatt Papier diffus angeordnet sind, möglichst schnell in aufsteigender Reihenfolge verbinden. Beim *TMT-B* müssen die Zahlen ,1 bis 13', sowie die Buchstaben ,A bis L', Zahlen und Buchstaben jeweils abwechselnd und ebenfalls in aufsteigender Reihenfolge, verbunden werden. Die Bearbeitung dauert etwa drei Minuten.

2.5.4 Aufmerksamkeit (d2-R, TAP Vigilanz, TAP Reaktionswechsel)

Die konzentrierte Aufmerksamkeit wurde durch drei Tests untersucht.

Zum einen wurde der *d2-R* ^[22] angewandt, der insbesondere die Schnelligkeit und Genauigkeit bei der Unterscheidung optisch ähnlicher Reize erfasst. Die Testperson muss 14 Reihen a 57 Buchstaben (,d' und ,p', oben und/oder unten mit ein bis vier Strichen markiert) in jeweils 20 Sek. bearbeiten. Dabei sollen möglichst viele der mit zwei Strichen markierten ,d's' durchgestrichen werden. Anhand der markierten Items, sowie der Auslass- und Verwechslungsfehler wird anschließend – standardisiert – die Bearbeitungsgeschwindigkeit (BZO), die Konzentrationsleistung (KL) und der Fehlerprozentwert (F) errechnet. Der Test ist nur bis zu einem Alter von 60 Jahren normiert, weshalb Patienten mit einem höheren Alter in die

höchstmögliche Normengruppe eingeordnet wurden. Die Bearbeitungsdauer beträgt etwa fünf Minuten.

Zum anderen wurden zwei Tests aus der *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung* [154] verwendet. Diese werden am Computer bearbeitet, wobei die Testperson mit einer Reaktionstaste auf bestimmte Reize reagieren muss. Der Untertest *Vigilanz* misst die andauernde Aufmerksamkeit bei irregulären optischen Reizen; seine Durchführungsdauer beträgt 30 Minuten. Der Test *Reaktionswechsel* (RKT-W) untersucht „die flexible Kontrolle von unterschiedlichen Reiz-Handlungskontingenzen“ [115]. Der Unterschied der Reaktionszeit auf Signale und der Unterschied der Fehlerquote jeweils ‚mit und ohne Handwechsel‘ wird durch die *TAP* errechnet und als t-Werte angegeben. Die Bearbeitung dauert etwa fünf Minuten Die *TAP* ist normiert.

2.5.5 Psychomotorik (TAP Alertness)

Die psychomotorische Reaktionsfähigkeit wurde mittels des Untertests *Alertness* der *TAP* [154] beurteilt. Die Testperson muss ebenfalls durch die Betätigung einer Reaktionstaste auf optische Reize reagieren, unter den Bedingungen „ohne und mit akustisches Warnsignal“ (oWS/ mWS) [154]. Der Test erfasst die Aufmerksamkeitsaktivierung des Probanden, die Durchführung dauert etwa fünf Minuten, die Reaktionszeiten sind altersnormiert.

2.6 Psychologisches Wohlbefinden

Das psychologische Wohlbefinden der Probanden wurde mittels vier Fragebögen beurteilt.

2.6.1 Lebensqualität (ADDIQoL)

Die Lebensqualität der Probanden wurde anhand des standardisierten *Addison's-disease-specific-Quality-of-life-questionnaire* [93] (*ADDIQoL*) untersucht, ein Fragebogen speziell angepasst für Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz. Da Patienten mit Morbus Addison in verschiedenen gesundheitsbezogenen Fragebögen (*health-related quality of life (HRQoL)*) Beeinträchtigungen aufzeigten, wurde er

entwickelt, um deren Gesundheitszustand besser beobachten und einschätzen zu können [93]. Der ursprünglich 36 Fragen umfassende Bogen wurde im Validierungsprozess auf 30 Fragen gekürzt [112]. Diese werden vom Probanden durch ein Bewertungssystem beantwortet. Jede Frage kann in einer sechsfachen Abstufung angekreuzt werden. Bei der Auswertung werden Punkte von eins bis vier für die jeweils angekreuzten Antworten verteilt. Dabei erhält ein „nie“ einen Punkt - bzw. bei negativ gesundheitsbezogenen Fragen vier Punkte. Ein „immer“ erhält vier Punkte – bei negativen Fragen einen Punkt. Für die vier Antwortabstufungen zwischen „nie“ und „immer“ werden - je nach Frage - jeweils zwei bis drei Punkte verteilt.

Beispiel:

	nie	Sehr selten	manchmal	häufig	Sehr oft	immer
Ich bin glücklich	1	2	2	3	3	4
Ich fühle mich schwach oder deprimiert	4	3	3	2	2	1

Die Einzelpunkte werden addiert: je höher der Punktwert, desto „besser“ ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Es kann eine maximale Punktzahl von 120 erreicht werden. Die Bearbeitung des Fragebogens dauert etwa vier Minuten.

2.6.2 Emotionale Befindlichkeit (BDI)

Die Emotionale Befindlichkeit der Probanden wurde mittels des standardisierten *Beck-Depressions-Inventar* [11] (*BDI*) untersucht. Angewandt wurde eine revidierte und ins Deutsche übersetzte Fassung [64] der Ursprungsversion. In dieser soll sich der Proband bei 21 Items für eine von vier Aussagen (Punktwert 0-3, nach Intensität geordnet) entscheiden, dabei soll sich die Antwort auf den Zeitrahmen der letzten Woche, inklusive des heutigen Tages beziehen. Die Aussagen betreffen folgende Themengebiete [65]:

- | | | |
|----------------------------|----------------------------------|------------------------|
| 1. Depressive Stimmung | 2. Pessimismus | 3. Versagensgefühle |
| 4. Selbstunzufriedenheit | 5. Schuldgefühle | 6. Bestrafung |
| 7. Selbstablehnung | 8. Selbstbeschuldigungen | 9. Suizidvorstellungen |
| 10. Weinen | 11. Reizbarkeit | 12. Sozialer Rückzug |
| 13. Entschlusslosigkeit | 14. Veränderung des Körperbildes | |
| 15. Arbeitsschwierigkeiten | 16. Schlafstörungen | 17. Ermüdbarkeit |

18. Appetitverlust

19. Gewichtsverlust

20. Beschäftigung mit körperlichen Symptomen

21. Libidoverlust

Der maximal erreichbare Punktwert liegt bei 63 Punkten. Der Gesamtpunktwert wird folgendermaßen interpretiert:

- 0-9 Punkte: keine Depression/ klinisch unauffällig
- 10-19 Punkte: leichtes depressives Syndrom
- 20-29 Punkte: mittelgradiges depressives Syndrom
- ≥ 30 Punkte: schweres depressives Syndrom

Die Bearbeitung des *BDI* dauert etwa fünf Minuten.

2.6.3 Gesundheitszustand (SF-36)

Der *Short-Form-36- (SF-36-) Fragebogen* ^[140] dient der Beurteilung gesundheitsbezogener Lebensqualität. Bei den Probanden dieser Studie wurde er in Form der Selbstbeurteilung angewandt. Er besteht aus 36 Items, die wiederum acht Dimensionen der subjektiven Gesundheit erfassen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung bilden die körperliche Summenskala; Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden bilden die psychische Summenskala. Die Auswertung erfolgt durch Addition der mehrfach skalierten Antwortkategorien, wobei einige der Werte aufgrund dichotomer Antworten zunächst umcodiert und kalibriert werden müssen ^[107]. Für jede Dimension ergibt sich ein Wert zwischen Null und 100: je höher der Wert, desto besser der Gesundheitszustand. Die acht Dimensionen werden über Algorithmen zu den zwei Summenskalen verrechnet, die wiederum normiert sind – auch hier gilt: je höher der Wert, desto „besser“. Der Fragebogen bezieht sich auf die vergangenen vier Wochen. Die Anwendung des Fragebogens benötigt etwa sieben Minuten.

2.6.4 Schlafqualität (PSQI, ESS)

Die Schlafqualität der Probanden wurde mittels des *Pittsburgh-Schlafqualitäts-Index* ^[27] (*PSQI*) und der *Eppworth-Schläfrigkeitsskala* ^[84] (*ESS*) beurteilt.

Der *PSQI* erfasst - für einen Zeitraum der vergangenen vier Wochen - sieben Komponenten des Schlafes: subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafstörungen (SS), Schlafmittelkonsum und Tagesmüdigkeit. Die Komponenten entstehen aus 19 Fragen zur Selbstbeurteilung und fünf Fragen zur Fremdbeurteilung. Jede Komponente erhält Null bis drei Punkte. Nach Addition der Komponenten kann ein Maximalwert von 21 erreicht werden, wobei höhere Werte einer verminderten Schlafqualität entsprechen. Der empirisch bestimmte Cut-off-Wert von fünf lässt eine Einteilung in „gute“ und „schlechte“ Schläfer zu [27].

Die *ESS* ist ein Kurzfragebogen zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit und erfragt die Wahrscheinlichkeit für das Einschlafen – bezogen auf das normale Alltagsleben der letzten Zeit. Für acht verschiedene Alltagssituationen (z.B. im Sitzen lesend, beim Fernsehen, als Beifahrer im Auto) soll der Proband Null bis drei Punkte verteilen (0= würde niemals einnicken, 3= hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken). Die Auswertung erfolgt durch Summation der acht Items, der Maximalwert liegt bei 24 Punkten. Bei der Beurteilung wurde ein Summenscore von Null bis sieben als normal erachtet, bei mehr als sieben Punkten wurde die Tagesmüdigkeit (TM) als auffällig bezeichnet.

Die beiden Fragebögen zur Schlafqualität nehmen in etwa fünf Minuten in Anspruch.

2.7 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde das Softwareprogramm *SPSS (Statistical Package for the Social Science, Version 25.0)* verwendet.

Verhältnisskalierte Variablen wurden aufgrund der kleinen Gruppengröße mittels des *Shapiro-Wilk-Tests* auf Normalverteilung geprüft. Normalverteilte Daten wurden mit parametrischen Verfahren (*T-Test für unverbundene Stichproben*) ausgewertet; es wurden t-Wert, Freiheitsgrade (df; degrees-of-freedom) und p-Wert berechnet. Nicht-normalverteilte Daten wurden mit nicht-parametrischen Verfahren (*U-Test nach Mann-Whitney*) ausgewertet; hier wurden U-Wert, Z-Wert und p-Wert ermittelt. Nominal- oder ordinal- skalierte Merkmale der Gruppen wurden zur Häufigkeitsanalyse mittels des *X²-Unabhängigkeitstests (Chi²-Test nach Pearson)* ausgewertet. Bei einer erwarteten Häufigkeit ‚<5‘ oder einer absoluten Häufigkeit von ‚0‘ im *X²-Test* wurde der p-Wert des *Exakten Tests nach Fisher* ermittelt. Wir gingen

von einer α -Fehlerwahrscheinlichkeit von 95% aus und legten somit das Signifikanzniveau für alle Tests auf $p \leq 0,05$ fest. Bei einem p-Wert zwischen 0,051 bis 0,10 wurde der Unterschied als tendenziell bezeichnet. Alle Signifikanzwerte wurden doppelseitig beschrieben, beim *MWU-* und *X²-Test* wurden die asymptomatischen Signifikanzen bewertet. Für die zentrale Tendenz wurde jeweils der Mittelwert, als Streuungsmaß jeweils die Standardabweichung (SD; standard deviation) und die Spannweite (spread) ermittelt ^[149].

Der Zeitraum der statistischen Auswertung erstreckte sich über ca. 2 Monate (01.09.2018 bis 30.10.2018) für die Experimentalgruppe und über ca. 1 Monat (01.09.2019 bis 30.09.2019) für die Kontrollgruppe.

2.8 Risiko und Nutzen

2.8.1 Risiko und Aufwand für den Patienten

Nach menschlichem Ermessen erwachsen aus der geplanten Studie keine gesundheitlichen Risiken. Die kognitiven Testverfahren stellen Standardverfahren in der Medizinischen Psychologie dar. Um den Aufwand für die Probanden gering zu halten, wurde der Untersuchungsort flexibel abgesprochen, in den meisten Fällen fand die Untersuchung bei den Probanden zu Hause statt. Insgesamt nahmen die angewandten Tests und Fragebögen – je Proband – circa drei Stunden in Anspruch.

2.8.2 Nutzen

Die Studie sollte die kurzzeitigen Auswirkungen der Zwei-Phasen-Therapie mit Plenadren auf die kognitive Leistungsfähigkeit und das psychologische Wohlbefinden NNR-insuffizienter Patienten ermitteln und untersuchen, inwieweit dieses Therapieregime zu einer Verbesserung der bisherigen Therapiemöglichkeiten beiträgt. Ein sofortiger Nutzen für die teilnehmenden Patientinnen und Patienten selbst war nicht zu erwarten. Allerdings hatten sie die Möglichkeit, ihre Therapie bei Überlegenheit des kurzwirksamen HC hinsichtlich des Präparates sowie hinsichtlich der Dosis in endokrinologischer Betreuung anpassen zu lassen und damit eventuell ihre kognitive Leistungsfähigkeit und ihr psychologisches Wohlbefinden zu verbessern.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden 20 NNR-insuffiziente Patienten, welche zum Zeitpunkt der Testung mit dem Zwei-Phasen-Präparat Plenadren therapiert worden waren. Des Weiteren wurden weitere neun gesunde Probanden für eine Kontrollgruppe getestet. Zusätzlich wurden bereits erhobene Daten von 18 Patienten, therapiert mit konventionellem HC, verwendet.

3.1.1 Patientenkollektiv Experimentalgruppe ‚Plenadren‘

Tab. 8: Soziodemographische Charakteristika der mit Plenadren therapierten NNR-insuffizienten Patienten

*In fester Partnerschaft = verheiratet oder mit Partner lebend, irrelevant ob geschieden

Variable	pNNRI (n=12)	sNNRI (n=8)	Gesamtkollektiv (n= 20)
Alter	20- 29 Jahre	1	3
	30- 39 Jahre	0	0
	40- 49 Jahre	4	5
	50- 59 Jahre	5	9
	60- 69 Jahre	2	3
Geschlecht	weiblich	11	18
	Männlich	1	2
Schulabschluss	Hauptschule	0	2
	Mittlere Reife	6	8
	Abitur	6	10
Familienstand	Single	5	9
	In fester Partnerschaft*	7	11
Berufstätigkeit	Ausbildung/Studium	0	2
	Vollzeit	6	8
	Teilzeit	5	8
	erwerbsunfähig	1	2
	Nicht berufstätig	0	0

An der Studie nahmen 20 Patienten beiderlei Geschlechts teil – 18 Frauen und zwei Männer - im Alter zwischen 22 und 62 Jahren (Mittelwert $49,6 \pm 11,8$ Jahre). Zwölf der 20 Patienten litten unter einer primären und acht unter einer sekundären NNRI. Ursächlich für die primäre NNRI war bei acht der zwölf Patienten ein Morbus Addison, bei einem Patienten ein adrenogenitales Syndrom ohne Salzverlust. Drei der

Patienten wurden adrektomiert, zwei aufgrund eines Cushing-Syndroms bei Nebennierenadenom und einer aufgrund eines Phäochromozytoms im Rahmen einer MEN-2. Unter den acht Patienten mit sekundärer NNRI bekamen sieben zuvor eine Totalresektion der Hypophyse, sechs wegen eines Hypophysenadenoms, eine aufgrund eines pilozytischen Astrozytoms. Eine Patientin litt unter einem Panhypopituitarismus wegen kongenitaler Fehlanlage von Adeno- und Neurohypophyse. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Testung mindestens vier Wochen mit dem Zweiphasenpräparat Plenadren therapiert worden.

Die Erkrankungsdauer betrug im Durchschnitt $10,8 \pm 10,0$ Jahre mit einer Spanne von 1,5 bis 35 Jahren, wobei drei der Patienten keine genaue Angabe zum Erkrankungsbeginn machen konnten. Die Plenadren-Einnahmemenge variierte mit Dosen von 10mg bis 40mg; der Median lag bei 20mg, sodass sich die Angaben zusammenfassen ließen in: elf Patienten mit „niedriger Dosis“ und neun Patienten mit „hoher Dosis“ Plenadren. Die bisherige Dauer der Plenadren-Therapie betrug mindestens vier Wochen bis maximal 38 Monate, im Durchschnitt 22,1 Monate. 15 der 20 Patienten nahmen die gesamte Tagesdosis Plenadren morgens ein, wobei einige das Medikament bereits in den frühen Morgenstunden gegen 4:30 Uhr einnahmen, andere erst gegen 9:00 Uhr, alle 15 gemeinsam aber vor dem Aufstehen. Eine Patientin nahm Plenadren regelmäßig abends um 22:00 ein. Vier Patienten splitteten ihre Tagesdosis: sie nahmen 20mg Plenadren morgens ein, sowie eine zweite Dosis von 5mg nachmittags oder abends.

Die 20 Patienten litten unter diversen unterschiedlichen Komorbiditäten, vor allem unter weiteren Autoimmunerkrankungen wie Hypothyreose (sieben Patienten mit manifester Hypothyreose, davon vier mit Hashimoto-Thyreoiditis), Diabetes mellitus Typ 2, Autoimmungastritis, Morbus Chron, Arthritis und Asthma. Eine psychogene Erkrankung gaben vier der Patienten an, darunter zwei Depressionen, eine Angststörung und ein Erschöpfungssyndrom.

Neben Plenadren nahmen vier der Patienten täglich zusätzlich konventionelles HC ein, und zwar 5mg oder 10mg zum Nachmittag oder Abend. Sechs weitere der 20 Patienten gaben an, recht häufig zum konventionellen HC als Bedarfsmedikation zurückgreifen zu müssen, beispielsweise bei körperlicher Belastung, stressigen Alltagssituationen oder im Rahmen infektiöser Erkrankungen. 14 Patienten wurden

zusätzlich mit L-Thyroxin behandelt, acht mit Fludrocortison. Sechs Patienten nahmen Dehydroepiandrosteron ein und vier Wachstumshormone wie Somatotropin. Sechs Patienten erhielten Blutdrucksenker.

Alle 20 Patienten hatten vor Beginn der Plenadren-Therapie konventionelles HC eingenommen und konnten somit ihr persönliches Empfinden gegenüber beiden Medikamenten vergleichen: Zwölf der Patienten empfanden die Umstellung von konventionellem HC auf Plenadren als positiv. Davon behaupteten zehn Patienten, sie seien durch Plenadren deutlich fitter, wacher und belastbarer. Zwei der zwölf Patienten sagten, ihre Lebensqualität sei dadurch deutlich gestiegen, dass die nur einmalige Einnahme am Tag sie weniger an ihre Krankheit denken ließe und sie weniger im Alltag belaste. Drei der 20 Patienten merkten keinen Unterschied zwischen dem konventionellem HC und Plenadren. Zwei der Patienten empfanden Plenadren als schlechtere Alternative: eine Patientin litt seit der Umstellung auf Plenadren unter häufiger auftretenden Addison-Krisen, eine bemängelte die schlechtere Steuerbarkeit von Plenadren. Drei der 20 Patienten machten keine Angaben zur persönlichen Erfahrung mit Plenadren.

Ferner fiel auf, dass Patienten mit sekundärer NNRI einen signifikant höheren BMI hatten: Im Durchschnitt lag dieser bei 33,9 kg/m², bei Patienten mit primärer NNRI nur bei 25,5 kg/m² (p=0,001).

Der Vergleich der Testergebnisse der Experimentalgruppe erfolgte im Hinblick auf ihre Grunderkrankung – Diagnose einer primären oder sekundären NNRI – sowie im Hinblick auf die täglich eingenommene Plenadrendosis – gesplittet nach dem Median von 20mg in niedrige Dosis (nDosis ≤20mg) und hohe Dosis (hDosis >20mg). Darüber hinaus wurde untersucht, inwieweit Schlafqualität und Tagesmüdigkeit die Resultate der Probanden beeinflussen. Hierfür wurden die Probanden in jeweils zwei Gruppen eingeteilt:

Schlafstörung (SS):	9 Patienten ohne Schlafstörung vs. 11 mit SS (ermittelt mit dem <i>Pittsburgh-Sleep-Quality-Index</i> : 0-5 Punkte: keine SS, >5 Punkte: auffällige SS)
Tagesmüdigkeit (TM):	16 Patienten ohne Tagesmüdigkeit vs. 4 mit TM (ermittelt mit der <i>Eppworth-Schläfrigkeitsskala</i> : 0-7 Punkte: keine TM, >7 Punkte: auffällige TM)

Zudem wurde untersucht, in welchem Maß die Kognition der Probanden von deren Schulabschluss (ohne Abitur oder mit Abitur) profitiert, inwieweit die zusätzliche Einnahme von Fludrocortison zu Veränderungen von Kognition, Lebens- und Schlafqualität und die von dem Medikament DHEA zu Veränderungen der Lebensqualität führt.

Tabelle 9 verdeutlicht die Gruppenbildung innerhalb des Patientenkollektivs, sowie weitere krankheitsspezifische Parameter.

Tab. 9: Krankheitsspezifische Anamnese der mit Plenadren therapierten NNR-insuffizienten Patienten (differenziert nach primärer und sekundärer NNRI)				
Variable		pNNRI (n=12)	sNNRI (n=8)	Gesamtkollektiv (n= 20)
Erkrankungsdauer	0- 12 Monate	0	0	0
	>1- 5 Jahre	6	2	8
	>5- 10 Jahre	0	3	3
	>10- 20 Jahre	1	2	3
	> 20 Jahre	2	1	3
	unklar	3	0	0
BMI (kg/m ²)	< 18,5	0	0	0
	18,5- 24,9	6	1	7
	25,0- 29,9	5	1	6
	30,0- 34,9	1	2	3
	35,0- 39,9	0	2	2
	> 40	0	2	2
	BMI-Durchschnitt	25,5±3,7	33,9±6,1	28,9±6,3
Plenadren-Tagesdosis	10 mg	0	1	1
	15 mg	0	0	0
	20 mg	6	4	10
	25 mg	5	2	7
	> 25 mg	1	1	2
	zusgf. Niedrig (≤20mg)	6	5	11
	Hoch (>20mg)	6	3	9
Schlafstörung (PSQI)	Ohne SS	3	6	9
	Mit SS	9	2	11
Tagesmüdigkeit (ESS)	Ohne TM	10	6	16
	Mit TM	2	2	4
Fludrocortison-Therapie	Ohne FC	5	7	12
	Mit FC	7	1	8
DHEA-Therapie	Ohne DHEA	10	4	14
	Mit DHEA	2	4	6

PSQI Pittsburgh-Sleep-Quality-Index, *ESS* Eppworth-Sleep-Scale, *DHEA* Dehydroepiandrosteron

3.1.2 Patientenkollektiv ‚Kontrollgruppe‘

Die Testergebnisse der Experimentalgruppe wurden mit den Ergebnissen gesunder Probanden verglichen. Alle Kontrollprobanden wurden in Bezug auf Altersnorm (20-29J./ 30-29J./ 40-49J./ 50-59J./ 60-69J./ 70-79J.), Geschlechterverhältnisse (weiblich/männlich) und Schulbildung (Abitur/ mittlere Reife/ Hauptschulabschluss) der Experimentalgruppe angeglichen. Für jede eingeschlossene Kombination der Zielgruppe wurde ein Match gesucht, somit ergab sich die Notwendigkeit von neun Kontrollprobanden:

- Alter 20-29, weiblich, Abitur
- Alter 20-29, männlich, Abitur
- Alter 40-49, weiblich, Abitur
- Alter 40-49, weiblich, mittlere Reife
- Alter 50-59, weiblich, Abitur
- Alter 50-59, weiblich, mittlere Reife
- Alter, 50-59, männlich, Hauptschulabschluss
- Alter 60-69, weiblich, Abitur
- Alter 60-69, weiblich, Hauptschulabschluss

Beim Vergleich der Basischarakteristika fiel ein im Durchschnitt höherer Body-Mass-Index unter den mit Plenadren therapierten NNR-insuffizienten Patienten auf:

Tab. 10: Basis-Charakteristika der mit Plenadren therapierten NNR-insuffizienten Patienten und der gesunden Kontrollprobanden im Vergleich

Variable		Plenadren therapierte NNRI (n=18)	Kontroll- gruppe (n=9)	p-Wert (T-/MWU- Test)
Alter	20- 29 Jahre	3	2	-
	30- 39 Jahre	0	0	-
	40- 49 Jahre	5	2	-
	50- 59 Jahre	9	3	-
	60- 72 Jahre	3	2	-
	Altersdurchschnitt	49,6±11,8	47,6±12,9	0,741
Geschlecht	weiblich/männlich	18 / 2	7/2	0,377
Schulabschluss	H / mR / A	2 / 8 / 10	2 / 2 / 5	0,528
Berufstätigkeit	Berufstätig/ erwerbsunfähig	18 / 2	9 / 0	1,000 (Exakte Signif. N. Fisher)
BMI (kg/m ²)	< 18,5	0	0	-
	18,5- 24,9	7	5	-
	25,0- 29,9	6	3	-
	30,0- 34,9	3	1	-
	35,0- 39,9	2	0	-
	> 40	2	0	-
	BMI-Durchschnitt	28,9±6,3	25,2±3,7	0,144

H Hauptschule, *mR* mittlere Reife, *A* Abitur

3.1.3 Patientenkollektiv Vergleichsgruppe ‚konventionelles Hydrocortison‘

Es wurden Testergebnisse von 18 Patienten der Studie zum „Einfluss einer Langzeitsubstitutionstherapie mit Hydrocortison auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit Nebenniereninsuffizienz“ [17] verwendet. Diese 18 Patienten wurden 18 Plenadren-Patienten hinsichtlich Altersnorm, Geschlechterverhältnisse und Schulbildung gegenübergestellt, wobei darauf geachtet wurde, dass zwischen jedem ‚Match-Paar‘ eine maximale Altersdifferenz von zehn Jahren lag. Zu zwei der Plenadren-Patienten existierte kein passender Match, weshalb deren Daten nicht in den Vergleich der beiden Therapiegruppen einbezogen wurden.

Tab. 11: Basis-Charakteristika der mit Plenadren und mit konventionellem HC therapierten NNR-insuffizienten Patienten im Vergleich

Variable		Plenadren therapierte NNRI (n=18)	Konv. therapierte NNRI (n=18)	p-Wert (T-/MWU- Test)
Alter	20- 29 Jahre	3	3	-
	30- 39 Jahre	0	0	-
	40- 49 Jahre	3	4	-
	50- 59 Jahre	9	8	-
	60- 72 Jahre	3	3	-
	Altersdurchschnitt	49,9±12,4	50,2±12,0	0,727
Geschlecht	weiblich/männlich	16 / 2	16 / 2	1,000
Schulabschluss	H / mR / A	2 / 6 / 10	2 / 6 / 10	1,000
Berufstätigkeit	Berufstätig/ erwerbsunfähig	16 / 2	17 / 1	1,000 (Exakte Signif. N. Fisher)
BMI (kg/m ²)	< 18,5	0	0	-
	18,5- 24,9	7	9	-
	25,0- 29,9	4	5	-
	30,0- 34,9	3	4	-
	35,0- 39,9	2	0	-
	> 40	2	0	-
BMI-Durchschnitt	29,1±6,6	26,0±5,0	0,174	
Diagnose	pNNRI / sNNRI	10 / 8	10 / 8	1,000
Erkrankungsdauer	MW der Dauer in Jahren	11,8±10,2	9,7±9,2	0,375
Glucocorticoid- Tagesdosis	MW der Dosis in mg	23,6±7,0	23,4±8,1	0,856

H Hauptschule, *mR* mittlere Reife, *A* Abitur, *MW* Mittelwert

Auffällig war auch hier eine ungleiche Verteilung der BMI-Werte zwischen den beiden Therapie-Gruppen, die allerdings nicht signifikant war ($p=0,174$). Diese wird im folgenden Boxplot graphisch dargestellt:

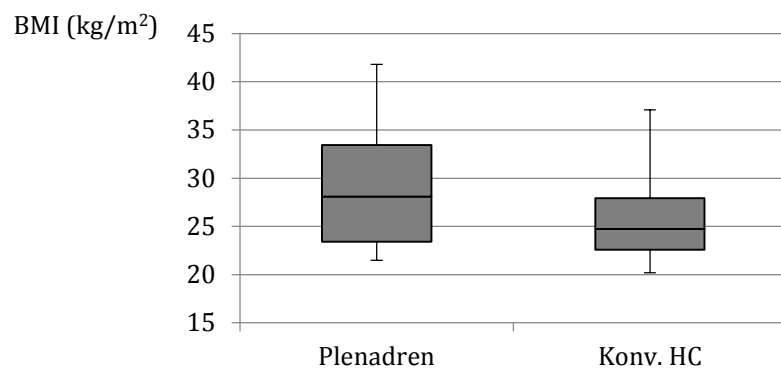


Abb. 4: Vergleich des Body-Mass-Index (BMI) von Patienten mit Plenadren-Therapie vs. Patienten mit konventioneller Hydrocortison-Therapie

3.2 Kognitive Leistungsfähigkeit

3.2.1 Experimentalgruppe ‚Plenadren‘

Tabelle 12 gibt zunächst einen Überblick über die kognitive Leistungsfähigkeit der mit Plenadren therapierten NNR-insuffizienten Patienten und veranschaulicht die signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der verschiedenen Variablen. Für eine Übersicht aller Ergebnisse, siehe Anhang. Im Test *Reaktionswechsel* konnte die TAP bei zwei Probanden keine Daten ermitteln, deren Ergebnisse wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Auch beim Test *Alertness* konnten durch die TAP bei zwei Probanden keine Daten ermittelt werden, weshalb hier die Fallzahl n=18 betrug.

Tab. 12: Übersicht signifikanter und mit Tendenz zu bewertender kognitiver Testergebnisse von NNR- insuffizienten, mit Plenadren therapierten Patienten mit primärer (p)NNRI vs. sekundärer (s)NNRI, mit niedriger (n) Plenadrendosis (≤ 20 mg) vs. hoher (h) Plenadrendosis (> 20 mg), ohne vs. mit Schlafstörungen (SS), ohne vs. mit Tagesmüdigkeit (TM), ohne vs. mit Fludrocortison-(FC-)Therapie, sowie ohne vs. mit Abitur

Test	N	Variable	Variable	T-Test		MWU-Test		p-Wert
				T	df	U	Z	
	20 (12:8)	pNNRI	sNNRI					
TMT-A (PR)	20	79,2±23,1	45,0±37,4	-	-	22,5	-2,232	0,026
TMT-B (PR)	20	70,00±26,3	42,5±29,6	-	-	24,5	-1,866	0,062
CFT20R (IQ)	20	121,3±14,2	103,8±21,1	2,237	18	-	-	0,038
CFT20R (T)	20	63,8±9,1	52,1±13,4	2,347	18	-	-	0,031
CFT20R (SW)	20	113,8±9,1	102,1±13,4	2,347	18	-	-	0,031
	20 (11:9)	nDosis	hDosis	- Keine signifikanten Unterschiede -				

	20 (9:11)	Ohne SS	Mit SS					
TMT-A (PR)	20	50,0±38,1	78,2±24,0	-	28,0	-1,853		0,064
d2R F (SW)	20	99,3±8,3	106,8±6,2	-2,315	18	-	-	0,033
CFT20R (IO)	20	105,4±20,8	121,6±14,4	-2,042	18	-	-	0,056
CFT20R (T)	20	53,2±13,2	64,0±9,1	-2,153	18	-	-	0,045
CFT20R (SW)	20	103,2±13,2	114,0±9,1	-2,153	18	-	-	0,045
	20 (16:4)	Ohne TM	Mit TM					
- Keine signifikanten Unterschiede -								
	20 (12:8)	Ohne FC	Mit FC					
ZST (SW)	20	113,5±9,2	120,8±8,1	-1,806	18	-	-	0,088
	20 (10:10)	Ohne Abitur	Mit Abitur					
MWT (IQ)	20	108,7±8,8	118,8±14,3	-1,898	18	-	-	0,074
MWT (SW)		105,9±5,8	112,7±9,5	-1,935	18	-	-	0,069
ZST (SW)	20	112,5±5,5	120,3±10,9	-2,021	18	-	-	0,058

IQ =Intelligenzquotient ; SW=Standardwert ; PR=Prozentrang; T=T-Wert ; F=Fehler

3.2.1.1 Ergebnisse der Experimentalgruppe im Vergleich zu normierten Werten

Im *CFT20-R* schnitten die Patienten im Vergleich zu den Normwerten überdurchschnittlich ab: die gesamte Zielgruppe (n=20) erreichte einen IQ-Durchschnitt von 114,3±18,9 (p=0,003). Im *MWT-B* schnitt die gesamte Zielgruppe mit einem mittleren IQ von 113,8 ± 12,7 verglichen zu den Normwerten signifikant erhöht ab (p=0,000). Der *Zahlensymboltest* zeigte einen im Vergleich zu den Normwerten signifikant erhöhten Standardwert von 116,4 ± 9,3 (p=0,000). Der mittlere Standardwert der Zielgruppe im Test *Zahlennachsprechen* ergab mit 112,4 ± 14,7 ein signifikant erhöhtes Ergebnis im Vergleich zu den normierten Richtwerten (p=0,001). Unterdurchschnittliche Ergebnisse wurden in der *Psychomotorik (Alertness)* dokumentiert (p=0,000). Bei den übrigen Tests zeigten sich keine Signifikanzen.

3.2.1.2 Primäre NNRI vs. sekundäre NNRI

Hinsichtlich der Grunderkrankung ergab sich im *CFT20-R (Intellektueller Befähigung und Denkart)* ein signifikanter Unterschied zwischen den IQ-Werten der Patienten mit primärer (121,3) und sekundärer (103,8) NNRI (p=0,038).

Auch signifikant waren die Resultate im kognitiven Teilbereich *Exekutive Funktionen/Arbeitsgedächtnis*: Im *TMT-A* erreichten die Patienten mit primärer NNRI einen Prozentrang von 79,2 und schnitten damit signifikant besser ab als die Patienten mit sekundärer NNRI, die einen Rang von 45,0 erzielten ($p=0,026$). Im *TMT-B* erzielte die Gruppe mit primärer NNRI mit einem Prozentrang von 70,0 tendenziell bessere Ergebnisse. Die Gruppe mit sekundärer NNRI erreichte nur einen Prozentrang von 42,5 ($p=0,062$).

In den übrigen Tests – also in den Bereichen *Mnestik*, *Psychomotorik* und *Aufmerksamkeit* – zeigten sich keine auffälligen Unterschiede.

3.2.1.3 *Niedrige Plenadrendosis vs. hohe Plenadrendosis*

Patienten mit hoher Dosis Plenadren hatten im Schnitt eine höhere Fehlerquote im *d2-R (Aufmerksamkeit)* als Patienten mit niedriger Dosis und erreichten damit einen geringeren Standardwert (100,6 zu 105,8), jedoch ohne Signifikanz ($p=0,147$). In Bezug auf das Arbeitstempo ($p=0,493$) oder die Konzentrationsleistung ($p=0,973$) unterschieden sich die Gruppen jedoch kaum. In den anderen kognitiven Teilbereichen konnten keine auffälligen Resultate zwischen niedriger und hoher Plenadrendosis dokumentiert werden.

3.2.1.4 *Einfluss durch Schlafstörungen*

Beim Vergleich der Patienten mit und ohne Schlafstörung konnten Auffälligkeiten in den Bereichen *Exekutive Funktionen/Arbeitsgedächtnis* und *Aufmerksamkeit* beschrieben werden: Patienten mit Schlafstörung erreichten im *TMT-A* tendenziell höhere Prozenträge als Patienten ohne Schlafstörung ($p=0,064$). Im *d2-R* machten Patienten mit Schlafstörung signifikant weniger Fehler und erreichten höhere Standardwerte als Patienten ohne SS ($p=0,033$). Auch die Konzentrationsleistung zeigte bei Patienten mit SS bessere Ergebnisse ($p=0,128$); im Arbeitstempo unterschieden sich die Gruppen kaum voneinander ($p=0,804$).

3.2.1.5 *Einfluss durch Tagesmüdigkeit*

Das Vorhandensein von Tagesmüdigkeit nahm keinen signifikanten Einfluss auf die kognitiven Testergebnisse.

3.2.1.6 Einfluss durch Fludrocortison

Signifikant bessere Ergebnisse erzielten Patienten mit konkomitierender Fludrocortison-Therapie im *Zahlensymboltest* ($p=0,088$), also im kognitiven Teilbereich *Intellektueller Befähigung und Denkart*.

3.2.1.7 Einfluss durch den Schulabschluss

Verglich man die Probanden in Bezug auf ihren jeweiligen Schulabschluss, konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Abitur in zwei der Tests zur Erfassung des kognitiven Bereichs *Intellektueller Befähigung und Denkart* tendenziell besser abschnitten als Patienten ohne Abitur.

3.2.2 Vergleich Experimentalgruppe ‚Plenadren‘ vs. gesunde ‚Kontrollgruppe‘

Beim Vergleich der NNR-insuffizienzen Patienten unter Plenadren-Therapie mit gesunden Kontrollprobanden konnten hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungen lediglich geringe Unterschiede festgestellt werden. Eine signifikante Differenz seiner Resultate ergab der *MWT (Intellektuelle Befähigung und Denkart)*, in welchem die Kontrollprobanden deutlich besser abschnitten. Darüber hinaus erzielten die Kontrollprobanden im Durchschnitt signifikant bessere Ergebnisse im Test der *Alertness (Psychomotorik)*. Auf der anderen Seite machten die Patienten mit NNRI weniger Fehler im Test *Reaktionswechsel (Aufmerksamkeit)*. Die folgende Tabelle 13 gibt die einzelnen Werte aller Tests wieder.

Tab. 13: Vergleich der kognitiven Testergebnisse von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie vs. von gesunden Kontrollprobanden

Test	N	Plenadren-therapierte NNRI	Kontrollgruppe	T-Test		MWU-Test		p-Wert
				T	df	U	Z	
MWT (IQ)	29 (20:9)	113,8±12,7	126,7±14,9	-	-	44,5	-2,161	0,031
MWT (SW)	29	109,3±8,4	117,9±10,0	-	-	44,5	-2,161	0,031
ZST (SW)	29	116,4±9,3	116,7±17,2	-0,055	27	-	-	0,957
ZN (SW)	29	112,4±14,7	118,2±19,0	-0,909	27	-	-	0,372
TMT-A (PR)	29	65,5±33,5	57,8±31,9	-	-	63,0	-1,359	0,174
TMT-B (PR)	29	59,0±30,2	63,3±36,7	-	-	80,0	-0,485	0,628
d2R F (SW)	29	103,5±8,0	100,4±13,3	0,759	27	-	-	0,455
d2R BZO (SW)	29	99,8±5,6	103,8±8,8	-1,476	27	-	-	0,151
d2R KL (SW)	29	101,6±5,1	102,4±10,2	-0,301	27	-	-	0,766

CFT20R (IQ)	29	114,3±18,9	117,2±19,3	-0,382	27	-	-	0,705
CFT20R (T)	29	59,2±12,2	59,8±10,8	-0,133	27	-	-	0,895
CFT20R (SW)	29	109,2±12,2	109,8±10,8	-0,133	27	-	-	0,895
Vigilanz (MW)	28 (20:8)	646,8±103,0	593,0±63,6	1,368	26	-	-	0,183
Vigilanz F	28 (20:8)	3,0±1,9	4,3±5,5	-	-	72,5	-0,387	0,699
Alertness (oWS-T)	26 (18:8)	40,4±7,6	47,1±5,7	-2,206	24	-	-	0,037
Alertness (mWS-T)	26 (18:8)	39,9±6,4	43,9±6,7	-1,450	24	-	-	0,160
RKT-W (T)	26 (18:8)	47,3±16,4	51,0±9,7	-0,586	24	-	-	0,563
RKT-W F (T)	27 (19:8)	49,8±0,6	48,5±0,9	-	-	27,0	-3,288	0,001

IQ =Intelligenzquotient; SW=Standardwert; PR=Prozentrang; T=T-Wert; MW=Mittelwert; F=Fehler; o/mWS=ohne/mit Warnsignal

3.2.3 Vergleich Experimentalgruppe ‚Plenadren‘ vs. ‚konventionelle-HC‘-Gruppe

Im Test *Vigilanz* fielen die Werte von zwei Patienten mit konventionellem HC bei der Auswertung weg, da hier keine *TAP*-Ergebnisse ermittelt worden waren. Ebenfalls im Test *Reaktionswechsel* errechnete die *TAP* bei zwei der Plenadren-Patienten und bei vier der Vergleichsprobanden nicht alle Werte vollständig, wodurch sich die Gruppengröße für den t-Wert ‚mit und ohne Handwechsel‘ auf 30 und für den t-Wert der Fehlerquote auf 34 reduzierte. Die Gruppengröße beim Test *Alertness* betrug 32, auch aus oben genannten Gründen.

In den kognitiven Teilbereichen *Intellektueller Befähigung und Denkart* und *Mnestik* schnitten die Patienten beider Therapiegruppen ähnlich ab.

Auffälligkeiten ergaben sich im Bereich *Exekutive Funktionen/Arbeitsgedächtnis*: Patienten mit Plenadren-Therapie erreichten im *TMT-A* mit Werten von im Schnitt 66,1 tendenziell höhere Prozentränge als Patienten mit konventionellem HC, deren Schnitt lediglich bei 59,2 lag ($p=0,099$). Beim *TMT-B* schnitten die Plenadren-Patienten ebenfalls besser ab, die Differenz zeigte aber keine Signifikanz ($p=0,537$). Im Bereich *Psychomotorik (Alertness)* erzielten Patienten unter konventioneller Therapie nicht-signifikant bessere Ergebnisse. Ebenso konnten Unterschiede im Teilbereich *Aufmerksamkeit* dokumentiert werden: im *d2-R* fiel auf, dass Plenadren-Patienten eine niedrigere Fehlerquote aufzeigten als Patienten mit konventionellem HC (SW der Fehlerquote $p=0,532$), jedoch ein langsames Arbeitstempo aufwiesen ($p=0,185$). Der Standardwert der Konzentrationsleistung fiel mit $p=0,869$ fast gleich aus. Signifikant war auch das Ergebnis des Tests *Reaktionswechsel*: die t-Werte der gemachten Fehler ‚mit und ohne Handwechsel‘ unterschieden sich zwischen den zwei

Gruppen ($p=0,024$), wobei dies auf die Differenz der SD zurückzuführen war: bei Plenadren-Patienten wurden t-Werte vom im Durchschnitt $49,9\pm 0,5$ und bei der Vergleichsgruppe von $48,7\pm 4,3$ ermittelt – die höhere SD bei der Vergleichsgruppe beruhte auf einem Einzelwert von 60.

Die folgende Tabelle 14 gibt die einzelnen Werte aller Tests wieder.

Tab. 14: Vergleich der kognitiven Testergebnisse von NNR- insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie vs. unter konventioneller HC-Therapie

Test	N	Plenadren therapierte NNRI	Konvent. therapierte NNRI	T-Test		MWU-Test		p-Wert
				T	df	U	Z	
MWT (IQ)	36 (18:18)	114,6±13,0	115,3±13,5	0,164	34	-	-	0,871
MWT (SW)	36	109,9±8,6	109,7±9,3	-0,056	34	-	-	0,956
ZST (SW)	36	116,7±9,8	115,4±12,5	-0,342	34	-	-	0,735
ZN (SW)	36	112,5±14,6	111,6±20,6	-	-	122,0	-1,267	0,205
TMT-A (PR)	36	66,1±33,8	59,2±27,2	-	-	111,5	-1,651	0,099
TMT-B (PR)	36	58,9±31,8	52,8±32,5	-	-	143,0	-0,617	0,537
d2R F (SW)	36	102,8±8,2	100,3±14,6	-0,634	26,7	-	-	0,532
d2R BZO (SW)	36	99,6±5,8	104,1±12,9	1,366	23,6	-	-	0,185
d2R KL (SW)	36	101,2±5,2	101,8±13,2	0,166	22,2	-	-	0,869
CFT20R (IQ)	36	114,1±20,0	113,3±18,6	-0,121	34	-	-	0,905
CFT20R (T)	36	59,0±12,8	58,7±12,2	-0,080	34	-	-	0,937
CFT20R (SW)	36	109,0±12,8	108,7±12,2	-0,080	34	-	-	0,937
Vigilanz (MW)	34 (18:16)	653,6±104,6	666,9±89,3	0,400	32	-	-	0,692
Vigilanz (F)	34 (18:16)	2,8±1,9	3,4±3,5	-	-	138,0	-0,227	0,821
Alertness (oWS-T)	32	39,9±7,2	44,3±10,4	-	-	95,0	-1,249	0,212
Alertness (mWS-T)	32	39,3±5,6	42,4±9,7	1,119	30	-	-	0,272
RKT-W (T)	30 (16:14)	47,8±14,6	50,0±12,2	0,448	28	-	-	0,657
RKT-W F (T)	34 (17:17)	49,9±0,5	48,7±4,3	-	-	92,0	-2,261	0,024

IQ =Intelligenzquotient; SW=Standardwert; PR=Prozentrang; T=T-Wert ; MW=Mittelwert; F=Fehler;
o/mWS=ohne/mit Warnsignal

3.3 Psychologisches Wohlbefinden

3.3.1 Experimentalgruppe ‚Plenadren‘

3.3.1.1 Lebensqualität (ADDIQoL)

Die Lebensqualität zeigte hinsichtlich der Diagnose pNNRI vs. sNNRI kaum Unterschiede ($p=0,530$). Bei Patienten, die eine hohe Dosis Plenadren einnahmen,

ließ sich ein Ergebnis von $84,3 \pm 13,1$ ermitteln, bei Patienten mit niedriger Dosis nur $77,7 \pm 12,6$ ($p=0,266$). Patienten mit Schlafstörung gaben eine signifikant schlechtere Lebensqualität an ($74,5 \pm 11,7$ zu $88,3 \pm 10,2$; $p=0,012$) und Patienten mit Tagesmüdigkeit fielen ebenfalls durch schlechtere Werte auf ($72,5 \pm 10,3$ zu $82,8 \pm 12,9$); diese blieben aber ohne Signifikanz ($p=0,161$). Beim Vergleich der Patienten, die DHEA einnahmen ($n=6$) mit denen, die keines einnahmen ($n=14$), konnte dokumentiert werden, dass die Gruppe mit Androgentherapie eine im Durchschnitt geringfügig schlechtere Lebensqualität angab ($78,7 \pm 12,8$ zu $81,6 \pm 13,4$; $p=0,657$).

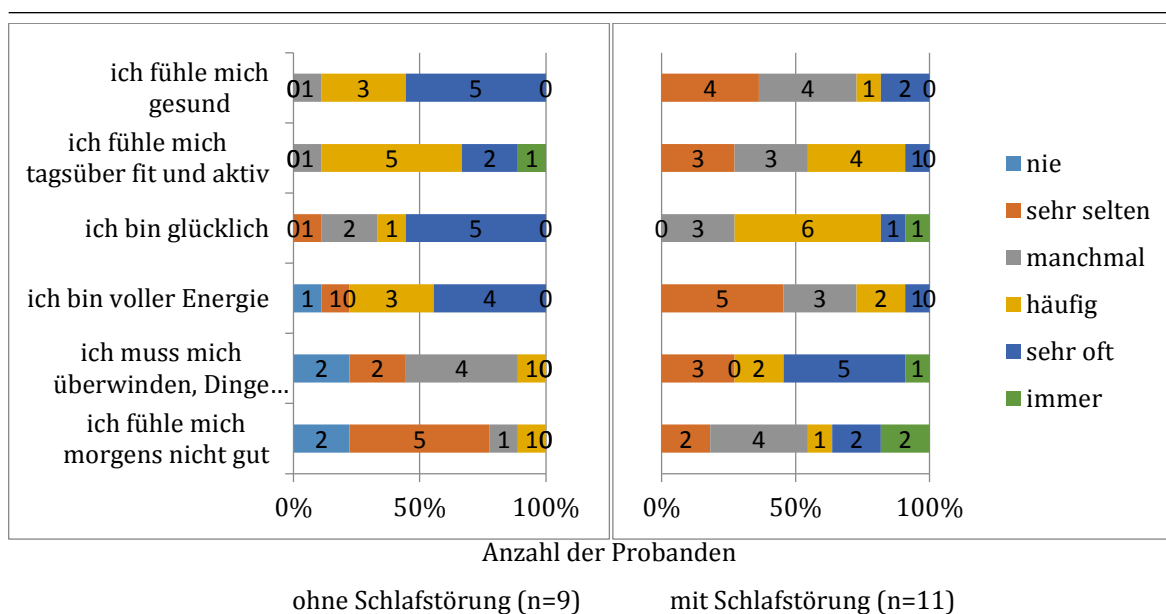


Abb. 5: beispielhafter Auszug aus dem ADDIQoL-Fragebogen zum Vergleich der Lebensqualität von mit Plenadren therapierten NNR-insuffizienten Patienten ohne und mit Schlafstörung ($\leq 5 / > 5$ Punkte im PSQI)

3.3.1.2 BDI

Zwischen Patienten mit primärer und sekundärer NNRI konnte kein Unterschied bei der emotionalen Stimmung festgestellt werden ($p=0,698$). Auch hinsichtlich der Dosis von Plenadren ergaben sich keine relevanten Differenzen ($p=0,340$). Eine schlechte Schlafqualität schien mit depressiver Verstimmung zu korrelieren, so zeigten Patienten mit Schlafstörung einen signifikant höheren Punktwert (und damit eine depressivere Stimmungslage) von im Durchschnitt $12,4 \pm 8,2$, Patienten ohne Schlafstörung von nur $4,8 \pm 3,7$ ($p=0,022$). Patienten, die Tagesmüdigkeit angaben, zeigten eine tendenziell schwerere depressive Verstimmung ($14,3 \pm 8,1$ zu $7,6 \pm 7,0$; $p=0,096$). Die Probanden mit SS und TM erreichten damit auffällige Werte im BDI, die

für eine leichte bis mittelschwere Depression sprachen. Bei detaillierter Betrachtung des *BDI* fiel auf, dass sich bei der Einteilung ‚mit und ohne Schlafstörung‘ insbesondere die Aussagen zum Thema ‚16.Schlafstörungen‘ unterschieden: alle neun Probanden, bei denen im *PSQI* keine Schlafstörung ermittelt worden war, kreuzten auch hier die Aussage „ich schlafe so gut wie immer“ an, während acht der elf Probanden mit auffälligen Werten im *PSQI* angaben, „sie wachen neuerdings unausgeruht auf“ (drei Probanden) oder „sie wachen jetzt immer eine bis zwei Stunden früher auf und schlafen nur schlecht wieder ein“ (fünf Probanden). Abbildung x illustriert zwei weitere Themengebiete des *BDI*, welche sich unter den Probanden ohne und mit Schlafstörung unterschieden.

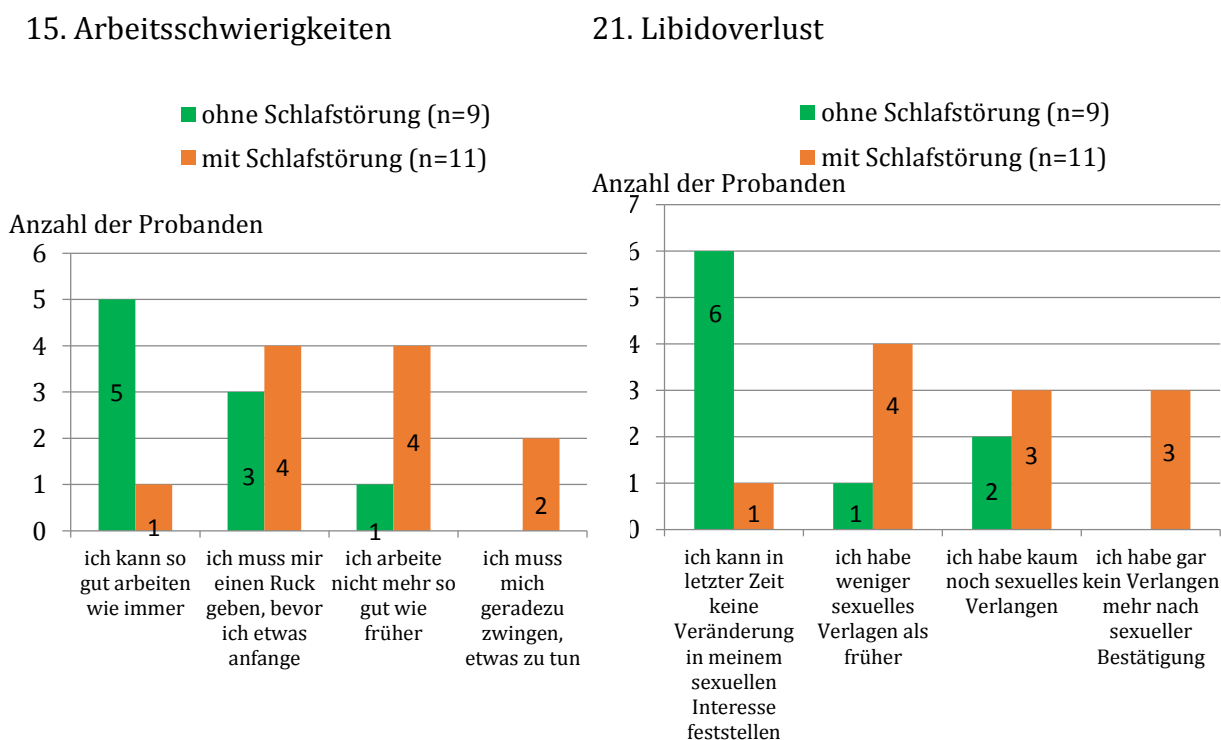


Abb. 6: Auszug aus dem BDI-Fragebogen zum Vergleich der emotionalen Befindlichkeit von mit Plenadren therapierten NNR-insuffizienten Patienten: ‚Arbeitsschwierigkeiten‘ und ‚Libidoverlust‘ bei Probanden ohne und mit Schlafstörung ($\leq 5 / > 5$ Punkte im *PSQI*)

Beim Vergleich der Gruppen ohne und mit DHEA-Therapie wurde festgestellt, dass die Patienten mit täglicher DHEA-Einnahme eine im Durchschnitt geringfügig schlechtere emotionale Befindlichkeit angaben ($11,0 \pm 9,2$ zu $8,1 \pm 6,9$; $p=0,407$).

3.3.1.3 SF-36

Hinsichtlich der Diagnose primäre oder sekundäre NNRI ergaben sich kaum Unterschiede im *Gesundheitszustand*.

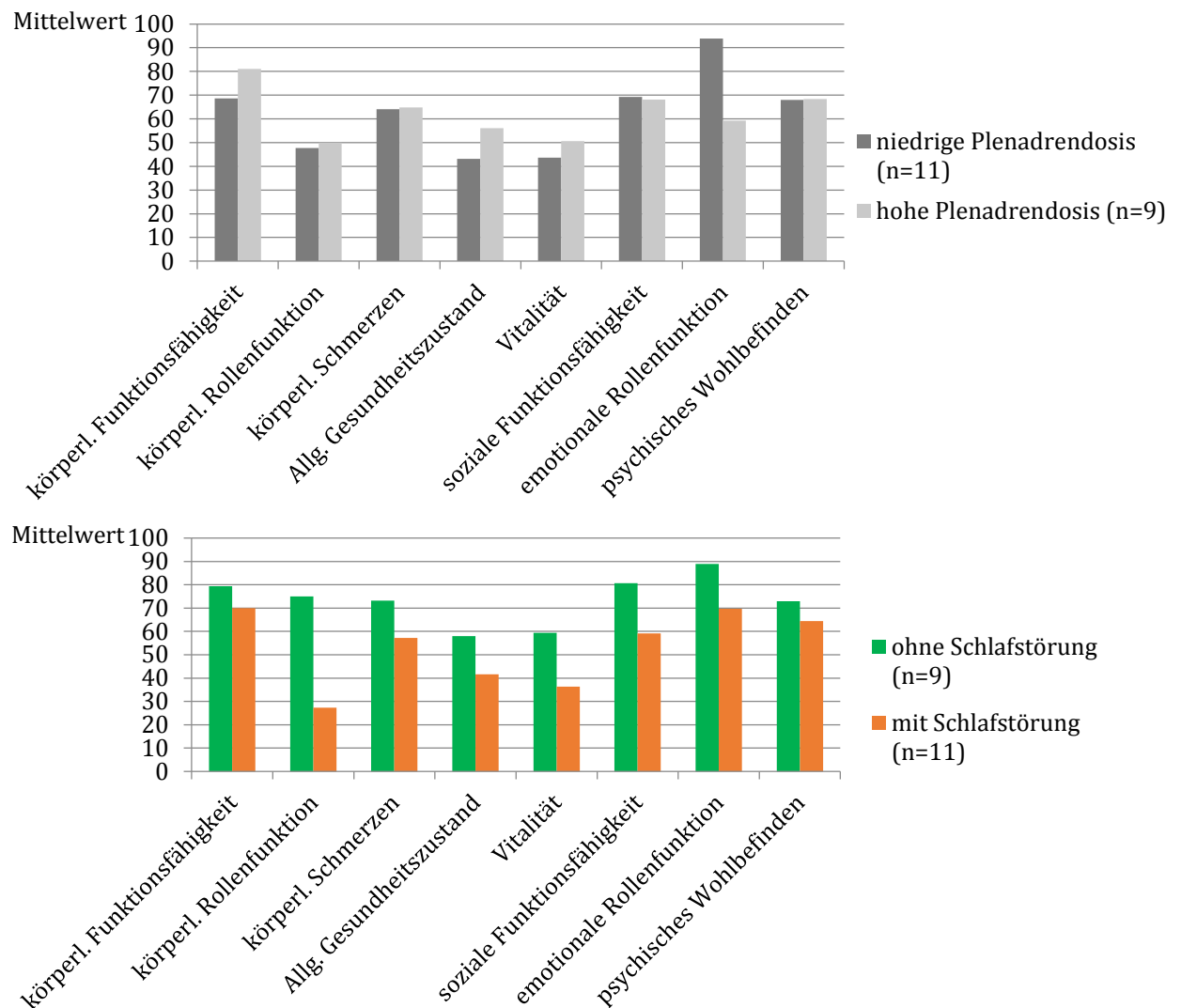


Abb. 7: Illustration der acht Dimensionen des SF-36-Fragebogens zum Vergleich des Gesundheitsstatus von mit Plenadren therapierten NNR-insuffizienten Patienten mit niedriger und hoher Plenadrendosis ($\leq 20\text{mg}/>20\text{mg}$), sowie ohne und mit Schlafstörung ($\leq 5/>5$ Punkte im *PSQI*)

Bei Patienten mit hoher Plenadrendosis wurden bessere Werte für die *körperliche Summenskala* ermittelt ($p=0,174$), dafür aber schlechtere für die *psychische Summenskala* ($p=0,676$) - vor allem in der *emotionalen Rollenfunktion* zeigten sich tendenziell schlechtere Ergebnisse bei Patienten mit hoher Dosis ($p=0,057$). Patienten mit Schlafstörung erzielten tendenziell schlechtere Werte in ihrer *körperlichen Summenskala* ($p=0,072$) und in ihrer *psychischen Summenskala* ($p=0,160$). Ein signifikant schlechterer Wert fiel auch vor allem in den Unterpunkten *körperliche Rollenfunktion* ($p=0,009$) und *Vitalität* ($p=0,020$) auf. Bei Patienten mit Tagesmüdigkeit wurden – verglichen zu Patienten ohne TM – ebenfalls schlechtere

Ergebnisse für die *körperliche*- ($p=0,154$) und für die *psychische Summenskala* ($p=0,047$) dokumentiert. Signifikanzen ergaben sich in den Bereichen *körperliche Funktion* ($p=0,027$), *allgemeiner Gesundheitszustand* ($p=0,002$), *soziale Funktionsfähigkeit* ($p=0,021$) und *psychische Funktionsfähigkeit* ($p=0,040$).

3.3.1.4 Schlafqualität

Bei der Erfassung der Schlafqualität fiel auf, dass Patienten mit primärer NNRI eine signifikant längere Einschlafdauer angaben: im Schnitt brauchten diese 36,0 Minuten zum Einschlafen, während die Zeit bei Patienten mit sekundärer NNRI nur bei 11,9 Minuten lag ($p=0,026$). Einschlafstörungen gaben Patienten beider Gruppen an, hier zeigte sich keine Signifikanz ($p=0,373$). Der Nominaltest nach Fisher, kategorisiert nach dem Vorhandensein regelmäßiger Durchschlafstörungen, ergab, dass Patienten mit primärer NNI tendenziell häufiger unter Durchschlafstörungen litten ($p=0,065$). Auch die effektive Schlafzeit fiel bei dieser Gruppe kürzer aus (6,5h zu 7,3h; $p=0,142$). Im *PSQI* zeigte sich eine tendenziell schlechtere Schlafqualität bei den Patienten mit primärer NNRI ($p=0,073$), während die Tagesmüdigkeit, erfasst durch die *ESS*, keine relevanten Differenzen zwischen beiden Gruppen ergab ($p=0,725$).

Hinsichtlich der Plenadrendosis konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Einschlafdauer, dem Vorhandensein von Ein- und Durchschlafstörungen oder vorhandener Tagesmüdigkeit festgestellt werden. Die effektive Schlafzeit lag mit niedriger Plenadrendosis im Durchschnitt bei 6,5 Stunden, mit hoher Dosis bei 7,3 Stunden ($p=0,162$). Bei den Ergebnissen der Schlafqualität zeigten sich deutliche Differenzen: der *PSQI* ergab bei Patienten mit hoher Dosis Plenadren eine tendenziell bessere Schlafqualität ($p=0,091$, siehe Abbildung 9). Kategorisierte man die Schlafqualität in die Variablen „gut“ und „schlecht“, so zeigte sich im Nominaltest nach Fisher eine signifikant bessere Schlafqualität bei Patienten mit hoher Dosis Plenadren ($p=0,028$, siehe Abbildung 8).

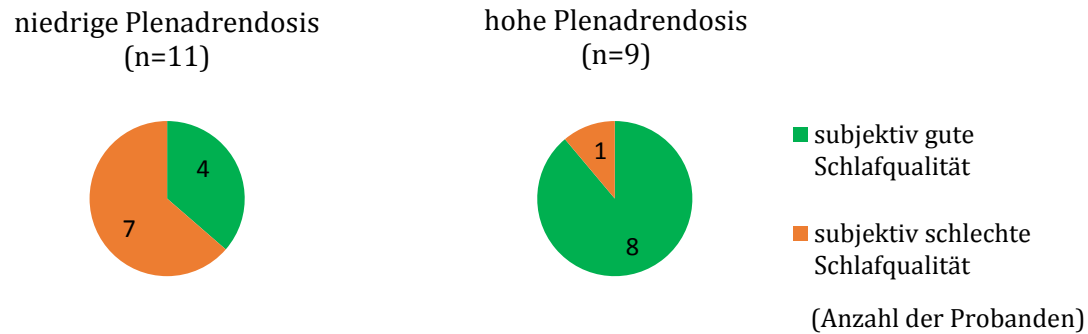


Abb. 8: Vergleich der subjektiven Schlafqualität der mit Plenadren therapierten NNR-insuffizienten Patienten mit niedriger Plenadrendosis ($\leq 20\text{mg}$) vs. hoher Plenadrendosis ($>20\text{mg}$)

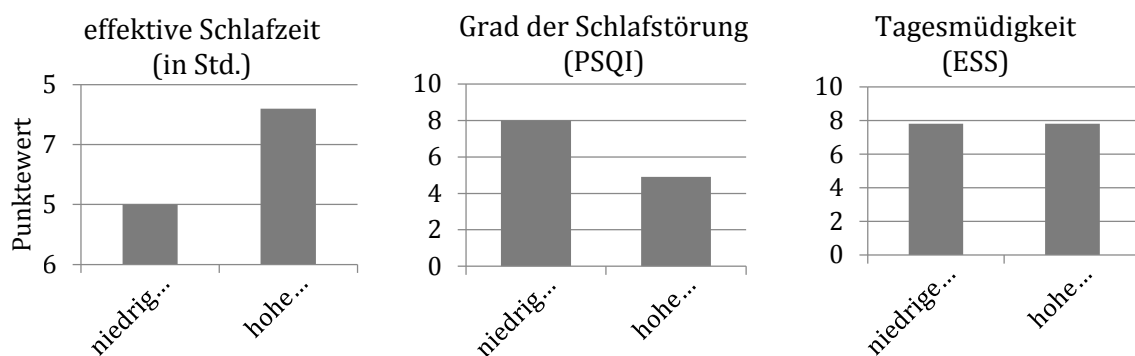


Abb. 9: Vergleich der effektiven Schlafzeit (in Stunden), der im *PSQI* ermittelten Schlafstörung und der in der *ESS* ermittelten Tagesmüdigkeit der mit Plenadren therapierten NNR-insuffizienten Patienten mit niedriger Plenadrendosis ($\leq 20\text{mg}$) vs. hoher Plenadrendosis ($>20\text{mg}$)

Bei den Patienten mit einer im *PSQI* ermittelter Schlafstörung wurde eine im Durchschnitt kürzere effektive Schlafzeit ($p=0,056$) sowie eine signifikant längere Einschlafdauer ($p=0,019$) und schlechtere subjektive Schlafqualität ($p=0,001$) dokumentiert.

Die Patienten mit (durch die *ESS* ermittelter) auffälliger Tagesmüdigkeit zeigten im Vergleich zu den Patienten mit unauffälliger Tagesmüdigkeit keine signifikanten Differenzen in Einschlafdauer, effektiver Schlafzeit oder Schlafqualität.

Um den Einfluss der verschiedenen Komedikamente besser beurteilen zu können, wurden die Fragebögen zusätzlich hinsichtlich der Einnahme von Fludrocortison und DHEA ausgewertet (siehe Tabellen im Anhang). Bei Patienten mit DHEA-Therapie konnten im Vergleich zu denen ohne DHEA-Therapie keine signifikanten Differenzen

festgestellt werden. Es wurden allerdings Auswirkungen von Fludrocortison auf die Schlafqualität dokumentiert: es fiel eine signifikant geringere effektive Schlafzeit ($p=0,004$) und ein im *PSQI* ermittelter signifikant höherer Grad an Schlafstörungen ($p=0,006$) der Patienten auf, die FC einnahmen, im Vergleich zu denen, die keines einnahmen. Außerdem gaben die Patienten mit FC-Therapie signifikant öfter eine schlechte subjektive Schlafqualität ($p=0,019$), signifikant häufiger Durchschlafstörungen ($p=0,028$) und häufiger Einschlafstörungen ($p=0,167$) an. Die Tagesmüdigkeit der beiden Gruppen unterschied sich kaum ($p=0,869$). Abbildungen 10 und 11 illustrieren die beschriebenen Resultate:

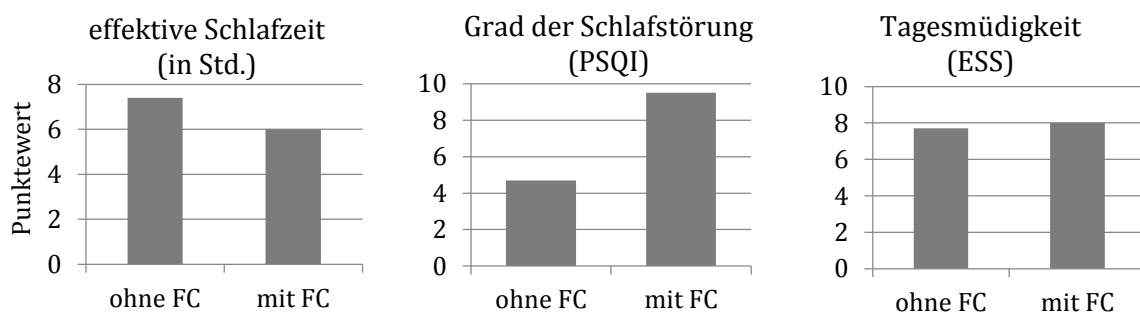


Abb. 10: Vergleich der effektiven Schlafzeit (in Stunden), der im *PSQI* ermittelten Schlafstörung und der in der *ESS* ermittelten Tagesmüdigkeit der mit Plenadren therapierten NNR-insuffizienten Patienten ohne und mit Fludrocortison-(FC-)Therapie

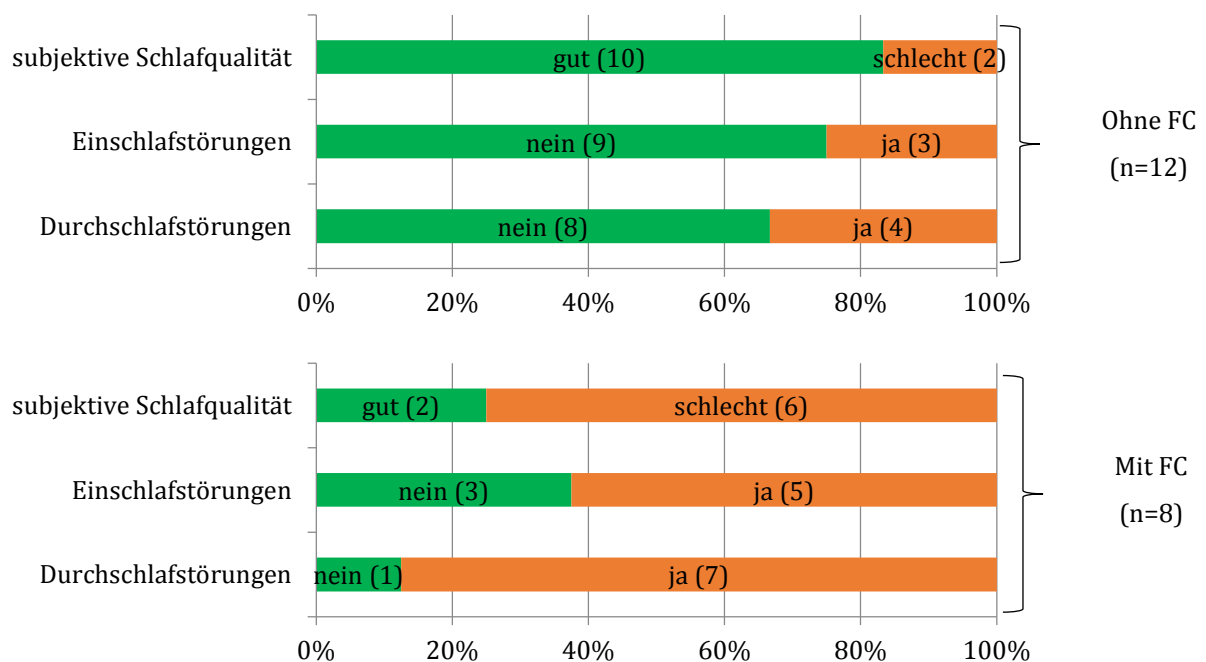


Abb. 11: Vergleich der Schlafqualität der mit Plenadren therapierten NNR-insuffizienten Patienten ohne und mit Fludrocortison-(FC-)Therapie

3.3.2 Vergleich Experimentalgruppe ‚Plenadren‘ vs. gesunde ‚Kontrollgruppe‘

Beim Vergleich der NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie und der gesunden Kontrollprobanden konnten in nahezu allen Bereichen des psychologischen Wohlbefindens signifikante Differenzen dokumentiert werden. Die erkrankten Patienten fielen durch eine deutlich schlechtere Lebensqualität (*ADDIQoL*: $p=0,001$) und emotionale Befindlichkeit (*BDI*: $p=0,044$) auf. Auch der Gesundheitszustand präsentierte sich signifikant schlechter bei der NNRI, lediglich im Teilbereich der *emotionalen Rollenfunktion* konnte keine Signifikanz festgestellt werden. Bezüglich der Schlafqualität konnte gezeigt werden, dass Patienten mit NNRI tendenziell häufiger unter Schlafstörungen litten (*PSQI*: $0,067$).

Tab. 15: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens mit Plenadren therapierter NNR-insuffizienter Patienten und gesunder Kontrollprobanden anhand verschiedener Fragebögen

Fragebogen	N	Plenadren therapierte NNRI		T-Test		MWU-Test		p-Wert		
				T	df	U	Z			
ADDIQoL	29 (20:9)	80,7±12,9		99,9±13,0		-3,699	27	-	-	0,001
BDI	29	9,0±7,5		3,7±4,6		-	-	47,5	-2,011	0,044
SF-36										
KSK	29	42,3±9,9		56,1±2,9		-	-	12,0	-3,677	0,000
PSK	29	43,9±13,3		51,3±11,9		-	-	49,0	-1,933	0,053
KÖFU	29	74,3±21,4		97,2±4,4		-	-	23,0	-3,204	0,001
KÖRU	29	48,8±41,7		97,2±8,3		-	-	31,0	-2,971	0,003
SCHM	29	64,4±26,3		97,6±5,5		-	-	28,0	-3,037	0,002
AGES	29	49,0±26,5		78,2±17,7		-3,007	27	-	-	0,006
VITA	29	46,8±22,8		69,4±20,5		-2,549	27	-	-	0,017
SOFU	29	68,8±31,0		91,7±17,7		-	-	46,0	-2,182	0,029
EMRO	29	78,3±39,4		92,6±22,3		-	-	77,0	-0,866	0,386
PSYC	29	68,2±15,8		80,9±18,2		-	-	45,5	-2,109	0,035
Schlaffragebogen										
PSQI	29	6,6±3,8		5,1±5,6		-	-	51,5	-1,833	0,067
ESS	29	7,8±4,2		6,6±4,7		0,708	27	-	-	0,485
Einschlaf- dauer (min)	29	26,4±35,3		19,0±27,3		-	-	79,0	-0,523	0,601
Effektive Schlafzeit (h)	29	6,9±1,2		7,1±1,6		-0,363	27	-	-	0,719
Subj. Schlaf- qualität	29	gut	schlecht	gut	schlecht	X ² -Test:	Teststatistik	df	Exakte Signif. N. Fisher	
		12	8	8	1		2,420	1	0,201	

3.3.3 Vergleich Experimentalgruppe ‚Plenadren‘ vs. ‚konventionelle-HC‘-Gruppe

Beim Vergleich des psychologischen Wohlbefindens unter Plenadren- und unter konventioneller HC-Therapie konnten keine signifikanten Unterschiede in Lebensqualität (*ADDIQoL*) oder emotionaler Befindlichkeit (*BDI*) erfasst werden. Ebenso konnten keine ausschlaggebenden Differenzen im *SF-36* festgestellt werden – es fiel lediglich auf, dass Patienten unter konventionellem HC weniger Schmerzen angaben ($p=0,384$) aber auch weniger Punkte in ihrer emotionalen Rollenfunktion erreichten ($p=0,254$). Bei den Plenadren-Patienten konnten im *PSQI* weniger Schlafstörungen ermittelt werden, die Differenz war aber mit $p=0,388$ nicht signifikant. Ebenfalls gaben die Plenadren-Patienten in der *ESS* weniger Tagesmüdigkeit an ($p=0,207$).

Tab. 16: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens von NNR- insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie vs. unter konventioneller HC-Therapie anhand verschiedener Fragebögen

Fragebogen	N	Plenadren		Konvent.		T-Test		MWU-Test		p-Wert
		therapierte NNRI	therapierte NNRI	therapierte NNRI	therapierte NNRI	T	df	U	Z	
ADDIQoL	36 (18:18)	81,2±13,1	80,1±10,7	-0,293	34	-	-	0,771		
BDI	36	8,8±7,9	8,4±5,1	-	-	149,5	-0,396	0,692		
SF-36										
KSK	36	43,5±9,7	45,1±8,5	0,533	34	-	-	0,598		
PSK	36	42,9±13,5	40,7±13,2	-	-	147,0	-0,475	0,635		
KÖFU	36	75,8±21,7	75,3±25,1	-	-	160,0	-0,064	0,949		
KÖRU	36	54,2±40,4	56,9±40,9	-	-	157,0	-0,163	0,871		
SCHM	36	63,1±26,2	71,2±27,6	-	-	135,0	-0,871	0,384		
AGES	36	50,3±27,3	48,7±19,4	-0,197	30,7			0,845		
VITA	36	47,2±23,3	46,4±21,1	-	-	159,0	-0,095	0,924		
SOFU	36	68,8±32,7	68,1±24,0	-	-	150,5	-0,369	0,712		
EMRO	36	75,9±40,9	64,8±42,0	-	-	130,5	-1,140	0,254		
PSYC	36	66,7±15,8	66,7±16,3	0,000	34	-	-	1,000		
Schlaffragebogen										
PSQI	36	6,0±3,3	6,9±3,7	-	-	135,0	-0,863	0,388		
ESS	36	7,8±4,4	9,7±4,4	1,287	34	-	-	0,207		
Einschlaf-dauer (min)	36	21,8±29,1	23,7±18,0	-	-	122,5	-1,258	0,208		
Effektive Schlafzeit (h)	36	7,0±1,1	6,8±0,8	-0,820	34	-	-	0,418		
Subj. Schlaf-qualität	36	gut 12	schlecht 6	gut 12	schlecht 6	X ² -Test: 0,000	Teststatistik 1	df 1	Asympt. Signif. n. Pearson 1,000	

3.4 Zusammenfassung Ergebnisse

3.4.1 Zusammenfassung Patientenkollektiv

Es konnte dokumentiert werden, dass Patienten mit sekundärer NNRI einen signifikant höheren Body-Mass-Index aufwiesen als Patienten mit pNNRI, Patienten mit Plenadren-Therapie einen im Durchschnitt (nicht signifikant) höheren BMI aufwiesen als gesunde Kontrollprobanden, sowie Patienten mit Plenadren-Therapie einen (nicht signifikant) höheren BMI erreichten als Patienten mit konventioneller HC-Therapie.

3.4.2 Zusammenfassung Kognitive Leistungsfähigkeit

Im Vergleich zu Normwerten erreichten NNR-insuffiziente Patienten unter Plenadren-Therapie signifikant überdurchschnittliche Ergebnisse in den Bereichen *Intellektuelle Befähigung und Denkart (CFT20-R)* und *Mnestik (ZN)* sowie unterdurchschnittliche Ergebnisse im Bereich *Psychomotorik (Alertness)*.

Hinsichtlich der Diagnose primäre und sekundäre NNRI konnte festgestellt werden, dass Patienten mit pNNRI in den Bereichen *Intellektuelle Befähigung und Denkart (CFT20-R)* und *Exekutive Funktionen/Arbeitsgedächtnis (TMT-A)* signifikant besser abschnitten als Patienten mit sNNRI. In Bezug auf die Plenadrendosis konnten keine Unterschiede zwischen den Patienten mit niedriger oder hoher Dosis detektiert werden. Auffällig war, dass Patienten mit Schlafstörung signifikant bessere Ergebnisse in den Bereichen *Intellektuelle Befähigung und Denkart (CFT20-R)* und *Aufmerksamkeit (d2-R)* erzielten als Patienten ohne Schlafstörung. Es konnten keine Unterschiede in den Testergebnissen zwischen Probanden mit Tagesmüdigkeit und ohne Tagesmüdigkeit dokumentiert werden. Beim Vergleich der Ergebnisse der Patienten ohne und mit Fludrocortison-Therapie zeigten sich tendenziell bessere Ergebnisse im Bereich *Intellektuelle Befähigung und Denkart (ZST)* bei den Patienten mit FC. Probanden mit Abitur schnitten verglichen mit denen ohne Abitur tendenziell besser ab im Bereich *Intellektuelle Befähigung und Denkart (MWT, ZST)*.

Beim Vergleich der Plenadren-Patienten mit der gesunden Kontrollgruppe wurde ein signifikant besserer Intelligenzquotient im Bereich *Intellektuelle Befähigung und Denkart (MWT)* bei den Kontrollprobanden dokumentiert. Ebenfalls konnten die Kontrollprobanden eine signifikant bessere *Psychomotorik (Alertness)* demonstrieren.

Im Bereich *Aufmerksamkeit (Reaktionswechsel)* machten Plenadren-Patienten im Durchschnitt signifikant weniger Fehler als Gesunde.

Beim Vergleich der Plenadren-Patienten mit den Patienten unter konventioneller HC-Therapie konnten tendenziell bessere Ergebnisse der Plenadren-Gruppe im Bereich *Exekutive Funktionen/Arbeitsgedächtnis (TMT-A)* aufgezeigt werden. Im Bereich *Psychomotorik (Alertness)* schnitten die Patienten mit konventioneller HC-Therapie (nicht signifikant) besser ab.

3.4.3 Zusammenfassung Psychologisches Wohlbefinden

Hinsichtlich der Diagnose primäre oder sekundäre NNRI fiel auf, dass mit Plenadren therapierte Patienten mit pNNRI eine schlechtere Schlafqualität aufwiesen. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass Patienten mit hoher Plenadrendosis eine signifikant bessere subjektive Schlafqualität, sowie weniger Schlafstörungen beklagten als Patienten mit niedriger Plenadrendosis. Patienten mit Schlafstörung berichteten über eine signifikant schlechtere Lebensqualität und emotionale Befindlichkeit als Patienten ohne Schlafstörung. Ebenfalls wurde gezeigt, dass Patienten mit Tagesmüdigkeit eine tendenziell schlechtere emotionale Befindlichkeit aufwiesen und außerdem in mehreren Teilbereichen des Gesundheitsfragebogens schlechter abschnitten. Bei Patienten mit täglicher Fludrocortison-Einnahme zeigte sich ein signifikant schlechterer Schlafstatus. Bei Patienten mit DHEA-Therapie ließen sich keine Unterschiede zu denen ohne DHEA-Therapie feststellen.

Beim Vergleich der Plenadren-Patienten und gesunden Kontrollprobanden konnten deutliche Differenzen dokumentiert werden: NNR-insuffiziente Patienten unter Plenadren-Therapie fielen durch signifikant oder tendenziell schlechtere Ergebnisse in allen Bereichen des psychologischen Wohlbefindens auf.

Beim Vergleich der Plenadren-Patienten und der Patienten unter konventioneller HC-Therapie konnte kein Unterschied in der Lebensqualität und der emotionalen Befindlichkeit detektiert werden. Beim Gesundheitszustand konnten ebenfalls nur geringe Unterschiede dokumentiert werden. Hinsichtlich der Schlafqualität konnte festgestellt werden, dass Plenadren-Patienten im Durchschnitt weniger

Schlafstörungen und weniger Tagesmüdigkeit (nicht signifikant) aufwiesen als Patienten unter konventioneller HC-Therapie.

Abbildung 12 veranschaulicht die Ergebnisse der drei Patientenkollektive aus den psychologischen Fragebögen. (Beim oben dokumentierten Vergleich zwischen Patienten mit Plenadren- und konventioneller HC-Therapie wurde ein reduziertes Plenadren-Kollektiv von n=18 ausgewertet; hier wird jeweils der Mittelwert von allen 20 Plenadren-Patienten angegeben.)

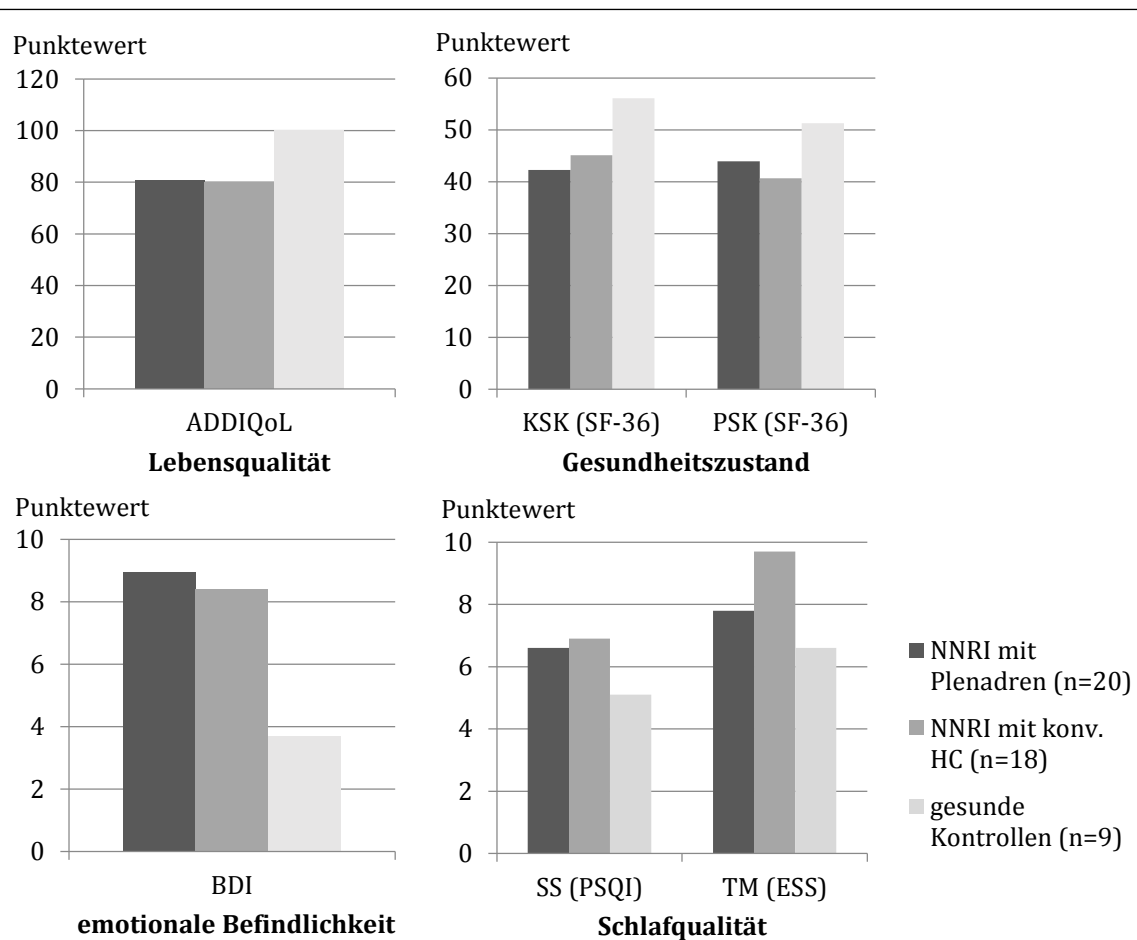


Abb. 12: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie und unter konventioneller HC-Therapie, sowie von gesunden Kontrollprobanden

Angegeben werden jeweils die Mittelwerte des gesamten Patientenkollektivs (KSK=körperliche Summenskala, PSK=psychische Summenskala, SS=Schlafstörung, TM=Tagesmüdigkeit)

4 Diskussion

Bisheriger Fokus der Forschung zur Therapie einer Nebennierenrindeninsuffizienz bestand in der Optimierung der Glucocorticoidtherapie mit Anpassung an physiologische circadian-variiierende Cortisolspiegel. Im Rahmen dieser Forschung wurde das Zwei-Phasen-Präparat Plenadren® auf den Markt gebracht, durch welches die Patienten laut Johansson et al. [81] von reduzierten metabolischen Nebenwirkungen und besserer Lebensqualität durch physiologischere Cortisolkonzentrationen profitieren. Die Auswirkungen des Medikaments auf die kognitive Leistungsfähigkeit wurden bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Arbeit nicht untersucht. Mehrere Studien konnten bereits die Einflüsse unterschiedlicher Cortisolspiegel auf verschiedene Hirnbereiche zeigen, die für Lernprozesse und Emotionskontrolle mitverantwortlich sind. Daher bestand die Annahme, dass die veränderte Metabolik von Plenadren Einfluss auf Kognition und Emotion bei den Patienten ausüben könnte. Im Ergebnisteil dieser Arbeit wurde beschrieben, inwieweit sich die kognitive Leistungsfähigkeit und das psychologische Wohlbefinden von mit Plenadren therapierten Patienten mit primärer zu sekundärer NNRI unterscheidet und welche Veränderungen der Testergebnisse durch eine unterschiedliche Dosis von Plenadren beobachtet werden konnten. Des Weiteren wurde untersucht, inwieweit sich die kognitive Leistungsfähigkeit und das psychologische Wohlbefinden von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie von gesunden Kontrollprobanden unterscheidet und ob durch das Präparat Plenadren eine Verbesserung dieser Bereiche gegenüber dem konventionellen Hydrocortison geschaffen werden konnte. Um die Ergebnisse dieser Studie wissenschaftlich betrachten und mit dem Stand der Forschung vergleichen zu können, wurde der Einfluss von Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit, sowie von den Medikamenten Fludrocortison und DHEA ermittelt.

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Frauendominanz

Bezüglich der Geschlechterverteilung innerhalb der Experimentalgruppe (der mit Plenadren therapierten NNR-insuffizienten Patienten) fiel schon bei der Probandensuche auf, dass der Kontakt vermehrt zu Frauen zustande kam. Die

Literatur bestätigt zwar, dass Frauen durchaus öfter unter einer NNRI leiden als Männer – das Verhältnis beträgt laut Meyer et al. [104] in etwa 5:3– doch kann die Stichprobe mit 18 Frauen zu zwei Männern das Verhältnis nicht widerspiegeln. Die ungleiche Verteilung in der Studie könnte darauf zurück zu führen sein, dass Frauen möglicherweise offener für die Teilnahme an Selbsthilfegruppen sind (wo der Kontakt zu den Probanden hauptsächlich gesucht worden war) und auch offener für die Bereitschaft, an der Studie mitzuwirken. Um die Auswirkungen des nicht repräsentablen Geschlechterverhältnisses auf die Ergebnisse zu reduzieren, wurden die Vergleichsgruppen hinsichtlich des Geschlechts angepasst.

4.1.2 Plenadrendosierung variiert innerhalb des Patientenkollektivs

Bei der Untersuchung der Plenadrendosis fiel auf, dass diese unter den Probanden variierte. Es wurde eine Spannweite von 10mg bis 40mg dokumentiert, was den individuellen Bedarf an Glucocorticoiden widerspiegelt, der beispielsweise durch Alter und Körperkonstitution beeinflusst wird [21]. Insbesondere wiesen manche Patienten mit sNNRI noch eine Restfunktion der NNR auf, wodurch nur eine geringe tägliche Glucocorticoiddosis nötig war. Der Durchschnitt lag mit 23,6mg im empfohlenen Bereich (von 15-25mg) der in der *Clinical Practice Guideline* von Bornstein et al. [21] angegeben wird.

Außerdem wurde dokumentiert, dass die Plenadren-Einnahme zu unterschiedlichen Tageszeiten erfolgte. Vorgesehen ist die Einnahme für morgens, vor dem Aufstehen – eine Patientin nahm die gesamte Dosis aber abends ein und vier Patienten splitteten die Tagesdosis. Es kann davon ausgegangen werden, dass dadurch der circadiane Rhythmus wiederum verändert wird und bei diesen fünf Probanden die physiologische Cortisolkonzentration nicht adäquat nachgeahmt wird, wie durch Johansson et al. [81] beschrieben.

4.1.3 Gewichtszunahme durch Wachstumshormone bei sNNRI

Beim Vergleich der Plenadren-Patienten mit primärer und sekundärer NNRI konnte ermittelt werden, dass die Patienten mit sNNRI einen signifikant höheren BMI erreichten. Dies könnte auf die gleichzeitige Einnahme von dem Wachstumshormon

Somatotropin zurückzuführen sein, welche bei vier der acht Probanden mit sNNRI und bei keinem der Probanden mit pNNRI dokumentiert worden war. Eine Zunahme von BMI und Taillenumfang unter der Langzeitsubstitution von rekombinanten Wachstumshormonen konnte bereits in einer Studie von Claessen et al. [34] beschrieben werden.

4.1.4 Übergewicht innerhalb der Plenadren-Kohorte

Beim Vergleich der Patienten unter Plenadren-Therapie mit denen unter konventioneller HC-Therapie wurden keine signifikanten BMI-Differenzen gefunden, auffällig waren aber höhere Body-Mass-Indices (im Durchschnitt 29,1 kg/m²) bei den Plenadren-Patienten. Dieses Ergebnis widerspricht der Literatur: beispielsweise beschrieben Quinkler et al. [119] und Isidori et al. [76] eine Gewichtsreduktion durch Plenadren. Auch in diesem Fall müsste die begleitende Einnahme von Wachstumshormonen wie auch von Schilddrüsenhormonen berücksichtigt werden; diese Informationen lagen allerdings bei der Vergleichsgruppe ‚konventionelles HC‘ nicht vor. Zudem konnten sich möglicherweise bei teils erst kurzer Einnahmedauer von Plenadren – die bisherige Dauer der Plenadren-Therapie betrug mindestens vier Wochen bis maximal 38 Monate – noch keine positiven Auswirkungen auf den BMI zeigen.

4.1.5 Keine Reduktion der HC-Tagesdosis durch Plenadren

Außerdem wurde bei den Patienten unter Plenadren und unter konventioneller HC-Therapie eine recht ähnliche Glucocorticoid-Tagesdosis eruiert, was die in der Einleitung beschriebene Literatur ebenfalls nicht bestätigt: Johansson et al. [81] beschrieben als einen der positiven Aspekte von Plenadren, dass die Glucocorticoiddosis insgesamt gesenkt und damit Nebenwirkungen reduziert werden könnten. Auch in diesem Fall könnte eine Ursache die teilweise erst kurze Einnahmedauer von Plenadren sein: möglicherweise substituierten die Patienten zunächst lieber eine etwas höhere Dosis Plenadren, um das Risiko für eine Addison-Krise zu vermindern, mit der Absicht, die Dosis dann bei guter Verträglichkeit und Wohlbefinden im Verlauf zu reduzieren.

4.2 Einfluss von Plenadren auf die kognitive Leistungsfähigkeit

4.2.1 NNR-insuffiziente Patienten schlechter im MWT als Gesunde

Im *Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest* erzielten Patienten unter Plenadren-Therapie zwar gegenüber standardisierten Normwerten überdurchschnittliche Ergebnisse, dafür aber signifikant schlechtere im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe. Zwischen den zwei Therapie-Regimen der NNRI konnte keine Differenz im Bereich *Intellektuelle Befähigung und Denkart* aufgedeckt werden. Da sich im *MWT* kein Spielraum für eine Beeinflussung der Ergebnisse von Seiten des Testers ergibt – was die überdurchschnittlichen IQ-Werte in allen getesteten Kohorten erklären würde – kann gefolgert werden, dass NNR-insuffiziente Patienten in genanntem kognitiven Teilbereich zwar schlechter als die gesunden Kontrollen, aber dennoch sehr gut abschnitten. Die Differenzen ergaben sich durch die überragenden Leistungen der an der Studie teilgenommenen gesunden Probanden.

4.2.2 Mögliche Verbesserung der Exekutiven Funktionen und des Arbeitsgedächtnisses durch Plenadren, insbesondere bei Patienten mit pNNRI

Beim Vergleich der Patienten unter Plenadren- und konventioneller HC-Therapie konnten tendenziell bessere Ergebnisse der Plenadren-Gruppe im Bereich *Exekutive Funktionen/Arbeitsgedächtnis* aufgezeigt werden. Ebenfalls erzielten Plenadren-Patienten mit pNNRI in diesem Bereich bessere Ergebnisse als Plenadren-Patienten mit sNNRI. Diese Resultate könnten mit den durch Plenadren erzeugten physiologischeren Cortisolspiegeln, welche mit weniger Cortisolspitzen einhergehen, erklärt werden: Einige Autoren wie Chen et al. [32], Duman et al. [40], Gourley et al. [49] und Sapolsky et al. [130, 131] beschrieben eine Schädigung von Hirnarealen wie Hippocampus und PFC – durch eine Abnahme der Dichte dendritischer Spines – infolge von chronischem Stress bzw. erhöhten basalen Cortisolspiegeln, also durch vermehrte Aktivität der HPA-Achse. Insbesondere sei laut León-Carrión et al. [88] das Arbeitsgedächtnis von dieser Schädigung betroffen. Auch Starkman et al. [138] konnten verminderte kognitive Funktionen durch erhöhte Cortisolspiegel dokumentieren. Es wäre also denkbar, dass Patienten durch die Anwendung des Zwei-Phasen-Präparats Plenadren tatsächlich von einer verminderten HPA-Aktivität bzw. verminderten Cortisolspitzen und dadurch von besseren Gedächtnisfunktionen profitieren könnten.

4.2.3 Plenadren-Patienten fallen durch reduzierte Psychomotorik auf

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Plenadren-Kohorte im Bereich *Psychomotorik* konnte festgestellt werden, dass diese im Vergleich zu normierten Daten unterdurchschnittlich abschnitten. Signifikant reduziert waren die Resultate auch gegenüber den Ergebnissen der gesunden Kontrollprobanden. Nicht-signifikant aber dennoch schlechter schnitten die Plenadren-Patienten auch im Vergleich zu denen unter konventioneller HC-Therapie ab. Aus der Summe dieser Ergebnisse könnte geschlussfolgert werden, dass Patienten mit Plenadren-Therapie möglicherweise eine unterdurchschnittliche Psychomotorik aufweisen.

4.2.4 Kein Einfluss der Plenadren-Dosis auf die kognitive Leistungsfähigkeit

Ein Einfluss der Plenadren-Dosis auf kognitive Leistungen konnte nicht erwiesen werden. Somit unterstreichen die Resultate der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse von Werumeus et al. [151], die bei Patienten mit sNNRI unter konventionellem HC ebenfalls keinen Unterschied der Gedächtnisleistungen zwischen niedriger und hoher HC-Dosis dokumentieren konnten. Eine durch höhere konventionelle HC-Dosen beobachtete Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses, beschrieben von Harbeck et al. [62], und der selektiven Aufmerksamkeit, erläutert von Blacha et al. [18], konnte durch diese Arbeit nicht aufgezeigt werden. Allerdings untersuchten genannte Autoren jeweils die Dosis konventionellen Hydrocortisons; Auswirkungen unterschiedlicher Plenadren-Dosen wurden bisher nicht veröffentlicht.

4.2.5 Keine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Schlafstörungen

Die kognitiven Leistungen der mit Plenadren therapierten NNR-insuffizienten Patienten wurden durch Schlafstörungen der Patienten nicht beeinflusst. Im Gegenteil: Probanden mit SS erzielten in zwei Tests signifikant bessere Resultate als Probanden ohne SS. Die Erläuterungen von Henry et al. [68] können demnach nicht bestätigt werden; diese erbrachten einen Zusammenhang zwischen SS und kognitiven Defiziten bei Patienten mit Morbus Addison. Die signifikant besseren Ergebnisse bei Probanden mit SS könnten allerdings auf das Probandenkollektiv innerhalb der Gruppe zurück zu führen sein: unter den elf Patienten ‚mit SS‘ waren neun Patienten

mit pNNRI und nur zwei mit sNNRI, während sich unter den neun Patienten ,ohne SS' drei mit pNNRI und sechs mit sNNRI befanden. Die von den Probanden mit SS erzielten signifikant besseren Ergebnisse im *Trail-Making-Test* und im *Culture-Fair-Test* konnten ebenso – in der Auswertung der Variable Diagnose pNNRI vs. sNNRI – bei den zwölf Plenadren-Patienten mit pNNRI (im Vergleich zu den acht Patienten mit sNNRI) beobachtet werden. Dies könnte also bedeuten, dass nicht die Plenadren-Patienten mit Schlafstörung, sondern die Plenadren-Patienten mit pNNRI, die gleichzeitig häufiger unter Schlafstörungen litten, bessere Ergebnisse in den genannten Tests erzielten. Lediglich nicht logisch erklärt werden kann, warum die Fehlerrate im *d2-R-Test* bei den Patienten mit SS geringer ausfiel. Die geringe Probandenanzahl könnte signifikante Ergebnisse suggeriert haben, die bei größeren Patientenkohorten nicht auffällig geworden wären.

4.2.6 Signifikant besseres Ergebnis im Zahlensymboltest unter FC-Therapie

Acht der 20 Plenadren-Patienten nahmen Fludrocortison ein, welches wie HC an die Mineralocorticoidrezeptoren bindet. Ein Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit und das psychologische Wohlbefinden ist also auch hier erdenklich. Hinkelmann et al. [72] bewiesen bereits in einer randomisierten, cross-over Doppelblindstudie die Wirkung von FC auf kognitive Leistungen an einer gesunden Kohorte: es kam – verglichen mit einer Placebogruppe – zu einer signifikanten Verbesserung von visuellem-, Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis. Um zu untersuchen, inwieweit die Komedikation mit FC bei den Patienten dieser Studie Einfluss nahm und somit differierende Ergebnisse gegebenenfalls nicht nur auf das Medikament Plenadren zurück zu führen wären, wurden die Patienten mit und ohne FC-Therapie gegenüber gestellt und die Resultate verglichen. Auffällig war ein unter FC-Therapie signifikant besseres Ergebnis im *Zahlensymboltest*, also im Bereich *Intellektuelle Befähigung und Denkart*. Dies gibt das Resultat von Hinkelmann et al. nicht wider, dennoch konnte eine Verbesserung von Kognition bestätigt werden.

4.3 Einfluss von Plenadren auf das psychologische Wohlbefinden

4.3.1 Reduzierte Lebensqualität bei NNR-insuffizienten Patienten

Es konnte ein hoch signifikanter Unterschied in der Lebensqualität NNR-insuffizienter Patienten unter Plenadren und gesunder Kontrollprobanden festgestellt werden. Die Aussagen mehrerer Studien wie von Tiemensma et al. [142], die eine verminderte Lebensqualität bei der Grunderkrankung NNRI dokumentierten, können damit bestätigt werden.

Eine Differenz der Lebensqualität zwischen niedriger und hoher Plenadrendosis konnte nicht festgestellt werden. Es konnten mit dieser Plenadren-Studie also weder die Ergebnisse von Tiemensma et al. [142] ergänzt werden, welche dokumentierten, dass eine niedrigere Cortisolsubstitution konventionellen Hydrocortisons mit besserer Lebensqualität einher ginge, noch die Resultate von Werumeus et al. [152], die einen positiven Effekt durch höhere konventionelle Cortisolkonzentrationen feststellten. Vergleichsstudien, die die unterschiedliche Plenadrendosis untersuchen, existieren bislang nicht.

Ebenfalls konnte in Bezug auf die Lebensqualität kein Vorteil von Plenadren gegenüber dem konventionellem HC dokumentiert werden, den Bergthorsdottir et al. [16], Giordano et al. [48], Isidori et al. [76] und Mongioi et al. [106] beschrieben hatten. Auch hier könnte der Erklärungsansatz die bei den Patienten zum Teil erst kurze Einnahmedauer von Plenadren sein, wodurch sich die Lebensqualität, welche von vielen Aspekten bestimmt wird, noch nicht signifikant verändern konnte.

4.3.2 Keine Verbesserung der Stimmungslage durch Plenadren

Bezüglich der emotionalen Befindlichkeit, welche durch den *BDI* erfasst worden war, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Plenadren- und konventioneller HC-Therapie festgestellt werden. Patienten mit konventioneller Therapie gaben sogar geringfügig weniger depressive Symptome an. Vor dem Hintergrund, dass Glucocorticoide einen starken Einfluss auf die Emotionsregulation in Hirnbereichen wie Hippocampus, Amygdala und PFC ausüben [50, 122], entstand die Überlegung, dass die physiologischeren Cortisolspiegel zu eine Veränderung der Stimmungslage führen könnten – diese wurde nicht bestätigt.

Signifikant weniger depressive Symptome konnten im Vergleich zu den Plenadren-Patienten allerdings bei den gesunden Kontrollprobanden dokumentiert werden, was wiederum die Resultate von Hahner et al. [58] bestätigt, die in ihrer Studie zeigten, dass Patienten mit primärer und sekundärer NNRI signifikant geringere Werte in der *HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)* erreichten. Es könnte also möglich sein, dass erhöhte Cortisolkonzentrationen im Rahmen einer regelmäßigen Glucocorticoidtherapie die Entstehung von Depressionen fördern. Eine mögliche Erklärung liefern Jacobs et al. [77], deren Überlegung war, dass erhöhte Cortisolspiegel zu einer verminderten Neurogenese führten und damit an der Entstehung von Depressionen beteiligt seien. Chen et al. [33] fassten zusammen, dass chronischer Stress zu Dysregulation der HPA-Achse und damit zu verminderter Stressbewältigung und Einschränkung kognitiver Funktionen führe, wodurch eine Depression getriggert werden könne. Auch eine NNRI führt zur Dysregulation der physiologischen HPA-Achse, was die erhöhten Werte im *BDI* bei NNRI-insuffizienten Patienten erklären könnte.

4.3.3 Keine Verbesserung der Lebensqualität oder emotionalen Befindlichkeit durch DHEA

Sechs Patienten nahmen zusätzlich zum Plenadren DHEA ein, welches einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität hat: Hunt et al. [74] verglichen in einer randomisierten, doppelt verblindeten Studie 39 Morbus Addison- Patienten unter DHEA-Therapie mit einer Placebogruppe. In beiden Geschlechtern konnte eine signifikante Verbesserung von Selbstwertgefühl, Stimmung und Erschöpfungserscheinungen bewiesen werden. Um den Einfluss von DHEA auf das psychologische Wohlbefinden der Probanden dieser Studie zu berücksichtigen, wurde in der vorliegenden Arbeit zusätzlich untersucht, ob Patienten mit DHEA-Therapie eine bessere Lebensqualität (im *ADDIqoL*) oder emotionale Befindlichkeit (im *BDI*) als Patienten ohne DHEA aufwiesen. In beiden Fragebögen wurden sogar schlechtere Resultate bei der Gruppe mit DHEA-Einnahme dokumentiert – diese blieb allerdings ohne Signifikanz. Dadurch kann ein positiver Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden und damit eine Verfälschung der Ergebnisse unter Plenadren-Therapie durch DHEA ausgeschlossen werden.

4.3.4 Reduzierter Gesundheitsstatus bei Patienten mit NNRI & mögliche Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit durch hohe Plenadren-Dosen

Patienten mit NNRI unter Plenadren-Therapie machten in sieben von acht Teilbereichen des *SF-36*-Fragebogens deutlich schlechtere Bewertungen zu ihrer körperlichen und psychischen Gesundheit als gesunde Kontrollprobanden, insbesondere in ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit schnitten sie höchst signifikant schlechter ab. Gleichzeitig konnte kaum ein Unterschied zwischen dem Gesundheitsstatus unter Plenadren- und unter konventioneller HC-Therapie aufgezeigt werden. Dies manifestiert die Ergebnisse von Løvås et al. [90], die eine Reduktion von Allgemeinem Gesundheitsstatus und Vitalität, sowie unter den Frauen eine Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit und körperlichen Rollenfunktion, bei Patienten mit Morbus Addison dokumentierten.

Beim Vergleich der Werte von Patienten mit niedriger und hoher Plenadrendosis konnte eine tendenziell schlechtere emotionale Rollenfunktion und eine nicht-signifikant bessere körperliche Funktionsfähigkeit bei hoher Dosis (>20mg/Tag) beobachtet werden. Die Resultate von Bleicken et al. [20] können hiermit nicht ergänzt werden. Diese beschrieben einen signifikant schlechteren Gesundheitsstatus bei Patienten mit hoher konventioneller HC-Dosis (>30mg/Tag). Werumeus et al. [152] hingegen dokumentierten eine Verbesserung von körperlicher Funktionsfähigkeit, allgemeinem Gesundheitsstatus, Vitalität und Schmerzen bei Patienten mit sNNRI unter hoher konventioneller HC-Dosis. Der positive Einfluss höherer Plenadren-Dosen auf den körperlichen Gesundheitsstatus kann aufgrund von nicht-signifikanten Ergebnissen in der vorliegenden Arbeit nicht beschrieben werden, dennoch ergibt sich hieraus die Konsequenz, diese Überlegung in zukünftigen Studien zu verfolgen, insbesondere da bislang keine anderen Daten zu unterschiedlichen Dosis-Regimen des Medikaments Plenadren existieren.

4.3.5 Verbesserung der Schlafqualität durch Plenadren

Die Patienten mit sNNRI (im Vergleich zu denen mit pNNRI) und die Patienten mit hoher Plenadrendosis (im Vergleich zu denen mit niedriger Dosis) fielen durch eine

im Durchschnitt bessere Schlafqualität auf, was auf eine verminderte HPA-Aktivität zurück zu führen sein könnte.

Gesunde Kontrollprobanden gaben tendenziell weniger Schlafstörungen an als NNR-insuffiziente Patienten unter Plenadren-Therapie. Diese Resultate bestätigen jene von Henry et al. [68], die eine schlechtere Schlafeffizienz und vermehrt Schlafstörungen bei Patienten mit Morbus Addison beobachteten. Eine signifikant erhöhte Tagesschläfrigkeit konnte bei den Plenadren-Patienten nicht beobachtet werden. Auch Løvås et al. [91] ermittelten keine auffälligen Werte in der *Eppworth-Schläfrigkeitsskala* bei Patienten mit Morbus Addison.

Beim Vergleich der beiden Therapieregime konnte festgestellt werden, dass die Patienten unter Plenadren weniger Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit beklagten als Patienten unter konventioneller Therapie. Dies stützt die Ergebnisse von Venneri et al. [147], die eine Modifizierung der Expression von Clock-Genen und damit eine Verbesserung der circadianen Cortisolrhythmik durch das Zwei-Phasen-HC beschrieben. Der Einfluss der Cortisolrhythmik auf die Schlafqualität wurde von Buckley et al. [23] erläutert, wodurch sich eine Erklärung für die Überlegenheit von Plenadren sowie für eine bessere Schlafqualität unter höheren Plenadren-Dosen ergeben könnte: nach Buckley et al. [23] sei eine Hyperaktivität der HPA-Achse mit erhöhten CRH-Konzentrationen durch vermehrte Aufwachreaktionen verantwortlich für Insomnie. Das erhöhte CRH wiederum begünstige einen Anstieg von Cortisol; ein erhöhtes nächtliches Cortisol sei demnach ein Marker für einen erhöhten CRH-Spiegel. Ruft man sich den Regelkreislauf der HPA-Achse in Erinnerung, so könnte man vermuten, dass eine höhere Dosis HC am Tag das negative Feedback auf Hypothalamus und Hypophyse verstärkt und demnach zu einer verminderten CRH-Produktion führt. Eine nächtlich verminderte HPA-Aktivität mit niedrigem CRH-Spiegel wiederum würde laut Buckley et al. [23] mit einer verminderten EEG-Frequenz und somit einer Zunahme von Tiefschlaf assoziiert sein, während eine exogene CRH-Substitution bei gesunden Männern zu einer Abnahme von langsam-welligen Schlaf und einer Zunahme von leichtem Schlaf und Aufwachreaktionen führe [73]. Die physiologischere circadiane Cortisolrhythmik, wie sie durch Plenadren geschaffen wird, führt also möglicherweise ebenfalls zu einer vermehrt ausgeglichenen HPA-Aktivität, wodurch weniger Schlafstörungen entstehen. Die bessere Schlafqualität bei den Plenadren-Patienten mit sNNRI im Vergleich zu denen mit pNNRI könnte damit

auch erklärt werden, da eine sNNRI generell oft mit einer Einschränkung oder gar einem Ausfall der gesamten HPA-Achse und somit mit niedrigeren CRH-Konzentrationen einhergeht.

4.3.6 Reduzierte Schlafqualität unter Fludrocortison-Therapie?

Es wurde eine unter FC-Therapie signifikant schlechtere Schlafqualität in allen untersuchten Bereichen dokumentiert. Grund zur Annahme, dass FC sich auf die Schlafqualität auswirken könnte war, dass sowohl in der Gruppe der Patienten mit sekundärer NNRI als auch in der Gruppe mit der Einnahme einer hohen Plenadrendosis (in diesen beiden Gruppen wurde im Vergleich zu ‚pNNRI‘ und ‚niedriger Plenadrendosis‘ eine bessere Schlafqualität ermittelt) deutlich weniger Patienten waren, die FC einnahmen: nur eine Patientin mit sNNRI und sieben Patienten mit pNNRI nahmen FC und nur zwei Patienten mit hoher Dosis und sechs Patienten mit niedriger Dosis Plenadren nahmen FC. Das Ergebnis, dass Patienten mit sekundärer NNRI einen besseren Schlaf als Patienten mit primärer NNRI und Patienten mit hoher Dosis Plenadren einen besseren Schlaf als Patienten mit niedriger Dosis Plenadren aufweisen, könnte demnach auch auf die Einnahme von FC zurück zu führen sein. Warum die Schlafqualität unter FC schlechter sein sollte als ohne erscheint in Anbetracht des im vorherigen Abschnitts erläuterten Ansatzes allerdings nicht sehr plausibel: eine vermehrte Stimulation der cerebralen MR müsste eigentlich zu einer Hemmung der HPA-Aktivität und damit zu einer verminderten Sekretion von CRH führen ^[108], wodurch die Schlafqualität verbessert würde. Möglicherweise ergab sich das Ergebnis schlechter Schlafqualität bei den Patienten mit FC-Therapie nur zufällig. Weitere Studien sollten dieses Resultat verfolgen.

4.3.7 Schlafqualität als entscheidender Faktor für das Psychologische Wohlbefinden

Im Rahmen dieser Arbeit wurde auch untersucht, inwieweit die Schlafqualität und Tagesmüdigkeit der NNR-insuffizienten Probanden Einfluss auf die Ergebnisse der kognitiven Tests und psychologischen Fragebögen nahmen. Es konnte festgestellt werden, dass insbesondere Schlafstörungen mit einer signifikant schlechteren Lebensqualität, emotionalen Befindlichkeit und Vitalität einhergingen und Tagesmüdigkeit in einem deutlich verminderten (vor allem psychisch-sozialen)

Gesundheitsstatus resultierte. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit einer Optimierung der Glucocorticoidtherapie bei NNR-insuffizienten Patienten, da diese häufig unter einer verminderten Schlafqualität sowie unter einer vor allem morgendlichen und nachmittäglichen Müdigkeit leiden – eine Problematik, die häufig in den Gesprächen der Selbsthilfegruppen thematisiert wird.

4.4 Limitationen

4.4.1 Beeinflussung der Ergebnisse durch zusätzlich eingenommenes konventionelles HC?

Vier der 20 Plenadren-Patienten nahmen täglich, zusätzlich zum Plenadren, konventionelles HC ein, allerdings nur eine Dosis von 5mg oder 10mg zum Nachmittag oder Abend. Außerdem nahmen sechs weitere Patienten konventionelles HC regelmäßig bei Bedarf ein, wie bei größerer körperlicher Belastung oder im Rahmen infektiöser Erkrankungen. Der erhöhte Glucocorticoidbedarf ist in Stresssituationen, sowie bei Krankheit oder Fieber empfohlen [21, [135]. Diese Umstände können im Rahmen einer solchen Studie deshalb nicht umgangen werden. Nur Patienten in die Studie einzuschließen, die beispielsweise innerhalb der letzten vier Wochen kein konventionelles HC zu sich genommen hatten, erschien aufgrund der geringen Patientenzahl unmöglich.

4.4.2 Beeinflussung der Ergebnisse durch Komorbiditäten?

Ebenfalls muss berücksichtigt werden, dass bestimmte Komorbiditäten, wie Rückenschmerzen, Depression oder Schilddrüsenunterfunktion einen entscheidenden Einfluss auf den Gesundheitsstatus und vor allem auf die emotionale Befindlichkeit haben können. Samuels et al. [129] untersuchten beispielsweise die Auswirkungen mit L-Thyroxin behandelter hypothyreoter Patienten, welche sich im Vergleich zu euthyreoten Kontrollen mit schlechterem Gesundheitsstatus, psychologischen Funktionen und Arbeitsgedächtnis präsentierten. Die Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Fragebögen wie auch der kognitiven Tests können insofern gegebenenfalls nicht nur auf das Medikament Plenadren zurückgeführt werden. Des Weiteren gaben vier der Plenadren-Patienten an, an einer psychogenen Erkrankung zu leiden. Es war nicht ersichtlich, ob diese Erkrankung Folge des Medikaments

Plenadren war oder ob sie mit anderen Faktoren zusammen hing. Im letzteren Fall wäre der Vergleich der emotionalen Befindlichkeit zwischen den Kohorten kritisch zu bewerten.

4.4.3 Langfristige Auswirkungen von Plenadren nicht erfasst

Auch die Therapiedauer von Plenadren fiel unterschiedlich aus: die Spannweite betrug vier Wochen bis 38 Monate. Aufgrund dessen, dass Plenadren noch nicht lange auf dem Markt ist, konnten Langzeitfolgen des Medikaments bisher nicht eruiert werden. Erste Arbeiten wie die EU-AIR-Studie von Ekman et al. [42] sind dabei, die langfristigen Folgen in Bezug auf Morbidität, Mortalität und Medikamentenreaktionen von Plenadren im Vergleich zum konventionellem HC zu erfassen. Langfristige Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit konnten bisher aber nicht erforscht werden und können auch mit der vorliegenden Arbeit aufgrund der teilweise erst sehr kurzen Therapiedauer nicht beurteilt werden.

4.4.4 Positive Resonanz auf Plenadren – Placebo-Effekt?

In der Anamnese wurde jeder Proband unter Plenadren-Therapie nach dem persönlichen subjektiven Empfinden gegenüber dem Medikament befragt. Die Resultate fielen äußerst positiv aus: zehn Probanden behaupteten, sie seien deutlich fitter, wacher und belastbarer unter Plenadren, nur zwei bewerteten Plenadren schlechter als das konventionelle HC. Dieses Ergebnis muss kritisch beleuchtet werden, insoweit, dass die positive Wirkung vermutlich dem Wunsch der meisten Patienten entsprach und das Medikament – im Sinne eines Placebo-Effekts – aufgrund dessen besser empfunden worden sein könnte als es tatsächlich gewirkt hat.

4.4.5 Einfluss der sozialen Schicht auf Kognition und Wohlbefinden

Eine weitere Limitation der Arbeit stellt die nicht berücksichtigte soziale Schicht der Patienten dar. Die Kohorten wurden zwar hinsichtlich ihres Schulabschlusses einander angepasst, da im Bereich *Intellektuelle Befähigung und Denkart* ein tendenzieller Unterschied zwischen den Probanden der Experimentalgruppe mit und ohne Abitur gezeigt werden konnte, dennoch wurde die familiäre Herkunft und der

soziale Hintergrund der einzelnen Personen nicht erfragt. Diese könnten einen Einfluss auf kognitive Leistungsfähigkeit und Lebensqualität haben. Insbesondere bei älteren Probanden fiel es schwer, den Schulabschluss repräsentativ für den Bildungshintergrund zu akzeptieren, da dieser teilweise mehr als 40 Jahre zurück lag und diese Personen sich in all den Jahren anderweitig kognitiv weitergebildet haben könnten.

4.4.6 Limitationen bei der Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit

Innerhalb der vorliegenden Arbeit wurde nur eine kleine Auswahl an kognitiven Tests angewandt. Die Vielzahl an möglichen Testverfahren erschwert einen Vergleich der Resultate mit anderen Studien, die oft zwar die gleichen kognitiven Teilbereiche, allerdings anhand anderer Tests, untersucht hatten.

4.4.7 Limitationen bei der Erfassung des psychologischen Wohlbefindens

Hinsichtlich des psychologischen Wohlbefindens ist zu beachten, dass Lebensqualität, emotionale Befindlichkeit, der Gesundheitsstatus und die Schlafqualität von vielen weiteren Faktoren abhängen als vom aktuellen Cortisolspiegel. Eine Erfassung weiterer Einflussfaktoren, wie Belastung am Arbeitsplatz, familiäre Unterstützung, Beziehungsprobleme, freundschaftlicher Zusammenhalt, soziale Schichtung und sonstiges Lebensumfeld hätten bei der Bewertung weitere Erkenntnisse liefern können. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass eine solch persönliche emotionale Befragung kaum auf Fragebögen erfasst hätte werden können und im persönlichen Gespräch einen intensiveren und zeitaufwändigeren Kontakt erfordert hätte.

Bei der Betrachtung des *BDI* sollte beachtet werden, dass der Fragebogen ursprünglich nicht zur Erfassung einer Depression gedacht ist, sondern nur zur Schweregradeinteilung oder als Verlaufsparemeter bei vorhandenen Depressionen, die insbesondere bei den gesunden Kontrollprobanden aber nicht vorlagen. Als Screening-Verfahren für die Normalbevölkerung wären andere Fragebögen wie die Allgemeine Depressionsskala möglicherweise geeigneter gewesen.

4.4.8 Geringe Fallzahl fordert kritische Bewertung der Arbeit

Weitere Limitationen beim Patientenkollektiv ergaben sich hinsichtlich der geringen Fallzahl. Insbesondere die Beurteilung der Medikamente DHEA und FC war somit erschwert, da wiederum nur ein Teil der Patienten diese einnahmen. Dass nur eine geringe Anzahl von Patienten unter Plenadren-Therapie untersucht werden konnten, ist zum einen darauf zurückzuführen, dass die NNRI eine sehr seltene Erkrankung ist, und zum anderen, dass dieses Medikament ein recht neues Therapieverfahren der NNRI darstellt und es – unter anderen aufgrund hoher Kosten – unter den Patienten noch nicht weit verbreitet ist. Die 20 Plenadren-Patienten, die an der Studie teilgenommen hatten, wurden über Portale für Selbsthilfegruppen und über Facharztpraxen aus mehreren Städten Deutschlands rekrutiert, darunter Lübeck, Hamburg, Berlin, Bremen, Münster, Oldenburg, Köln, Leverkusen und Dortmund. Die Rekrutierung erstreckte sich über 10 Monate (Juli 2017 bis Mai 2018).

4.5 Fazit

Beim Vergleich der Ergebnisse von NNR-insuffizienten Patienten mit Plenadren-Therapie und von Gesunden konnte eine verminderte *Psychomotorik* sowie deutlich verminderte Lebensqualität, emotionale Befindlichkeit und Gesundheitsstatus bei den erkrankten Patienten dokumentiert werden. Aufgrund dieser Resultate kann die Hypothese H_{0A} (vergleichbare Ergebnisse in Kognition und psychologischem Wohlbefinden NNR-insuffizienter Patienten mit Plenadren-Therapie und gesunder Probanden) auf dem Signifikanzniveau von $p=0,05$ verworfen und die Hypothesen H_{1A} (veränderte Kognition) sowie H_{2A} (verändertes psychologisches Wohlbefinden) angenommen werden.

Die Hoffnungen auf eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie des psychologischen Wohlbefindens durch das Zwei-Phasen-Präparat Plenadren gegenüber konventionellem HC konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Es zeigten sich zwar mitunter einzelne Differenzen (Plenadren-Patienten schnitten tendenziell besser ab im kognitiven Teilbereich *Exekutive Funktionen/Arbeitsgedächtnis* und beklagten nicht-signifikant weniger Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit), welche allerdings nicht relevant genug sind, um die H_{0B} -Hypothese zu verwerfen und H_{1B} oder H_{2B} anzunehmen.

Aus dieser Arbeit kann zusammengefasst werden, dass

1. NNR-insuffiziente Patienten mit Plenadren-Therapie ein signifikant schlechteres psychologisches Wohlbefinden aufweisen als Gesunde
2. Plenadren-Patienten signifikant geringere Werte im kognitiven Teilbereich *Psychomotorik* erzielen als Gesunde
3. Plenadren gegenüber konventionellem HC keinen Vorteil für das psychologische Wohlbefinden erzielt
4. Plenadren gegenüber konventionellem HC möglicherweise zu einer Verbesserung von *Exekutiven Funktionen/ Arbeitsgedächtnis* führt
5. Patienten mit pNNRI in zwei kognitiven Teilbereichen signifikant besser abschnitten, allerdings mehr Schlafstörungen beklagten als Patienten mit sNNRI
6. Eine höhere Plenadren-Tagesdosis möglicherweise mit weniger Schlafstörungen einhergeht
7. Eine gleichzeitige Fludrocortison-Therapie die Schlafqualität NNR-insuffizienter Patienten beeinträchtigen könnte
8. Schlafstörungen einen bedeutenden negativen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden von NNR-insuffizienten Patienten haben

Die vorliegende Arbeit vertieft den aktuellen Forschungsstand zum psychologischen Wohlbefinden bei NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie, zudem werden erstmalig Erkenntnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit unter Plenadren-Therapie bei NNRI dokumentiert.

Praktische Konsequenzen in Bezug auf die Therapieregime lassen sich aus diesen Ergebnissen vorerst nicht ziehen. Aufgrund der aufgezeigten Limitationen der Arbeit, vor allem hinsichtlich des recht kleinen Patientenkollektivs, ist eine weiterführende Forschung zu dem Thema sinnvoll, um beschriebene Ergebnisse zu verfolgen und gegebenenfalls in einem größeren Studienumfang bestätigen zu können.

Weitere Untersuchungsschwerpunkte könnten sein, die Schlafqualität NNR-insuffizienter Patienten genauer zu betrachten und insbesondere den Einfluss der

veränderten HPA-Aktivität durch das Medikament Plenadren und durch unterschiedliche Plenadren-Dosierung weiter zu untersuchen, sowie eine Beeinträchtigung durch das Mineralocorticoid Fludrocortison zu verfolgen. Außerdem sollten die kognitiven Leistungen unter Plenadren-Therapie weiterhin beobachtet werden, damit – auf lange Sicht – insbesondere ein Defizit der *Psychomotorik* bei den behandelten Patienten verhindert werden kann. Speziell die langfristigen Auswirkungen des Medikaments Plenadren konnten mittels der vorliegenden Arbeit nicht erfasst werden – diese gilt es in künftigen Studien mit zu bewerten.

5 Zusammenfassung

Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) benötigen eine lebenslange Glucocorticoidtherapie, mit der Anforderung, die physiologische circadiane Rhythmik der Cortisolausscheidung bestmöglich zu imitieren, um Nebenwirkungen durch Phasen des Hypo- und Hypercortisolismus zu vermeiden. Ziel der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, inwieweit die Therapie mit dem Zwei-Phasen-Präparat Plenadren® zu kognitiven (H1) und psychologischen (H2) Veränderungen gegenüber gesunden Probanden und konventioneller Hydrocortison- (HC-) Therapie führt.

Angewandt wurden zehn neuropsychologische Tests zur Erfassung fünf kognitiver Teilbereiche sowie vier Fragebögen zur Erfassung von Lebensqualität, emotionaler Befindlichkeit, Gesundheitsstatus und Schlafqualität. Untersucht wurden die Ergebnisse von 20 NNR-insuffizienten Patienten mit Plenadren-Therapie und neun gesunden Kontrollprobanden. Zudem wurden die Daten von 18 Patienten mit konventioneller HC-Therapie als Vergleichsgruppe herangezogen.

Die multimodale Analyse zeigte, dass NNR-insuffiziente Patienten mit Plenadren-Therapie signifikant verminderte Lebensqualität, emotionale Befindlichkeit und Gesundheitsstatus aufwiesen sowie signifikant geringere Werte im kognitiven Teilbereich *Psychomotorik* erzielten als gesunde Vergleichsprobanden. Des Weiteren konnte keine signifikante Verbesserung des psychologischen Wohlbefindens, dafür aber eine tendenzielle Verbesserung der *Exekutiven Funktionen/Arbeitsgedächtnis* durch Plenadren im Vergleich zum konventionellen HC festgestellt werden. Zusätzlich wurde dokumentiert, dass Patienten mit pNNRI in zwei kognitiven Teilbereichen besser abschnitten, allerdings mehr Schlafstörungen beklagten als Patienten mit sNNRI, eine höhere Plenadren-Tagesdosis möglicherweise mit weniger Schlafstörungen einherging, eine gleichzeitige Fludrocortison-Therapie die Schlafqualität NNR-insuffizienter Patienten beeinträchtigt haben könnte und Schlafstörungen einen bedeutenden negativen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden von NNR-insuffizienten Patienten hatten.

Weitere Studien sind erforderlich, um diese Resultate an größeren Patientenkohorten zu verfolgen. Insbesondere sollte die Optimierung des Arbeitsgedächtnisses und eine Beeinträchtigung der Psychomotorik durch Plenadren, sowie die verbesserte Schlafqualität unter höheren Plenadren-Tagesdosen überprüft werden.

6 Literatur

1. Abercrombie HC, Kalin NH, Thurow ME, Rosenkranz MA, Davidson RJ (2003) Cortisol variation in humans affects memory for emotionally laden and neutral information. *Behav Neurosci* 117(3):505–516
2. Addison T. (1856) On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-Renal Capsules. *Br Foreign Med Chir Rev* 18(36):404–413
3. Aguilera G (2011) HPA axis responsiveness to stress: implications for healthy aging. *Exp Gerontol* 46(2-3):90–95. doi:10.1016/j.exger.2010.08.023
4. Al Nofal A, Bancos I, Benkhadra K, Ospina NMS, Javed A, Kapoor E, Muthusamy K, Brito JP, Turcu AF, Wang Z, Prokop L, Erickson DZ, Lteif AN, Natt N, Murad MH (2017) GLUCOCORTICOID REPLACEMENT REGIMENS IN CHRONIC ADRENAL INSUFFICIENCY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Endocr Pract* 23(1):17–31. doi:10.4158/EP161428.OR
5. Arlt W, Allolio B (2003) Adrenal insufficiency. *Lancet* 361(9372):1881–1893. doi:10.1016/S0140-6736(03)13492-7
6. Arriza JL, Simerly RB, Swanson LW, Evans RM (1988) The neuronal mineralocorticoid receptor as a mediator of glucocorticoid response. *Neuron* 1(9):887–900. doi:10.1016/0896-6273(88)90136-5
7. Aulinas A, Webb SM (2014) Health-related quality of life in primary and secondary adrenal insufficiency. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 14(6):873–888. doi:10.1586/14737167.2014.963559
8. Aumüller G, Wurzinger LJ (2010) Anatomie. 208 Tabellen, 2. Aufl. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart
9. Axelrod L (1976) Glucocorticoid therapy. *Medicine (Baltimore)* 55(1):39–65. doi:10.1097/00005792-197601000-00003
10. Beck AT, Bredemeier K (2016) A Unified Model of Depression. *Clinical Psychological Science* 4(4):596–619. doi:10.1177/2167702616628523
11. BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561–571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
12. Beckwith BE, Petros TV, Scaglione C, Nelson J (1986) Dose-dependent effects of hydrocortisone on memory in human males. *Physiol Behav* 36(2):283–286. doi:10.1016/0031-9384(86)90017-X
13. Behan L-A, Kelleher G, Hannon MJ, Brady JJ, Rogers B, Tormey W, Smith D, Thompson CJ, McKenna MJ, Agha A (2014) Low-dose hydrocortisone replacement therapy is associated with improved bone remodelling balance in hypopituitary male patients. *Eur J Endocrinol* 170(1):141–150. doi:10.1530/EJE-13-0596
14. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, Sjöberg O, Nilsson B, Ekblom A, Blomqvist P, Kämpe O (2008) Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical

- insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69(5):697–704. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03340.x
15. 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(12):4849–4853. doi:10.1210/jc.2006-0076
 16. Bergthorsdottir R, Nilsson AG, Gillberg P, Ekman B, Wahlberg J (2015) Health-Related Quality of Life In Patients With Adrenal Insufficiency Receiving Plenadren Compared With Immediate-Release Hydrocortisone. *Value in Health* 18(7):A616. doi:10.1016/j.jval.2015.09.2145
 17. Blacha AK (2020) Einfluss einer Langzeitsubstitutionstherapie mit Hydrocortison auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit Nebenniereninsuffizienz. *Med. Diss. Lübeck*
 18. Blacha AK, Kropp P, Rahvar AH, Flitsch J, Harbeck B (2018) Cognitive Function In Patients With Adrenal Insufficiency - Impact Of Replacement Therapy With Hydrocortisone. *Journal of the Endocrine Society*
 19. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M (2010) Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci* 339(6):525–531. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181db6b7a
 20. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Decker O, Allolio B, Quinkler M (2010) Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72(3):297–304. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03596.x
 21. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ (2016) Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101(2):364–389. doi:10.1210/jc.2015-1710
 22. Brickenkamp R (2010) Test d2-Revision. Handanweisung. Hogrefe
 23. Buckley TM, Schatzberg AF (2005) On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 90(5):3106–3114. doi:10.1210/jc.2004-1056
 24. Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordström CH, Erfurth EM (1997) Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46(1):75–81
 25. Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC (2005) Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 30(9):846–856. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.02.010
 26. Buss C, Wolf OT, Witt J, Hellhammer DH (2004) Autobiographic memory impairment following acute cortisol administration. *Psychoneuroendocrinology* 29(8):1093–1096. doi:10.1016/j.psyneuen.2003.09.006

27. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989) The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* 28(2):193–213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4
28. Cattell RB Are IQ-Tests intelligent? *Psychology Today* 1968(2):56–62
29. Cattell RB, Cattell AKS (1963) Culture fair intelligence test. Champaign
30. Cerqueira JJ, Pêgo JM, Taipa R, Bessa JM, Almeida OFX, Sousa N (2005) Morphological correlates of corticosteroid-induced changes in prefrontal cortex-dependent behaviors. *J Neurosci* 25(34):7792–7800. doi:10.1523/JNEUROSCI.1598-05.2005
31. Chakera AJ, Vaidya B (2010) Addison disease in adults: diagnosis and management. *Am J Med* 123(5):409–413. doi:10.1016/j.amjmed.2009.12.017
32. Chen Y-f, Li Y-f, Chen X, Sun Q-f (2013) Neuropsychiatric disorders and cognitive dysfunction in patients with Cushing's disease. *Chin Med J* 126(16):3156–3160
33. Chen C, Nakagawa S, An Y, Ito K, Kitaichi Y, Kusumi I (2017) The exercise-glucocorticoid paradox: How exercise is beneficial to cognition, mood, and the brain while increasing glucocorticoid levels. *Front Neuroendocrinol* 44:83–102. doi:10.1016/j.yfrne.2016.12.001
34. Claessen KMJA, Appelman-Dijkstra NM, Adoptie DMMM, Roelfsema F, Smit JWA, Biermasz NR, Pereira AM (2013) Metabolic profile in growth hormone-deficient (GHD) adults after long-term recombinant human growth hormone (rhGH) therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 98(1):352–361. doi:10.1210/jc.2012-2940
35. Danilowicz K, Bruno OD, Manavela M, Gomez RM, Barkan A (2008) Correction of cortisol overreplacement ameliorates morbidities in patients with hypopituitarism: a pilot study. *Pituitary* 11(3):279–285. doi:10.1007/s11102-008-0126-2
36. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, Darzy K, Merke DP, Arlt W, Ross RJ (2009) Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab* 94(5):1548–1554. doi:10.1210/jc.2008-2380
37. DeVile CJ, Stanhope R (1997) Hydrocortisone replacement therapy in children and adolescents with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47(1):37–41
38. Dinsen S, Baslund B, Klose M, Rasmussen AK, Friis-Hansen L, Hilsted L, Feldt-Rasmussen U (2013) Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med* 24(8):714–720. doi:10.1016/j.ejim.2013.05.014
39. Druce MR, Akker SA, Chew SL, Drake WM, Grossman AB (2010) Morbidity in patients on long-term steroid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72(4):564–566. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03656.x
40. Duman CH, Duman RS (2015) Spine synapse remodeling in the pathophysiology and treatment of depression. *Neurosci Lett* 601:20–29. doi:10.1016/j.neulet.2015.01.022

41. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP (1998) Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev* 19(2):101–143. doi:10.1210/edrv.19.2.0326
42. Ekman B, Fitts D, Marelli C, Murray RD, Quinkler M, Zelissen PMJ (2014) European Adrenal Insufficiency Registry (EU-AIR): a comparative observational study of glucocorticoid replacement therapy. *BMC Endocr Disord* 14:40. doi:10.1186/1472-6823-14-40
43. Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, Fougner KJ, Berg TJ, Bollerslev J, Mella B, Carlson JA, Erlich H, Husebye ES (2009) Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* 94(12):4882–4890. doi:10.1210/jc.2009-1368
44. Feeney C, Buell KG, Avari P, Buckley A, Meeran K, Rees DA (2018) Addisonian crisis: assessment and management. *Br J Hosp Med (Lond)* 79(3):C34–C37. doi:10.12968/hmed.2018.79.3.C34
45. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Hägström M, Mattsson A, Johannsson G (2006) The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 91(10):3954–3961. doi:10.1210/jc.2006-0524
46. García-Borreguero D, Wehr TA, Larrosa O, Granizo JJ, Hardwick D, Chrousos GP, Friedman TC (2000) Glucocorticoid replacement is permissive for rapid eye movement sleep and sleep consolidation in patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 85(11):4201–4206. doi:10.1210/jcem.85.11.6965
47. Giordano R, Guaraldi F, Berardelli R, Karamouzis I, D'Angelo V, Zichi C, Grottoli S, Ghigo E, Arvat E (2014) Dual-release Hydrocortisone in Addison's Disease - A Review of the Literature. *Eur Endocrinol* 10(1):75–78. doi:10.17925/EE.2014.10.01.75
48. Giordano R, Guaraldi F, Marinazzo E, Fumarola F, Rampino A, Berardelli R, Karamouzis I, Lucchiari M, Manetta T, Mengozzi G, Arvat E, Ghigo E (2016) Improvement of anthropometric and metabolic parameters, and quality of life following treatment with dual-release hydrocortisone in patients with Addison's disease. *Endocrine* 51(2):360–368. doi:10.1007/s12020-015-0681-z
49. Gourley SL, Swanson AM, Koleske AJ (2013) Corticosteroid-induced neural remodeling predicts behavioral vulnerability and resilience. *J Neurosci* 33(7):3107–3112. doi:10.1523/JNEUROSCI.2138-12.2013
50. Gray JD, Kogan JF, Marrocco J, McEwen BS (2017) Genomic and epigenomic mechanisms of glucocorticoids in the brain. *Nat Rev Endocrinol* 13(11):661–673. doi:10.1038/nrendo.2017.97
51. Grossman AB (2010) Clinical Review#: The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* 95(11):4855–4863. doi:10.1210/jc.2010-0982
52. Groves RW, Toms GC, Houghton BJ, Monson JP (1988) Corticosteroid replacement therapy: twice or thrice daily? *J R Soc Med* 81(9):514–516

53. Guarnotta V, Cirese A, Pillitteri G, Giordano C (2018) Improved insulin sensitivity and secretion in prediabetic patients with adrenal insufficiency on dual-release hydrocortisone treatment: a 36-month retrospective analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 88(5):665–672. doi:10.1111/cen.13554
54. Guarnotta V, Di Stefano C, Santoro A, Cirese A, Coppola A, Giordano C (2019) Dual-release hydrocortisone vs conventional glucocorticoids in adrenal insufficiency. *Endocr Connect* 8(7):853–862. doi:10.1530/EC-19-0176
55. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, Huppert FA, Compston JE, Herbert J, Chatterjee VKK (2008) Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 93(2):400–409. doi:10.1210/jc.2007-1134
56. Hahner S, Arlt W, Allolio B (2003) Die Nebennierenkrise. Diagnostisches und therapeutisches Management der akuten Nebennierenrindeninsuffizienz. *Internist (Berl)* 44(10):1243–1252. doi:10.1007/s00108-003-1050-1
57. Hahner S, Allolio B (2009) Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23(2):167–179. doi:10.1016/j.beem.2008.09.009
58. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, Weismann D, Koschker A-C, Quinkler M, Decker O, Arlt W, Allolio B (2007) Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 92(10):3912–3922. doi:10.1210/jc.2007-0685
59. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, Ventz M, Quinkler M, Allolio B (2010) Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol* 162(3):597–602. doi:10.1530/EJE-09-0884
60. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, Beuschlein F, Willenberg HS, Quinkler M, Allolio B (2015) High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 100(2):407–416. doi:10.1210/jc.2014-3191
61. Harbeck B, Lehnert H (2018) Diagnostik und Therapie der Nebenniereninsuffizienz. *Dtsch Med Wochenschr* 143(19):e177. doi:10.1055/a-0721-2332
62. Harbeck B, Kropp P, Mönig H (2009) Effects of short-term nocturnal cortisol replacement on cognitive function and quality of life in patients with primary or secondary adrenal insufficiency: a pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 34(2):113–119. doi:10.1007/s10484-009-9082-5
63. Harbeck B, Danneberg S, Rahvar A-H, Haas CS, Lehnert H, Kropp P, Mönig H (2016) Exploring the Impact of Short- and Long-Term Hydrocortisone Replacement on Cognitive Function, Quality of Life and Catecholamine Secretion: A Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 41(3):341–347. doi:10.1007/s10484-016-9338-9
64. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F (1994) Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch, 1. Aufl, Bern

65. Hautzinger M, Keller F, Kühner C (2006) BDI II Beck Depressions-Inventar Revision. Manual. PEARSON
66. Henry M, Thomas KGF, Ross IL (2014) Episodic memory impairment in Addison's disease: results from a telephonic cognitive assessment. *Metab Brain Dis* 29(2):421–430. doi:10.1007/s11011-014-9511-x
67. Henry M, Wolf PSA, Ross IL, Thomas KGF (2015) Poor quality of life, depressed mood, and memory impairment may be mediated by sleep disruption in patients with Addison's disease. *Physiol Behav* 151:379–385. doi:10.1016/j.physbeh.2015.08.011
68. Henry M, Ross IL, Wolf PSA, Thomas KGF (2017) Impaired quality and efficiency of sleep impairs cognitive functioning in Addison's disease. *Psychoneuroendocrinology* 78:237–245. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.02.004
69. Herder WW de, van der Lely AJ (2003) Addisonian crisis and relative adrenal failure. *Rev Endocr Metab Disord* 4(2):143–147
70. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, Scheimann J, Myers B (2016) Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol* 6(2):603–621. doi:10.1002/cphy.c150015
71. Herold G (2018) Innere Medizin 2019. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Herold Gerd, Köln, S 781–794
72. Hinkelmann K, Wingenfeld K, Kuehl LK, Fleischer J, Heuser I, Wiedemann K, Otte C (2015) Stimulation of the mineralocorticoid receptor improves memory in young and elderly healthy individuals. *Neurobiol Aging* 36(2):919–924. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.008
73. Holsboer F, Bardeleben U von, Steiger A (1988) Effects of intravenous corticotropin-releasing hormone upon sleep-related growth hormone surge and sleep EEG in man. *Neuroendocrinology* 48(1):32–38. doi:10.1159/000124986
74. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA, Herbert J, Chatterjee VK (2000) Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 85(12):4650–4656. doi:10.1210/jcem.85.12.7022
75. Husebye E, Løvås K (2009) Pathogenesis of primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23(2):147–157. doi:10.1016/j.beem.2008.09.004
76. Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, Simeoli C, Fiore D, Hasenmajer V, Sbardella E, Gianfrilli D, Pozza C, Pasqualetti P, Morrone S, Santoni A, Naro F, Colao A, Pivonello R, Lenzi A (2018) Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 6(3):173–185. doi:10.1016/S2213-8587(17)30398-4
77. Jacobs BL, van Praag H, Gage FH (2000) Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 5(3):262–269

78. Jacobson L (2005) Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34(2):271-92, vii. doi:10.1016/j.ecl.2005.01.003
79. Johannsson G, Ragnarsson O (2014) Cardiovascular and metabolic impact of glucocorticoid replacement therapy. *Front Horm Res* 43:33-44. doi:10.1159/000360556
80. Johannsson G, Burman P, Wirén L, Engström BE, Nilsson AG, Ottosson M, Jonsson B, Bengtsson B-A, Karlsson FA (2002) Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 87(5):2046-2052. doi:10.1210/jcem.87.5.8494
81. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, Engström BE, Olsson T, Ragnarsson O, Ryberg M, Wahlberg J, Biller BMK, Monson JP, Stewart PM, Lennernäs H, Skrtic S (2012) Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab* 97(2):473-481. doi:10.1210/jc.2011-1926
82. Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, Lennernäs H, Quinkler M, Monson JP, Stewart PM (2015) Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 82(1):2-11. doi:10.1111/cen.12603
83. Johannsson G, Lennernäs H, Marelli C, Rockich K, Skrtic S (2016) Achieving a physiological cortisol profile with once-daily dual-release hydrocortisone: a pharmacokinetic study. *Eur J Endocrinol* 175(1):85-93. doi:10.1530/EJE-15-1212
84. Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14(6):540-545. doi:10.1093/sleep/14.6.540
85. Kasper DL, Fauci AS, Harrison TR (2016) *Harrisons Innere Medizin*, 19. Aufl 3. McGraw-Hill Education; ABW Wissenschaftsverlag; Thieme, New York, NY, Berlin, Stuttgart, S 2837-2858
86. Lehrl S, Merz J, Erzigkeit H, Galster V (1974) Der MWT-A--ein wiederholbarer Intelligenz-Kurztest, der weitgehend unabhängig von seelisch-geistigen Störungen ist. *Nervenarzt* 45(7):364-369
87. Lehrl S, Triebig G, Fischer B (1995) Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand* 91(5):335-345
88. León-Carrión J, Atutxa AM, Mangas MA, Soto-Moreno A, Pumar A, Leon-Justel A, Martín-Rodríguez JF, Venegas E, Domínguez-Morales MR, Leal-Cerro A (2009) A clinical profile of memory impairment in humans due to endogenous glucocorticoid excess. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70(2):192-200. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03355.x
89. Løvås K, Husebye ES (2002) High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56(6):787-791
90. Løvås K, Loge JH, Husebye ES (2002) Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56(5):581-588

91. Løvås K, Husebye ES, Holsten F, Bjorvatn B (2003) Sleep disturbances in patients with Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 148(4):449–456
92. Løvås K, Gjesdal CG, Christensen M, Wolff AB, Almås B, Svartberg J, Fougner KJ, Syversen U, Bollerslev J, Falch JA, Hunt PJ, Chatterjee VKK, Husebye ES (2009) Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *Eur J Endocrinol* 160(6):993–1002. doi:10.1530/EJE-08-0880
93. Løvås K, Curran S, Oksnes M, Husebye ES, Huppert FA, Chatterjee VKK (2010) Development of a disease-specific quality of life questionnaire in Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 95(2):545–551. doi:10.1210/jc.2009-1711
94. Lupien SJ, Gillin CJ, Hauger RL (1999) Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: a dose-response study in humans. *Behav Neurosci* 113(3):420–430
95. Lupien SJ, Wilkinson CW, Brière S, Ménard C, Ng Ying Kin NMK, Nair NPV (2002) The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology* 27(3):401–416
96. Lupien SJ, Buss C, Schramek TE, Maheu F, Pruessner J (2005) Hormetic influence of glucocorticoids on human memory. *Nonlinearity Biol Toxicol Med* 3(1):23–56. doi:10.2201/nonlin.003.01.003
97. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C (2009) Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 10(6):434–445. doi:10.1038/nrn2639
98. Mallappa A, Debono M (2016) Recent Advances in Hydrocortisone Replacement Treatment. *Endocr Dev* 30:42–53. doi:10.1159/000439329
99. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, Whitaker MJ, Daley L-A, Digweed D, Eckland DJA, van Ryzin C, Nieman LK, Arlt W, Ross RJ, Merke DP (2015) A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 100(3):1137–1145. doi:10.1210/jc.2014-3809
100. Martignoni E, Costa A, Sinfioriani E, Liuzzi A, Chiodini P, Mauri M, Bono G, Nappi G (1992) The brain as a target for adrenocortical steroids: cognitive implications. *Psychoneuroendocrinology* 17(4):343–354
101. McConnell EM, Bell PM, Hadden DR, McCance DR, Sheridan B, Atkinson AB (2001) Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in adult hypopituitarism on low dose oral hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54(5):593–599
102. McEwen BS (2001) Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 933:265–277. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb05830.x
103. Meijer OC, Koorneef LL, Kroon J (2018) Glucocorticoid receptor modulators. *Ann Endocrinol (Paris)* 79(3):107–111. doi:10.1016/j.ando.2018.03.004

104. Meyer G, Neumann K, Badenhop K, Linder R (2014) Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol* 170(3):367–373. doi:10.1530/EJE-13-0756
105. Miller WL, Auchus RJ (2011) The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 32(1):81–151. doi:10.1210/er.2010-0013
106. Mongioi LM, Condorelli RA, La Vignera S, Calogero AE (2018) Dual-release hydrocortisone treatment: glycometabolic profile and health-related quality of life. *Endocr Connect* 7(1):211–219. doi:10.1530/EC-17-0368
107. Morfeld M, Bullinger M (2008) Der SF-36 Health Survey zur Erhebung und Dokumentation gesundheitsbezogener Lebensqualität. *Phys Rehab Kur Med* 18(05):250–255. doi:10.1055/s-0028-1082318
108. Müller MB, Zimmermann S, Sillaber I, Hagemeyer TP, Deussing JM, Timpl P, Kormann MSD, Droste SK, Kühn R, Reul JM, Holsboer F, Wurst W (2003) Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress. *Nat Neurosci* 6(10):1100–1107. doi:10.1038/nn1123
109. Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, Engström BE, Ragnarsson O, Skrtic S, Wahlberg J, Achenbach H, Uddin S, Marelli C, Johannsson G (2017) Long-term safety of once-daily, dual-release hydrocortisone in patients with adrenal insufficiency: a phase 3b, open-label, extension study. *Eur J Endocrinol* 176(6):715–725. doi:10.1530/EJE-17-0067
110. Nurcan Alnouri (2019). https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Hydrocortison_153. Zugegriffen: 22. März 2020
111. Oelkers W (Oktober 17) Adrenal Insufficiency. *The New England Journal of Medicine* 1996(Review Article):1206–1212
112. Øksnes M, Bensing S, Hulting A-L, Kämpe O, Hackemann A, Meyer G, Badenhop K, Betterle C, Parolo A, Giordano R, Falorni A, Papierska L, Jeske W, Kasperlik-Zaluska AA, Chatterjee VKK, Husebye ES, Løvås K (2012) Quality of life in European patients with Addison's disease: validity of the disease-specific questionnaire AddiQoL. *J Clin Endocrinol Metab* 97(2):568–576. doi:10.1210/jc.2011-1901
113. Paragliola RM, Corsello SM (2018) Secondary adrenal insufficiency: from the physiopathology to the possible role of modified-release hydrocortisone treatment. *Minerva Endocrinol* 43(2):183–197. doi:10.23736/S0391-1977.17.02701-8
114. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM (2017) Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *Int J Mol Sci* 18(10). doi:10.3390/ijms18102201
115. Pflüger M, Gschwandtner U (2003) Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Version 1.7. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 32(2):155–157. doi:10.1026//1616-3443.32.2.155

116. Quervain D de, Wolf OT, Roozendaal B (2019) Glucocorticoid-induced enhancement of extinction-from animal models to clinical trials. *Psychopharmacology (Berl)* 236(1):183–199. doi:10.1007/s00213-018-5116-0
117. Quervain DJ de, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C (2000) Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci* 3(4):313–314. doi:10.1038/73873
118. Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, Meyer G, Schöfl C, Stalla GK (2013) Adrenal cortical insufficiency--a life threatening illness with multiple etiologies. *Dtsch Arztebl Int* 110(51-52):882–888. doi:10.3238/arztebl.2013.0882
119. Quinkler M, Miodini Nilsen R, Zopf K, Ventz M, Øksnes M (2015) Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 172(5):619–626. doi:10.1530/EJE-14-1114
120. Raff H, Sharma ST, Nieman LK (2014) Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. *Compr Physiol* 4(2):739–769. doi:10.1002/cphy.c130035
121. Reitan RM (1979) *Der Trail Making Test*. Hogrefe, Göttingen
122. Reul JM, Kloet ER de (1985) Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* 117(6):2505–2511. doi:10.1210/endo-117-6-2505
123. Reznik Y (2016) Therapeutic innovations in endocrine diseases - Part 2: Modified-release glucocorticoid compounds: What good do they provide to the adrenal insufficient patient? *Presse Med* 45(6 Pt 2):e205-10. doi:10.1016/j.lpm.2016.05.007
124. Rhen T, Cidlowski JA (2005) Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *The New England Journal of Medicine* 353(16):1711–1723. doi:10.1056/NEJMra050541
125. Roozendaal B, Williams CL, McGaugh JL (1999) Glucocorticoid receptor activation in the rat nucleus of the solitary tract facilitates memory consolidation: involvement of the basolateral amygdala. *Eur J Neurosci* 11(4):1317–1323. doi:10.1046/j.1460-9568.1999.00537.x
126. Rosén T, Bengtsson B-Å (1990) Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *The Lancet* 336(8710):285–288. doi:10.1016/0140-6736(90)91812-0
127. Russell GM, Kalafatakis K, Lightman SL (2015) The importance of biological oscillators for hypothalamic-pituitary-adrenal activity and tissue glucocorticoid response: coordinating stress and neurobehavioural adaptation. *J Neuroendocrinol* 27(6):378–388. doi:10.1111/jne.12247
128. Salah DB, Charfi N, Elleuch M, Kacem FH, Rekik N, Mnif M, Mnif F, Abid M (2018) Répercussions métaboliques et cardiovasculaires de la substitution glucocorticoïde au cours de la maladie d'Addison. *Pan Afr Med J* 30:251. doi:10.11604/pamj.2018.30.251.12546

129. Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, Carello P, Janowsky JS (2007) Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid* 17(3):249–258. doi:10.1089/thy.2006.0252
130. Sapolsky RM (2000) Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 57(10):925–935. doi:10.1001/archpsyc.57.10.925
131. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS (1986) The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* 7(3):284–301. doi:10.1210/edrv-7-3-284
132. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K (2002) Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 96(1):23–43
133. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (2017) *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie : mit Online-Repetitorium*, 31. Aufl. Springer, Berlin, S 454–461. <http://www.springer.com/>
134. Schultebrasucks K, Wingenfeld K, Heimes J, Quinkler M, Otte C (2015) Cognitive function in patients with primary adrenal insufficiency (Addison's disease). *Psychoneuroendocrinology* 55:1–7. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.01.025
135. Shire Pharmaceuticals (2019) Plenadren Epar Product Information. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/plenadren#product-information-section>
136. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R (2013) *Physiologie*, 6. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München, S 716–725
137. Spencer RL, Young EA, Choo PH, McEwen BS (1990) Adrenal steroid type I and type II receptor binding: estimates of in vivo receptor number, occupancy, and activation with varying level of steroid. *Brain Research* 514(1):37–48. doi:10.1016/0006-8993(90)90433-C
138. Starkman MN, Giordani B, Berent S, Schork MA, Schteingart DE (2001) Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements. *Psychosom Med* 63(6):985–993
139. Stetler C, Miller GE (2011) Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med* 73(2):114–126. doi:10.1097/PSY.0b013e31820ad12b
140. Tarlov AR, Ware JE, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M (1989) The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA* 262(7):925–930. doi:10.1001/jama.262.7.925
141. Tewes U (1997) *Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene.*, 2. Aufl. Hogrefe, Göttingen
142. Tiemensma J, Andela CD, Kaptein AA, Romijn JA, van der Mast RC, Biermasz NR, Pereira AM (2014) Psychological morbidity and impaired quality of life in patients with stable treatment for primary adrenal insufficiency: cross-sectional study and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 171(2):171–182. doi:10.1530/EJE-14-0023

143. Tiemensma J, Andela CD, Biermasz NR, Romijn JA, Pereira AM (2016) Mild cognitive deficits in patients with primary adrenal insufficiency. *Psychoneuroendocrinology* 63:170–177. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.09.029
144. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM (2001) Association between premature mortality and hypopituitarism. *The Lancet* 357(9254):425–431. doi:10.1016/S0140-6736(00)04006-X
145. Ueland GA, Husebye ES (2018) Metabolic Complications in Adrenal Insufficiency. *Front Horm Res* 49:104–113. doi:10.1159/000486004
146. Unbekannt Aufgaben der Glucocorticoide. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2012(44):52
147. Venneri MA, Hasenmajer V, Fiore D, Sbardella E, Pofi R, Graziadio C, Gianfrilli D, Pivonello C, Negri M, Naro F, Grossman AB, Lenzi A, Pivonello R, Isidori AM (2018) Circadian Rhythm of Glucocorticoid Administration Entrain Clock Genes in Immune Cells: A DREAM Trial Ancillary Study. *J Clin Endocrinol Metab* 103(8):2998–3009. doi:10.1210/jc.2018-00346
148. vonWerder K (2005) *Klinische Neuroendokrinologie*, 2. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, S 15–52. doi:10.1007/b137766
149. Weiß C (2013) *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
150. Wellman CL (2001) Dendritic reorganization in pyramidal neurons in medial prefrontal cortex after chronic corticosterone administration. *J Neurobiol* 49(3):245–253
151. Werumeus Buning J, Brummelman P, Koerts J, Dullaart RPF, van den Berg G, van der Klauw MM, Tucha O, Wolffenbuttel BHR, van Beek AP (2015) The effects of two different doses of hydrocortisone on cognition in patients with secondary adrenal insufficiency--results from a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* 55:36–47. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.02.001
152. Werumeus Buning J, Brummelman P, Koerts J, Dullaart RPF, van den Berg G, van der Klauw MM, Sluiter WJ, Tucha O, Wolffenbuttel BHR, van Beek AP (2016) Hydrocortisone Dose Influences Pain, Depressive Symptoms and Perceived Health in Adrenal Insufficiency: A Randomized Controlled Trial. *Neuroendocrinology* 103(6):771–778. doi:10.1159/000442985
153. Young AH, Sahakian BJ, Robbins TW, Cowen PJ (1999) The effects of chronic administration of hydrocortisone on cognitive function in normal male volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 145(3):260–266. doi:10.1007/s002130051057
154. Zimmermann P, Fimm B (1992) *Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung*. Manual Version 1.0. Eigenverlag

7 Anhang

7.1 Ergebnistabellen

7.1.1 Kognitive Leistungsfähigkeit

Tab. 17: Vergleich der Testergebnisse von Patienten mit primärer vs. sekundärer Nebenniereninsuffizienz unter Plenadren-Therapie

Test	N	pNNRI	sNNRI	T-Test		MWU-Test		p-Wert
				T	df	U	Z	
MWT (IQ)	20 (12:8)	115,6 ±13,8	111,0±11,0	0,783	18	-	-	0,444
MWT (SW)	20	110,5±9,2	107,5±7,2	0,774	18	-	-	0,449
ZST (SW)	20	117,3±9,5	115,0±9,4	0,539	18	-	-	0,596
ZN (SW)	20	111,6±18,2	113,5±8,0	-0,279	18	-	-	0,784
TMT-A (PR)	20	79,2±23,1	45,0±37,4	-	-	22,5	-2,232	0,026
TMT-B (PR)	20	70,00±26,3	42,5±29,6	-	-	24,5	-1,866	0,062
d2R F (SW)	20	103,4±7,2	103,5±9,6	-0,022	18	-	-	0,982
d2R BZO (SW)	20	99,6±3,9	100,1±7,8	-0,183	9,4	-	-	0,859
d2R KL (SW)	20	101,5±4,2	101,8±6,5	-0,104	18	-	-	0,918
CFT20R (IQ)	20	121,3±14,2	103,8±21,1	2,237	18	-	-	0,038
CFT20R (T)	20	63,8±9,1	52,1±13,4	2,347	18	-	-	0,031
CFT20R (SW)	20	113,8±9,1	102,1±13,4	2,347	18	-	-	0,031
Vigilanz (MW)	20	654,5±92,8	635,3±122,4	0,400	18	-	-	0,694
Vigilanz (F)	20	2,8±1,8	3,4±2,3	-0,694	18	-	-	0,497
Alertness (oWS-T)	18 (10:8)	39,9±7,4	41,1±8,3	-0,330	16	-	-	0,746
Alertness (mWS-T)	18 (10:8)	40,1±7,7	39,6±4,8	0,152	16	-	-	0,881
RKT-W (T)	18 (10:8)	47,0±17,3	47,8±16,3	-0,094	16	-	-	0,926
RKT-W F (T)	19 (11:8)	49,8±0,6	49,8±0,7	-	-	42,5	-0,233	0,816

IQ =Intelligenzquotient; SW=Standardwert; PR=Prozentrang; T=T-Wert ; MW=Mittelwert; F=Fehler; o/mWS=ohne/mit Warnsignal

Tab. 18: Vergleich der Testergebnisse von NNR-insuffizienten Patienten , therapiert mit niedriger Plenadrendosis (≤20mg) vs. mit hoher Plenadrendosis (>20mg)

Test	N	nDosis	hDosis	T-Test		MWU-Test		p-Wert
				T	df	U	Z	
MWT (IQ)	20 (11:9)	109,9±9,2	118,4±15,2	-1,477	12,6	-	-	0,164
MWT (SW)	20	106,7±6,0	112,4±10,1	-1,493	12,5	-	-	0,160
ZST (SW)	20	116,0±6,1	116,9±12,6	-0,194	11,0	-	-	0,850
ZN (SW)	20	112,6±8,4	112,1±20,6	0,064	18	-	-	0,950

TMT-A (PR)	20	58,2±36,8	74,4±28,3	-	-	39,0	-0,905	0,365
TMT-B (PR)	20	51,8±30,9	67,8±28,6	-	-	36,5	-1,017	0,309
d2R F (SW)	20	105,8±7,1	100,6±8,5	1,517	18	-	-	0,147
d2R BZO (SW)	20	99,0±5,9	100,8±5,4	-0,699	18	-	-	0,493
d2R KL (SW)	20	101,6±4,6	101,6±6,0	0,034	18	-	-	0,973
CFT20R (IQ)	20	113,1±19,5	115,8±19,3	-0,308	18	-	-	0,762
CFT20R (T)	20	58,4±12,5	60,1±12,4	-0,312	18	-	-	0,759
CFT20R (SW)	20	108,4±12,5	110,1±12,4	-0,312	18	-	-	0,759
Vigilanz (MW)	20	656,0±113,8	635,6±93,5	0,432	18	-	-	0,671
Vigilanz (F)	20	3,4±2,3	2,6±1,4	0,964	16,9	-	-	0,349
Alertness (oWS-T)	18 (9:9)	41,8±8,6	39,1±6,7	0,732	16	-	-	0,475
Alertness (mWS-T)	18 (9:9)	40,8±7,2	39,0±5,8	0,580	16	-	-	0,570
RKT-W (T)	18 (9:9)	49,7±17,9	45,0±15,4	0,593	16	-	-	0,561
RKT-W F (T)	19 (10:9)	49,8±0,6	49,8±0,7	-	-	44,5	-0,077	0,939

IQ =Intelligenzquotient; SW=Standardwert; PR=Prozentrang; T=T-Wert ; MW=Mittelwert; F=Fehler;
o/mWS=ohne/mit Warnsignal

Tab. 19: Vergleich der Testergebnisse von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie ohne und mit Schlafstörung (SS)

Test	N	Ohne SS	Mit SS	T-Test		MWU-Test		p-Wert
				T	df	U	Z	
MWT (IQ)	20 (9:11)	116,0±16,7	111,9±8,6	0,666	11,4	-	-	0,519
MWT (SW)	20	110,9±11,1	108,0±5,7	0,711	11,4	-	-	0,492
ZST (SW)	20	114,9±10,8	117,6±8,2	-0,647	18	-	-	0,526
ZN (SW)	20	115,7±14,7	109,6±14,8	0,909	18	-	-	0,375
TMT-A (PR)	20	50,0±38,1	78,2±24,0	-	-	28,0	-1,853	0,064
TMT-B (PR)	20	50,0±33,5	66,4±26,6	-	-	37,0	-0,978	0,328
d2R F (SW)	20	99,3±8,3	106,8±6,2	-2,315	18	-	-	0,033
d2R BZO (SW)	20	99,4±5,9	100,1±5,5	-0,251	18	-	-	0,804
d2R KL (SW)	20	99,7±4,7	103,2±5,1	-1,593	18	-	-	0,128
CFT20R (IQ)	20	105,4±20,8	121,6±14,4	-2,042	18	-	-	0,056
CFT20R (T)	20	53,2±13,2	64,0±9,1	-2,153	18	-	-	0,045
CFT20R (SW)	20	103,2±13,2	114,0±9,1	-2,153	18	-	-	0,045
Vigilanz (MW)	20	635,7±129,4	655,9±80,9	-0,428	18	-	-	0,674
Vigilanz (F)	20	2,9±1,6	3,1±2,3	-0,225	18	-	-	0,824
Alertness (oWS-T)	18 (9:9)	40,9±7,8	40,0±7,9	0,240	16	-	-	0,813
Alertness (mWS-T)	18 (9:9)	40,2±4,9	39,6±7,9	0,215	16	-	-	0,832
RKT-W (T)	18 (9:9)	42,0±6,4	52,7±21,5	-1,424	9,4	-	-	0,187
RKT-W F (T)	19 (9:10)	50,0±0,0	49,6±0,8	-	-	36,0	-1,381	0,167

IQ =Intelligenzquotient; SW=Standardwert; PR=Prozentrang; T=T-Wert ; MW=Mittelwert; F=Fehler;

Tab. 20: Vergleich der Testergebnisse von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie ohne und mit Tagesmüdigkeit (TM)

Test	N	Ohne TM	Mit TM	T-Test		MWU-Test		p-Wert
				T	df	U	Z	
MWT (IQ)	20 (16:4)	114,5±13,6	110,8±8,8	0,519	18	-	-	0,610
MWT (SW)	20	109,8±9,0	107,3±5,9	0,535	18	-	-	0,599
ZST (SW)	20	115,1±9,0	121,5±10,1	-1,243	18	-	-	0,230
ZN (SW)	20	113,9±12,7	106,0±22,2	0,965	18	-	-	0,347
TMT-A (PR)	20	68,1±33,7	55,0±35,1	-	-	22,5	-1,019	0,308
TMT-B (PR)	20	60,0±30,1	55,0±35,1	-	-	31,0	-0,097	0,923
d2R F (SW)	20	102,9±7,7	105,8±9,9	-0,635	18	-	-	0,534
d2R BZO (SW)	20	100,1±5,6	98,8±6,0	0,412	18	-	-	0,685
d2R KL (SW)	20	101,7±5,4	101,3±4,3	0,149	18	-	-	0,883
CFT20R (IQ)	20	113,5±18,6	117,5±22,9	-0,369	18	-	-	0,716
CFT20R (T)	20	58,7±12,1	61,0±13,9	-0,332	18	-	-	0,744
CFT20R (SW)	20	108,7±12,1	111,0±13,9	-0,332	18	-	-	0,744
Vigilanz (MW)	20	634,5±111,0	696,0±39,2	-1,073	18	-	-	0,298
Vigilanz (F)	20	2,9±1,7	3,3±3,0	-0,280	18	-	-	0,783
Alertness (oWS-T)	18 (14:4)	41,0±8,3	38,5±5,0	0,567	16	-	-	0,579
Alertness (mWS-T)	18 (14:4)	40,4±6,6	38,3±5,9	0,571	16	-	-	0,576
RKT-W (T)	18 (14:4)	46,8±14,1	49,3±25,4	-0,186	3,5	-	-	0,863
RKT-W F (T)	19 (15:4)	49,7±0,7	50,0±0,0	-	-	26,0	-0,751	0,452

IQ =Intelligenzquotient; SW=Standardwert; PR=Prozentrang; T=T-Wert ; MW=Mittelwert; F=Fehler;
o/mWS=ohne/mit Warnsignal

Tab. 21: Vergleich der Testergebnisse von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie ohne und mit Abitur als Schulabschluss

Test	N	Ohne Abitur	Mit Abitur	T-Test		MWU-Test		p-Wert
				T	df	U	Z	
MWT (IQ)	20 (10:10)	108,7±8,8	118,8±14,3	-1,898	18	-	-	0,074
MWT (SW)	20	105,9±5,8	112,7±9,5	-1,935	18	-	-	0,069
ZST (SW)	20	112,5±5,5	120,3±10,9	-2,021	18	-	-	0,058
ZN (SW)	20	114,1±10,0	110,6±18,7	0,523	18	-	-	0,608
TMT-A (PR)	20	61,0±35,7	70,0±32,3	-	-	40,0	-0,858	0,391
TMT-B (PR)	20	57,0±28,3	61,0±33,5	-	-	41,5	-0,661	0,508
d2R F (SW)	20	105,4±8,4	101,5±7,4	1,099	18	-	-	0,286
d2R BZO (SW)	20	100,0±6,4	99,6±5,0	0,156	18	-	-	0,878
d2R KL (SW)	20	102,6±6,2	100,6±3,7	0,871	18	-	-	0,395

CFT20R (IQ)	20	108,7±17,7	119,9±19,4	-1,350	18	-	-	0,194
CFT20R (T)	20	55,6±11,9	62,7±12,0	-1,332	18	-	-	0,199
CFT20R (SW)	20	105,6±11,9	112,7±12,0	-1,332	18	-	-	0,199
Vigilanz (MW)	20	613,0±79,2	680,6±116,5	-1,517	18	-	-	0,147
Vigilanz (F)	20	3,2±2,0	2,8±1,9	0,450	18	-	-	0,658
Alertness (oWS-T)	18 (9:9)	41,4±9,6	39,4±5,3	0,545	16	-	-	0,593
Alertness (mWS-T)	18 (9:9)	40,8±8,1	39,0±4,4	0,580	12,5	-	-	0,573
RKT-W (T)	18 (9:9)	52,4±16,7	42,2±15,2	1,358	16	-	-	0,193
RKT-W F (T)	19 (10:9)	49,6±0,8	50,0±0,0	-	-	36,0	-1,381	0,167

IQ =Intelligenzquotient; SW=Standardwert; PR=Prozentrang; T=T-Wert ; MW=Mittelwert; F=Fehler;
o/mWS=ohne/mit Warnsignal

Tab. 22: Vergleich der Testergebnisse von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie ohne und mit begleitende Fludrocortison- (FC-) Einnahme

Test	N	Ohne FC	Mit FC	T-Test		MWU-Test		p-Wert
				T	df	U	Z	
MWT (IQ)	20 (12:8)	112,9±12,6	115,0±13,6	-0,351	18	-	-	0,729
MWT (SW)	20	108,8±8,3	110,1±9,1	-0,350	18	-	-	0,730
ZST (SW)	20	113,5±9,2	120,8±8,1	-1,806	18	-	-	0,088
ZN (SW)	20	113,1±10,1	111,3±20,6	0,267	18	-	-	0,793
TMT-A (PR)	20	59,2±36,5	75,0±27,8	-	-	32,0	-1,401	0,161
TMT-B (PR)	20	56,7±31,7	62,5±29,6	-	-	43,5	-0,357	0,721
d2R F (SW)	20	103,5±8,6	103,4±7,5	0,033	18	-	-	0,974
d2R BZO (SW)	20	100,6±6,4	98,6±4,1	0,761	18	-	-	0,457
d2R KL (SW)	20	101,9±5,7	101,1±4,4	0,332	18	-	-	0,744
CFT20R (IQ)	20	109,5±20,7	121,5±14,1	-1,425	18	-	-	0,171
CFT20R (T)	20	56,0±13,4	63,9±8,7	-1,461	18	-	-	0,161
CFT20R (SW)	20	106,0±13,4	113,9±8,7	-1,461	18	-	-	0,161
Vigilanz (MW)	20	634,5±113,7	665,3±88,5	-0,644	18	-	-	0,528
Vigilanz (F)	20	3,1±2,0	2,9±2,0	0,229	18	-	-	0,822
Alertness (oWS-T)	18 (12:6)	40,8±8,0	39,7±7,6	0,298	16	-	-	0,770
Alertness (mWS-T)	18 (12:6)	39,9±5,4	39,8±8,6	0,025	16	-	-	0,980
RKT-W (T)	18 (12:6)	47,3±15,0	47,3±20,3	0,000	16	-	-	1,000
RKT-W F (T)	19 (12:7)	49,8±0,6	49,7±0,8	-	-	39,5	-0,397	0,691

IQ =Intelligenzquotient; SW=Standardwert; PR=Prozentrang; T=T-Wert ; MW=Mittelwert; F=Fehler;
o/mWS=ohne/mit Warnsignal

7.1.2 Psychologisches Wohlbefinden

Tab. 23: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens von Patienten mit primärer vs. sekundärer Nebenniereninsuffizienz unter Plenadren-Therapie

Fragebogen	N	pNNRI		T-Test		MWU-Test		p-Wert		
				T	df	U	Z			
ADDIQoL	20 (12:8)	79,2±13,7		83,0±12,2		-0,640	18	-	-	0,530
BDI	20	8,5±5,4		9,6±10,3		-	-	43,0	-0,388	0,698
SF-36										
KSK	20	41,9±8,6		42,8±12,2		-0,182	18	-	-	0,858
PSK	20	43,4±13,4		44,7±13,9		-	-	47,0	-0,077	0,939
KÖFU	20	76,3±18,7		71,3±25,9		0,503	18	-	-	0,621
KÖRU	20	39,6±37,6		62,5±46,3		-	-	33,5	-1,153	0,249
SCHM	20	65,8±21,3		62,3±34,0		0,291	18	-	-	0,774
AGES	20	50,8±26,9		46,3±27,4		0,371	18	-	-	0,715
VITA	20	42,5±21,6		53,1±24,6		-1,020	18	-	-	0,321
SOFU	20	69,8±29,4		67,2±35,3		-	-	47,5	-0,039	0,969
EMRO	20	72,2±42,2		87,5±35,4		-	-	39,0	-0,916	0,360
PSYC	20	70,3±15,6		65,0±16,5		0,732	18	-	-	0,473
Schlaffragebogen										
PSQI	20	7,9±4,0		4,6±2,5		-	-	25,0	-1,792	0,073
ESS	20	8,1±3,3		7,4±5,6		0,358	18	-	-	0,725
Einschlaf- dauer (min)	20	36,0±42,0		11,9±14,4		-	-	19,5	-2,222	0,026
Effektive Schlafzeit (h)	20	6,5±1,2		7,3±1,1		-1,535	18	-	-	0,142
Subj. Schlaf- qualität	20	gut	schlecht	gut	schlecht	X ² -Test:	Teststatistik	df	Exakte Signif. N. Fisher	
		6	6	6	2		1,250	1	0,373	

Tab. 24: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens von NNR-insuffizienten Patienten, therapiert mit niedriger Plenadrendosis (≤20mg) vs. hoher Dosis (>20mg)

Fragebogen	N	nDosis		hDosis		T-Test		MWU-Test		p-Wert
				T	df	U	Z			
ADDIQoL	20 (11:9)	77,7±12,6		84,3±13,1		-1,148	18	-	-	0,266
BDI	20	9,1±5,6		8,8±9,7		-	-	37,0	-0,955	0,340
SF-36										
KSK	20	39,5±10,8		45,6±7,9		-1,414	18	-	-	0,174
PSK	20	46,3±9,5		41,0±17,0		-	-	44,0	-0,418	0,676
KÖFU	20	68,6±21,9		81,1±19,6		-1,325	18	-	-	0,202
KÖRU	20	47,7±41,0		50,0±45,1		-	-	48,5	-0,078	0,938

SCHM	20	64,1±27,5	64,8±26,4	-0,057	18	-	-	0,956
AGES	20	43,2±29,1	56,1±22,4	-1,092	18	-	-	0,289
VITA	20	43,6±23,1	50,6±23,2	-0,664	18	-	-	0,515
SOFU	20	69,3±27,6	68,1±36,5	-	-	47,5	-0,155	0,877
EMRO	20	93,9±20,1	59,3±49,4	-	-	30,5	-1,903	0,057
PSYC	20	68,0±14,4	68,4±18,2	-0,061	18	-	-	0,952
Schlaffragebogen								
PSQI	20	8,0±4,4	4,9±1,9	-	-	27,5	-1,688	0,091
ESS	20	7,8±4,4	7,8±4,3	0,021	18	-	-	0,984
Einschlaf- dauer (min)	20	34,5±45,1	16,4±14,7	-	-	43,0	-0,499	0,618
Effektive Schlafzeit (h)	20	6,5±1,2	7,3±1,0	-1,459	18	-	-	0,162
Subj. Schlaf- qualität	20	gut 4	schlecht 7	gut 8	schlecht 1	X ² -Test: 5,690	Teststatistik df 1	Exakte Signif. N. Fisher 0,028

Tab. 25: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie ohne und mit Schlafstörung (SS)

Fragebogen	N	Ohne SS		Mit SS		T-Test		MWU-Test		p-Wert
						T	df	U	Z	
ADDIqoL	20 (9:11)	88,3±10,2	74,5±11,7	2,785	18	-	-	0,012		
BDI	20	4,8±3,9	12,4±8,2	-	-	19,5	-2,291	0,022		
SF-36										
KSK	20	46,6±10,7	38,7±7,9	1,911	18	-	-	0,072		
PSK	20	48,8±9,6	39,9±14,9	-	-	31,0	-1,406	0,160		
KÖFU	20	79,4±26,2	70,0±16,6	0,983	18	-	-	0,339		
KÖRU	20	75,0±33,1	27,3±36,1	-	-	16,0	-2,624	0,009		
SCHM	20	73,2±28,2	57,2±23,5	1,389	18	-	-	0,182		
AGES	20	58,0±26,7	41,6±25,1	1,410	18	-	-	0,175		
VITA	20	59,4±18,9	36,4±21,0	2,554	18	-	-	0,020		
SOFU	20	80,6±26,6	59,1±32,2	-	-	28,5	-1,629	0,103		
EMRO	20	88,9±33,3	69,7±43,3	-	-	38,0	-1,152	0,249		
PSYC	20	72,9±14,3	64,4±16,5	1,219	18	-	-	0,239		
Schlaffragebogen										
PSQI	20	/	/	/	/	/	/	/		
ESS	20	6,8±4,8	8,6±3,8	-0,974	18	-	-	0,343		
Einschlaf- dauer (min)	20	10,1±9,1	39,8±43,2	-	-	19,0	-2,342	0,019		
Effektive Schlafzeit (h)	20	7,4±1,0	6,4±1,2	2,044	18	-	-	0,056		
Subj. Schlaf- qualität	20	gut	schlecht	gut	schlecht	X ² -Test:	Teststatistik	df	Exakte Signif. N. Fisher	

qualität	9	0	3	8	10,909	1	0,001
----------	---	---	---	---	--------	---	-------

Tab. 26: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie ohne und mit Tagesmüdigkeit (TM)

Fragebogen	N	Ohne TM		Mit TM		T-Test		MWU-Test		p-Wert
						T	df	U	Z	
ADDIQoL	20 (16:4)	82,8±12,9		72,5±10,3		1,462	18	-	-	0,161
BDI	20	7,6±7,0		14,3±8,1		-	-	14,5	-1,662	0,096
SF-36										
KSK	20	43,9±10,1		35,9±6,2		1,487	18	-	-	0,154
PSK	20	46,9±12,3		31,8±10,8		-	-	11,0	-1,984	0,047
KÖFU	20	79,4±19,7		53,8±16,0		2,401	18	-	-	0,027
KÖRU	20	54,7±39,0		25,0±50,0		-	-	18,0	-1,364	0,173
SCHM	20	68,3±27,1		48,8±17,5		1,359	18	-	-	0,191
AGES	20	54,3±27,1		28,0±4,8		3,651	17,6	-	-	0,002
VITA	20	50,9±23,2		30,0±12,2		1,722	18	-	-	0,102
SOFU	20	77,3±27,5		34,4±18,8		-	-	8,0	-2,315	0,021
EMRO	20	83,3±36,5		58,4±50,0		-	-	22,5	-1,184	0,237
PSYC	20	71,8±15,4		54,0±6,9		2,211	18	-	-	0,040
Schlaffragebogen										
PSQI	20	6,7±4,2		6,3±2,1		-	-	29,0	-0,286	0,775
ESS	20	/		/		/	/	/	/	/
Einschlaf-dauer (min)	20	31,3±38,1		6,9±2,4		-	-	15,5	-1,576	0,115
Effektive Schlafzeit (h)	20	6,9±1,3		6,9±0,3		-0,044	17,8	-	-	0,965
Subj. Schlaf-qualität	20	gut	schlecht	gut	schlecht	X ² -Test:	Teststatistik	df	Exakte Signif. N. Fisher	
		9	7	3	1		0,469	1	0,619	

Tab. 27: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie ohne und mit begleitende Fludrocortison- (FC-) Einnahme

Fragebogen	N	Ohne FC		Mit FC		T-Test		MWU-Test		p-Wert
						T	df	U	Z	
ADDIQoL	20 (12:8)	83,8±13,2		76,0±11,6		1,359	18	-	-	0,191
BDI	20	9,1±9,5		8,8±3,3		-	-	36,5	-0,892	0,372
SF-36										
KSK	20	43,4±11,3		40,5±7,7		0,643	18	-	-	0,528
PSK	20	45,3±14,3		41,8±12,2		-	-	39,0	-0,694	0,487

KÖFU	20	73,8±25,3	75,0±15,1	-0,125	18	-	-	0,902
KÖRU	20	60,4±45,8	31,3±29,1	-	-	29,0	-1,511	0,131
SCHM	20	63,6±31,0	65,6±19,1	-0,166	18	-	-	0,870
AGES	20	52,2±27,4	44,3±26,1	0,645	18	-	-	0,527
VITA	20	52,5±23,6	38,1±20,0	1,415	18	-	-	0,174
SOFU	20	70,8±34,3	65,6±27,3	-	-	39,0	-0,709	0,478
EMRO	20	83,3±38,9	70,9±41,5	-	-	40,0	-0,814	0,416
PSYC	20	68,0±17,0	68,5±14,9	-0,068	18	-	-	0,947
Schlaffragebogen								
PSQI	20	4,7±2,3	9,5±3,9	-	-	12,5	-2,766	0,006
ESS	20	7,7±4,8	8,0±3,5	-0,168	18	-	-	0,869
Einschlaf- dauer (min)	20	14,6±13,6	44,1±50,0	-	-	28,5	-1,521	0,128
Effektive Schlafzeit (h)	20	7,4±1,0	6,0±0,9	3,263	18	-	-	0,004
Subj. Schlaf- qualität	20	gut 10	schlecht 2	gut 2	schlecht 6	X ² -Test: 6,806	Teststatistik df 1	Exakte Signif. N. Fisher 0,019

Tab. 28: Vergleich des psychologischen Wohlbefindens von NNR-insuffizienten Patienten unter Plenadren-Therapie ohne und mit begleitende DHEA-Einnahme

Fragebogen	N	Ohne DHEA	Mit DHEA	T-Test		MWU-Test		p-Wert
				T	df	U	Z	
ADDIQoL	20 (14:6)	81,6±13,4	78,7±12,8	0,451	18	-	-	0,657
BDI	20	8,1±6,9	11,0±9,2	-	-	32,0	-0,829	0,407
SF-36								
KSK	20	42,5±11,1	41,8±7,0	0,135	18	-	-	0,894
PSK	20	45,7±12,4	39,7±15,5	-	-	33,0	-0,742	0,458
KÖFU	20	74,6±22,7	73,3±19,9	0,122	18	-	-	0,904
KÖRU	20	51,8±43,3	41,7±40,8	-	-	36,0	-0,510	0,610
SCHM	20	67,1±27,2	58,2±25,2	0,684	18	-	-	0,503
AGES	20	48,3±29,2	50,7±21,1	-0,180	18	-	-	0,860
VITA	20	50,0±24,1	39,2±19,3	0,970	18	-	-	0,345
SOFU	20	73,2±30,6	58,3±32,3	-	-	27,0	-1,263	0,207
EMRO	20	83,3±34,0	66,7±51,6	-	-	35,0	-0,761	0,447
PSYC	20	68,6±15,5	67,3±17,8	0,157	18	-	-	0,877
Schlaffragebogen								
PSQI	20	7,2±4,1	5,2±2,6	-	-	31,5	-0,875	0,382
ESS	20	7,1±4,5	9,3±3,4	-1,063	18	-	-	0,302
Einschlaf- dauer (min)	20	30,4±40,7	17,2±17,0	-	-	33,0	-0,750	0,453

Effektive Schlafzeit (h)	20	6,7±1,2		7,3±1,1		-0,955	18	-	-	0,352
Subj. Schlafqualität	20	gut	schlecht	gut	schlecht	X ² -Test:	Teststatistik	df	Exakte Signif. N. Fisher	
		8	6	4	2		0,159	1	1,000	

7.2 Genehmigung des Ethikausschusses



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Frau
Dr. med. Harbeck
Medizinische Klinik I

im Hause

nachrichtlich:
Herrn Prof. Dr. Steinhoff
Komm. Direktor der Medizinischen Klinik I

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 3101 1008
Fax: +49 451 3101 1024

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 17-135

Datum: 10. Mai 2017

Sitzung der Ethik-Kommission am 04. Mai 2017

Antragsteller: Frau Dr. Harbeck

Titel: Einfluss der Substitutionstherapie mit Plenadren auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit Nebenniereninsuffizien

Sehr geehrte Frau Dr. Harbeck,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat nach der Berücksichtigung folgender **Hinweise** keine Bedenken:

In die Einschlusskriterien zum Studienvorhaben ist die Therapie mit Plendaren einzufügen, ebenso ist zu Beginn der Patienteninformation anzusprechen, dass die Behandlung mit Plendaren unabhängig von der Studienteilnahme erfolgt. Die vorgelegte Einverständniserklärung (in Einwilligungserklärung umbenennen) trägt noch den falschen Studientitel. Der kritische Wert 1,68 in der Fallzahlplanung lässt auf einen einseitigen Niveau-5%-Test schließen anstelle des angekreuzten zweiseitigen Tests, oder auf das ungewöhnlich hohe Signifikanzniveau von 10%, dies ist zu korrigieren. Das Studienprotokoll ist um einen Absatz zu der geplanten statistischen Analyse zu ergänzen.

Herr Prof. Dr. Katalinic (Soz.med. u. Epidemiologie, Vorsitzender)
 Hr. Prof. Dr. Gieseler (Medizinische Klinik I, Stellv. Vorsitzender)
 Hr. PD Dr. Bausch (Chirurgie)
 Hr. Prof. Dr. Borck (Medizingeschichte u. Wissenschaftsforschung)
 Fr. Farries (Amtsgericht Eutin)
 Fr. PD Dr. Jauch-Chara (Psychiatrie)
 Hr. PD Dr. Lauten (Kinder- u. Jugendmedizin)

Frau Martini (Caritas)
 Hr. Prof. Dr. Moser (Neurologie)
 Hr. Prof. Dr. Raasch (Pharmakologie)
 Hr. Prof. Dr. Rehmann-Sutter (MGWF)
 Hr. Schneider (Landgericht Lübeck)
 Fr. Prof. em. Dr. Schrader (Plastische Chirurgie)
 Hr. Dr. Vonthein (Med. Biometrie u. Statistik)

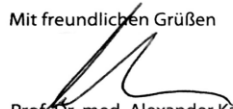
Die Aussage „während des Untersuchungsvorganges sind Sie über die Studienleiterin Kirsten Börms versichert“ wird von der Kommission hinterfragt. Unter 3.8 im Basisformular wird der Abschluss einer Probandenversicherung angekreuzt, was ist darunter verstanden? Eine Wegeversicherung wäre anzuraten, wenn von den Studienteilnehmern studienbedingte Wege gefordert sind.

Über das Recht auf nachträgliche Datenlöschung ist aufzuklären.

Die beiliegende Pseudonymisierungsliste ist ungeeignet, da einzelne Werte (z.B. 8.42) mehrfach vergeben sind. Welche Rolle hat die FOMT GbR? Die Formulierung eines Einschlusskriteriums „männlich + weiblich“ macht keinen Sinn.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.
Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen.
Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter www.drks.de).
Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

7.3 Formular der Einwilligungserklärung

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

Patientendaten

Campus Lübeck – Medizinische Klinik I
Komm. Direktor: Prof. Dr. Jürgen Steinhoff
Hochschulambulanz Endokrinologie
Ansprechpartner: Dr. Dr. Birgit Harbeck
Tel: 0451 500 44143
Fax: 0451 500- 44144
Internet: www.uk-sh.de
E-Mail: b.harbeck@web.de

Einfluss der Substitutionstherapie mit Plenadren auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit Nebenniereninsuffizienz

Vor- und Nachname des Probanden:

Geburtsdatum:

Einwilligungserklärung

Ich bin ausreichend in mündlicher und schriftlicher Form über die Ziele und Methoden, die möglichen

Risiken und den Nutzen der Studie informiert worden. Ich habe die Patienteninformation gelesen und

den Inhalt verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Studie mit einem Arzt zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich weiß, dass meine Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen

meine Zusage zur Teilnahme zurückziehen kann und mir daraus für meine weitere Behandlung keine

Nachteile entstehen.

Einwilligung gemäß Datenschutz:

Ich bin darüber informiert worden, dass bei dieser wissenschaftlichen Studie persönliche Daten und medizinische Befunden über mich erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie die folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/ Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden.
2. Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Rechte des Betroffenen: Auskunft, Berichtigung, Löschung und Sperrung, Widerspruchsrecht

Ich bin gemäß Artikel 15 DSGVO jederzeit berechtigt, gegenüber der Projektleiterin und Mitarbeitern um umfangreiche Auskunftserteilung zu den zu meiner Person gespeicherten Daten zu ersuchen. Gemäß Artikel 16 und 17 DSGVO kann ich jederzeit die Berichtigung, Löschung und Sperrung einzelner personenbezogener Daten verlangen. Ich kann darüber hinaus jederzeit ohne Angabe von Gründen von meinem Widerspruchsrecht Gebrauch machen und die erteilte Einwilligungserklärung mit Wirkung für die Zukunft abändern oder gänzlich widerrufen.

Projektleiterin und für die Datenverarbeitung Verantwortliche ist PD Dr. med. Dr. jur. Birgit Harbeck (bis Mai Oberärztin der Medizinischen Klinik 1 UKSH Lübeck, aktuell: Amedes experts Hamburg, Mönckebergstr. 10, 20095 Hamburg, Tel.: 040-380708371, E-Mail: b.harbeck@web.de). Gemäß §10 Absatz 1 Landesdatenschutzgesetz Schleswig-Holstein hat die Universität zu Lübeck den Datenschutzbeauftragten Dr. phil. Stephan Braun (Tel.: 0451-31011073, E-Mail: stefan.braun@uni-luebeck.de) bestellt, der bei der Verarbeitung personenbezogener Daten einbezogen wird. Es besteht das Beschwerderecht bei einer Datenschutz-Aufsichtsbehörde.

Nach ausführlicher Aufklärung und gründlicher Überlegung willige ich ein, an der o. g. Studie teilzunehmen. Eine Kopie dieser Einwilligung sowie eine Kopie der Patienteninformationsschrift und der Allgemeinen Versicherungsbedingungen habe ich erhalten.

Ort, Datum Unterschrift Proband

Ort, Datum Unterschrift des aufklärenden Arztes

7.4 Publikationen

7.4.1 Abstract in *Journal of the Endocrine Society*

SAT-381 Cognitive Function and Quality of Sleep in Patients with Adrenal Insufficiency May Benefit by Therapy with Dual-Release Hydrocortisone

Clarissa Krekeler, Peter Kropp, PhD, Antje Blacha, Birgit Harbeck, MD

Journal of the Endocrine Society, Volume 3, Issue Supplement_1, April-May 2019, SAT-381, <https://doi.org/10.1210/js.2019-SAT-381>

Published: 30 April 2019

Abstract

Introduction Patients with primary and secondary adrenal insufficiency (PAI/ SAI) are usually treated with glucocorticoid replacement therapy which fails to mimic the circadian rhythm of cortisol secretion thereby resulting in temporary hypo- and hypercortisolism. The unphysiological replacement is associated with impairment in cognitive function. Dual-release hydrocortisone (DR-HC) resembles the daily normal cortisol profile which improves metabolic parameters and quality of life but currently little is known about its impact on cognitive function. **Material and Methods** Twenty adults with adrenal insufficiency (12 PAI, 8 SAI) treated with DR-HC underwent 10 neuropsychological tests, evaluating intellectual abilities, mindset, memory, executive functioning, attention and alertness. Furthermore, demographic data, quality of life, symptoms of depression and quality of sleep were evaluated by well-established questionnaires (AddiQoL, SF-36, Beck Depression Inventory, Pittsburgh sleep quality index). Patients were split into 2 groups with respect to diagnosis (PAI vs. SAI) and to dosage (≤ 20 mg/d vs. > 20 mg/d, defined by median split). Because of use of standardized tests all patients could be compared to healthy controls. Moreover eighteen DR-HC treated adults were compared with eighteen adults on conventional-HC treatment matched for age, sex, education and diagnosis. **Results** Compared to standard values patients on DR-HC reached improved scores in intellectual abilities ($p=0.000$) and memory ($p=0.001$) and impaired scores in alertness ($p=0.000$). With respect to diagnosis patients with PAI performed better on intellectual abilities (IQ 121.3 vs. 103.8; $p=0.038$) and on executive functioning (79.2% vs. 45.0%; $p=0.026$) and reported a longer time to fall asleep (36 min. vs. 12 min.; $p=0.026$) than patients with SAI. Regarding DR-HC dosage, there was no significant difference in cognitive function. Patients on high dose reported a better subjective quality of sleep ($p=0.028$) than patients on low dose. In comparison to conventional-HC treatment, patients with DR-HC tended to show better results in executive functioning (59.2% vs. 66.1%; $p=0.099$). We found no further significant differences between both treatment modalities. **Conclusion** Patients with PAI reached better results in several cognitive functions and had a worse quality of sleep than patients with SAI. Our data suggest a positive impact of DR-HC on quality of sleep. DR-HC may be better for executive functioning than conventional-HC.

8 Danksagung

Ich möchte mich nun abschließend herzlichst für die umfangreiche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit bedanken.

Besonderer Dank geht an meine Doktormutter PD Dr. jur. Dr. med. Birgit Harbeck, die mir nicht nur das sehr interessante Thema gestellt, sondern mich in der gesamten Zeit geduldig beratend begleitet hat. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Jens Marquardt dafür, dass ich meine Dissertation in seiner Abteilung durchführen durfte. Auch danke ich der Endokrinologischen Ambulanz des UKSH Campus Lübeck, die mir bei der Rekrutierung meiner Probanden geholfen hat.

Herzlicher Dank geht zudem an Herrn Prof Dr. Peter Kropp vom Institut für medizinische Psychologie und medizinische Soziologie der Universität Rostock für die Bereitstellung der verwendeten psychologischen Testverfahren und Beratung.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. med. Iris van de Loo und ihrer endokrinologischen Praxis in Bremen sowie dem *MEDICOVER MVZ Oldenburg* bedanken, die mich bei meiner Probandensuche unterstützt und mir ihre Räumlichkeiten zur Verfügung gestellt haben.

Mein größter Dank geht an die Selbsthilfegruppe *GLANDULA – Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.*, durch die ich die meisten Probanden rekrutieren konnte. Insbesondere der Selbsthilfegruppe des Einzugsgebietes Lübeck danke ich für ihr großes Interesse und ihre Unterstützung an meiner Studie, sowie für die geteilten unschätzbaren Erfahrungen, welche nicht nur für meine Arbeit sondern auch für mich persönlich gewinnbringend waren. Genauso danke ich herzlichst allen Freunden und Bekannten, die sich dazu bereit erklärten, als Probanden der gesunden Kontrollkohorte mitzuwirken.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie für die Unterstützung bedanken, die sie mir während dieses langen Weges des Studiums sowie während der Anfertigung dieser Arbeit haben zukommen lassen. Danke für all die hilfreichen Tipps, danke für inspirierende Gespräche, danke für offene Ohren und stützende Hände, danke für Euer Vertrauen und Eure Kraft.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Clarissa Krekeler
geb.: 30. August 1993 in Wuppertal
wohnhaft: Glücksburgstraße 21a, 51065 Köln
Tel: 0172 3926702
E-Mail: clarissa.krekeler93@gmail.com



Berufliche Tätigkeit:

seit 01.12.2019 Assistenzärztin im Klinikum Köln-Merheim,
Medizinische Klinik II, Klinik für Kardiologie, Rhythmologie und
Internistische Intensivmedizin

Ausbildung

07/2019 Erwerb der Approbation als Ärztin

Seit 2017 Klinische Doktorarbeit in der Endokrinologie, UKSH Lübeck

- Dissertation: Einfluss der Substitutionstherapie mit Plenadren auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit Nebenniereninsuffizienz.
- Veröffentlichung: Krekeler, Clarissa/ Kropp, Peter/ Blacha, Antje/ Harbeck, Birgit: Cognitive Function and Quality of Sleep in Patients with Adrenal Insufficiency May Benefit by Therapy with Dual-Release Hydrocortisone. In: Journal of the Endocrine Society, Volume 3, April 2019, SAT-381, <https://doi.org/10.1210/js.2019-SAT-381>

2012-2019 Studium Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

- 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 2,0)
- 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 2,0)
- Physikum (Note 2,5)

2009 Auslandssemester Jeff. West High School, Kansas, USA

2003 – 2012 Erzbischöfliches St. Anna Gymnasium in Wuppertal

- Abschluss Allg. Hochschulreife (Note 1,5)

1999 – 2003 Grundschule Radenberg in Wuppertal