

Aus der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Marquardt

**Einfluss einer Substitutionstherapie mit Hydrocortison auf die
kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit
Nebenniereninsuffizienz**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Antje K. Blacha

aus Suhl

Lübeck 2020

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

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jürgen Koehler

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2020

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 11.12.2020

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
1. Einleitung.....	1
1.1. Anatomische und Physiologische Grundlagen von Hypophyse und Nebenniere.....	1
1.2. Erkrankungen der Hypophyse und Nebennierenrinde.....	3
1.3. Bedeutung von Cortisol im menschlichen Organismus.....	6
1.4. Darstellung der Ergebnisse bisheriger Versuchsansätze.....	10
1.5. Fazit.....	16
1.6. Fragestellung.....	16
2. Material und Methoden.....	17
2.1. Studiendesign.....	17
2.1.1. Überblick.....	17
2.1.2. Individualanamnese.....	18
2.1.3. Kognitive Leistungsfähigkeit.....	18
2.1.4. Psychologisches Wohlbefinden und Schlaf.....	19
2.2. Auswahl der Studienteilnehmer.....	19
2.3. Darstellung der Untersuchungsmethodik.....	20
2.3.1. Kognitive Leistungsfähigkeit.....	20
2.3.1.1. Leistungsbereich Intellektuelle Befähigung und Denkart.....	20
2.3.1.2. Leistungsbereich Mnestik/ Arbeitsgedächtnis.....	21
2.3.1.3. Leistungsbereich Exekutive Funktionen.....	21
2.3.1.4. Leistungsbereich Aufmerksamkeit.....	21
2.3.1.5. Leistungsbereich Psychomotorik.....	22
2.3.2. Psychologisches Wohlbefinden und Schlaf.....	22
2.3.2.1. Emotionale Grundstimmung.....	22
2.3.2.2. Lebensqualität.....	23
2.3.2.3. Schlafqualität.....	24
2.4. Statistische Methoden.....	24
2.5. Risiko und Nutzen der Untersuchungen.....	25
2.5.1. Risiko und Aufwand für die Teilnehmer.....	25
2.5.2. Nutzen für die Teilnehmer.....	25
3. Ergebnisse.....	26
3.1. Deskriptive Ergebnisse des Teilnehmerkollektivs.....	26
3.1.1. Experimentalgruppe.....	26

3.1.2. Kontrollgruppe	29
3.2. Kognitive Leistungsfähigkeit.....	31
3.2.1. Vergleich der Patienten mit normierten Daten	33
3.2.2. Vergleich der Patienten mit der Kontrollgruppe.....	35
3.2.3. Vergleich der Patienten untereinander bezüglich der Erkrankungsursache	36
3.2.4. Vergleich der Patienten untereinander bezüglich der Therapielänge	36
3.2.5. Vergleich der Patienten untereinander bezüglich der Tagesdosierung.....	36
3.2.6. Vergleich der Patienten untereinander bezüglich der Schlafqualität.....	36
3.2.7. Vergleich der Patienten untereinander bezüglich der Tagesmüdigkeit.....	37
3.2.8. Vergleich der Patienten untereinander bezüglich der Einnahme von Fludrocortison.....	37
3.2.9. Vergleich der Patienten untereinander bezüglich der Komedikation mit DHEA	37
3.2.10. Zusammenfassung.....	37
3.3. Psychologisches Wohlbefinden und Schlaf	39
3.3.1. Beck Depression Index	40
3.3.2. SF-36.....	42
3.3.3. AddiQoL.....	43
3.3.4. Schlafqualität und Tagesmüdigkeit	43
3.3.5. Zusammenfassung.....	45
4. Diskussion.....	45
4.1. Deskriptive Ergebnisse des Teilnehmerkollektivs	46
4.2. Bereiche der kognitiven Leistungsfähigkeit	47
4.2.1. Vergleich im Kontext der Normwerte und der Kontrollgruppe	47
4.2.2. Vergleich zwischen den Patienten mit PAI und SAI.....	51
4.2.3. Vergleiche hinsichtlich der Therapielänge	52
4.2.4. Vergleiche hinsichtlich der Dosierung.....	53
4.2.5. Einfluss des Schlafs auf die Kognition.....	57
4.3. Psychische Verfassung, Lebens- und Schlafqualität.....	57
4.3.1. Selbstangaben zur Lebensqualität und emotionaler Grundstimmung.....	57
4.3.2. Angaben zum Thema Schlaf	60
4.4. Stärken und Schwächen der Studie.....	61
4.4.1. Methodik	61
4.4.2. Variationen der Hydrocortison-Tagesdosis.....	63
4.4.3. Komedikation und Komorbidität als Störgrößen	63
4.4.4. Selbstangaben in den Fragebögen und Motivation	65
4.5. Fazit	67

5. Zusammenfassung.....	68
6. Literaturverzeichnis.....	69
7. Anhänge.....	83
7.1. Ergebnistabellen.....	83
7.1.1. Kognitive Leistungsfähigkeit.....	83
7.1.2. Leistungsbereich „Emotionale Verfassung“ und „Schlafqualität“.....	88
7.2. Genehmigung des Ethikausschusses.....	92
7.3. Verwendete Fragebögen.....	93
7.3.1. SF-36.....	93
7.3.2. AddiQoL.....	96
7.3.3. BDI.....	98
7.3.4. PSQI.....	100
7.3.5. ESS.....	104
8. Danksagung.....	105
9. Lebenslauf.....	106

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Regulation der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse	3
Abbildung 2 Simuliertes Cortisol-Profil eines Patienten mit 3-maliger Hydrocortison-Einnahme über physiologischem Cortisol-Profil.....	11
Abbildung 3 Häufigkeit der Fälle und Kategorisierung anhand des BDI in Kontroll- und Experimentalgruppe.....	41
Abbildung 4 Häufigkeiten bezüglich Schlafqualität in Experimental- und Kontrollgruppe	44
Abbildung 5 Häufigkeiten bezüglich Tagesmüdigkeit in Experimental- und Kontrollgruppe	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Angewandte Tests zur Erfassung der verschiedenen kognitiven Teilbereiche	18
Tabelle 2 Angewandte Fragebögen zur Erfassung der verschiedenen psychologischen Teilbereiche.	19
Tabelle 3 Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer	20
Tabelle 4 Basis-Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs	28
Tabelle 5 Krankheitsspezifische Anamnese des untersuchten Patientenkollektivs	28
Tabelle 6 Basischarakteristika der Kontrollgruppe im Vergleich zur Experimentalgruppe	30
Tabelle 7 Signifikante Ergebnisse des Vergleichs der Kontrollgruppe mit der Norm	31
Tabelle 8 Signifikante und tendenzielle Ergebnisse der verschiedenen Gruppenvergleiche	33
Tabelle 9 Signifikante Ergebnisse des Vergleichs der Experimentalgruppe mit der Norm.....	34
Tabelle 10 Signifikante und tendenzielle Ergebnisse der psychologischen Teilbereiche	40
Tabelle 11 Vergleich der Testergebnisse von Experimental- und Kontrollgruppe mit der Norm	83
Tabelle 12 Vergleich der Testergebnisse von Experimentalgruppe mit Kontrollgruppe.....	83
Tabelle 13 Vergleich der Testergebnisse von Gruppe PAI mit Kontrollgruppe	84
Tabelle 14 Vergleich der Testergebnisse von Gruppe SAI mit Kontrollgruppe.....	84
Tabelle 15 Vergleich der Testergebnisse bezüglich der Therapielänge	85
Tabelle 16 Vergleich der Testergebnisse bezüglich der Erkrankungsursache	85
Tabelle 17 Vergleich der Testergebnisse bezüglich der Dosierung	86
Tabelle 18 Vergleich der Testergebnisse bezüglich der Schlafqualität.....	86
Tabelle 19 Vergleich der Testergebnisse bezüglich des Auftretens von Tagesmüdigkeit	87
Tabelle 20 Vergleich der Testergebnisse bezüglich der Komedikation mit Fludrocortison.....	87
Tabelle 21 Vergleich der Testergebnisse bezüglich der Komedikation mit Dehydroepiandrosteron ..	88
Tabelle 22 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche von Experimental- und Kontrollgruppe mit der Norm	88
Tabelle 23 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche zwischen Experimental- und Kontrollgruppe	88
Tabelle 24 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche von Gruppe PAI und Kontrollgruppe ...	89
Tabelle 25 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche von Gruppe SAI und Kontrollgruppe ...	89
Tabelle 26 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche bezüglich der Therapielänge	89
Tabelle 27 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche bezüglich der Erkrankungsursache.....	89
Tabelle 28 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche bezüglich der Dosierung	90
Tabelle 29 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche bezüglich der Schlafqualität	90
Tabelle 30 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche bezüglich des Auftretens von Tagesmüdigkeit	90

Tabelle 31 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche bezüglich der Komedikation mit Fludrocortison	90
Tabelle 32 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche bezüglich der Komedikation mit Dehydroepiandrosteron.....	91

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropin, adrenocorticotropes Hormon
AddiQoL	Health-related Quality of Life in Addison's disease = engl., gesundheitsbezogene Lebensqualität bei M.Addison, Akronym
ADH	Antidiuretisches Hormon
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body Mass Index
CFT-20-R	Culture Fair Intelligenz Test in revidierter Fassung
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CYP 21	Steroid-21-Hydroxylase
df	degrees of freedom = engl., Freiheitsgrad
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders = engl., diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen
e.V.	eingetragener Verein
ESS	Epworth Sleepiness Scale
ExG	Experimentalgruppe
FC	Fludrocortison
FSH	Follitropin, Follikel-stimulierendes-Hormon
GABA	Gammaaminobuttersäure
GR	Glucocorticoidrezeptoren
gSchlaf	guter Schlaf
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
IL1β	Interleukin-1-beta
KG	Kontrollgruppe
kDHEA	keine Dehydroepiandrosteron-Substitution
kFC	keine Fludrocortison-Substitution
kTM	keine Tagesmüdigkeit
LH	Lutropin, Luteinisierendes Hormon
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MR	Mineralcorticoidrezeptoren

MRT	Magnetresonanztomographie
MSH	Melanotropin
MW	Mittelwert
mWT	mit Warnton
MWT-A	Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest in der Version A
MWU-Test	Man-Whitney-U-Test
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
OP	Operation
oWT	ohne Warnton
PAI	primary adrenal insufficiency = engl., primäre Nebennierenrindeninsuffizienz
PNMT	Phenylethanolamin-N-Methyltransferase
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SAI	secondary adrenal insufficiency = engl., sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz
SD	standard deviation = engl., Standardabweichung
SF-36	Short-Form-Gesundheitsfragebogen
sSchlaf	schlechter Schlaf
STH	Somatotropin
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitstestung
TM	Tagesmüdigkeit
TMT	Trail-Making-Test
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
TSH	Thyreotropin, Thyroidea-stimulierendes Hormon
vs.	versus = lat., gegen, im Vergleich zu
ZN	Zahlennachsprechen
ZS	Zahlensymboltest

1. Einleitung

1.1. Anatomische und Physiologische Grundlagen von Hypophyse und Nebenniere

Die Hypophyse ist eine erbsengroße, ca. 600 mg schwere endokrine Drüse, welche von einer Kapsel aus Bindegewebe umgeben ist und in einer vornehmlich vom Os sphenoidale gebildeten, knöchernen Ausbuchtung, der Sella turcica, liegt. Angrenzende Strukturen sind der Sinus cavernosus, das Chiasma opticum und andere Hirnnerven (Jameson 2010). Anatomisch und funktionell lassen sich zwei verschiedene Anteile der Hypophyse definieren: ein Vorderlappen, die Adenohypophyse und ein Hinterlappen, die Neurohypophyse. Beide Anteile sind über den Hypophysenstiel und den dazugehörigen Blutgefäßen mit dem Hypothalamus verbunden, dieser stellt die hierarchisch übergeordnete Struktur dar. Im Hypothalamus werden Steuerhormone (Releasing- und Inhibiting-Hormone) sezerniert und gelangen über den hypophysären Portalkreislauf, welcher den Hauptanteil der Blutversorgung stellt, in die Adenohypophyse (Schünke et al. 2012). Die Steuerhormone beeinflussen die Freisetzung der Hormone der Adenohypophyse: Somatotropin (STH), Follitropin (FSH), Lutropin (LH), Thyreotropin (TSH), Adrenocorticotropin (ACTH), Melanotropin (MSH) und Prolaktin. Die Neurohypophyse hingegen produziert selbst keine Hormone und es besteht auch kein Portalkreislauf. Sie wird direkt mit hypothalamischen Neuronen innerviert, welche an einem verzweigten Kapillarnetz enden. Innerhalb dieser neurosekretorischen Neurone werden die von Hypothalamuskernen produzierten Hormone Oxytocin und Vasopressin in Granula zur Neurohypophyse transportiert. Dort können sie gespeichert und im Bedarfsfall gezielt gespalten und gefäßnah freigesetzt werden (Jameson, 2010; Werder, 2005).

Die Nebennieren sind den Nieren kappenartig aufgelagert und von einer Kapsel umgeben. Auch hier lassen sich zwei anatomische und funktionelle Einheiten unterscheiden: außen gelegen die Nebennierenrinde (NNR) und darunter das Nebennierenmark (NNM). Im Mark werden die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin produziert, gespeichert und auf cholinerge Stimulation hin sezerniert. Die Nebennierenrinde wiederum lässt sich nochmals in drei verschiedene Zonen untergliedern, welche für die Produktion verschiedener Steroidhormone verantwortlich sind. Von außen nach innen sind dies: Zona glomerulosa (Synthese der Mineralcorticoide, v.a. Aldosteron), Zona fasciculata (Synthese der

Glucocorticoide, v.a. Cortisol) und Zona reticularis (Synthese der Androgene, v.a. Dehydroepiandrosteron [DHEA]) (Jameson, 2010; Kleine and Rossmann, 2014). In der Nebennierenrinde unterliegen vor allem die Cortisol- und DHEA-Produktion der Steuerung durch das hypophysäre ACTH, welches hingegen für die Aldosteronsekretion aufgrund des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) eine eher untergeordnete Rolle spielt. Die ACTH-Exposition der NNR führt zu einer stimulierten Transkription sämtlicher Gene für die Steroidbiosynthese, welche die Ausgangssubstanz zur Cortisolsynthese liefert. Zusätzlich wird die NNR-Perfusion gesteigert. Die ACTH-Sekretion erfolgt pulsatil und weist eine zirkadiane Rhythmik, mit hohen Spiegeln in den frühen Morgenstunden und niedrigen Spiegeln am späten Abend, auf. Daraus folgend ergibt sich eine entsprechende zirkadiane Sekretion von Cortisol. Durch verschiedene Stimuli, zum Beispiel Stress (körperlicher oder psychischer Art) kann die Cortisol-Ausschüttung auf das Zehnfache gesteigert werden und im Extremfall den normalen zirkadianen Rhythmus überdecken (Behrends, 2012; Werder, 2005). Die ACTH-Sekretion unterliegt dabei wiederum der Regulation vom Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), welches vom Hypothalamus ausgeschüttet wird. Somit ergibt sich die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HHNA): CRH stimuliert die ACTH-Sekretion, welche letztlich eine Cortisol-Sekretion aus der NNR bewirkt. Zusätzlichen Einfluss auf die Adenohypophysenaktivität nehmen auf hypothalamischer Ebene Monoamine (u.a. Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, GABA) sowie verschiedene Peptide (u.a. Endorphine, Enkephaline). Auch die Aktivierung des Immunsystems im Rahmen von Infektionen oder einer Sepsis führt über Zytokine (v.a. TNF- α , Interleukin 1 und 6) zu einer Stimulation der HHNA. Hemmenden Einfluss hingegen nimmt das Endhormon Cortisol selbst, indem es über negative Rückkopplung die CRH- und ACTH-Sekretion vermindert und im Rahmen einer erweiterten negativen Rückkopplung immunsupprimierend wirkt (Ehlert and Von Känel, 2011; Werder, 2005). Abbildung 1 stellt den beschriebenen Regelkreislauf schematisch dar.

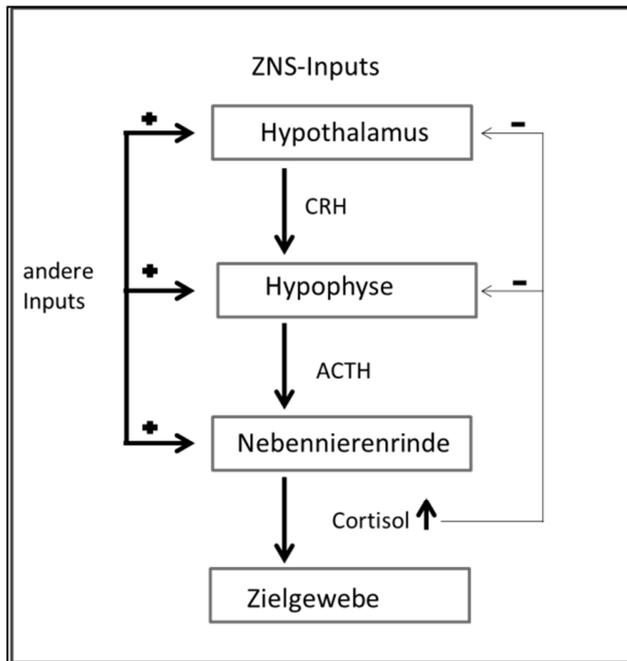


Abbildung 1 Regulation der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse
 Modifiziert nach Spinass und Fischli (2011)

1.2. Erkrankungen der Hypophyse und Nebennierenrinde

Eine Insuffizienz der Nebennierenrinde ist definiert als die Unfähigkeit des Organs seiner Aufgabe der Hormonproduktion in ausreichendem Maße nachzukommen. Sie kann als primäre Form im Rahmen einer Erkrankung der Nebenniere selbst auftreten oder als sekundäre bzw. tertiäre Form, wobei die Läsion dann in der Hypophyse und oder dem Hypothalamus vorliegt und die HHNA somit auf zentraler Ebene gestört ist.

Die Prävalenz einer primären NNR-Insuffizienz (PAI) beträgt in der westlichen Bevölkerung etwa 100-140 Fälle/ Million und ist mit einer Inzidenz von 4/ 1 Millionen den seltenen Erkrankungen zuzuordnen. Die häufigste Ursache ist mit bis zu 90% eine Autoimmunadrenalitis, nach dem Erstbeschreiber M. Addison benannt, wobei mehr als 90% des Organs funktionsunfähig sein müssen, bevor es zu einer sekretorischen Insuffizienz kommt. Mehr als 90% aller Addison-Patienten weisen Antikörper gegen die Steroid-21-Hydroxylase (CYP21) auf, ein Enzym, welches an der Biosynthese der Steroidhormone Cortisol und Aldosteron beteiligt ist und in hohen Konzentrationen in der Nebenniere vorliegt (Anglin et al., 2006). Als weiteres Ziel der Antikörper wurde bereits ein ACTH-Rezeptor beschrieben, jedoch auch zahlreiche andere, unbekannte intrazelluläre Ziele konnten beobachtet werden. Ein autoimmun bedingter Funktionsverlust der Nebennierenrinde kann dabei als isolierte Erkrankung oder als Teil einer polyendokrinen

Autoimmunopathie auftreten (Bornstein et al., 2016; Jameson, 2010; Kleine und Rossmann, 2014; Vaidya et al., 2009; Wallace et al., 2009; Willis et al., 1997). Andere häufige Ursachen einer PAI sind Infektionen wie z.B. Tuberkulose und Neoplasien bzw. Metastasen. Aber auch zahlreiche iatrogene Faktoren können zur Entstehung einer PAI beitragen, so z.B. verschiedene Medikamente (u.a. Aminoglutethimide, Etomidate, Phenytoin, Rifampicin und Nivolumab) oder therapeutische Eingriffe wie z.B. eine Adrenalectomie (Bornstein et al., 2016; Iqbal et al., 2019).

Die Cortisoldefizienz hat eine verminderte negative Rückkopplung zu Hypothalamus und Hypophyse zur Folge, weshalb es bei der PAI nachfolgend zu einer vermehrten Stimulation der Nebenniere durch erhöhte Plasmaspiegel an ACTH kommt. Analog dazu kommt es durch die Störung in der Mineralocorticoidsynthese nachfolgend zu einer erhöhten Reninsekretion aus dem juxtaglomerulären Apparat der Niere (Bornstein et al., 2016). Da die gesamte endokrine Funktion der NNR gestört ist, tritt häufig auch ein Mangel an Androgenen, v.a. DHEA auf (Wallace et al., 2009). Durch diese multiplen Hormondefizite verlieren die Patienten die Fähigkeit im Rahmen einer Homöostase auf alltägliche Belastungen und Stress (physischer sowie psychischer Art) zu reagieren. Außergewöhnliche Belastungen wie fieberhafte Infekte oder Operationen können zur Dekompensation, der sogenannten Addison-Krise, führen. Typische Symptome sind: Fatigue, Gewichtsverlust, Hypotension bis hin zu Dehydratation, Hyponatriämie und Hyperkaliämie (Bornstein et al., 2016; Ehlert und Von Känel, 2011; Jameson, 2010).

Im Gegensatz zur primären NNR-Insuffizienz kommt es bei einer sekundären (SAI) bzw. tertiären NNR-Insuffizienz zu einer Störung in der ACTH- bzw. CRH-Sekretion, weshalb nur die nachgeschalteten Prozesse beeinflusst sind, demnach vorrangig die Cortisol- und Androgenproduktion. Die Aldosteron-Synthese hingegen bleibt aufgrund der vorrangigen Regulation durch das RAAS unbeeinträchtigt (Wallace et al., 2009). Die Inzidenz einer Hypophyseninsuffizienz beträgt in etwa 4/ 100.000 Personen (Werder, 2005). Für die Entstehung dieser sekundären bzw. tertiären Form der NNR-Insuffizienz spielen im Wesentlichen intrakranielle Raumforderungen im Bereich der Hypophyse eine Rolle. 10% aller intrakraniellen Neoplasien machen Hypophysenadenome aus, welche die häufigste tumoröse Veränderung des Sellainhaltes darstellen. Die Inzidenz beträgt hierbei etwa 8-10/ 100.000 Personen. Die Adenome sind gutartige Neubildungen, deren monoklonaler

Ursprung in verschiedenen Zelltypen der Hypophyse liegen kann. Ihrem Ursprung nach können sie hormonaktiv oder –inaktiv sein (Buchfelder, 1999). Bei den meisten Makroadenomen handelt es sich um hormoninaktive Neoplasien. Es gibt eine Reihe von familiären Syndromen, welche mit dem Auftreten von Hypophysenadenomen assoziiert sind, so z.B. MEN-Syndrom und Carney-Syndrom. Bei entsprechender Größe können Hypophysenadenome zu einer sekretorischen Störung führen, bei der es zum Ausfall einer oder mehrerer Hormonachsen kommt. Aufgrund einer unterschiedlichen Sensitivität gegenüber Kompression erfolgt der Achsenausfall in charakteristischer Reihenfolge: erst somatotrop, dann gonadotrop, thyreotrop und corticotrop. Aber auch die Therapie eines solchen Adenoms, die zumeist in einer transsphenoidalen Operation mit gegebenenfalls nachfolgender Radiotherapie besteht, kann eine vorübergehende oder permanente Hypophyseninsuffizienz nach sich ziehen. Insgesamt führen Hypophysentumore und die Konsequenzen ihrer Therapie in 70-80% der Fälle zu einem Hypopituitarismus (Kauffmann and Moser, 2011; Lamberts, 1997; Werder, 2005). Andere intrakranielle Raumforderungen, die in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen, sind Kraniopharyngeome, Hypophysenkarzinome – und metastasen sowie granulomatöse Erkrankungen und maligne Systemerkrankungen des Nervensystems (Jameson, 2010; Pekic and Popovic, 2017; Werder, 2005).

Neuere Studien untersuchen den Zusammenhang zwischen Gehirnverletzungen und Hypopituitarismus und konnten bereits zeigen, dass Traumata, subarachnoidale Blutungen oder Bestrahlung viel häufiger als bisher angenommen zu einer Hypophyseninsuffizienz führen, die Prävalenzen liegen hier bei 25-50%. Die corticotrope Achse ist bei ca. 4% der Erwachsenen mit einer Radiotherapie in der Kindheit betroffen, etwa 19% der Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma entwickeln eine ACTH-Defizienz (Auble et al., 2014; Chemaitilly et al., 2015; Harrison et al., 2010; Tanriverdi et al., 2006). In ca. 25-40% der Fälle bleibt diese Hypophyseninsuffizienz permanent und dennoch oft undiagnostiziert (Harrison et al., 2010).

Vor allem in Entwicklungsländern stellt das Sheehan-Syndrom eine häufige Ursache eines Panhypopituitarismus dar, insgesamt erklärt es etwa 6% der Fälle. Dabei handelt es sich um eine postpartale Nekrose des Hypophysengewebes, welche aufgrund einer Minderperfusion, verursacht durch hohen Blutverlust während der Geburt, entsteht. In etwa 55-100% der Fälle kommt es dabei zur ACTH-Defizienz (Karaca et al., 2016). Als pathophysiologische

Grundlage hormoneller Defizite hat zudem die Hypophysitis im vergangenen Jahrzehnt an Bedeutung gewonnen, wobei die corticotrope Achse in etwa 23% der Fälle, v.a. bei der lymphozytären Adenohypophysitis, betroffen ist (Gubbi et al., 2018, 2019). Seltener Ursachen eines Hypopituitarismus sind Infektionen, Abszesse, infiltrativ-inflammative Geschehen wie z.B. Sarkoidose oder idiopathische Prozesse (Lamberts, 1997; Werder, 2005).

Der Ausfall einer adäquaten ACTH-Produktion und damit einer angepassten Cortisol-Sekretion nimmt ebenfalls den Patienten die Fähigkeit den Cortisolbedarf an alltägliche Belastungen anzupassen. Die Dekompensation stellt in diesem Fall ein hypophysäres Koma dar, welches klinisch einer Addison-Krise sehr ähnelt. Eine Elektrolytentgleisung im Sinne einer Hyponatriämie kann dabei ebenfalls auftreten, da Glucocorticoide eine inhibierende Wirkung auf die ADH-Sekretion haben. Fällt dieser hemmende Reiz aufgrund der ACTH-Defizienz weg, kommt es zur vermehrten ADH-Sekretion, die dann eine verminderte Wasserausscheidung und dadurch entstehende Verdünnungs-Hyponatriämie nach sich zieht (Herrmann et al., 2010; Lamberts, 1997).

1.3. Bedeutung von Cortisol im menschlichen Organismus

Cortisol ist ein lipophiles Hormon, welches seine Effekte vorrangig über einen Hormon-Rezeptor-Komplex vermittelt. Dieser wandert in den Zellkern, wo er sich als Transkriptionsfaktor aktivierend oder reprimierend auf die Expression cortisolabhängiger Gene auswirken kann. Dabei stehen zwei verschiedene intrazelluläre Rezeptortypen zur Verfügung: spezifische Glucocorticoidrezeptoren (GR) und Rezeptoren, die eine hohe Affinität zu Cortisol besitzen, aber ursprünglich als Rezeptoren für Aldosteron beschrieben wurden – daher tragen sie den Namen Mineralcorticoidrezeptoren (MR)(Reul and De Kloet, 1985; Veldhuis et al., 1982).

Der Weg über diesen Hormon-Rezeptor-Komplex beschreibt die genomischen Effekte von Cortisol, welche über die Beeinflussung der Genexpression eine langsame Anpassung an Umwelteinflüsse ermöglichen, da der Prozess dieser Signaltransduktion bis zur Vollendung mindestens eine Stunde benötigt (Joëls et al., 2011). Dem gegenüber stehen schnelle, nicht-genomische Effekte, die zum Beispiel über Kinasen vermittelt werden, wobei die Aktivität der Kinasen über eine Ligandenbindung von Cortisol verändert wird (Tasker et al., 2006).

Insgesamt besitzt das Stresshormon Cortisol aufgrund der zahlreichen Wirkprinzipien ein breites Wirkspektrum im Körper: Hauptfunktion ist die Anregung der Glukoneogenese und der Lipolyse, dadurch wirkt das katabole Hormon antagonistisch zum Insulin und stellt dem Organismus in Stresssituationen Energie zur Verfügung. Zusätzlich wird der Blutdruck angehoben, Wachstum und Wundheilung inhibiert und immunologische Prozesse durch Einflussnahme auf die Zytokinfreisetzung (z.B. TNF- α und IL1 β) moduliert. Es besteht auch eine enge funktionelle Abhängigkeit zwischen der HHNA und dem sympathoadrenalen System. Die Konversion von Noradrenalin zu Adrenalin wird von der Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT) katalysiert, wobei Glucocorticoide einen starken Induktor dieses Enzyms darstellen (Wan and Livett, 1989; Wong et al., 2004). Die Produktion von Adrenalin findet ausschließlich in den chromaffinen Zellen des NNM statt, von wo es anschließend in die Blutbahn sezerniert wird und so die Rezeptoren der Effektororgane erreicht. Die Katecholamine stimulieren dann wiederum die CRH- und ACTH-Sekretion in Hypothalamus und Hypophyse (Kvetnansky et al., 1993). Auf diese Weise beeinflussen die verschiedenen Stresshormone, Katecholamine und Cortisol, ihre Expression und Sekretion gegenseitig.

Cortisol mobilisiert folglich in verschiedenen Bereichen des Körpers energiereiche Substrate, unterdrückt Funktionen, die nicht primär der Stressbewältigung dienen und ermöglicht eine optimale Anpassung des Körpers an die sich ständig verändernden Anforderungen der Umgebung. Im Folgenden soll in Hinblick auf die vorliegende Studie vor allem auf die Wirkung von Cortisol im Gehirn eingegangen werden.

Die beiden beschriebenen Rezeptortypen sind in hoher Konzentration im zentralen Nervensystem vorhanden. GR sind ubiquitär exprimiert, wobei die Konzentrationen zwischen den einzelnen Zelltypen variieren. Die höchsten Konzentrationen an GR sind in den Bereichen des Hippocampus, Corpus callosum, Nucleus tractus solitarii und der Amygdala zu finden. MR sind ebenfalls vor allem in Bereichen des Hippocampus, aber auch in einigen motorischen Hirnstammkernen vorhanden (Madalena and Lerch, 2017; McEwen et al., 1968; Reul and De Kloet, 1985). Die Expression der Rezeptoren für Cortisol unterliegt dabei komplexen Rückkopplungsmechanismen und Autoregulationen. So hat die Reduzierung zirkulierender Corticosteroide z.B. nach einer Adrenalectomie eine vermehrte Expression von GR in Bereichen des Hippocampus zur Folge, welche durch Corticosteroid-Substitution wieder normalisiert werden kann. Eine Übersubstitution wiederum kann eine geringe

Verminderung der GR-Expression zur Folge haben. Zusätzlich findet eine MR-regulierte GR-Expression statt (Herman and Spencer, 1998).

Die GR- und MR-reichen Bezirke im Gehirn sind vorrangig dem limbischen- und paralimbischen System zuzuordnen. Dieses Netzwerk spielt eine entscheidende Rolle in der Koordination von Emotion, Motivation, autonomem Tonus und endokriner Funktionen (Harrison et al., 2010). Im Zentrum steht dabei der Papez-Neuronenkreis. Dabei handelt es sich um eine kreisartige Neuronenkette, welche den Hippocampus mit Fornix, Corpora mamillaria, Thalamus und Area entorhinalis verbindet und letztlich über den Tractus perforans wieder zurück zum Hippocampus führt. Über diesen Kreislauf findet die Langzeitpotenzierung von Informationen statt. Von der Hippocampusformation aus führen außerdem Nervenstränge in die Assoziationsrinde des Neocortex, wo die Informationen schließlich im Langzeitgedächtnis gespeichert werden. Wenn also die Langzeitpotenzierung aus dem Hippocampus exportiert wird und im Neocortex auf Zellen trifft, die im gleichen Moment bereits aus anderen Quellen z.B. dem Thalamus aktiviert sind, so führt dies zu Veränderungen im neuronalen Zellstoffwechsel in den betroffenen Zellen. Dieses Prinzip wird als Hebbsche Regel bezeichnet. Die so ausgelösten metabolischen Veränderungen und Wachstumsprozesse versteht man als neuronale Plastizität, das heißt den Umbau neuronaler Zellen in Abhängigkeit von ihrer Verwendung. Die veränderte synthetische Aktivität der Neurone verändert dann wiederum deren synaptische Übertragungseigenschaften, dies hat dann ebenso eine Veränderung des Musters im synaptischen Netzwerk zur Folge. Wenn man das Netzwerk als den eigentlichen Gedächtnisspeicher begreift, bedeutet eine Musterveränderung Lernen.

Das Langzeitgedächtnis wird vom Neocortex gebildet, die Hippocampusformation ist notwendig für das Verändern des Speicherinhaltes, folglich für das Lernen und Merken, wahrscheinlich auch für das Wiederabrufen des Erlernenen. Auf diese Weise sind die Strukturen des Hippocampus an der Konsolidierung des deklarativen, räumlichen und kontextuellem Gedächtnisses beteiligt.

Eng mit dem Papez-Neuronenkreis verschaltet ist das Corpus amygdaloideum, welches wiederum mit limbischen, hypothalamischen und präfrontalen Strukturen in Verbindung steht. Dadurch werden vor allem emotional relevante Erregungsmuster vermittelt und in die Konsolidierungsprozesse des Langzeitgedächtnisses eingebunden. Somit bildet das System aus Amygdala und Thalamus durch die Verknüpfung von Emotion und Information die

Grundlage des emotionalen Gedächtnisses (Berlit, 2012; Ehlert and Von Känel, 2011; Scoville and Milner, 1957). Ebenfalls von Bedeutung bei der Konsolidierung des Gedächtnisses sowie für die Vigilanz sind Katecholamine (Lupien et al., 2005, 2007), welche wie bereits erläutert unter regulierendem Einfluss der Glucocorticoide stehen.

Der Cortisol-Rezeptor-Komplex führt nun im Nervensystem ebenfalls zu verschiedenen Veränderungen, die im Rahmen der neuronalen Plastizität interpretiert werden. Dabei treten verschieden Effekte auf, welche je nach Zelltyp oder Art des induzierenden Stressors variieren können. Akute Erhöhungen des Cortisollevels führen so z.B. zu einer erhöhten synaptischen Plastizität im Hippocampus, wohingegen eine Langzeitexposition diese Funktionen beeinträchtigt und durch Hemmung der Neurogenese und Induktion dendritischer Atrophie die hippocampale Kognition vermindert. Insgesamt tragen die Veränderungen bei kurzfristiger Cortisolerhöhung zur situativen Adaptation bei, wohingegen bei prolongiertem Stress zytotoxische Effekte überwiegen und zu angstähnlichem und neuropathischem Verhalten führen. Diesen neurotoxischen Einfluss bestätigen zahlreiche experimentelle Tierversuche (Andela et al., 2015; Madalena and Lerch, 2017).

Der durch Cortisol hervorgerufene Endeffekt wird dann noch durch den Rezeptor selbst mitbestimmt: während die Aktivierung von GR der Kontrolle des Energiestoffwechsels, der Modulation von Gedächtnisprozessen und der Unterstützung der Verhaltensanpassung an Stress dient, werden über MR homöostatische Zellprozesse infolge einer Reaktion auf Stressoren eingeleitet, um den Verhaltensaushwlvorgang auf Stress zu unterstützen. An Lernprozessen, Konsolidierung neuer Informationen und Gedächtnisleistungen sind beide Rezeptoren beteiligt (Ehlert and Von Känel, 2011; De Kloet et al., 1999).

Durch die hohen Konzentrationen von GR und MR sind die Strukturen des limbischen und paralimbischen Systems letztlich sehr sensible Regionen für Stress und Stresshormone (Madalena and Lerch, 2017; McEwen and Magarinos, 2001; Reul and De Kloet, 1985). Zahlreiche Untersuchungen beschäftigten sich bereits mit den Effekten, die Glucocorticoid-Applikationen unterschiedlicher Dosierungen, im menschlichen Gehirn hervorrufen. Es resultierten daraus kontroverse Theorien über Modulation des emotionalen und deklarativen Gedächtnisses und der selektiven Aufmerksamkeit. Auch eine dosisabhängige Beeinflussung des Arousal, also des generellen Grades der Aktivierung des zentralen Nervensystems, welcher Aufmerksamkeit, Wachheit und Reaktionsbereitschaft bedingt,

wurde diskutiert. Dabei handelt es sich in der Mehrheit um Untersuchungen der Effekte einer kurzfristigen, exogenen Glucocorticoid-Gabe (Lupien and McEwen, 1997; Lupien et al., 2007).

Die Vulnerabilität des limbischen Systems gegenüber Glucocorticoiden zeigt sich schließlich auch in den zahlreichen psychischen Nebenwirkungen, die eine exogene Corticosteroid-Zufuhr zur Folge hat. So treten sowohl depressive als auch manische Episoden im Zusammenhang mit Steroiden auf, auch Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Ideenflucht und Hyperaktivität wurden beschrieben. Der Begriff der „Steroid-Psychose“ prägte diese psychiatrischen Auffälligkeiten und im diagnostischen und statistischen Leitfaden psychischer Störungen (DSM) werden diese als substanz-induzierte Gemütsstörung anerkannt und klassifiziert (Conn and Poynard, 1994; Wada et al., 2001).

Zum jetzigen Zeitpunkt besteht bei Cortisolmangel in Folge einer Störung der HHNA die einzige Therapiemöglichkeit in einer Hormonsubstitution, die dann zumeist lebenslang notwendig ist. Während zu geringe Substitutionsdosen mit dem Risiko einer Dekompensation verbunden sind, belasten zu hohe Dosen die Patienten mit den Nebenwirkungen eines Hypercortisolismus. Eine inadäquate Therapie ist nach wie vor mit einer erhöhten Mortalität verbunden, wobei Nebennieren-Krisen, Infektionen und ein erhöhtes Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse im Vordergrund stehen (Ericksen et al., 2009; Hahner, 2018; Quinkler et al., 2013; Rahvar et al., 2017; Rosén and Bengtsson, 1990).

Die angemessene und individuelle Einstellung der Patienten ist im Hinblick auf diese gravierenden Begleiterscheinungen obligat, stellt aber auf Grund der Vielzahl an zu beachtenden, teils inkonstanten Faktoren weiterhin eine große Herausforderung dar.

1.4. Darstellung der Ergebnisse bisheriger Versuchsansätze

Aktueller Therapie-Standard für PAI-Patienten nach Empfehlung der Endocrine Society ist eine zwei- oder dreimalige Einnahme von Hydrocortison pro Tag mit einer Tagesdosis von 15- 25 mg (Bornstein et al., 2016). Ähnliche Richtlinien gibt es zur Therapie eines Hypopituitarismus mit Ausfall der corticotropen Achse, hierbei werden 15- 20 mg Hydrocortison auf eine oder mehrere Dosen verteilt empfohlen (Fleseriu et al., 2016). Etwa 1h nach Einnahme einer Dosis wird der maximale Cortisolspiegel erreicht (Derendorf et al., 1991; Mah et al., 2004), welches bei einem 3-Dosen-Schema dreimal am Tag zu einer

Cortisolspitze führt, wohingegen es zwischen den Dosen zu einem starken Abfall es Cortisollevels kommt. Das Abweichen von der physiologischen Cortisolsekretion ist in

Abbildung 2 dargestellt (Chan und Debono, 2010).

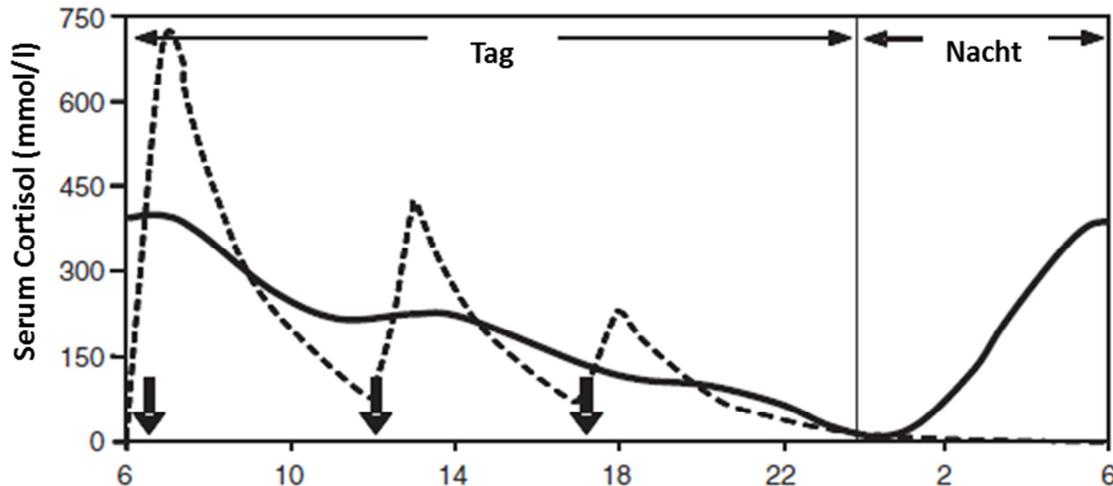


Abbildung 2 Simuliertes Cortisol-Profil (unterbrochene Linie) eines Patienten mit 3-maliger Hydrocortison-Einnahme (Pfeile, 10 mg, um 06:00, 5 mg um 12:00, 2,5 mg um 18:00) über physiologischem Cortisol-Profil (durchgezogene Linie)

Modifiziert nach Chan und Debono (2010)

Die dreimalige Einnahme einer gewichtsadaptierten Dosis imitiert dabei das physiologische Schema in höherem Maße bzw. erzeugt einen stabileren Cortisolspiegel als eine zweimalige Einnahme (Mah et al., 2004). Diese bisher jedoch unvermeidlichen unphysiologischen Schwankungen kommen einem regelmäßigen Hyper- bzw. Hypocortisolismus gleich, welche wiederum mit bereits erwähnten Risiken behaftet sind. Insgesamt ist die bisherige Therapie nach wie vor mit einer reduzierten Lebenserwartung, erhöhter (v.a. kardiovaskulärer) Morbidität und reduzierter Lebensqualität assoziiert. Zudem konnte bisher das Risiko für adrenale Krisen nicht eliminiert werden (Hahner et al., 2010; Harbeck et al., 2017; Johannsson et al., 2015; Rahvar et al., 2017; Ben Salah et al., 2018).

Ein weiteres Problem der bisherigen Substitutionstherapie besteht neben der inadäquaten Anpassung an die Tagesrhythmik auch in der Anpassung an außergewöhnliche Belastungen, wie fieberhafte Infekte, Operationen oder Ähnliches. Hierfür wird die Substitutionsdosis üblicherweise auf ein Mehrfaches gesteigert (Bornstein et al., 2016). Damit ergeben sich jedoch erhebliche Anforderungen an den Patienten, die konventionelle Therapie in Stresssituationen eigenständig zu eskalieren, wobei selbst das Erkennen einer Stresssituation für den Einzelnen eine Herausforderung darstellen kann. Hierzu sind viele Patienten trotz

entsprechender Schulung nicht angemessen in der Lage, was zwangsläufig zur Dekompensation oder „Überdosierung“ führen kann (Flemming und Østergaard Kristensen, 1999; Kampmeyer et al., 2017). Außerdem ist nach wie vor unklar, wie viel zusätzliches Cortison welcher Situation angemessen wäre, vor allem psychischer Stress wird höchst individuell empfunden und erschwert eine generelle Therapieempfehlung.

Den zahlreichen Untersuchungen der Effekte von Corticosteroiden auf das tierische und menschliche Gehirn folgten schließlich Untersuchungen an Patienten mit Morbus Cushing, um die bisherigen Erkenntnisse von kurzfristigen Corticoidgaben auf eine andauernde Erhöhung endogener Cortisollevel zu übertragen. Cushing-Patienten leiden, meist aufgrund eines hormonaktiven Adenoms im Bereich des Hypophysenvorderlappens, unter einem dauerhaften, endogenen Hypercortisolismus, wobei die körpereigenen Rückkopplungsmechanismen nicht mehr funktionieren (Jameson, 2010).

Mittels MRT wurde das Volumen der Hippocampusformation bei Cushing-Patienten vermessen und in Kontext mit Cortisollevel und Gedächtnisleistungen gesetzt. So konnte gezeigt werden, dass erhöhte Cortisolspiegel mit einem verminderten Hippocampusvolumen einhergingen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass niedriges hippocampales Volumen mit verminderten Leistungen in verbalem Lernen und Gedächtnis korrelierte (Lupien et al., 1998; Resmini et al., 2012; Starkman et al., 1992). Im Verlauf zeigten *Starkman et al.* dann, dass die Schäden an hippocampalen Neuronen zumindest teilweise reversibel erscheinen, da das Volumen der Hippocampusformation nach Therapie um bis zu 10% wieder ansteigt. Dazu untersuchten sie 22 Cushing-Patienten mittels MRT und wiesen nach, dass die Volumenvergrößerung signifikant mit dem Abfall des freien Cortisols im Urin korreliert (Starkman et al., 1999).

Zahlreiche Studien haben inzwischen auch bereits ergeben, dass Cushing-Patienten im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe schlechtere Ergebnisse in kognitiven Testungen erzielten. So haben *Starkman et al.* 48 Patienten mit 38 gesunden Probanden verglichen und schlechtere Scores in Bereichen des Lernens, der verzögerten Wiedergabe und den visuell-räumlichen Fähigkeiten nachgewiesen. Sie konnten auch eine Assoziation zwischen Grad der Cortisolerhöhung und kognitiver Leistung herstellen (Starkman et al., 2001). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch *Forget et al.* Sie zeigten bei 18 Cushing-Patienten

schlechtere Ergebnisse in kognitiven Tests für Aufmerksamkeit, exekutive Funktion und nonverbalem Gedächtnis als bei Kontrollprobanden (Forget et al., 2016).

Forget et al. zeigten aber auch, dass die Korrektur der überhöhten Cortisolspiegel über einen Zeitraum von 36 Monaten nicht unbedingt mit einer deutlichen Verbesserung der Leistungen einhergeht (Forget et al., 2016). Bereits in einer vorherigen Untersuchung wiesen sie nach, dass bei Cushing-Patienten 1 Jahr nach erfolgreicher OP kognitive Defizite bestehen (Forget et al., 2002). Vergleichbare Ergebnisse erzielten auch *Tiemensma et al.*, die ebenfalls zeigten, dass auch nach langfristiger Heilung kognitive Einschränkungen bestehen (Tiemensma et al., 2010).

Zusammenfassend lässt sich anhand der Literatur sagen, dass Cushing-Patienten durch einen längerfristig bestehenden, endogenen Hypercortisolismus kognitive Defizite zu verzeichnen haben, die auch bei erfolgreicher Therapie nur teilweise reversibel sind (Andela et al., 2015). Aus diesen bisherigen Erkenntnissen heraus ist die Idee naheliegend, die Kausalitäten auf Patienten mit einer dauerhaften, unphysiologischen Glucocorticoidtherapie zu übertragen und die kognitiven Funktionen an Patienten mit NNR-Insuffizienz zu untersuchen.

Harbeck et al. stellten in ihrer Pilot-Studie über nächtliche Hydrocortison-Infusionen einen Zusammenhang zwischen Cortisol-Spiegel und Gedächtnisleistung fest. Sie untersuchten 14 Patienten mit PAI oder SAI an zwei Terminen in einem Abstand von 2-4 Wochen. Dem ersten Termin ging ein stationärer Aufenthalt mit nächtlicher Hydrocortison-Infusion voraus. Beim zweiten Termin unterlagen die Patienten ausschließlich ihrer eigenen, individuellen Hydrocortison-Substitutionstherapie. Am Morgen nach dem stationären Aufenthalt erfolgte die normale morgendliche orale Dosierung aller Patienten. Mit Blutentnahmen vor der morgendlichen Dosis sowie 30min danach wurde der erwartete Cortisolspiegel-Anstieg verzeichnet. In diesem Setting zeigten sich Hinweise darauf, dass Patienten mit einem erhöhten Cortisolspiegel nach nächtlicher Infusion plus normaler Medikation schlechtere Ergebnisse im Kurzzeitgedächtnis-Test erzielten als diese Patienten ohne nächtliche Infusion mit der üblichen Substitutionstherapie (Harbeck et al., 2009).

Schultebrucks et al. haben 30 Patienten mit PAI kognitiven Untersuchungen unterzogen und mit gematchten Kontrollprobanden verglichen. Es wurden exekutive Funktionen, Konzentration sowie verschiedene Gedächtnisleistungen erfasst. In diesem Versuch konnten

jedoch selbst bei langjähriger Substitution keine klinisch relevanten kognitiven Beeinträchtigungen festgestellt werden. Es zeigte sich allerdings, dass PAI-Patienten im Gegensatz zur Kontrollgruppe vermehrt depressive Symptome aufwiesen (Schultebrasucks et al., 2015).

Zu einem konträren Ergebnis kamen *Tiemensma et al.*, welche ebenfalls Patienten mit PAI untersucht und nach der morgendlichen Hydrocortisoneinnahme 9 neuropsychologischen Test unterzogen haben. Die Ergebnisse wurden mit einer gesunden Kontrollgruppe (ebenfalls 31 Teilnehmer) verglichen. Dabei ergaben sich folgende Unterschiede zwischen den Gruppen: die PAI-Patienten zeigten gewisse Defizite in Gedächtnistests, wohingegen sie bei Konzentrations- und Aufmerksamkeitsaufgaben besser abschnitten. Ebenfalls untersucht wurde der Einfluss einer Verzögerung der morgendlichen Hydrocortisondosis an anderen 29 Patienten mit PAI. Hier konnte jedoch kein Effekt nachgewiesen werden (Tiemensma et al., 2016). Eine Untersuchung der kognitiven Leistungen in Abhängigkeit von der täglichen Dosierung oder Therapielänge blieb aus.

Anhand statistischer Modelle entwarfen *Henry et al.* die Theorie, dass möglicherweise die schlechte Schlafqualität bei M.Addison indirekt einen größeren Einfluss auf kognitive Leistungen hat als die Erkrankung selbst. Sie untersuchten an 60 Patienten den Zusammenhang von Schlafqualität, Lebensqualität, Depression und kognitiver Leistung. Dabei stellten sie fest, dass die Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine signifikant schlechtere Schlaf- und Lebensqualität aufwiesen und diese zusammen mit schlechteren Ergebnissen in kognitiven Tests auftraten (Henry et al., 2015).

Buning et al. haben in einer randomisierten, kontrollierten Studie den Einfluss der Hydrocortison-Dosis auf kognitive Prozesse bei SAI-Patienten untersucht. Die 47 teilnehmenden Patienten bekamen über 10 Wochen zunächst eine niedrige (0,2- 0,3 mg/kg Körpergewicht täglich) und dann eine hohe (0,4- 0,6 mg/kg Körpergewicht täglich) Dosis an Hydrocortison verabreicht. Nach jeder Behandlungsperiode wurden 12 standardisierte kognitive Tests durchgeführt. Täglich wurde die Lebensqualität mittels Fragebögen bezüglich Allgemeinzustand, Stimmung und Ermüdung evaluiert. Mit dieser Studie konnten keine Unterschiede in den kognitiven Leistungen in Abhängigkeit von der Dosierung festgestellt werden, es zeigte sich aber, dass die Patienten nach Erhalt einer höheren Dosis über weniger Symptome einer Depression, Müdigkeit, Schmerzen oder somatische Erscheinungen

berichteten. Im Gegenteil konnte sogar eine erhöhte Motivation, verbesserter Allgemeinzustand und vermehrte Lebensfreude dokumentiert werden. Ein Vergleich der kognitiven Leistungen der Patienten mit denen gesunder Kontrollen oder normativen Daten wird hier nicht geleistet (Buning et al., 2016; Werumeus Buning et al., 2015).

Die bisher vorliegenden Studien zeigen demnach durchaus divergierende Ergebnisse in Bezug auf Kognition und Hydrocortison-Substitutionstherapie, sowohl bei PAI- als auch bei SAI-Patienten und einige Fragestellungen wurden noch nicht untersucht, so z.B. der Vergleich kognitiver Leistungen von PAI- und SAI-Patienten untereinander.

Es gibt bereits auch Hinweise darauf, dass die Wahl des stimulierten Rezeptors eine Rolle in diesem Zusammenhang spielt. *Hinkelmann et al.* haben in einer randomisierten, cross-over Doppelblindstudie die Wirkung des MR-Agonisten Fludrocortison (FC) mit einem Placebo verglichen. Dazu wurden 31 junge ($25,4 \pm 4,6$ Jahre) und 22 ältere ($63,2 \pm 8,2$ Jahre) Teilnehmer je drei Tage lang mit entweder dem Placebo oder 0.4 mg FC behandelt. Es zeigte sich ein signifikanter positiver Effekt von FC auf das Arbeitsgedächtnis sowie visuell-räumliches und verbales Gedächtnis. Hierbei wurden zwar Gesunde untersucht, dennoch zeigt die Studie durchaus, dass die Stimulation von MR eine Rolle im Kontext kognitiver Leistungen spielt. Dies lässt vermuten, dass auch die dauerhafte Stimulation der Rezeptoren über Glucocorticoide bei NNR-Insuffizienten einen Effekt aufweist (Hinkelmann et al., 2015). Dieser Frage widmeten sich *Schultebracks et al.* und konnten einen ähnlichen Effekt bei Patienten mit PAI nachweisen. Sie gaben den Patienten zusätzlich zur gewohnten Hydrocortisondosis 1 Woche lang FC und führten anschließend kognitive Tests in den Bereichen exekutive Funktion, Aufmerksamkeit und Gedächtnis (verbal, visuell-räumlich, Arbeitsgedächtnis) durch. Nach einer weiteren Woche ohne zusätzliches FC wurden die Tests wiederholt und die beiden Testläufe miteinander verglichen. Auch hier zeigte sich insgesamt eine signifikante Verbesserung in der Leistung des verbalen Gedächtnisses nach MR-Stimulation (Schultebracks et al., 2016).

FC als Mineralcorticoid wird in der Regel nur PAI-Patienten verschrieben, da alle von der Nebenniere gebildeten Hormone, auch Aldosteron, fehlen. Die bisherigen Studienergebnisse weisen darauf hin, dass es Unterschiede in den kognitiven Leistungen zu SAI-Patienten geben könnte, welche kein FC erhalten.

1.5. Fazit

Damit ergibt sich die Notwendigkeit der in dieser Arbeit dargestellten Untersuchung unter folgenden Gesichtspunkten:

- Bisherige Substitutionstherapie ist nicht physiologisch
- Kognitive Defizite aufgrund von chronischem Hypercortisolismus sind bereits bei M. Cushing beschrieben
- Studienergebnisse bezüglich Auswirkung einer Hormonersatztherapie mit Hydrocortison bei NNR-insuffizienten Patienten sind bislang nicht eindeutig und umfassend
- Aufklärung eventueller Langzeitschäden ist notwendig, um zukünftig eine Verringerung dieser anzustreben

1.6. Fragestellung

Ziel der hier vorgestellten klinischen Studie war es, den Einfluss einer Hydrocortison-Substitutionstherapie nach konventionellem Therapieschema mit den damit verbundenen unphysiologischen Erscheinungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit von nebenniereninsuffizienten Patienten zu untersuchen. Zugrunde lag die Erkenntnis, dass Cortisol erwiesenermaßen Wirkung auf verschiedene Hirnareale und damit auch kognitive Prozesse hat. In der vorliegenden Studie sollte dabei besonderer Wert auf den Vergleich von Patienten mit primärer und sekundärer Krankheitsursache gelegt werden, da eine die beiden Gruppen vergleichende Studie in dieser Form zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit nicht vorlag.

Als Referenz der erfassten kognitiven Leistungen dienten einerseits altersnormierte Richtwerte der gesunden Normalbevölkerung und andererseits eine gematchte Kontrollgruppe. Die Ergebnisse wurden dann in Kontext verschiedener Einflussfaktoren gesetzt, so wurden neben den kognitiven Leistungsbereichen auch Dosierung, Lebensqualität und andere individuelle Faktoren der Patienten miterfasst. Auf diese Weise kann die vorliegende Studie auch in Bezug zu vorangegangenen Untersuchungen gesetzt werden.

Somit bestand das übergeordnete Ziel der Studie im Wesentlichen darin, zu einem umfassenderen Verständnis der aktuellen Standardtherapie zu verhelfen und damit einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der bisherigen Therapiemöglichkeiten zu leisten.

Folgende Hypothesen wurden formuliert:

H₀: Wenn nebenniereninsuffiziente Patienten eine dauerhafte Einnahme von Hydrocortison durchführen, werden die kognitiven Leistungen nicht beeinträchtigt.

H₁: Wenn nebenniereninsuffiziente Patienten eine dauerhafte Einnahme von Hydrocortison durchführen, werden die kognitiven Leistungen beeinträchtigt.

H₂: Die Dauer der Substitutionstherapie nimmt Einfluss auf die kognitive Beeinträchtigung.

H₃: Das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung ist bei primärer und sekundärer Nebenniereninsuffizienz verschieden.

H₄: Das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung ist dosisabhängig.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

2.1.1. Überblick

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, klinische Pilotstudie. Es wurden drei Teilaspekte cortisoldefizienter Patienten und gesunder Kontrollprobanden untersucht:

- kognitive Leistungsfähigkeit
- Lebensqualität
- Schlafqualität

Die Untersuchungen wurden nach dem positiven Votum (Aktenzeichen 16-180) der Ethikkommission der *Universität zu Lübeck* durchgeführt, siehe Anhang.

Die Patienten und Probanden, die ihre Bereitschaft zur freiwilligen Teilnahme an der Studie erklärten, wurden zunächst detailliert über den allgemeinen Ablauf der Testung sowie persönliche Risiken und Nutzen aufgeklärt. Nach der Aushändigung verschiedener Fragebögen, konnten einerseits Daten zur persönlichen Krankengeschichte, Sozialanamnese und Schlafverhalten ermittelt werden, andererseits erfolgte so die Erfassung der Lebensqualität. Zur Feststellung der kognitiven Leistungsfähigkeit folgten verschiedene Testverfahren in 5 Leistungsbereichen: Intellektuelle Befähigung und Denkart, Mnestic, exekutive Funktionen/Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit. Die Testverfahren wurden in Zusammenarbeit mit dem *Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie*

der Universität Rostock ausgewählt und durchgeführt. Die Untersuchung fand dabei stets unter standardisierten Testbedingungen statt. Die Hydrocortison-Dosierung wurde an diesem Tag von den Patienten nach dem für sie üblichem Schema durchgeführt, es erfolgte keine Veränderung der Dosis oder des Schemas.

Die Daten der Experimentalgruppe wurden zunächst mit Normwerten verglichen, weiterführend folgte ein Vergleich mit einer gematchten Kontrollgruppe. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der Experimentalgruppe hinsichtlich verschiedener Variablen untereinander verglichen.

2.1.2. Individualanamnese

Zur Individualanamnese der Patienten wurden folgende Daten erhoben:

- Persönliche Daten (Name, Geburtsdatum)
- Sozialanamnese (Muttersprache, Schulbildung, Berufsbildung, ausgeübter Beruf, Schichtdienst, Familienstand, Wohnverhältnisse, Kinder)
- Biometrische Parameter (Größe, Gewicht, BMI)
- Krankenspezifische Anamnese (endokrinologische Diagnose, Erkrankungsdauer, Behandlungsdauer)
- Komorbidität mit Medikamentenanamnese

2.1.3. Kognitive Leistungsfähigkeit

Zur Ermittlung der psychischen Leistungsfähigkeit wurden insgesamt 9 Testverfahren am Computer sowie auf Papierbögen verwendet:

Kognitiver Leistungsbereich	Angewandter Test
• Intellektuelle Befähigung und Denkart	→ CFT20-R, MWT-A, ZS
• Mnestik	→ ZN
• exekutive Funktionen/ Arbeitsgedächtnis	→ TMT-A & -B
• Aufmerksamkeit	→ d2-R, TAP Vigilanz, TAP Flexibilität
• Psychomotorik	→ TAP Alertness

Tabelle 1 Angewandte Tests zur Erfassung der verschiedenen kognitiven Teilbereiche

CFT20-R (Culture Fair Intelligenz Test in revidierter Fassung), MWT-A (Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest in der Version A), ZS (Zahlensymboltest), ZN (Zahlen nachsprechen), TMT (Trail Making Test), TAP (Testbatterie für Aufmerksamkeitstestung)

Bei einigen Tests ergibt sich als Ergebnis ein Rohwert, welcher anhand altersnormierter Tabellen in verschiedene, etablierte Normskalen übertragen wurde. So ergaben sich entweder Prozentränge (PR), Standard (SW)- bzw. T- Werte oder Intelligenzquotienten (IQ)-

Punkte Als gesunder Normwert liegt jeweils folgender Bereich den Auswertungen zu Grunde:

- SW → 93-106
- T-Wert → 40-60
- IQ → 90-110
- PR → 15-85

2.1.4. Psychologisches Wohlbefinden und Schlaf

Zur Erfassung verschiedener psychologischer Teilbereiche wurden insgesamt 4 Fragebögen ausgehändigt.

Psychologischer Bereich	Angewandter Fragebogen
• Lebensqualität	→ AddiQoL
• Emotionale Befindlichkeit	→ BDI
• Gesundheitszustand	→ SF-36
• Schlafqualität	→ PSQI, ESS

Tabelle 2 Angewandte Fragebögen zur Erfassung der verschiedenen psychologischen Teilbereiche AddiQoL (Health-related Quality of Life in Addison's disease), BDI (Beck-Depressions-Inventar), SF-36 (Short-Form-Gesundheitsfragebogen), PSQI (Pittsburgh Schlafqualitäts-Index), ESS (Epworth Sleepiness Scale)

2.2. Auswahl der Studienteilnehmer

Die Patienten wurden aus Mitgliedern des Netzwerkes *Hypophysen- & Nebennieren-erkrankungen e.V.* ausgewählt und eingeladen. Zusätzlich erfolgte eine Zusammenarbeit mit den endokrinologischen Ambulanzen der Universitätskliniken Schleswig-Holstein (*UKSH*) und Hamburg-Eppendorf (*UKE*) sowie der endokrinologischen Praxisgemeinschaft *Dr. van de Loo, Dr. Spieker und Prof. Dr. Klose* in Bremen.

Nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung wurde die schriftliche Einwilligung der Patienten eingeholt. Vor Einschluss in die Studie erfolgte noch eine körperliche Untersuchung zur Eignungsfeststellung für die Teilnahme.

Die gesunden Probanden der Kontrollgruppe wurden aus dem persönlichen Bekanntenkreis sowie über Öffentlichkeitsarbeit in v.a. sozialen Netzwerken mobilisiert. Dabei wurde auf ein Matching der Kontrollen hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildung geachtet.

Tabelle 3 stellt die zu Grunde liegenden Ein- und Auswahlkriterien für alle Teilnehmer zusammenfassend dar.

Experimentalgruppe (ExG)	Kontrollgruppe (KG)
Einschlusskriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • Alter zwischen 18 und 80 Jahren • Schriftliche Einwilligungserklärung • nachgewiesene NNRI (primär/ sekundär/ tertiär) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alter zwischen 20 und 80 Jahren • Schriftliche Einwilligungserklärung
Ausschlusskriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • verminderter Visus • motorische oder sensorische Aphasie • akute Psychose • bekannte Ursachen einer kognitiven Einschränkung • onkologische Erkrankung mit Chemotherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • verminderter Visus • motorische oder sensorische Aphasie • akute Psychose • bekannte Ursachen einer kognitiven Einschränkung • onkologische Erkrankung mit Chemotherapie • Niereninsuffizienz • Nachgewiesene NNRI (primär/ sekundär tertiär) • Einnahme von Glucocorticoid-Präparaten

Tabelle 3 Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer

2.3. Darstellung der Untersuchungsmethodik

2.3.1. Kognitive Leistungsfähigkeit

2.3.1.1. Leistungsbereich Intellektuelle Befähigung und Denkart

Der intellektuelle Status, auch als fluide Intelligenz bezeichnet, umfasst die Fähigkeit, figurale Beziehungen und formallogische Denkprobleme zu erkennen und zu verarbeiten. Er wurde mit dem CFT-20-R erfasst (Weiß 2006), wobei nur der erste Testteil verwendet wurde. Dieser beinhaltet 56 Items und setzt sich aus den folgenden vier Untertests zusammen: Reihenfortsetzen, Klassifikationen, Matrizen und Topologische Schlussfolgerungen. Alle Subtests bestehen aus sprachfreien, in zeichnerischer Form dargestellten und nach Schwierigkeit geordneten Einzelaufgaben. Die Durchführung dauert mit Instruktion ca. 15 Minuten, wobei jeder Subtest eine eigene Zeitbegrenzung hat.

Das allgemeine Intelligenzniveau, auch als kristalline Intelligenz bezeichnet, wurde durch den MWT-A erfasst (Lehrl et al. 1991), die Durchführung dauert etwa 5 Minuten. Dabei soll in 37 Zeilen mit je 5 Begriffen ein bekanntes Wort aus dem umgangs- oder wissenschaftssprachlichen Bereich unter 4 fiktiven Neukonstruktionen gefunden werden.

Die Denkart bzw. die Umstellbarkeit der Denk- und Handlungsabläufe wurden mit dem ZS aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) gemessen (Tewes 1997). Der ZS besteht aus der Bearbeitung dreier Zahlenreihen mit den Zahlen 1 bis 9, denen vorgegebene Symbole schriftlich zugeordnet werden müssen. Somit werden auch visuomotorische Fähigkeiten gefordert und erfasst. Das Leistungskriterium wird durch die Menge an bearbeiteten Zahlen innerhalb einer Zeitdauer von 90s definiert. Die Testdurchführung dauert mit Instruktion etwa 3 Minuten.

2.3.1.2. Leistungsbereich Mnestic/ Arbeitsgedächtnis

Zur Erfassung des auditiven Kurzzeitgedächtnisses wurde der Test ZN des HAWIE vorgelegt (Tewes 1997). Die Teilnehmer sollen dabei Zahlenreihen mit zunehmender Länge, welche akustisch vorgegeben werden, reproduzieren. Die Reproduktion erfolgt dabei einmal in der vorgegebenen Reihenfolge und einmal in umgekehrter Reihenfolge. Durch diese Aufgabenstellung wird auch das Arbeitsgedächtnis beansprucht. Die Anzahl der vollständigen und korrekt wiedergegebenen Zahlen stellt das Leistungsmaß dar, die Durchführung dauert etwa 2 Minuten.

2.3.1.3. Leistungsbereich Exekutive Funktionen

Die exekutiven Funktionen wurden mit dem TMT erfasst (Reitan, 1979). Dabei müssen die Teilnehmer in zwei Folgen zunächst eine aufsteigende Zahlenreihe so schnell wie möglich und fehlerfrei bearbeiten, danach eine abwechselnde und aufsteigende Zahlen- und Buchstabenreihe. Die Anwendung dauert insgesamt etwa 3 Minuten.

2.3.1.4. Leistungsbereich Aufmerksamkeit

Individuelle Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit als spezielle Bereiche der exekutiven Funktionen wurden mit dem Aufmerksamkeits-Belastungstest d2-R und zweier Untertests aus der TAP untersucht (Brickenkamp et al. 2010, Zimmermann and Fimm, 2012). Beim Test d2-R sollen in 14 Zeilen definierte markierte Buchstaben erkannt und durchgestrichen werden. Pro Zeile erfolgt eine Zeitvorgabe von 20 Sekunden, somit dauert die Durchführung des gesamten Tests etwa 5 Minuten.

Bei der TAP wurden die Untertests Vigilanz und Flexibilität durchgeführt. Dabei sollen die Teilnehmer auf bestimmte optische Signale schnellstmöglich reagieren und eine Taste drücken. Beide Testverfahren werden am Computer bearbeitet, die Anwendung dauert etwa 15 Minuten.

2.3.1.5. Leistungsbereich Psychomotorik

Ebenfalls durch die TAP wurde die psychomotorische Reaktionsfähigkeit als spezieller Bereich der Aufmerksamkeit erfasst (Zimmermann and Fimm, 2012). Beim Untertest Alertness arbeiten die Teilnehmer am Computer und sollen zunächst auf optische Signale mit einem Tastendruck reagieren. Im zweiten Teil des Tests wird das optische Signal mit einem vorausgehenden akustischen Signal kombiniert, wieder soll eine Reaktion per Tastendruck erfolgen. Der Versuch dauert ca. 5 Minuten.

2.3.2. Psychologisches Wohlbefinden und Schlaf

2.3.2.1. Emotionale Grundstimmung

Die aktuelle emotionale Grundstimmung wurde durch den BDI ermittelt (Beck et al., 1961). Dieser ist standardisiert und die Bearbeitung dauert etwa 5min. Dabei sollen die Teilnehmer 21 vorgegebene Aussagen mit einer Wertigkeit, dem Grad der Zustimmung entsprechend, von 0 bis 3 markieren.

Die Aussagen erfragen folgende Bereiche:

- Traurigkeit
- Pessimismus
- Versagensängste
- Unzufriedenheit
- Schuldgefühle
- Gefühl des Bestraftseins
- Selbsthass
- Selbstanklage
- Suizidimpulse
- Weinen
- Reizbarkeit
- Sozialer Rückzug
- Entschlussfähigkeit
- Negatives Körperbild
- Arbeitshemmung
- Schlafstörungen
- Ermüdbarkeit
- Appetitverlust
- Gewichtsverlust
- Somatische Sorgen
- Libidoverlust

Die Werte der einzelnen Aussagen (0-3) werden addiert und können wie folgt interpretiert werden (DGPPN et al., 2015)

- 0 bis 9 Punkte → keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert
- 10 bis 19 Punkte → leichtes depressives Syndrom
- 20 bis 29 Punkte → mittelgradiges depressives Syndrom
- 30 bis 63 Punkte → schweres depressives Syndrom

Dabei kann ein Wert unter 4 Punkten auch die Verleugnung einer vorhandenen Depression beinhalten.

2.3.2.2. Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde einerseits mit dem krankheitsunspezifischen, gesundheitsbezogenem Short-Form-Gesundheitsfragebogen SF-36 (Tarlov et al., 1989) und andererseits mit dem AddiQoL ermittelt (Morfeld et al., 2011; Løvås et al., 2010; Øksnes et al., 2012). Dabei ist der AddiQoL speziell auf den subjektiven Gesundheitszustand von Patienten mit M. Addison konzentriert. Bei diesem Fragebogen sollen die Teilnehmer vorgegebene Aussagen danach beurteilen, in welchem Maße sie zutreffend sind. Es sind Antworten mit Wertigkeiten von 1 bis 4 möglich. Negativaussagen werden umgepolt, sodass eine hohe Endsumme aller 30 Items mit einer hohen Lebensqualität einhergeht, maximal können so 120 Punkte erreicht werden, minimal 30. Die Bearbeitung dauert etwa 4 Minuten. Im Gegensatz zum AddiQoL ist der SF-36 standardisiert und normiert. Hier sollen insgesamt 36 verschiedene Items bearbeitet werden, wobei 8 Skalen erfragt und schließlich in Summenskalen zusammengefasst werden:

Körperliche Summenskala (KSK)

- körperliche Funktionsfähigkeit
- körperliche Rollenfunktion
- Schmerz
- allgemeine Gesundheitswahrnehmung

Psychische Summenskala (PSK)

- soziale Funktionsfähigkeit
- emotionale Rollenfunktion
- Vitalität
- psychisches Wohlbefinden

Die Bearbeitungszeit dieses Fragebogens umfasst etwa 7 Minuten, beurteilt werden sollen die vergangenen 4 Wochen.

Für die Auswertung werden zunächst die den Antworten zugeordneten Punkte separat für jede Skala aufaddiert, wobei 7 Items umzupolen und 3 Items zu rekalisieren sind. Mit Hilfe eines Auswertungsalgorithmus werden die einzelnen Skalenrohwerte z-transformiert und mit Koeffizienten verrechnet, damit eine vereinfachte Interpretation möglich ist. Standardmäßig entspricht ein Wert von 100 dem bestmöglichen Lebensqualitätszustand, ein Wert von 0 entsprechend dem minimal möglichen Zustand der Lebensqualität. Letztlich stellt ein Endwert von 50 den Mittelwert der deutschen Normstichprobe dar, die Standardabweichung beträgt 10 (Ellert and Kurth, 2004). Demnach beträgt der Normbereich 40 bis 60, um jedoch auch schon auffällige Randbereiche zu erfassen, wurde der Normbereich in dieser Studie auf 43 bis 57 definiert.

2.3.2.3. Schlafqualität

Die Schlafqualität wurde mit dem Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) ermittelt (Buysse et al., 1989). Dabei werden retrospektiv für einen Zeitraum von 4 Wochen die Häufigkeit schlafstörender Ereignisse, die Einschätzung der Schlafqualität, gewöhnliche Schlafzeiten, Einschlaf latenz und Schlafdauer, Einnahme von Schlafmedikationen sowie die Tagesmüdigkeit erfragt. Dazu werden insgesamt 18 Items bearbeitet. Es ist jeweils ein Wertebereich von 0 bis 3 möglich, sodass sich der Gesamtscore aus der Summe aller Items ergibt und zwischen 0 und 21 variieren kann, wobei eine höhere Ausprägung einer verringerten Schlafqualität entspricht. Es besteht ein empirisch ermittelter Cut-off-Wert von 5, der eine grobe Einteilung in „guter Schläfer“ und „schlechter Schläfer“ erlaubt (Buysse et al., 1989). Eine differentialdiagnostische Einteilung in verschiedene Schlafstörungenarten leistet der PSQI nicht.

- 0-5 Punkte → guter Schläfer
- 6-21 Punkte → schlechter Schläfer

Zusätzlich wurde anhand der Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS) die Tagesschläfrigkeit als Ausdruck einer verminderten Nachtschlafqualität ermittelt. Die Teilnehmer sollen dabei 8 Items bearbeiten und die Wahrscheinlichkeit des Einschlafens in der genannten Situation mit einem Wert von 0 bis 4 angeben. Zur Auswertung wird der Summenscore ermittelt, dabei entspricht ein höherer Score einer erhöhten Einschlafwahrscheinlichkeit und ist somit mit einer höheren Tagesschläfrigkeit assoziiert. Eine Normierung liegt nicht vor, es wurde folgende Kategorisierung vorgenommen (Johns, 1991):

- 0-7 Punkte → normale Tagesmüdigkeit
- 8-24 Punkte → erhöhte Tagesmüdigkeit

Die Bearbeitungszeit beider Kurz-Fragebögen umfasst zusammen etwa 5 Minuten.

2.4. Statistische Methoden

Bei einer vorliegenden Kollektivgröße von 40 Patienten und 20 Kontrollen wurde zur Prüfung der metrisch skalierten Variablen auf Normalverteilung der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt, der auch bei kleinem Stichprobenumfang eine hohe Teststärke aufweist.

Für normalverteilte Variablen wurde im Folgenden ein parametrisches Verfahren, der T-Test für unabhängige Stichproben, gewählt. Es werden in der vorliegenden Arbeit jeweils t-Wert, Freiheitsgrad (df) und p-Wert sowie Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD)

angegeben. Der Mann-Whitney-U-Test kam als nicht-parametrisches Verfahren bei den nicht-normalverteilten Variablen zur Anwendung, es werden im Folgenden z- sowie p-Werte angegeben.

Das Signifikanzniveau α wurde mit 5% definiert, somit wurde ein p-Wert $<0,05$ als signifikant gewertet, bei einem p-Wert von 0,051 bis 0,100 wurde der Unterschied als tendenziell bezeichnet (Bender und Lange, 2002; Weiß, 2013).

Alle Signifikanzwerte wurden 2-seitig beschrieben, beim MWU-Test wurden die asymptotischen Signifikanzen ausgewertet. Für die zentrale Tendenz wurde jeweils der Mittelwert (MW) mit der Standardabweichung (SD) als Streuungsmaß ermittelt.

Bei der Untersuchung auf Unterschiede in einzelnen Gruppen liegt der Gruppenbildung in den Kategorien Therapielänge, Diagnose und Dosierung jeweils ein Mediansplit zu Grunde.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem *Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie der Universität Rostock*, es wurde die Software IBM SPSS Statistics 22 verwendet.

2.5. Risiko und Nutzen der Untersuchungen

2.5.1. Risiko und Aufwand für die Teilnehmer

Die Leistungstests setzten die Teilnehmer der Studie verschiedenen kontrollierten Stresssituationen aus. Diese Testverfahren zur Beurteilung der psychischen Leistungsfähigkeit stellen Standardverfahren in der Medizinischen Psychologie dar, sind langjährig erprobt und so konzipiert, dass sie keine Gefährdung für die Gesundheit der Studienteilnehmer darstellen. Alle Patienten wurden vor Belastung einer gründlichen körperlichen Untersuchung unterzogen, es wurden keine invasiven Maßnahmen vorgenommen. Nach menschlichem Ermessen erwachsen demnach aus der durchgeführten Studie keine gesundheitlichen Risiken.

2.5.2. Nutzen für die Teilnehmer

Das erklärte Ziel der Studie war es, den Einfluss einer Langzeitsubstitution mit Hydrocortison auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu evaluieren und damit zur Verbesserung der bisherigen Therapiemöglichkeiten beizutragen beziehungsweise ein besseres Verständnis der aktuellen Standardtherapie zu fördern. Es ist unwahrscheinlich, dass die teilnehmenden Patienten selbst davon profitieren können. Zukünftige gleich erkrankte Personen können jedoch von den Studienergebnissen profitieren, da Langzeitschäden der Therapie minimiert und besser

abgeschätzt werden können. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe leisten einen entscheidenden Beitrag zur medizinischen Forschung, ein persönlicher Nutzen für den Einzelnen ist jedoch unwahrscheinlich.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Ergebnisse des Teilnehmerkollektivs

3.1.1. Experimentalgruppe

Das Patientenkollektiv setzt sich zusammen aus 40 ACTH- bzw. cortisoldefizienten Patienten im Alter von 20-76 Jahren (Durchschnittsalter 52,7 Jahre), wobei 28 Frauen und 12 Männer teilnahmen. Die Tabellen 4 und 5 fassen die einzelnen Basis-Charakteristika sowie die krankheitsspezifischen Informationen zusammen.

Insgesamt konnten 21 PAI- und 19 SAI-Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Davon waren 19 Patienten mit einem M. Addison diagnostiziert. 2 Patienten waren infolge bilateraler Adrenalektomie primär NNR-insuffizient, es lagen jeweils ein Phäochromozyom und ein adrenales Cushing-Syndrom der PAI zugrunde. 12 Patienten mit SAI nach OP bei Hypophysenadenom nahmen teil. Ebenfalls in die Gruppe der SAI-Patienten wurden einsortiert: 2 Patienten mit Sheehan-Syndrom, 2 Patienten mit Hypophysitis und nachfolgender corticotroper Insuffizienz und jeweils 1 Patient mit Panhypopituitarismus bei Empty-Sella-Syndrom und postoperativer corticotroper Insuffizienz bei Craniopharyngeom. Ein Patient wurde postoperativ bei zugrundeliegender Akromegalie corticotrop insuffizient. Die Schulbildung entsprach bei insgesamt 18 teilnehmenden Patienten dem Abitur, 17 Patienten erreichten die mittlere Reife und 5 Patienten schlossen erfolgreich die Hauptschule ab.

Insgesamt gaben 27 Teilnehmer der Experimentalgruppe an in Teil- oder Vollzeit arbeitstätig zu sein, wovon sich 1 Teilnehmerin im Schichtdienst befand. 13 Patienten waren zum Befragungszeitpunkt nicht arbeitstätig.

Zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie variierte die tägliche Dosis von Hydrocortison zwischen 8 und 41 mg (Median 25 mg), dabei nahmen PAI-Patienten mehr Hydrocortison ein (Median 27,5 mg) als Patienten mit SAI (Median 20 mg). Zwei Patienten nahmen zusätzlich 10 bzw. 20 mg Plenadren ein.

Die Erkrankungsdauer betrug zum Untersuchungszeitpunkt 0 bis 56 Jahre (durchschnittliche Erkrankungsdauer 12,3 Jahre), diese Zeitspanne deckt sich jedoch nicht vollständig mit der Therapiedauer, die zum Untersuchungszeitpunkt bei 0 bis 56 Jahren (durchschnittliche Therapiedauer 10,7 Jahre) lag.

Bezüglich der Komedikation wurde vor allem die weitere hormonelle Substitution betrachtet. So lag bei insgesamt 22 teilnehmenden Patienten eine substituierte Hypothyreose vor, die Verteilung in den Gruppen „PAI“ und „SAI„ war dabei gleich. Insgesamt 9 Patienten nahmen zusätzlich Sexualhormone in irgendeiner Form zu sich, darunter befanden sich 4 Patienten der Gruppe „PAI“, die DHEA einnahmen. Die anderen nutzten verschiedene Präparate (Tablette oder Gel) mit unterschiedlichen Sexualhormonen, sie werden hier zusammengefasst betrachtet. Eine Patientin nahm orale Kontrazeptiva ein. Als weitere Komedikation wurden gehäuft Vitamin D-Präparate genannt (12 Patienten), sowie Antidepressiva (bei 8 Patienten) im Rahmen einer gezielten Behandlung (PAI: 4; SAI:4). Insgesamt 16 Patienten gaben an Astonin H als Mineralcorticoid zu substituieren, alle davon gehören der Patientengruppe „PAI“ an. Zwei Patienten substituierten ADH in Form von Minirin, nur eine Patientin nahm zusätzlich Somatotropin als Wachstumshormon zu sich. Sowohl unter den Patienten mit PAI als auch unter denen mit SAI fand sich eine Teilnehmerin mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ 1.

Der durchschnittliche BMI in der Experimentalgruppe betrug 25,9. Die weitere Analyse zeigte dabei, dass Patienten mit SAI einen signifikant höheren BMI aufwiesen als Patienten der Gruppe „PAI“ (27,5 vs. 24,4; $p=0,047$). Zusätzlich fiel auf, dass Patienten mit einer höheren Dosis an Hydrocortison ebenfalls einen signifikant höheren BMI aufwiesen als Patienten mit einer niedrigeren Dosierung (24,2 vs. 27,3; $p= 0,047$).

Variable		PAI n=21	SAI n=19	Gesamt n=40
Alter	20-39	4	4	8
	40-59	10	8	18
	60+	7	7	14
Geschlecht	weiblich	16	12	28
	männlich	5	7	12
Berufstätigkeit	Ja	13	14	27
	Nein	8	5	13
Schichtdienst	Ja	0	1	1
	Nein	21	18	39
Schulbildung	Hauptschule	2	3	5
	Mittlere Reife	9	8	17
	Abitur	10	8	18
BMI (kg/m ²)	<18,5	1	0	1
	18,5-24,9	10	8	18
	25-29,9	9	5	14
	≥30	1	6	7

Tabelle 4 Basis-Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs

Variable		PAI n=21	SAI n=19	Gesamt n=40
Therapiedauer	0-11 Monate	1	6	7
	1-5 Jahre	6	8	14
	6-10 Jahre	0	2	2
	11-20 Jahre	6	3	9
	>20 Jahre	8	0	8
Glucocorticoid	Hydrocortison	21	19	40
	Plenadren (zusätzlich)	1	1	2
Glucocorticoid-Tagesdosis (mg)	≤10	0	1	1
	11-20	7	9	16
	21-30	9	6	15
	>30	5	3	8
Dosierschema	Einmal täglich	1	0	1
	Zweimal täglich	9	13	22
	Dreimal täglich	10	6	16
	Viermal täglich	1	0	1
Zusätzlich substituierte endokrine Defizite	Thyroxin	11	11	22
	Sexualhormone	6	3	9
	Mineralcorticoide	16	0	16
	Antidiuretisches Hormon	0	2	2
	Somatotropin	0	1	1
	Insulin	1	1	2

Tabelle 5 Krankheitsspezifische Anamnese des untersuchten Patientenkollektivs

3.1.2. Kontrollgruppe

Die Testergebnisse der Experimentalgruppe wurden mit den Ergebnissen gesunder Probanden verglichen. Alle Kontrollprobanden wurden in Bezug auf Alterskategorie, Geschlecht und Schulbildung der Experimentalgruppe angeglichen. Für jede eingeschlossene Kombination des Patientenkollektivs wurde ein Match gesucht, somit ergab sich die Notwendigkeit von 20 Kontrollprobanden:

- Alter 20-29, weiblich, Abitur
- Alter 20-29, weiblich, mittlere Reife
- Alter 20-29, weiblich
Hauptschulabschluss
- Alter 20-29, männlich, Abitur
- Alter 30-39, weiblich, Abitur
- Alter 40-49, weiblich, Abitur
- Alter 40-49, weiblich, mittlere Reife
- Alter 40-49, männlich, mittlere Reife
- Alter 50-59, weiblich, Abitur
- Alter 50-59, weiblich, mittlere Reife
- Alter, 50-59, männlich, mittlere Reife
- Alter, 50-59, männlich,
Hauptschulabschluss
- Alter 60-69, weiblich, Abitur
- Alter 60-69, männlich, Abitur
- Alter 60-69, männlich, mittlere Reife
- Alter 70-79, weiblich, mittlere Reife
- Alter 70-79, weiblich,
Hauptschulabschluss
- Alter 70-79, männlich, Abitur
- Alter 70-79, männlich, mittlere Reife
- Alter 70-79, männlich,
Hauptschulabschluss

Das Kollektiv der gesunden Kontrollgruppe setzt sich demnach aus 11 Frauen und 9 Männern zusammen, dabei schlossen 8 Teilnehmer die schulische Ausbildung mit dem Abitur ab, 8 Teilnehmer erwarben die mittlere Reife und 4 Teilnehmer erreichten den Hauptschulabschluss. Der Altersdurchschnitt des Kollektivs liegt bei 51,6 Jahren. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 12 Probanden berufstätig, einer davon im Schichtdienst.

Der durchschnittliche BMI lag in der Kontrollgruppe bei 25,1 und damit im übergewichtigen Bereich. Der Großteil der Kontrollen lag im normgewichtigen Bereich, 6 Kontrollen wiesen Übergewicht und 2 Kontrollen Adipositas auf.

In Tabelle 6 ist der Vergleich der Basischarakteristika von Kontroll- und Experimentalgruppe dargestellt.

Variable		ExG n=40	KG n=20	Gesamt n=60
Alter	20-29	5	4	9
	30-39	3	1	4
	40-49	9	3	12
	50-59	9	4	13
	60-69	7	3	10
	70-79	7	5	12
Geschlecht	weiblich	28	11	39
	männlich	12	9	21
Berufstätigkeit	Ja	27	12	39
	Nein	13	8	21
Schichtdienst	Ja	1	1	2
	Nein	39	19	58
Schulbildung	Hauptschule	5	4	9
	Mittlere Reife	17	8	25
	Abitur	18	8	26
BMI (kg/m²)	<18,5	1	0	1
	18,5-24,9	18	12	30
	25-29,9	14	6	20
	≥30	7	2	9

Tabelle 6 Basischarakteristika der Kontrollgruppe (KG) im Vergleich zur Experimentalgruppe (ExG)

Zur besseren Einordnung und Interpretation der Ergebnisse wurden die Testwerte der Kontrollgruppe ebenfalls mit den altersentsprechenden Normwerten verglichen. Tabelle 7 zeigt die signifikanten Ergebnisse dieses Vergleichs, zur Übersicht aller Ergebnisse siehe Anhang. Die gesunden Kontrollen schnitten demnach in den Bereichen intellektuelle Befähigung und Denkart (CFT-20, MWT-A, ZS) sowie Mnestic (ZN), exekutive Funktionen (TMT-A), Flexibilität deutlich besser ab als die Norm. Es fiel jedoch ebenfalls auf, dass im Bereich Flexibilität auch mehr Fehler gemacht wurden als der Norm entspricht. Auch im Bereich der Psychomotorik zeigte sich eine abweichende Auffälligkeit: in der Variable „mit Warnton“ (mW) ergaben sich signifikant verminderte Werte im Vergleich zur Norm.

Variable	n	MW ± SD	p
Kontrollgruppe			
CFT20 IQ	20	111,2 ± 18,27	0,013
CFT20 SW	20	106,7 ± 11,03	0,016
CFT20 T	20	56,6 ± 11,03	0,016
MWT IQ	20	119,4 ± 14,42	0,000
MWT SW	20	113,2 ± 1,00	0,000
ZS SW	20	120,7 ± 17,37	0,000
ZN SW	20	115,6 ± 15,61	0,000
TMT-A PR	20	62,0 ± 24,84	0,044
Flexibilität T	19	55,7 ± 10,36	0,028
Flexibilität fehl T	19	48,0 ± 2,98	0,009
Alertness mW T	19	45,9 ± 7,93	0,037

Tabelle 7 Signifikante Ergebnisse des Vergleichs der Kontrollgruppe mit der Norm

3.2. Kognitive Leistungsfähigkeit

Verglichen wurden zunächst die ermittelten IQ-, T- und Standardwerte der Patienten mit den altersentsprechenden Normwerten sowie den Testergebnissen der Kontrollgruppe. Zur genaueren Differenzierung und besseren Vergleichbarkeit mit bereits bestehenden Studien wurden die Patienten auch noch einmal getrennt nach Erkrankungsursache mit den Kontrollen verglichen.

Nachfolgend schlossen sich die Gruppenvergleiche innerhalb der Experimentalgruppe an. Hierbei wurde das Kollektiv in jeweils 2 Gruppen entsprechend der Diagnose („PAI“ bzw. „SAI“) oder mittels Mediansplit hinsichtlich der Variablen Dosierung und Therapiedauer geteilt. Der Median der Therapielänge beträgt 4,5. Anhand dessen lassen sich die Gruppen mit kurzer $\leq 4,5$ Jahre (n=20) und langer Therapie $> 4,5$ Jahre (n=20) bilden. Im Folgenden werden diese beiden Gruppen zum Zweck der Übersichtlichkeit als „kurz“ und „lang“ bezeichnet. Der Median der Dosierung beträgt 25,0, sodass sich die niedrig dosierte Gruppe mit ≤ 24 mg Hydrocortison (n=18) sowie die hoch dosierte Gruppe mit ≥ 25 mg Hydrocortison (n= 22) ergeben. Im Folgenden werden die beiden Gruppen kurz mit „niedrig“ und „hoch“ bezeichnet.

Um den Einfluss der Schlafqualität auf die verschiedenen Leistungsbereiche zu untersuchen, wurden ebenfalls Gruppen gebildet. Dabei wurden die schlechten Schläfer mit einem PSQI > 5 zu einer Gruppe („sSchlaf“, n=20) zusammengefasst und den Patienten mit einem PSQI ≤ 5 („gSchlaf“) gegenüber gestellt. Alle Patienten mit erhöhter Tagesmüdigkeit („TM“, n=12, ESS > 7) wurden denen mit unauffälliger Tagesmüdigkeit „kTM“ (ESS ≤ 7) gegenüber gestellt.

Einige der Patienten mussten aus verschiedenen Gründen weitere Hormone substituieren, darunter DHEA und FC. Um einen möglichen Einfluss dieser beiden Parameter auf die verschiedenen Leistungsbereiche zu erfassen, wurden die einnehmenden Patienten jeweils mit allen anderen verglichen. Daraus entstehen die Vergleiche „kein Fludrocortison“ („kFC“) vs. „Fludrocortison“ („FC“) und „kein DHEA“ („kDHEA“) vs. „DHEA“.

Bei einem Versuchsdurchlauf kam es zu einer fehlerhaften Aufzeichnung der Daten durch die TAP. In der Experimentalgruppe zeigte ein Patient während des gesamten Tests Vigilanz keinerlei Reaktion, sodass keine Daten zu diesem Test erfasst werden konnten. Aus diesem Grund können in der Auswertung des Vigilanz-Tests nur 39 Patienten berücksichtigt werden. In der Kontrollgruppe konnte wegen technischer Probleme bei einer Probandin die Testung mit der TAP gar nicht durchgeführt werden. Deshalb können bei den Tests Alertness, Flexibilität und Vigilanz nur eine verminderte Anzahl an Kontrollen (n=19) ausgewertet werden. Der TAP Test Vigilanz ist der einzige verwendete Test, welcher nicht normiert ist. Daher entfällt dort der Vergleich mit Normwerten und es verbleibt der Vergleich mit der Kontrollgruppe. Die Rohwerte geben dabei einerseits die mittlere Reaktionszeit und andererseits die Fehleranzahl an.

Tabelle 8 fasst die signifikanten und mit Tendenz zu bewertenden Ergebnisse der einzelnen Gruppenvergleiche zusammen. Für eine umfassende Darstellung der Ergebnisse siehe Anhang.

Variable	n	MW ± SD	MW ± SD	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
		ExG	KG					
MWTA SW	40/20	108,4 ± 8,68	113,2 ± 9,66	1,93	58	-	-	0,058
MWT A IQ	40/20	112,9 ± 12,87	119,4 ± 14,42	1,77	58	-	-	0,082
Vigilanz mittel roh	39/19	668,0 ± 91,32	590,3 ± 70,06	-3,27	56	-	-	0,002
Alertness oW T	40/19	42,9 ± 9,28	48,3 ± 7,24	-	-	207,5	-2,80	0,005
Alertness mW T	40/19	41,7 ± 8,28	46,0 ± 7,93	1,84	57	-	-	0,070
		PAI	KG					
ZS SW	21/20	112,1 ± 17,69	120,7 ± 17,37	-	-	145,5	-1,69	0,092
d2-R F% SW	21/20	94,1 ± 14,57	102,4 ± 8,75	2,21	33,02	-	-	0,034
Vigilanz mittel roh	21/19	643,8 ± 80,46	590,3 ± 70,06	-2,23	38	-	-	0,032
Alertness mW T	21/19	41,0 ± 9,30	45,9 ± 7,93	1,78	38	-	-	0,083
		SAI	KG					
d2-R F% SW	19/20	100,3 ± 15,46	102,4 ± 8,75	2,21	33,02	-	-	0,034
Vigilanz mittel roh	18/19	696,3 ± 97,21	590,3 ± 70,06	-2,23	38	-	-	0,032
Alertness oW T	19/19	43,9 ± 9,68	48,3 ± 7,24	-	-	103,0	-2,62	0,009
Alertness mW T	19/19	42,5 ± 7,14	45,9 ± 7,93	1,78	38	-	-	0,083
		PAI	SAI					
Vigilanz mittel roh	21/18	643,8 ± 80,46	696,3 ± 97,21	-1,85	37	-	-	0,073
		kurz	lang					
		- keine signifikanten Unterschiede -						
		niedrig	hoch					
ZS SW	18/22	119,8 ± 16,58	109,5 ± 14,19	-	-	105,0	-2,54	0,011
TMT B PR	18/22	60,8 ± 28,81	43,4 ± 25,28	-	-	120,5	-2,12	0,034
d2-R BZO SW	18/22	105,1 ± 14,38	96,1 ± 10,27	2,31	38	-	-	0,027
d2-R KL SW	18/22	103,1 ± 16,78	93,1 ± 11,40	2,22	38	-	-	0,033
		gSchlaf	sSchlaf					
MWT-A SW	20/20	110,7 ± 7,77	106,1 ± 9,12	1,74	38	142,0	-1,80	0,091
Flexibilität fehl T	20/20	47,5 ± 49,60	49,6 ± 3,35	-	-	142,0	-1,80	0,073
Vigilanz mittel roh	20/19	669,3 ± 85,79	635,1 ± 87,21	2,14	37	-	-	0,026
		kTM	TM					
MWT-A SW	16/24	111,5 ± 7,72	106,3 ± 8,81	1,92	38	-	-	0,062
		kFC	FC					
Vigilanz mittel roh	23/16	689,9 ± 90,38	636,6 ± 85,77	-1,85	37	-	-	0,072
		kDHEA	DHEA					
		- keine signifikanten Unterschiede -						

Tabelle 8 Signifikante und tendenzielle Ergebnisse der verschiedenen Gruppenvergleiche

3.2.1. Vergleich der Patienten mit normierten Daten

Der Vergleich der gesamten Experimentalgruppe mit den normierten Daten ergab zahlreiche Auffälligkeiten, diese sind in Tabelle 9 zusammenfassend dargestellt, für die Darstellung der umfassenden Daten siehe Anhang.

Variable	n	MW ± SD	p
CFT20 IQ	40	107,9 ± 16,94	0,006
CFT20 SW	40	105,1 ± 11,19	0,007
CFT20 T	40	55,1 ± 11,20	0,007
MWT IQ	40	112,9 ± 12,87	0,000
MWT SW	40	108,4 ± 8,68	0,000
ZS SW	40	114,1 ± 15,97	0,000
ZN SW	40	111,3 ± 16,34	0,000
Flexibilität fehl T	40	48,5 ± 4,07	0,027
Alertness oW T	40	42,9 ± 9,28	0,000
Alertness mW T	40	41,7 ± 8,28	0,000

Tabelle 9 Signifikante Ergebnisse des Vergleichs der Experimentalgruppe mit der Norm

Mit dem CFT-20R wurde der intellektuelle Status der Patienten erfasst und sowohl in IQ-, T- als auch in Standardwerte transformiert. Der Vergleich mit der Norm zeigt sowohl bei IQ (MW 107,9; p=0,006) als auch bei T (55,1; p=0,007) und SW (105,1; p= 0,007) erhöhte Werte.

Der MWT-A erfasst das allgemeine Intelligenzniveau, es erfolgte der Ausdruck in IQ- Punkten und SW. Auch hier erreichten die Patienten deutlich bessere Ergebnisse als die Norm (IQ 112,9; p= 0,000 und SW 108,4; p=0,000). Mit dem ZS wurde die Denkart beziehungsweise die Umstellbarkeit der Denk- und Handlungsabläufe gemessen und als SW ausgedrückt. In diesem Test schnitten die Patienten ebenfalls verbessert zur Norm ab (MW 114,1; p= 0,000). Der ZN erfasst die Mnestik, speziell das Arbeitsgedächtnis und wurde ebenfalls als SW dokumentiert. Auch hier zeigten die Patienten im Mittel verbesserte Ergebnisse verglichen mit der Norm (MW 111,3; p=0,000).

Es fielen jedoch nicht nur verbesserte Ergebnisse auf sondern in einigen Bereichen ergaben sich auch negative Abweichungen.

Die Flexibilität wurde in T-Werten erfasst und die Patienten machten signifikant mehr Fehler als die Norm (MW 48,5; p= 0,027). Der Leistungsbereich Psychomotorik wurde ebenfalls als T-Wert ausgedrückt und auch hier zeigten sich signifikant schlechtere Ergebnisse: mit Warnton (mW) T 41,7; p=0,000 und ohne Warnton (oW) T 42,9; p=0,000.

In den anderen getesteten Leistungsbereichen kam es zu keinen deutlichen Abweichungen von den normierten Daten.

3.2.2. Vergleich der Patienten mit der Kontrollgruppe

Der Vergleich mit der Kontrollgruppe erfolgte zunächst anhand des gesamten Experimentalkollektivs. Zur differenzierten Betrachtung und einem verbesserten Vergleich mit bereits etablierten Studien wurde zusätzlich auch jeweils ein Vergleich der Patienten mit primärer und sekundärer Erkrankungsursache mit den Kontrollen durchgeführt.

Der Vergleich des gesamten Kollektivs mit der Kontrollgruppe lieferte zunächst signifikante Unterschiede in den Tests für Vigilanz und Alertness. Im Bereich der Vigilanz fielen die Patienten mit schlechteren Ergebnissen im Sinne verlängerter Reaktionszeiten auf (668,0 vs. 590,3; $p=0,002$). Im Bereich der Alertness ohne Warnton waren die Kontrollen ebenfalls besser (oW T 42,9 vs. 48,3; $p=0,005$). Im Testdurchlauf mit Warnton zeigte sich der gleiche Effekt als Tendenz (mW T 41,7 vs. 46,0; $p=0,070$). Im MWT-A fielen als Tendenzen auch verbesserte Ergebnisse auf Seiten der Kontrollen auf (IQ 112,9 vs. 119,4; $p=0,082$ und SW 108,4 vs. 113,2; $p=0,058$).

Im Vergleich der einzelnen Patientengruppen mit den Kontrollen stellten sich die Ergebnisse etwas anders dar.

Die Patienten mit PAI wiesen erneut im Bereich Vigilanz schlechtere Ergebnisse auf (643,8 vs. 590,3; $p=0,032$). Auch im Bereich der Alertness stellte sich eine tendenzielle Verschlechterung gegenüber den Kontrollen dar (mW: T 41,0 vs. 45,9; $p=0,083$). Zusätzlich fielen nun jedoch auch in den Tests ZS und d2-R deutliche Gruppenunterschiede auf. Im ZS schnitten die Patienten mit PAI tendenziell schlechter ab als die Kontrollen (SW 112,1 vs. 120,7; $p=0,092$) und auch im d2-R erzielten sie schlechtere Ergebnisse, im Sinne von mehr Fehlern, als die Kontrollen (SW 94,1 vs. 102,4; $p=0,034$).

Bei den Patienten mit SAI kam es zu ähnlichen Veränderungen in den Leistungsbereichen. Auch hier konnten schlechtere Ergebnisse im Bereich der Vigilanz als verlängerte Reaktionszeit festgehalten werden (696,3 vs. 590,3; $p=0,032$). Es zeigten sich auch wieder in beiden Durchläufen der Alertness schlechtere Ergebnisse als bei den Kontrollen (oW: T 43,9 vs. 48,3; $p=0,009$ und mW: T 42,5 vs. 45,9; $p=0,083$). Ebenfalls neu auffällig zeigte sich hier der d2-R in der Fehlerrate: SW 100,3 vs. 102,4; $p=0,034$, das bedeutet, die Patienten „SAI“ machten auch hier mehr Fehler als die Kontrollen.

Die übrigen getesteten Leistungsbereiche wiesen für keine der Patientengruppen deutliche Gruppenunterschiede auf.

3.2.3. Vergleich der Patienten untereinander bezüglich der Erkrankungsursache

Im Vergleich der einzelnen kognitiven Tests zwischen den beiden Patientengruppen konnte lediglich im Bereich der Vigilanz ein tendenzielles Ergebnis festgehalten werden. Demnach wiesen die Patienten mit PAI im Mittel eine geringere Reaktionszeit auf als die Patienten mit SAI (643,8 vs. 696,3; $p=0,073$).

In den anderen untersuchten Leistungsbereichen zeigten sich keine weiteren deutlichen Gruppenunterschiede.

3.2.4. Vergleich der Patienten untereinander bezüglich der Therapielänge

In den Vergleichen bezüglich der Therapielänge konnte in keinem der untersuchten kognitiven Leistungsbereiche ein deutlicher Gruppenunterschied aufgezeigt werden.

3.2.5. Vergleich der Patienten untereinander bezüglich der Tagesdosierung

Dieser Vergleich lieferte einige signifikante Ergebnisse, jeweils zugunsten der Patienten mit einer Dosierung von ≤ 24 mg Hydrocortison am Tag.

Im ZS erreichten die Patienten mit hoher Tagesdosierung im Mittel deutlich schlechtere Ergebnisse (SW 119,8 vs. 109,5; $p=0,011$). Auch im TMT-B konnte ein solcher Unterschied festgehalten werden (PR 60,8 vs. 43,4; $p=0,034$). Im d2-R zeigten sich sowohl in den Bereichen der Konzentrationsleistung (KL) als auch bei der Geschwindigkeit (BZO) verminderte Standardwerte in der Gruppe „hoch“: KL: SW 103,1 vs. 93,1; $p=0,033$ und BZO: SW 105,1 vs. 96,1; $p=0,027$.

Es konnten keine weiteren deutlichen Gruppenunterschiede in den anderen Tests aufgezeigt werden.

3.2.6. Vergleich der Patienten untereinander bezüglich der Schlafqualität

Verglichen wurden hier die Ergebnisse der kognitiven Tests zwischen guten und schlechten Schläfern, die Einteilung erfolgte anhand des PSQI. Es ergab sich erneut im Leistungsbereich Vigilanz eine Auffälligkeit: die Patienten „gSchlaf“ wiesen im Mittel eine längere Reaktionszeit auf als die schlechten Schläfer (699,3 vs. 635,1; $p=0,026$). Des Weiteren wurden zwei tendenzielle Zusammenhänge gefunden: so erreichten die guten Schläfer mehr Punkte im MWT-A (110,7 vs. 106,1; $p=0,091$), machten jedoch im Bereich der Flexibilität mehr Fehler (47,5 vs. 49,6; $p=0,073$).

In den anderen Tests konnten keine Unterschiede bezüglich der Schlafqualität festgehalten werden.

3.2.7. Vergleich der Patienten untereinander bezüglich der Tagesmüdigkeit

Untersucht wurden hier Gruppenunterschiede in Bezug auf das Vorliegen von vermehrter Tagesmüdigkeit anhand der ESS. Lediglich im Bereich des MWT-A konnte eine Einflussnahme aufgezeigt werden: so erreichten die Patienten „TM“ im Mittel weniger Punkte als ihre Mitpatienten „kTM“: SW 111,5 vs. 106,3; $p=0,062$.

Auf die anderen untersuchten kognitiven Leistungen ließ sich kein Einfluss von Tagesmüdigkeit festhalten.

3.2.8. Vergleich der Patienten untereinander bezüglich der Einnahme von Fludrocortison

Zur Untersuchung des Einflusses von Fludrocortison auf die Kognition wurden diese Patienten denen ohne Fludrocortison als Komedikation gegenüber gestellt. Es zeigte sich nur im Bereich der Vigilanz ein tendenzieller Gruppenunterschied. Die Patienten ohne Fludrocortison („kFC“) wiesen dabei im Mittel eine längere Reaktionszeit auf: 689,9 vs. 636,6; $p=0,072$.

Auf die anderen untersuchten Leistungsbereiche ließ sich keine Einflussnahme aufzeigen.

3.2.9. Vergleich der Patienten untereinander bezüglich der Komedikation mit DHEA

Es konnte kein Einfluss einer Einnahme von DHEA auf die untersuchten kognitiven Leistungsbereiche aufgezeigt werden.

3.2.10. Zusammenfassung

Anhand der durchgeführten Tests und Vergleiche lässt sich erkennen, dass die getesteten Patienten in den Bereichen der intellektuellen Befähigung und Denkart (CFT-20 R, MWT-A, ZS) bzw. im Leistungsbereich Mnestic (ZN) bessere Werte erzielten als altersspezifische, normative Daten einer gesunden Normalbevölkerung vorsehen. In den Leistungsbereichen Flexibilität der Aufmerksamkeit (TAP) und Psychomotorik (TAP) ergaben sich jedoch signifikant verminderte Ergebnisse.

In einigen dieser Bereiche fielen auch die getesteten Kontrollen im positiven bzw. negativen Sinne auf, sodass die Ergebnisse im Kontext betrachtet als Folgende wiedergegeben werden können: die getesteten cortisoldefizienten Patienten zeigten in den Bereichen der kristallinen Intelligenz (MWT-A), Vigilanz (TAP) und Psychomotorik (TAP) tendenziell bis signifikant schlechtere Leistungen als die Probanden der gesunden Kontrollgruppe.

Die Aufschlüsselung dieser Unterschiede nach der Erkrankungsursache der Patienten zeigt, dass es zu einigen Diskrepanzen in den Ergebnissen kommt, wenn man die Patienten in ihrer

Gesamtheit (n=40) betrachtet. So zeigten bei weiterer Testung weder die Probanden der Gruppe „PAI“ noch „SAI“ im MWT-A deutliche Abweichungen von den Kontrollen auf.

In den Bereichen der Vigilanz und Alertness waren jedoch beide Patientengruppen im negativen Sinne auffällig, dabei waren die Patienten mit PAI noch deutlich schlechter als die Patienten mit SAI. Eine weitere Auffälligkeit lässt sich im Bereich des d2-R erkennen, denn sowohl „SAI“- als auch „PAI“-Patienten präsentierten deutlich schlechtere Ergebnisse im getrennten Vergleich mit den Kontrollen.

Es konnte des Weiteren gezeigt werden, dass die getesteten Patienten mit einer höheren Hydrocortison-Dosierung signifikant schlechtere Leistungen in den Bereichen Aufmerksamkeit (d2-R), speziell Konzentration (KL) und Arbeitstempo (BZO), sowie in den exekutiven Funktionen (TMT-B) und der Umstellbarkeit von Denk- und Handlungsabläufen (ZS) aufwiesen als Patienten mit einer geringeren Dosierung.

In Bezug auf Abhängigkeiten zwischen Schlafqualität und speziellen kognitiven Leistungsbereichen konnte mit den vorliegenden Ergebnissen ermittelt werden, dass schlechter Schlaf signifikant die Vigilanz vermindert und sich tendenziell negativ auf die kristalline Intelligenz (MWT-A) und die Flexibilität der Aufmerksamkeit auswirkt. Des Weiteren geht aus den vorliegenden Ergebnissen hervor, dass eine vermehrte Tagesmüdigkeit ebenfalls tendenziell mit verminderten Leistungen im Bereich der kristallinen Intelligenz einhergeht.

In Bezug auf die möglicherweise zusätzlich beeinflussenden Parameter DHEA und Fludrocortison konnte, bis auf eine Tendenz im Bereich der Vigilanz, kein Einfluss auf die kognitiven Leistungen nachgewiesen werden. Die Patienten mit FL-Substitution zeigten dabei eine kürzere Reaktionszeit.

Mit den vorliegenden Ergebnissen kann H0 abgelehnt und H1 angenommen werden, da eindeutig eine Beeinträchtigung spezifischer kognitiver Leistungen von cortisoldefizienten Patienten nachgewiesen werden konnte. Diese Beeinträchtigung ist zudem noch dosisabhängig, womit auch H4 angenommen werden kann. Die anderen Hypothesen können anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht angenommen werden. Es zeigten sich keine deutlichen Unterschiede in den getesteten kognitiven Leistungen in Bezug auf die Therapielänge (H2) und auch in Hinblick auf die Ursache der zugrunde liegenden Störung der

HHNA (H3) konnte bis auf eine Tendenz im Leistungsbereich der Vigilanz kein deutlicher Gruppenunterschied nachgewiesen werden. Die Tendenz lässt einen Effekt in diesem Bereich vermuten, genügt allerdings nicht um H3 anzunehmen.

3.3. Psychologisches Wohlbefinden und Schlaf

Im Leistungsbereich der emotionalen Verfassung wurden 2 verschiedene Fragebögen zur Lebensqualität (SF-36 und AddiQoL) sowie der BDI zur Erfassung der aktuellen emotionalen Grundstimmung ausgewertet. Die Schlafqualität wurde anhand des PSQI und der ESS analysiert. Da nur der SF-36 normiert ist, entfällt bei den anderen Variablen der Vergleich mit Normwerten, es verbleibt der Vergleich mit der Kontrollgruppe.

Es wurden die gleichen Gruppenvergleiche wie bereits bei den kognitiven Leistungsbereichen durchgeführt. Die Fragebögen wurden von allen 40 Patienten und 20 Kontrollen vollständig ausgefüllt, demnach konnten 60 Bögen ausgewertet werden.

Tabelle 11 zeigt zusammenfassend die signifikanten Ergebnisse des psychologischen Wohlbefindens und Schlaf, zu einer detaillierten Darstellung der Ergebnisse siehe Anhang.

Variable	n	MW ± SD	MW ± SD	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
		ExG	KG					
BDI	40/20	7,9 ± 5,17	3,6 ± 3,58	-	-	194,5	-3,23	0,001
SF-36 KSK	40/20	46,3 ± 9,70	52,4 ± 6,77	-	-	246,5	-2,41	0,016
SF-36 PSK	40/20	41,8 ± 15,08	53,8 ± 9,96	-	-	193,5	-3,24	0,001
AddiQoL	40/20	82,5 ± 11,67	99,9 ± 11,53	5,46	58	-	-	0,000
PSQI	40/20	6,3 ± 3,52	4,2 ± 4,16	-	-	209,5	-3,01	0,003
ESS	40/20	9,0 ± 4,31	6,0 ± 3,59	-2,70	58	-	-	0,009
		PAI	KG					
BDI	21/20	9,1 ± 6,16	3,6 ± 3,58	-	39	88,5	-3,18	0,001
SF-36 KSK	21/20	45,3 ± 8,20	52,4 ± 6,77	-	39	99,5	-2,88	0,004
SF-36 PSK	21/20	40,1 ± 13,92	53,8 ± 9,96	-	39	81,0	-3,37	0,001
AddiQoL	21/20	78,7 ± 11,17	99,9 ± 11,53	5,98	39	-	-	0,000
PSQI	21/20	6,3 ± 3,90	4,2 ± 4,16	-	39	112,5	-2,56	0,010
ESS	21/20	8,7 ± 4,52	6,0 ± 3,59	-2,12	39	-	-	0,040
		SAI	KG					
BDI	19/20	6,4 ± 3,42	3,6 ± 3,58	-	-	88,5	-3,18	0,001
SF-36 KSK	19/20	47,4 ± 11,24	52,4 ± 6,77	-	-	99,5	-2,88	0,004
SF-36 PSK	19/20	43,7 ± 16,43	53,8 ± 9,96	-	-	81,0	-3,37	0,001
AddiQoL	19/20	86,7 ± 10,9	99,9 ± 11,53	5,98	39	-	-	0,000
PSQI	19/20	6,3 ± 3,14	4,2 ± 4,16	-	-	112,5	-2,56	0,010
ESS	19/20	9,3 ± 4,15	6,0 ± 3,59	-2,12	39	-	-	0,040
		PAI	SAI					
AddiQoL		78,7 ± 11,17	86,7 ± 10,9	-2,28	38	-	-	0,028
		kurz	lang					
		- keine signifikanten Unterschiede -						
		niedrig	hoch					
SF-36 PSK	18/22	47,5 ± 12,31	37,2 ± 15,77	-	-	120,0	-2,12	0,034
		gSchlaf	sSchlaf					
		- keine signifikanten Unterschiede -						
		kTM	TM					
BDI	16/24	5,8 ± 4,824	9,3 ± 5,01	-	-	100,5	-2,54	0,011
AddiQoL	16/24	88,1 ± 12,30	52,5 ± 9,81	2,66	38	-	-	0,011
PSQI	16/24	4,9 ± 2,71	7,3 ± 3,72	-	-	116,5	-2,10	0,036
		kFC	FC					
AddiQoL	24/16	85,0 ± 11,74	78,7 ± 10,84	-1,72	38	-	-	0,094
		kDHEA	DHEA					
BDI	36/4	7,2 ± 4,71	13,5 ± 6,46	-	-	30,0	-1,90	0,057
SF-36 PSK	36/4	43,4 ± 15,04	27,9 ± 5,54	-	-	27,0	-2,03	0,042
AddiQoL	36/4	84,5 ± 10,89	66,5 ± 3,32	-3,211	38	-	-	0,003

Tabelle 10 Signifikante und tendenzielle Ergebnisse der psychologischen Teilbereiche

3.3.1. Beck Depression Index

Im Mittel beträgt der BDI aller Patienten 7,9 Punkte, dies entspricht einem klinisch unauffälligen oder remittierten Befund. Das Mittel der Kontrollgruppe lag jedoch bei nur 3,6 Punkten, damit zeigte die Experimentalgruppe signifikant mehr depressive Symptomatik als

die gesunden Kontrollen ($p=0,001$). In der Aufschlüsselung dieses Effektes nach Erkrankungsursache zeigt sich, dass sowohl „SAI“- als auch „PAI“-Patienten vermehrt depressive Symptomatik im Vergleich zu den Kontrollen aufweisen (PAI: 9,1 vs. 3,6; $p=0,001$ und SAI: 6,4 vs. 3,6; $p=0,001$), wobei es keinen deutlichen Unterschied zwischen den Patienten gibt.

In der Einzelbetrachtung wiesen insgesamt 11 Patienten einen Wert zwischen 10 und 19 auf und zeigten damit ein leichtes depressives Syndrom. In der Kontrollgruppe fiel nur ein Proband mit einem Wert von 12 in diese Kategorie. Ein Patient fiel in der Befragung mit dem Höchstwert von 23 auf und zeigte damit ein mittelschweres depressives Syndrom. Abbildung 3 stellt diese Häufigkeiten nochmals dar.

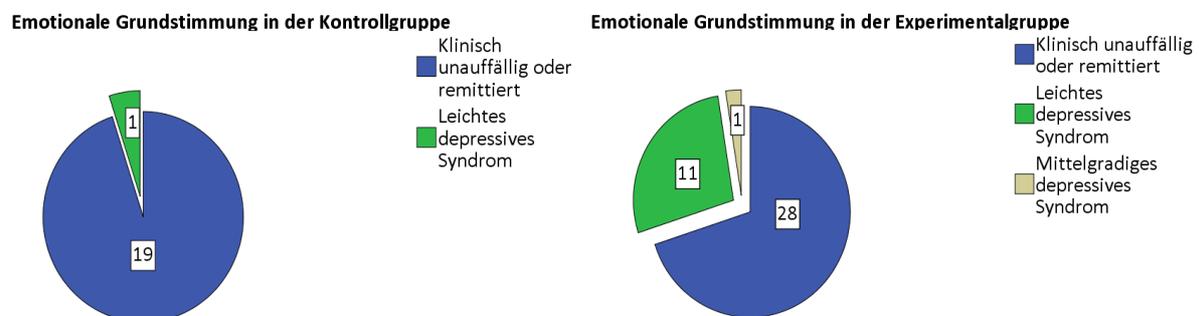


Abbildung 3 Häufigkeit der Fälle und Kategorisierung anhand des BDI in Kontroll- und Experimentalgruppe

In den Gruppenvergleichen bezüglich Therapielänge, Diagnose und Dosierung konnten insgesamt keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Bezüglich des Schlafs ergab sich noch eine Auffälligkeit: die Patienten „TM“ gaben im Mittel signifikant mehr depressive Symptomatik an als Patienten mit unauffälligen Werten in der ESS (5,8 vs. 9,3; $p=0,010$). Die reine Schlafqualität anhand des PSQI rief keinen deutlichen Gruppenunterschied hervor, auch wenn auch hier in der Gruppe „sSchlaf“ ein höheres Mittel auftrat.

In Bezug auf die Komedikation mit DHEA zeigte sich noch eine Tendenz: so wiesen die 4 Patienten, die zusätzlich DHEA einnahmen im Mittel einen höheren BDI auf als die teilnehmenden Patienten ohne (13,5 vs. 7,2; $p=0,057$). Die Einnahme von FC zeigte keinen Einfluss auf den BDI.

Bemerkenswert sind insgesamt noch die Angaben zur Libido. Mehr als die Hälfte aller Probanden ($n=25$), sowohl männliche als auch weibliche, gaben bei der Befragung ein reduziertes bis erloschenes sexuelles Verlangen an. Während der Durchführung der Testung fiel, rein subjektiv, auf, dass, wenn Fragebögen wegen Unvollständigkeit zur weiteren

Bearbeitung direkt wieder an die Patienten zurück gegeben werden mussten, überdurchschnittlich häufig die Frage zur Zufriedenheit mit dem eigenen Sexualleben ursächlich war.

3.3.2. SF-36

Die Untersuchung eines Unterschieds der Mittelwerte in KSK und PSK zur Norm ergab in beiden Skalen signifikant verminderte Ergebnisse für die Experimentalgruppe (KSK: MW 46,3; $p=0,020$ und PSK: MW 41,8; $p=0,001$). Daraus ergibt sich, dass sich das Patientenkollektiv hinsichtlich der psychischen wie auch physischen Verfassung als schlechter beschreibt als es die Norm vorsieht. Dies bestätigt der Vergleich mit der Kontrollgruppe, die sowohl in der PSK (MW 53,8; $p=0,001$) als auch in der KSK (MW 52,4; $p=0,016$) signifikant höhere Werte erzielte.

Die weitere Aufschlüsselung dieses Effektes anhand der Diagnose der Patienten zeigte, dass sowohl „PAI“-Patienten (KSK 45,3 vs. 52,4; $p=0,004$) und „SAI“-Patienten (KSK 47,4 vs. 52,4; $p=0,004$) weniger Punkte in den Summenskalen erreichten. Es zeigte sich bei diesem insgesamt verminderten Niveau der Lebensqualität kein deutlicher Unterschied zwischen diesen beiden Patientengruppen.

Das Minimum der KSK in der Experimentalgruppe lag bei 25 Punkten, das Maximum bei 64. In der PSK lag das Maximum bei 61 Punkten, das Minimum sogar nur bei 9 Punkten, wobei hervorstechend ist, dass dieser Patient im BDI mit 7 Punkten einen klinisch unauffälligen Wert zeigte.

In den Vergleichen bezüglich Therapielänge und Krankheitsursache ergaben sich keine deutlichen Gruppenunterschiede.

Erneut zeigten sich jedoch bezüglich der Dosierung Auffälligkeiten: Patienten mit mehr als 24 mg Hydrocortison täglich zeigten einen signifikant niedrigeren Wert in der PSK als Patienten mit einer niedrigeren Dosierung (37,2 vs. 47,5; $p=0,034$). Bezüglich der KSK wies hingegen die Gruppe „hoch“ einen höheren Mittelwert als die Gruppe „niedrig“, der Unterschied zeigte sich hier jedoch als nicht signifikant (47,8 vs. 44,5; $p=0,325$).

Bezüglich des Schlafes fiel auf, dass Patienten „kTM“ in PSK und KSK höhere Scores angaben als ihre Vergleichsgruppe mit Tagesmüdigkeit, hieraus konnte jedoch keine Tendenz abgeleitet werden. Auch der Vergleich hinsichtlich der PSQI lieferte keine deutlichen Gruppenunterschiede.

Erneut konnte eine Einflussnahme von DHEA aufgezeigt werden, so wiesen Patienten ohne besagtes Medikament einen signifikant höheren Mittelwert in der PSK auf (43,4 vs. 27,9; $p=0,0429$). In der KSK war der Unterschied nicht so deutlich, es konnte keine Tendenz festgehalten werden. Der Vergleich hinsichtlich einer FC-Einnahme ergab keinerlei Gruppenunterschiede.

3.3.3. AddiQoL

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe fiel erneut auf, dass die Patienten ihre Lebensqualität als signifikant schlechter beurteilten (82,5 vs. 99,9; $p=0,000$). Dabei gaben die Patienten mit PAI noch schlechtere Werte an als ihre Mitpatienten mit SAI (PAI 78,7 vs. 99,9; $p=0,000$ und SAI 86,7 vs. 99,9; $p=0,000$), dies bestätigte auch der direkte Vergleich (78,7 vs. 86,7; $p=0,028$).

In den Gruppenvergleichen bezüglich Therapielänge und Dosierung ergaben sich keine deutlichen oder als Tendenz zu wertenden Unterschiede.

Im Gruppenvergleich anhand der Schlafqualität konnte festgehalten werden, dass Patienten mit „TM“ signifikant weniger Punkte im AddiQoL erreichten als die Patienten „kTM“ (52,5 vs. 88,1; $p=0,011$). Hinsichtlich des PSQI ergaben sich keinerlei Auffälligkeiten.

Bezüglich der beiden Einflussgrößen DHEA- und FC ergaben sich im AddiQoL eindeutige Hinweise. Patienten „FC“ gaben tendenziell weniger Punkte an als ihre Vergleichspatienten (78,7 vs. 85,0; $p=0,094$) und Ähnliches zeigte sich auch bezüglich DHEA: Patienten mit dem Medikament erreichten signifikant weniger Punkte als die ohne (66,5 vs. 84,5; $p=0,003$).

3.3.4. Schlafqualität und Tagesmüdigkeit

Anhand des PSQI ließ sich zunächst ein deutlicher Mittelwertunterschied zwischen Patienten und Kontrollen festhalten: die Patienten gaben eine signifikant beeinträchtigte Schlafqualität an (6,3 vs. 4,2, $p=0,003$). Weiterhin auffallend im Vergleich dieser beiden Gruppen war die Häufigkeit eines schlechten Schlafs. So gaben 20 Patienten einen schlechten Schlaf an (PSQI >5) wohingegen sich unter den Kontrollen nur 4 schlechte Schläfer fanden. Diese Häufigkeiten werden in Abbildung 4 noch einmal verdeutlicht.

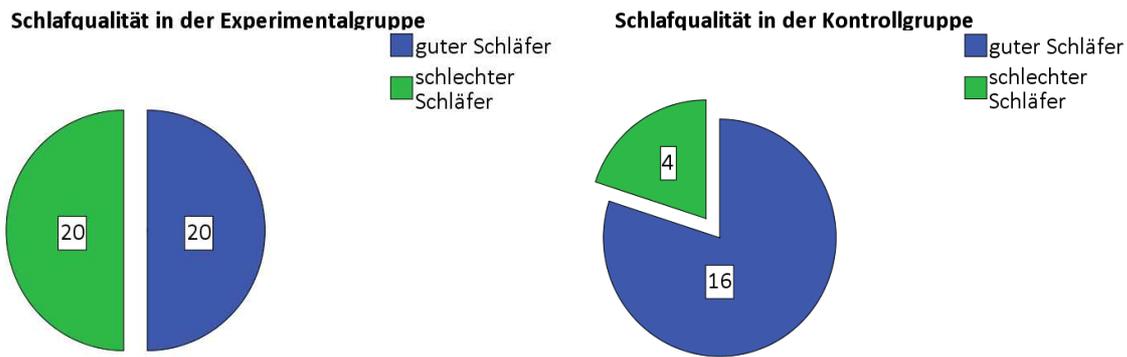


Abbildung 4 Häufigkeiten bezüglich Schlafqualität in Experimental- und Kontrollgruppe

Die einzelne Testung der Patienten getrennt nach „PAI“ und „SAI“ zu den Kontrollen ergab in beiden Gruppen eine verminderte Schlafqualität (PAI 8,7 vs. 4,2; $p=0,001$ und SAI 6,3 vs. 4,2; $p=0,001$), wobei sich auf diesem schlechten Niveau kein Unterschied zwischen den Patienten mit PAI und SAI fand.

Auch hinsichtlich der Tagesmüdigkeit anhand der ESS gaben die Patienten signifikant mehr Symptome an als die gesunde Kontrollgruppe (9,0 vs. 6,0, $p=0,009$). Auch hier ergab sich wieder, dass sowohl Patienten mit SAI als auch mit PAI mehr Tagesmüdigkeit aufwiesen als die Kontrollen (PAI 8,7 vs. 6,0; $p=0,040$ und SAI 9,3 vs. 6,0; $p=0,040$), aber kein Unterschied zwischen den Patienten auf diesem schlechten Schlafniveau festgehalten werden konnte.

Insgesamt war der Anteil der an Tagesmüdigkeit leidenden Patienten größer als derer in der Kontrollgruppe, siehe Abbildung 5.

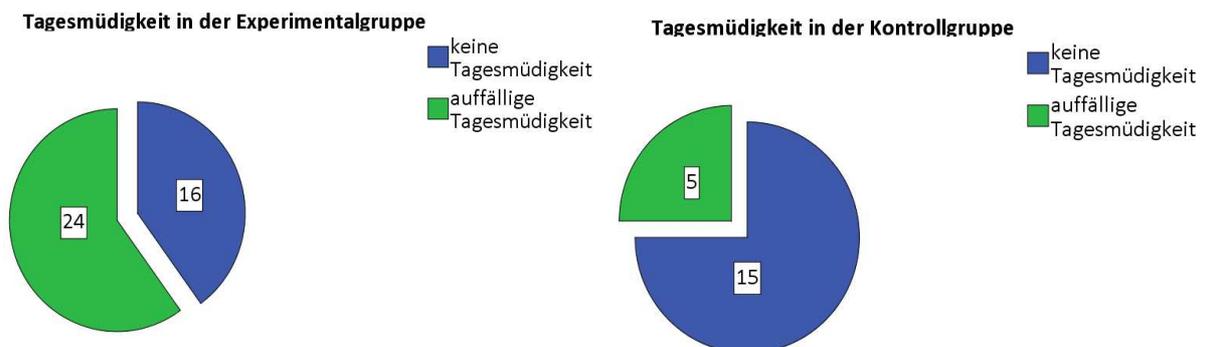


Abbildung 5 Häufigkeiten bezüglich Tagesmüdigkeit in Experimental- und Kontrollgruppe

Die einzelnen Gruppenvergleiche hinsichtlich Therapielänge, Erkrankungsursache und Dosierung ergaben keinerlei Tendenzen oder Signifikanzen.

Zwischen Schlafqualität und Tagesmüdigkeit konnte jedoch noch eine Signifikanz ermittelt werden: die Patienten mit auffälliger Tagesmüdigkeit gaben auch einen erhöhten Wert im PSQI an (7,3 vs. 4,9, $p=0,036$).

3.3.5. Zusammenfassung

Die Analyse der Fragebögen zeigt, dass die teilnehmenden Patienten in allen untersuchten Bereichen des psychologischen Wohlbefindens (emotionale Grundstimmung und Lebensqualität) sowie des Schlafs (Schlafqualität und Tagesmüdigkeit) signifikant verminderte Ergebnisse erreichen im Vergleich zur untersuchten Kontrollgruppe. Dabei fallen besonders die Patienten mit primärer Störung der HHNA (AddiQoL) und die Patienten mit höherer Dosierung (SF-36, PSK) auf.

Zusätzlich kann festgehalten werden, dass eine erhöhte Tagesmüdigkeit vermehrt sowohl mit einer negativen, emotionalen Grundstimmung (BDI) als auch einer verminderten Lebensqualität (AddiQoL) in Erscheinung trat.

Bezüglich der beiden Parameter DHEA und FC ließ sich aufzeigen, dass beide Medikamente mit einem verminderten Score im AddiQoL auftraten. Speziell DHEA stand dabei in Zusammenhang mit dem psychologischen Wohlbefinden, da die Einnahme einerseits mit einer negativen emotionalen Grundstimmung und andererseits mit einer verminderten psychischen Lebensqualität zusammenfiel.

4. Diskussion

Im Zentrum bisheriger Untersuchungen von cortisoldefizienten Patienten und deren Substitutionstherapie stand bislang vor allem die Optimierung der konventionellen Therapieschemata, die mit einem zeitweilig bestehenden Hypo- oder Hypercortisolismus verbunden sind. Die umfassenden Folgen, die ein solch unphysiologisches Schema mit sich zieht, vor allem in Hinsicht auf kognitive Prozesse, sind nach wie vor noch nicht abschließend geklärt. Verschiedene Ansätze und Ideen früherer Studien aufgreifend, hat die vorliegende Studie kognitive Leistungsbereiche, subjektives Wohlbefinden und Schlafqualität betroffener Patienten untersucht. Gleichzeitig wurden verschiedene Stellgrößen einer kognitiven Beeinträchtigung z.B. Therapielänge, Dosierung, Krankheitsursache, Bildungshintergrund, Komorbidität und Komedikation miterfasst und dokumentiert. Auf deren Basis wurde ein Vergleich der Patienten untereinander vorgenommen, wobei besonderer Wert auf den Vergleich bezüglich der Krankheitsursache gelegt wurde. Welche Ergebnisse die verschiedenen Untersuchungen geliefert haben, wurde bereits im vorangehenden Kapitel aufgeführt. Die folgenden Passagen sollen nun die bisher rein deskriptiv erfassten Daten näher beleuchten und in wissenschaftlichen Zusammenhang bereits etablierter Erkenntnisse

setzen. Dabei sollen auch Limitationen der vorliegenden Studie, die für weiterführende Untersuchungen in diesem Fachbereich von Bedeutung sein könnten, mit aufgezeigt werden.

4.1. Deskriptive Ergebnisse des Teilnehmerkollektivs

Der durchschnittliche BMI der untersuchten Teilnehmer lag sowohl in der Experimental- als auch in der Kontrollgruppe im Bereich des Übergewichts. Die Untersuchung weiterer Einflussfaktoren ergab, dass Patienten mit sekundärer Störung der HHNA einen signifikant höheren BMI aufwiesen als die Patienten mit PAI. Dafür, dass Patienten mit SAI ein erhöhtes Risiko für Übergewicht aufweisen, gibt es bereits Hinweise, die durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden konnten (Harbeck et al., 2017). Die konkreten Ursachen hierfür bleiben weiterhin Objekt der aktuellen Forschungen. Im bisherigen Fokus stehen allgemeine Faktoren, wie ein Ungleichgewicht zwischen Kalorienaufnahme und –verbrauch, wobei diese Ursachen auch für die Patienten mit PAI sowie die Kontrollen gelten dürften. Ein spezieller Einflussfaktor bei den SAI-Patienten könnte die zusätzliche Substitution von Wachstumshormonen sein, welche bei PAI-Patienten nicht notwendig ist. Wachstumshormon-Defizienz geht unter anderem mit einer veränderten Zusammensetzung des Körperbaus einher, es kommt zu vermehrter Anlage von Fettgewebe. Im Rahmen einer Hormonsubstitutionstherapie wird Fettgewebe ab- und Muskelmasse aufgebaut, dies kann sich folglich auch im BMI niederschlagen, der keine individuelle Beachtung von Körperzusammensetzung und Trainingsstand liefert. Die Daten bezüglich einer Zunahme des BMI oder des Taillenumfanges durch Somatotropin sind bisher nicht eindeutig, vor allem, da bei Langzeituntersuchungen der erneute Abbau von Muskelmasse im Rahmen des Alterungsprozesses im Verdacht steht, die Ergebnisse zu überlagern (Díez et al., 2018). In der vorliegenden Studie nahm jedoch nur ein Patient Somatotropin ein, sodass diesem Einflussfaktor keine allzu große Bedeutung beigemessen werden kann. Einen Vergleich des BMI zwischen Patienten mit PAI und SAI gibt es bisher in der Literatur noch nicht, weshalb hier keine vergleichenden Aussagen getroffen werden können. Allerdings fielen auch bereits bei Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz erhöhte BMI Werte auf (Mah et al., 2004; Schultebrucks et al., 2015; Tiemensma et al., 2014a).

Eine bereits etablierte Erkenntnis ist, dass die Einnahme von Corticosteroiden appetitanregend sowie ödemfördernd wirkt und somit zu einer Gewichtserhöhung beiträgt.

Dies ist einer der Gründe, warum zur klinischen Überwachung der NNR-insuffizienten Patienten eine regelmäßige Kontrolle des Körpergewichts mit einer entsprechenden Adaptation der Dosierung empfohlen wird (Bornstein et al., 2016). Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse, dass Patienten mit erhöhter Hydrocortison-Dosis einen höheren BMI aufzeigen als die mit niedrigerer Dosierung höchst plausibel. Die erhöhten BMI-Werte bei Patienten mit PAI lassen sich eventuell durch denselben Effekt erklären, vielleicht spiegelt das erhöhte Gewicht eine umfassende Überdosierung der Patienten wider. Andererseits empfehlen *Mah et al.* auch aufgrund von verändertem Glucocorticoid-Metabolismus bei erhöhter Körpermasse eine gewichtsadaptierte Anpassung der Dosierung (Mah et al., 2004). Das Körpergewicht stellt folglich insgesamt eine vielbeeinflusste Mess- sowie Stellgröße dar, ist aber zum jetzigen Zeitpunkt (auch wegen der Einfachheit der Kontrolle) neben dem subjektiven Wohlbefinden der Patienten das härteste Kriterium zur Beurteilung der Dosierung.

4.2. Bereiche der kognitiven Leistungsfähigkeit

4.2.1. Vergleich im Kontext der Normwerte und der Kontrollgruppe

In allen durchgeführten Tests zur Untersuchung der intellektuellen Befähigung, Denkart und Mnestik schnitten sowohl Experimental- als auch Kontrollgruppe überdurchschnittlich gut ab und hoben sich damit von den Normwerten ab. Die genannten Leistungsbereiche wurden dabei mit dem MWT-A, dem CFT-20R und zwei Untertests des HAWIE ermittelt. Die Kontrollen erreichten zudem in Teil A des TMT überragende Ergebnisse, was für hervorragende exekutive Funktionen spricht.

Der MWT-A erfasst vor allem die kristalline Intelligenz, welche sich aus Lernprozessen im Laufe eines Lebens ergibt. Die Allgemeinbildung, das Schulwissen, aber auch Erfahrungen und Erinnerungen formen diesen Bereich der Intelligenz, es besteht demnach eine starke Umweltabhängigkeit. Die kristalline Intelligenz umfasst neben dem verbalen Ausdrucksvermögen, dem Wortschatz, der Rechenfertigkeit auch die soziale Kompetenz. Mit zunehmendem Alter ist daher tendenziell ein Anstieg dieser kognitiven Leistung zu verzeichnen, wobei sie sich durch gezieltes Training sogar bis ins hohe Alter steigern lässt (Stangl, 2018). Die herausragenden Ergebnisse in diesem Test, welcher nicht altersnormiert ist, spiegeln ein hohes Bildungsniveau der Teilnehmer wider. Als zusätzlich beeinflussende Komponente ist der Altersdurchschnitt von 52,7 Jahren zu beachten.

Der HAWIE ist die deutschsprachige Adaptation des ursprünglich englischsprachigen Intelligenztests Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) von *David Wechsler*. Die Testbatterie erfasst mehrere verschiedene Aspekte der menschlichen Intelligenz und drückt diese relativ zum Alter als Intelligenzquotient oder Standardwert aus. Die hohen Ergebnisse in den beiden verwendeten Untertests ZN und ZS spiegeln somit ebenfalls das hohe Intelligenzniveau der Teilnehmer wider. Von den teilnehmenden 40 Patienten haben 18 das Abitur erworben (45%) und 17 die Mittlere Reife erreicht (42,5%). Diese Anteile entsprechen keinesfalls dem allgemeinen Bildungsniveau in Deutschland. Im Jahr 2017 betrug der Anteil der Bevölkerung mit Fachhochschul- bzw. Hochschulreife rund 32%, etwa 23% der Deutschen erreichten einen Realschul- oder gleichwertigem Abschluss (Destatis, 2018).

Der CFT-20R ist ebenfalls ein etabliertes Testverfahren, vorrangig zur Messung der fluiden Intelligenz und wird vor allem zur Intelligenzdiagnostik in der Schule oder bei Bewerbern um eine Berufsausbildung genutzt. Er korreliert dabei gut mit anderen Intelligenztests wie z.B. dem HAWIE. Es ist daher nur plausibel, dass sich sowohl in der Experimental- als auch in der Kontrollgruppe verbesserte Ergebnisse in diesem Test zeigten (Weiß, 2006).

In den Leistungsbereichen Flexibilität und Alertness (beides Teilaspekte der Aufmerksamkeit) präsentierten sowohl Experimental- als auch Kontrollgruppe verminderte Werte im Vergleich zur Norm.

Intakte Aufmerksamkeitsfunktionen stellen eine wichtige Bedingung effizienten Handelns und Reagierens in Alltagssituationen dar. Dies gilt nicht nur für praktische Tätigkeiten sondern auch für soziale Interaktionen und eigentlich jede Form mentaler Aktivität. Die Aufmerksamkeit ist dabei ein komplexes System, das viele kognitive und emotionale Prozesse miteinbezieht und in entscheidendem Maße von Motivationen geprägt ist. Die Flexibilität stellt den zentralen Aspekt in der Steuerung des Aufmerksamkeitsfokus dar und beeinflusst dadurch in hohem Maße einen suffizienten Fokuswechsel. Die Alertness ist in dem Zusammenhang als der allgemeine Wachzustand zu verstehen, der es erst ermöglicht, angemessen auf konkrete Anforderungen zu reagieren. Eine sichere Ursachenklärung, weshalb sowohl Experimental- als auch Kontrollgruppe in diesen Bereichen verminderte Werte erzielten, kann an dieser Stelle nicht geleistet werden. Als mögliche Einflussfaktoren wären Motivation, Konzentration sowie die Reihenfolge der durchgeführten Tests zu nennen. Die Untersuchungen am PC mittels TAP fanden dabei jeweils am Ende der gesamten Testung statt. Den Teilnehmern wurde im Rahmen des standardisierten Untersuchungs-

ablaufs die M3glichkeit von kurzen Pausen gegeben. Dennoch ist es nachvollziehbar, wenn die Konzentrationsf3higkeit und damit die Aufmerksamkeit zum Ende des Termins nachgelassen h3tten. Nahezu alle Teilnehmer erkl3rten nach Beendigung der Testreihe einen Zustand der mentalen Ersch3pfung.

Eine m3gliche Konsequenz des durchgehend hohen Intelligenzniveaus der Studienteilnehmer w3re, dass die Einzelnen eventuelle Defizite der kognitiven Leistungen im Alltag gut ausgleichen k3nnen und deshalb von keinem der durchgef3hrten Tests erfasst wurden. Zus3tzlich besteht die M3glichkeit, dass im Rahmen der Substitutionstherapie durchaus bereits eine Einbu3e intellektueller F3higkeiten stattgefunden hat, aber das Endresultat noch immer 3ber dem der Norm liegt. Ein solcher, tendenziell fortschreitender Prozess w3re beispielsweise mittels Messung zu zwei Zeitpunkten erfassbar. So w3re eine Nachkontrolle der teilnehmenden Patienten nach einem gewissen Zeitraum denkbar und interessant, wobei nat3rlich die Interpretation der Daten durch wiederholtes Einsetzen derselben Tests deutlich erschwert und beeintr3chtigt w3re, da es z.B. durch Lernprozesse zu verzerrten Ergebnissen kommen k3nnte.

Um eine Verzerrung der Ergebnisse durch das hohe Intelligenzniveau der Patienten weitgehend zu vermindern, wurde die Kontrollgruppe hinsichtlich der Bildung (sowie Alter und Geschlecht) den Patienten angepasst. So ist es plausibel, dass sich die Kontrollgruppe in nahezu den gleichen Bereichen positiv auff3llig gegen3ber der Norm zeigte. Dass beide Gruppen in den Bereichen der Aufmerksamkeit negative Auff3lligkeiten aufwiesen, lie3e sich wie bereits angesprochen 3ber die Reihenfolge der Testreihe erkl3ren. In Hinblick auf die Interpretation aller gefundenen Effekte l3sst sich festhalten, dass diese (bis auf in den erw3hnten verminderten Bereichen) auf normalem bis gehobenem Leistungsniveau stattfinden.

Vor diesem Hintergrund verlangen in der Diskussion besondere Aufmerksamkeit die kognitiven Leistungsbereiche, in denen es zu signifikanten Unterschieden zwischen Kontrollen und Patienten kam: kristalline Intelligenz (MWT-A) sowie Vigilanz und Psychomotorik (Alertness). Des Weiteren gab es Auff3lligkeiten im ZS sowie im d2-R in der Fehlerquote.

Wie bereits in den Ergebnissen angedeutet, kam es im Bereich der Auswertung des MWT-A zu einer Diskrepanz. Der Vergleich der gesamten Experimentalgruppe mit den Kontrollen lieferte signifikante Abweichungen, wohingegen eine getrennte Gegenüberstellung von PAI und SAI jeweils mit den Kontrollen keinen Unterschied mehr aufzeigte. Wahrscheinlich lässt sich dieser Verlust des Effektes durch die verminderte Stichprobenanzahl bei den zwei einzelnen Vergleichen erklären (40/20 vs. 21/20 oder 19/20). Die Mittelwerte von SAI, PAI sowie der Experimentalgruppe im Gesamten sind stabil, durch den verminderten Stichprobenumfang erhöhen sich aber die Standardfehler. Es ist davon auszugehen, dass bei einem noch größeren Experimentalkollektiv als dem hier getesteten, der gefundene Effekt stabil signifikant bleibt, generell wäre jedoch eine weitere Abklärung des Effektes notwendig. Vor dem Hintergrund des insgesamt gehobenen Niveaus im Leitungsbereich der kristallinen Intelligenz kann anhand der vorliegenden Daten von keiner relevanten Einbuße bei Patienten mit einer Störung der HHNA die Rede sein.

Auch die im Vergleich zwischen PAI und KG aufgefallene Diskrepanz im ZS bewegt sich auf insgesamt gehobenem Niveau, weshalb auch hier nicht von einer klinisch relevanten Leistungsminderung auszugehen ist.

In der vorliegenden Studie präsentierten sich die Patienten mit PAI mit einer deutlich erhöhten Fehlerrate im d2-R. Auch bei Patienten mit SAI konnte dies aufgezeigt werden, während es in der Konzentrationsleistung und der Geschwindigkeit zu keinen Auffälligkeiten kam. Dies spricht prinzipiell für eine verminderte Genauigkeit der Bearbeitung von einfachen Aufgaben. Von einer alleinigen Interpretation des Genauigkeitswertes (F%) sollte jedoch Abstand genommen werden, zur prognostischen Entscheidung werden vorrangig der Geschwindigkeitswert (BZO) sowie die Konzentrationsleistung (KL) empfohlen (Brickenkamp, 2002).

Auch die Tests der TAP messen verschiedene Bereiche der Aufmerksamkeit und liefern in diesem Fall die aussagekräftigeren Ergebnisse. Die Alertness wird letztlich als Reaktionsgeschwindigkeit auf Reize wiedergegeben. Die verminderten T-Werte der Patienten (sowohl PAI als auch SAI) sprechen für eine verlängerte Reaktionszeit. Die Rohwerte der Vigilanz geben die Reaktionszeit selbst wieder, demnach sprechen erhöhte Werte für eine verminderte kognitive Leistung. Auch hier schnitten die Patienten schlechter ab als die Kontrollen, sowohl als Gesamtkollektiv als auch in Betrachtung der Einzelgruppen.

Die vorliegenden Daten zeigen demnach, dass die Reaktionszeit bei Patienten mit NNR-Insuffizienz deutlich beeinträchtigt ist.

Die Reaktionszeit beinhaltet allgemein die Wahrnehmung eines Reizes, die Verarbeitung dessen und die Reaktion darauf, demnach auch eine motorische Komponente. Häufig ist sie die gemessene Variable in der Beurteilung von exekutiven Funktionen. Sie spiegelt eine komplexe Zusammenarbeit verschiedener kognitiver Verarbeitungsprozesse wider und spielt in den meisten täglichen Aktivitäten eine wichtige Rolle. Die Fähigkeit, mit der Umgebung zu kommunizieren und auf unerwartete Veränderungen und Ereignisse zu reagieren, hängt von dieser kognitiven Kapazität ab.

Auch *Tiemensma et al.* konnten bereits in ihrer Fall-Kontroll-Studie mit PAI-Patienten beeinträchtigte exekutive Funktionen ermitteln und *Henry et al.* gelang es, bei PAI-Patienten verminderte Bearbeitungsgeschwindigkeiten zu messen, diese zeigten sich nach einer Bonferroni-Korrektur jedoch als nicht mehr signifikant (*Henry und Thomas, 2014; Tiemensma et al., 2016*). Die Untersuchungen von *Klement et al.* ergaben Hinweise auf eine verminderte Aufmerksamkeit bei Patienten mit PAI verglichen mit gesunden Kontrollen (*Klement et al., 2009*).

Die vorliegenden Ergebnisse stärken demnach die bisherigen Anhaltspunkte zu beeinträchtigten exekutiven Funktionen und Aufmerksamkeit, nicht nur bei Patienten mit PAI sondern auch mit SAI und widersprechen somit den Ergebnissen von *Schultebrucks et al.* (*Schultebrucks et al., 2015*).

Die Bedeutung der Reaktionsgeschwindigkeit als komplexe, kognitive Fertigkeit im Hinblick auf den prognostischen Wert zukünftiger kognitiver Einschränkungen ist noch nicht eindeutig, vor allem die intraindividuelle Variabilität der Reaktionszeiten wird als prognostischer Faktor diskutiert (*Haynes et al., 2017*). Auch für Patienten mit adrener Insuffizienz könnte die Messung von Reaktionszeiten als Prognose für kognitive Langzeitschäden interessant sein.

4.2.2. Vergleich zwischen den Patienten mit PAI und SAI

Eine spezielle Fragestellung der vorliegenden Arbeit war es, Unterschiede der kognitiven Leistungen zwischen Patienten mit primärer bzw. sekundärer NNR-Insuffizienz zu untersuchen. Anhand der nun vorliegenden Daten lässt sich erkennen, dass die kognitiven Leistungen beider Patientengruppen in einigen Bereichen leichte Defizite aufzeigen, die

Erkrankungsursache zeigt dabei allerdings keine deutlichen Einflüsse auf die verschiedenen untersuchten Leistungsbereiche. In der Vigilanz ist eine leichte Verlängerung der Reaktionszeit bei Patienten mit SAI im Vergleich zu denen mit PAI festzuhalten.

Diese Erkenntnis ist insbesondere vor dem Hintergrund, dass Patienten mit SAI häufig auch an weiteren zentral bedingten, hormonellen Ausfällen leiden und meist umfangreiche Behandlungskonzepte (z.B. Radiotherapie, OP) durchlaufen, vor denen die hormonelle Situation sich zum Teil völlig verändert darstellt (z.B. Hypercortisolismus im Sinne eines M.Cushing), höchst interessant. Bei der Beurteilung der vorliegenden Daten sollte unbedingt die Heterogenität der gebildeten Gruppe SAI beachtet werden. Es wurden eben nicht ausschließlich Cushing-Patienten betrachtet, deren kognitive Einbußen bereits bewiesen sind (Forget et al., 2016; Starkman et al., 2001) und auch nicht nur Patienten mit Hypophysen-Adenomen, deren kognitive Leistungen ebenfalls Bestandteil zahlreicher Untersuchungen waren (Crouzeix et al., 2019). Untersuchungen kognitiver Dysfunktion bei Patienten mit Sheehan-Syndrom, Hypophysitis und Empty-Sella-Syndrom liegen bislang nicht vor. Bei Patienten mit Wachstumshormon-Defizienz gibt es bereits Hinweise auf bestehende kognitive Einbußen (Webb et al., 2012). Deren Anteil am Patientenkollektiv der vorliegenden Studie war allerdings sehr gering und ist deshalb nicht als ausschlaggebende Kraft zu interpretieren.

Wie bereits beschrieben ist die Reaktionszeit als Ausdruck der Aufmerksamkeit ein komplexer Prozess, der durch zahlreiche Ursachen der Hirnschädigung hervorgerufen werden kann (Chen et al., 2017; Womack et al., 2017). Die möglichen Ursachen einer solchen Schädigung sind bei der untersuchten SAI-Gruppe zahlreich und können sowohl im Rahmen der Erkrankung als auch in der Therapie dieser hervorgerufen worden sein.

Bei Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz stehen cerebrale Schädigungen nicht im Vordergrund der Pathogenese, vielmehr sind sie im Rahmen der Substitutionstherapie zu erwägen, wie noch eingehend erläutert werden wird (siehe Kapitel 4.2.4.).

Aufgrund des Mangels anderer vergleichenden Studien zu dieser Thematik liefern die vorliegenden Daten einen ersten Anhaltspunkt dazu, dass PAI- und SAI-Patienten in gleichem Maße von kognitiven Einbußen betroffen sind.

4.2.3. Vergleiche hinsichtlich der Therapielänge

Die Untersuchungen der vorliegenden Studie zeigen eine Unabhängigkeit der kognitiven Leistungen von der Therapielänge und bestätigen damit die Ergebnisse, die *Harbeck et al.*

bereits bei einem kleineren Kollektiv gefunden haben (Harbeck et al., 2016). Es sollte dabei jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass die mediane Therapielänge in der vorliegenden Studie 4,5 Jahre beträgt und damit nur einen relativ kurzen Zeitraum umfasst. Es bleibt nach wie vor eine höchst plausible Theorie, dass es durch jahrelange unphysiologische Prozesse in sensiblen Strukturen des kognitiven Bereiches zu Veränderungen in diesen kommt. Diese Idee ließe sich durch eine Nachuntersuchung desselben Patientenkollektivs z.B. nach 5-10 Jahren weiterverfolgen, da nur so eine Entwicklung der individuellen kognitiven Leistungen nachvollziehbar wäre.

4.2.4. Vergleiche hinsichtlich der Dosierung

Die klinisch relevantesten Ergebnisse dieser Studie sind die Effekte, die sich in Bezug auf die verschiedenen Tagesdosierungen gezeigt haben. Patienten, die mehr als 24 mg Hydrocortison pro Tag einnehmen, zeigten deutlich verminderte Leistungen in den Bereichen der exekutiven Funktion (TMT-B), der Umstellbarkeit der Denk- und Handlungsabläufe (ZS) sowie der konzentrierten Aufmerksamkeit (d2-R). Im d2-R sind in diesem Fall die aussagekräftigen Parameter, also die Konzentrationsleistung (KL) sowie der Geschwindigkeitswert (BZO), vermindert. Diese Resultate gilt es nun in Hinblick auf die entsprechenden kognitiven Leistungsbereiche zu erörtern und zu werten.

Der TMT ist ein häufig genutzter Test für die Überprüfung der exekutiven Funktionen. Diese lassen sich prinzipiell in drei Kernfunktionen unterteilen: Arbeitsgedächtnis, Inhibition und kognitive Flexibilität. Dabei umfasst das Arbeitsgedächtnis die Fähigkeit Informationen zu speichern und diese gegebenenfalls in aktuelle oder neue Inhalte zu integrieren. Inhibition beschreibt die Fertigkeit Inhalte in der Relevanz zu beurteilen und aufgabenbezogen zu nutzen. Unter der kognitiven Flexibilität versteht man das Vermögen zwischen verschiedenen Inhalten, Regeln oder Methoden gedanklich zu wechseln (Shields et al., 2016). Teil B des TMT hat sich vor allem zur Evaluation von Inhibition und Flexibilität etabliert, wohingegen das Arbeitsgedächtnis extra vom Test ZN erfasst wurde und keine signifikanten Auffälligkeiten aufwies. Der TMT korreliert gut mit den vom ZS erfassten Leistungsbereichen (MacPherson et al., 2017) und auch der d2-R erfordert bei der Bearbeitung neben Aufmerksamkeit und Konzentration auch Flexibilität und Inhibition. Es ist demnach nur plausibel, dass sich gleich in allen 3 Tests eine Beeinträchtigung zeigte, dies stärkt die Aussagekraft des gefundenen Effekts.

Auch bei *Tiemensma et al.* zeigten sich im TMT signifikante Auffälligkeiten, die auf eine Verminderung der exekutiven Funktionen bei PAI-Patienten hindeuten. Die mittlere Tagesdosis an Hydrocortison betrug in der Studie 23 mg (SD=7). In der vorliegenden Studie traten die Auffälligkeiten erst ab einer Tagesdosierung von mehr als 24 mg auf. *Tiemensma et al.* stellten jedoch keine Untersuchungen bezüglich der Abhängigkeitsverhältnisse zwischen diesen Variablen an (Tiemensma et al., 2016).

Bereits bekannt ist, dass die Leistungen im TMT-B mit dem Alter abnehmen und dass mit zunehmendem Alter Atrophien zahlreicher Bereiche im Gehirn einhergehen. Auch bekannt ist, dass schlechte Ergebnisse im TMT-B häufig mit Läsionen im dorsolateralen Präfrontalkortex sowie im anterioren Gyrus cinguli assoziiert sind und des Weiteren wurde eine Assoziation zwischen ausgedehnten Atrophien in den Bereichen des Präfrontalkortex und erhöhtem Cortisolspiegel gefunden (Lebedeva et al., 2018; MacPherson et al., 2017).

Somit wäre es insgesamt denkbar, dass es bei NNR-insuffizienten Patienten durch temporären Hypercortisolismus, hervorgerufen durch hochnormale Tagesdosierungen und hypercortisole Phasen im Rahmen des unphysiologischen Substitutionsprofils, zu Läsionen im Bereich des Präfrontalkortex kommt und dadurch eine Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen und eine Verlängerung der Reaktionszeit erfolgt.

Ähnliche Ergebnisse wurden bereits bei Patienten mit M.Cushing bewiesen. So wurde gezeigt, dass die Volumina von Kortex und Gesamthirn verkleinert waren, wobei insgesamt besonders der Hippocampus betroffen war. Auch wurden bereits Korrelationen zu gehobenen Cortisol-Leveln gezogen und verminderte Funktionen in den betroffenen Leistungsbereichen nachgewiesen (Burkhardt et al., 2015; Forget et al., 2016; Lupien et al., 1998; Resmini et al., 2012; Starkman et al., 1992).

Die verminderten Leistungen im d2-R ergänzen die Theorie, insbesondere vor dem Hintergrund, dass auch bereits bei Patienten mit frontotemporaler Demenz verminderte Leistungen bei diesem Test dokumentiert wurden (Antczak et al., 2018).

Die generelle Überlegung von dosisabhängigen Leistungen wird vor allem von dem bisher bereits gut untersuchten „inverted-U-shape“-Modell gestützt. Der Idee nach wirken Corticosteroide bis zu einem gewissen Level fördernd und stimulierend auf verschiedene kognitive Prozesse, ab einem gewissen Level kommt es aber zu einer Wirkungsumkehr und einer Beeinträchtigung der Leistungen (Lupien und McEwen, 1997). Starken Einfluss auf diese Zusammenhänge und speziell auf die vom Hippocampus geprägten kognitiven

Leistungen scheint die Besetzung der beiden Glucocorticoidrezeptoren-Typen MR und GR zu haben. MR haben eine hohe Affinität zu Cortisol und sind deshalb bereits bei geringen Plasmaspiegeln besetzt. GR hingegen besitzen eine geringere Affinität und werden erst bei höheren Plasmaspiegeln von Glucocorticoiden besetzt. Darauf aufbauend wurde beschrieben, dass eine vermehrte Besetzung von MR die neuronale Plastizität fördert, wohingegen eine vermehrte Besetzung von GR ebendiese wiederum hemmt (Diamond et al., 1992; De Kloet et al., 1999; Sapolsky, 2015). Übertragen auf die exekutiven Funktionen und die aktuelle Untersuchung stützt dies die Idee, dass eine Beeinträchtigung ab einer gewissen Dosierung von Hydrocortison stattfindet.

Auf der invertierten U-Kurve gründen sich auch die empfohlenen Dosierungen für Patienten mit PAI und SAI. Aus den stark differierenden Ergebnissen bezüglich der Kognition dieser Patienten ableitend, lässt sich vermuten, dass sie mit ihrer Substitutionstherapie regelmäßig in den Grenzbereich der Wirkungsumkehr kommen. Die getesteten Patienten mit SAI lagen mit einer medianen Dosierung von 20 mg am oberen Rand der empfohlenen Tagesdosierung (15- 20 mg), die Patienten mit PAI und 27,5 mg im Median sogar darüber (15- 25 mg) (Bornstein et al., 2016; Fleseriu et al., 2016). Insgesamt spiegeln die Daten der teilnehmenden Patienten die bekannte Heterogenität in den individuellen Dosierungen wider (Murray et al., 2017).

Das Prinzip der Dosisabhängigkeit im Speziellen bei Patienten mit adrenaler Insuffizienz ist bereits ein viel untersuchtes und dennoch ungeklärtes Problem. Bereits *Harbeck et al.* wiesen eine Abhängigkeit zwischen dem Cortisollevel und kognitiven Funktionen nach (Harbeck et al., 2009). *Buning et al.* konnten eine Tendenz der schlechteren Leistungen bei Patienten mit höherer Dosis in den Variablen Reaktionszeit und Alertness aufzeigen (Werumeus Buning et al., 2015). Dies ist kongruent mit den vorliegenden Ergebnissen. Der tendenzielle Effekt bei *Buning et al.* zeigte sich jedoch nach einer Bonferroni-Korrektur als nicht mehr signifikant, wobei als wichtige Limitation der Arbeit der kurze Beobachtungszeitraum von 10 Wochen genannt werden muss. Wenn in einem solch kurzen Zeitraum bereits der dosisabhängige Effekt (wenn auch nur tendenziell) auftritt, wäre es nur plausibel, dass bei längerer Betrachtung eine Verstärkung des Effektes zu verzeichnen ist.

Bisher gibt es nur vereinzelte Untersuchungen kognitiver Leistungen in Phasen des temporären Hypocortisolismus. Dies lässt sich unter anderem durch die klinisch häufig

bedrohliche Symptomatik der Addison-Krise erklären, kognitive Untersuchungen an Patienten in Krisensituationen wären als ethisch fragwürdig anzusehen. Dennoch legt die invertierte U-Kurve die Überlegung nahe, dass auch im niedrig- bis unterdosierten Organismus nicht das volle Leistungsniveau ausgeschöpft werden kann. Aktuelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass dem Zustand einer NNR-Insuffizienz eine gewisse Zeit der klinischen Latenz (oder unspezifischen Symptomatik) vorausgeht und auch die klinische Erfahrung zeigt, dass Patienten häufig spät diagnostiziert werden und zum Diagnosezeitpunkt bereits einen langen Leidensweg hinter sich haben (Yamamoto, 2018). Denkbar wäre es, Patienten bereits in der Phase der latenten adrenalen Insuffizienz zu testen, um Erkenntnisse über kognitive Prozesse in Phasen einer Cortisol-Unterversorgung zu erhalten. Bei der Durchführung eines solchen Untersuchungsmodells bestünde aber wohl das Hauptproblem im Auffinden dieses Experimentalkollektivs. Die Empfehlungen der Endocrine Society zur Insuffizienz-Diagnostik konzentrieren sich bisher auf akut kranke Patienten mit wegweisenden Symptomen wie Hypotension, Hyperpigmentierung und Hypovolämie (Bornstein et al., 2016). Die Diagnostik auf Patienten mit unspezifischer Symptomatik wie etwa Fatigue, Gewichtsverlust und Bauchschmerzen auszuweiten, ist aus vielerlei Gründen nicht angemessen.

Harbeck et al. versuchten bereits sich dieser Fragestellung zu nähern. Sie unterzogen Patienten mit NNR-Insuffizienz einer nächtlichen Hydrocortison-Gabe und führten danach kognitive Tests durch. Als Grundlage diente dabei die Erkenntnis, dass es durch die kurze Halbwertszeit von Hydrocortison beim üblichen Substitutionsschema vor allem zwischen Mitternacht und den frühen Morgenstunden zu hypocortisolen Phasen im Organismus kommt. Die nächtliche Substitution glich das nächtliche Dosis-Tief aus und imitierte gleichzeitig den physiologischen Cortisol-Anstieg am Morgen, dennoch konnten keine signifikanten Auswirkungen auf kognitive Leistungen erfasst werden (Harbeck et al., 2009). Als Nachteil der Studie muss dabei die kurze Untersuchungszeit von nur einer Nacht aufgeführt werden, vielleicht würde ein über einen längeren Zeitraum verbessertes Cortisol-Tages- bzw. Nachtprofil zu anderen Ergebnissen führen.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass die gefundenen Auffälligkeiten in den Bereichen exekutive Funktion, Umstellbarkeit der Denk- und Handlungsabläufe sowie der konzentrierten Aufmerksamkeit die Theorie von atrophierten Hirnarealen bei Patienten mit nicht-physiologischen Cortisol-Leveln stärken und konkrete Untersuchungen, zum Beispiel im Rahmen bildgebender Studien bei Patienten mit PAI und SAI, erfordern.

4.2.5. Einfluss des Schlafs auf die Kognition

Hinsichtlich des Einflusses von Schlafqualität auf die Kognition gibt es bereits die Theorie von *Henry et al.*, dass geringere Schlafeffizienz und vermehrte nächtliche Wachzeiten zu einem größeren Anteil an den kognitiven Einbußen beteiligt sind als bisher gedacht (*Henry et al.*, 2017).

Die vorliegenden Daten sind sehr inkonstant in ihrer Aussage und können diese Idee nur teilweise stützen. Einerseits konnte gezeigt werden, dass Patienten ohne Tagesmüdigkeit (was als Ausdruck guter Schlafqualität interpretiert wird) tendenziell bessere Werte in der Untersuchung der intellektuellen Denkart (MWT-A) aufzeigten als Patienten mit vermehrter Tagesmüdigkeit. In diesem Leistungsbereich schnitten die guten Schläfer (anhand des PSQI) ebenfalls besser ab als die schlechten Schläfer. Andererseits machten die schlechten Schläfer im Bereich der Flexibilität weniger Fehler und erzielten auch kürzere Reaktionszeiten.

Eine Interpretation dieser Ergebnisse stellt sich erschwert dar. Ein möglicherweise zu bedenkender Faktor wäre, dass die von schlechtem Schlaf betroffenen Patienten sich ihrer Müdigkeit bewusst sind und demnach vermehrt zu allgegenwärtigen, aktivierenden Substanzen, wie beispielsweise Kaffee, greifen. Koffein ist eine gut untersuchte Substanz und es ist nachgewiesen, dass der Konsum bei Schlafmangel zu einer Verbesserung sämtlicher kognitiven Funktionen, u.a. auch von Reaktionszeit und Präzision führt (*Irwin et al.*, 2019). Eine Kaffee-Konsum-Anamnese erfolgte vor Beginn der Testung nicht und ist bisher auch kein etabliertes Ausschluss-Kriterium bereits bestehender Studien zur Evaluation kognitiver Leistungen, sollte aber vielleicht in zukünftigen Untersuchungen durchaus Beachtung finden (*Bleicken et al.*, 2010; *Henry et al.*, 2017; *Schultebrasucks et al.*, 2015).

4.3. Psychische Verfassung, Lebens- und Schlafqualität

4.3.1. Selbstangaben zur Lebensqualität und emotionaler Grundstimmung

Insgesamt konnten bisherige Studienergebnisse über eine verminderte Lebensqualität durch die subjektiven Äußerungen von Patienten mit Nebenniereninsuffizienz bestätigt werden (*Benson et al.*, 2012; *Bleicken et al.*, 2008; *Henry et al.*, 2015; *Tiemensma et al.*, 2014a; *Wichers et al.*, 1999). Dies zeigte sich im Vergleich der KSK und PSK mit der Norm sowie im Vergleich der Angaben im AddiQoL und SF-36 mit denen der gesunden Kontrollen. Auch trat bei den Patienten vermehrt depressive Symptomatik auf, was sich im Mittelwert des BDI von 7,9 widerspiegelt, wohingegen dieser in der Kontrollgruppe nur bei 3,6 lag.

Thomsen et al. zeigten bereits in einer großen Studie, dass Patienten mit adrenaler Insuffizienz mehr als doppelt so häufig affektive Störungen und Depressionen aufzeigen als orthopädische Patienten (*Thomsen et al., 2006*). Etwa 44% aller Addison-Patienten leiden unter Depressionen, 24% unter Angststörungen (*Anglin et al., 2006*). Eine Theorie deutet darauf hin, dass bei Patienten mit einer Depression eine verstärkte Funktion der HHNA auftritt (*Liu et al., 2018*), dies könnte bedeuten, dass ein zeitweiliger Hypercortisolismus durch unphysiologische Substitution depressive Symptome auslösen oder verstärken kann. Dies ist konform mit den aktuellen Ergebnissen, die zeigen, dass Probanden mit einer höheren Dosierung eine noch schlechtere PSK angaben als Patienten mit Tagesdosen von weniger als 24 mg Hydrocortison. Diese Erkenntnis deutet sich auch in den Untersuchungen von *Benson et al.* an, die verschiedene Therapieregime und Dosierungen bei Patienten mit SAI verglichen und zu dem Ergebnis kamen, dass bei 15 mg Hydrocortison täglich die bestmögliche Lebensqualität auftrat, hingegen kam es bei 20 mg bereits zu Einschränkungen (*Benson et al., 2012*).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch *Lebedeva et al.*, die zeigten, dass sich parallel zu depressiven Symptomen Atrophien im Lobus frontalis sowie im Lobus lingualis entwickeln und diese signifikant mit erhöhten Cortisolspiegeln assoziiert waren. Zusätzlich gingen in ihrer Studie erhöhte Cortisolspiegel mit ausgedehnten Atrophien in den Bereichen des Präfrontalkortex und des limbischen Systems einher (*Lebedeva et al., 2018*).

Es zeigte sich bereits auch, dass nicht nur ein Hyper- sondern auch ein Hypocortisolismus psychiatrische Symptome im Sinne einer depressiven Störung verursachen kann. So beschrieben *Farah et al.* unter anderem Traurigkeit, Anhedonie und Hyporexie als Erstmanifestation eines M.Addison (*Farah et al., 2015*).

Kontrastierend zu all diesen Überlegungen sind allerdings die Ergebnisse von *Buning et al.*, welche sich dafür aussprechen, dass eine höhere Dosis an Hydrocortison (etwa 0.4-0.6 mg/kg Körpergewicht/ Tag) mit einer verbesserten Lebensqualität einhergeht (*Buning et al., 2016*).

Als zusätzlicher Faktor bei der Ursachenklärung der psychischen Auffälligkeiten von Patienten mit adrenaler Insuffizienz ist die häufige Komorbidität mit anderen endokrinologischen Erkrankungen zu beachten. Ein autoimmun bedingter Funktionsverlust der Nebennieren tritt in ca. 70% der Fälle mit weiteren Autoimmunopathien auf. Die Häufigsten darunter sind eine Thyreoiditis, Typ 1 Diabetes mellitus und eine perniziöse

Anämie. In ca. 68% der Fälle erfüllen diese Patienten die Kriterien eines autoimmun bedingten pluriglandulären Syndroms (Ferreira et al., 2017). Patienten mit sekundärer Ursache der adrenalen Insuffizienz leiden pathophysiologisch ebenfalls häufig an weiteren hormonellen Defiziten. Endokrine Erkrankungen treten insgesamt gehäuft zusammen mit affektiven Störungen auf, so weisen etwa 50% der Patienten mit einer Hypothyreose und 28% der Fälle mit einer Hyperthyreose depressive Symptome auf, eine klinische Depression liegt bei etwa 40% der Patienten mit Hypothyreose vor (Bahls und de Carvalho, 2004). Vor allem Frauen mit endokrinen Störungen scheinen ein erhöhtes Risiko für depressive Symptome und Angststörungen zu haben (Fornaro et al., 2010).

Die Frage zu dieser Problematik bleibt weiterhin, ob die alleinige Fehlfunktion der HHNA oder die Kombination der lädierten hormonellen Achsen zu depressiven Symptomen führt beziehungsweise das Auftreten einer depressiven Anpassungsstörung begünstigt.

Hinzu kommt, dass eine Erkrankung der HHNA mit selbstständiger Substitution ein hohes Maß an Eigeninitiative und Engagement vom Patienten erfordert. Das mit dem Endokrinologen abgesprochene Therapie-Schema muss regelmäßig den individuellen alltäglichen Anforderungen angepasst werden und es ist ein gutes Körpergefühl notwendig, um eine lebensbedrohliche Unterdosierung rechtzeitig zu bemerken und dementsprechend einzugreifen. Mögliche Konsequenzen dieses stetigen, introspektiven Verhaltens sind kreisende Gedanken um die eigene Erkrankung sowie die ständig präsenten Risiken, verbunden mit der Angst diese nicht in den Griff zu bekommen.

Tiemensma et al. haben sich bereits dieser komplexen Thematik gewidmet. Dabei untersuchten sie den Zusammenhang zwischen Krankheitswahrnehmung und Überzeugung von der Notwendigkeit einer Hydrocortison-Einnahme bei Patienten mit NNR-Insuffizienz. Sie konnten mit ihrer Studie zeigen, dass der spezifische Glaube an die Notwendigkeit der Substitutionstherapie zur Erhaltung der Gesundheit sowie Sorgen über mögliche unerwünschte Wirkungen der Medikation stark mit einer vermehrten, negativen Krankheitswahrnehmung assoziiert waren. Die Krankheit wurde häufig als unberechenbar beschrieben, es wurden oftmals negative Auswirkungen von den Patienten registriert und häufiger Emotionen wie Angst und Wut in Zusammenhang mit der Erkrankung geäußert (Tiemensma et al., 2014b). Solche Ergebnisse verdeutlichen, wie kontrovers die Therapie von Patienten wahrgenommen und bewertet wird.

Eine weitere Auffälligkeit an den aktuellen Ergebnissen bezüglich der Lebensqualität ist, dass Patienten mit PAI im AddiQoL signifikant weniger Punkte erreichten als Patienten mit SAI, wohingegen beim SF-36 keine deutliche Diskrepanz zwischen den beiden Gruppen herrschte. Dies lässt sich unter anderem durch die krankheitsspezifischen und cortisoldefizienz-typischen Elemente im AddiQoL erklären. Dieser Fragebogen wurde anhand zahlreicher Studien entwickelt, wobei spezielle Symptome Beachtung fanden, welche immer wieder von Addison-Patienten berichtet wurden (Løvås et al., 2010). Komponenten wie beispielsweise Reizbarkeit, Hitzetoleranz, Konzentrationsfähigkeit, Schlafqualität und gastrointestinale Symptome werden im SF-36 gar nicht erfragt. Schmerzen werden im AddiQoL deutlich differenzierter betrachtet (speziell Muskel-, Kopf- und Rückenschmerzen) wohingegen im SF-36 Schmerzen im Allgemeinen beziehungsweise Einschränkungen durch diese im Alltag erfragt werden. Ein Erklärungsansatz für die Ergebnisse wäre somit, dass PAI-Patienten in den für ihre Erkrankung typischen Bereichen niedrige Werte ankreuzten, während SAI-Patienten in diesen speziellen Bereichen weniger Probleme haben und dadurch höhere Werte ankreuzen konnten. Ein anderer Erklärungsansatz wäre, dass SAI-Patienten durch ihre Restfunktion der Nebennieren weniger tief in Phasen der Unterdosierung rutschen, diese als weniger intensiv erleben und deshalb weniger Symptome im Rahmen eines Cortisoldefizits angeben als PAI-Patienten.

4.3.2. Angaben zum Thema Schlaf

Prinzipiell sind Schlafstörungen in Deutschland ein häufiges Problem, 80% der Arbeitnehmer fühlen sich von schlechtem Schlaf betroffen, etwa 9% leiden unter schweren Schlafstörungen (Storm, 2017). Die regelhafte Funktion der HHNA spielt auch bei der Regulierung der Schlafarchitektur eine entscheidende Rolle, wobei Cortisol eine vermittelnde Rolle beim Übergang von einer Schlafstufe in die nächste zugeschrieben wird. Cortisol ist bekanntermaßen mit Schlafstörungen assoziiert, weshalb eine Untersuchung von Schlafstörungen bei Hydrocortison substituierenden Patienten naheliegend ist.

García-Borreguero et al. beschrieben beispielsweise, dass Addison-Patienten, welche Hydrocortison vor dem Zubettgehen einnahmen, eine verminderte REM-Latenz zeigten, wohingegen die REM-Schlafzeit signifikant erhöht war (García-Borreguero et al., 2000), *Henry et al.* gelang es ebenfalls eine gestörte Schlafarchitektur bei Patienten mit M.Addison nachzuweisen (Henry et al., 2018). *Løvås et al.* befragten 60 Addison-Patienten mit einem Schlaffragebogen und der ESS. Dabei gaben insgesamt 34% der Patienten Schlafstörungen

an, der durchschnittliche ESS-Score lag mit 6 Punkten im Normalbereich. Sie konnten jedoch keine spezifischen Schlafstörungen nachweisen, welche typisch für Patienten mit M.Addison gewesen wären (Lovas et al., 2003).

Der mittlere Wert der ESS beträgt in der vorliegenden Studie 9 Punkte und ist damit dem Bereich der schlechten Schläfer zuzuordnen. Im Vergleich mit den Kontrollen zeigt sich, dass sowohl Patienten mit primärer als auch mit sekundärer Ursache schlechter schlafen und häufiger unter Tagesmüdigkeit leiden, eine Dosisabhängigkeit zeigte sich dabei jedoch nicht. Die vorliegenden Daten zeigen auch, dass die Schlafqualität (im Sinne des PSQI) nicht zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität beigetragen hat. Offenbar gibt es aber einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Tagesmüdigkeit und vermehrter depressiver Symptomatik sowie deutlich weniger Punkten im AddiQoL. Prinzipiell stehen diese Ergebnisse konkordant zu denen von *Henry et al.* (Henry et al., 2015).

An dieser Stelle fällt das Aufstellen einer eindeutigen Kausalkette insgesamt schwer, da keine Zuordnung getroffen werden kann, ob die Schlafqualität aufgrund einer depressiven Verstimmung beeinträchtigt ist oder die Stimmung und damit Lebensqualität maßgeblich vom schlechten Schlaf geprägt sind. Die genauen Zusammenhänge bilden eine Fragestellung, die bisher noch nicht abschließend geklärt ist und zahlreiche Möglichkeiten einer weiteren Forschung bietet.

4.4. Stärken und Schwächen der Studie

4.4.1. Methodik

Die vorliegende Studie war eine prospektive, klinische Pilotstudie mit Merkmalen einer analytischen Beobachtungsstudie bezüglich einer Kohorte. Als diese zeichnet sie sich in erster Line durch eine leichte und kostengünstige Durchführung und damit verbundene Organisation aus. Die sich so ergebenden Variationen des Alters aller Teilnehmer waren in diesem Fall ein gewünschter Effekt, da auf diese Weise die kognitiven Leistungen zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf einer Therapie ermittelt werden konnten. So konnten die psychischen Leistungsbereiche in einer Therapiespanne von 0 bis 56 Jahren beleuchtet werden. Eine Limitation hierbei ist natürlich, dass gerade bei den Patienten mit extrem kurzer Therapiedauer zum Testzeitpunkt vorrangig Soforteffekte nachgewiesen werden können.

Zur Evaluation der Kognition wurde mit insgesamt 9 Tests ein breites Spektrum an Leistungsbereichen erfasst, welche eine gute Aussagekraft der Ergebnisse bewirken. Die Tests stellen etablierte und häufig verwendete Standardverfahren in der Medizinischen Psychologie dar, wodurch ein Vergleich mit anderen Studien und deren Ergebnissen geleistet werden kann. Durch das normative Design der Studie konnte ein Vergleich zu einer gesunden Normpopulation gezogen werden. Zur besseren Interpretation wurde zusätzlich der Vergleich mit einer konkreten Kontrollgruppe herangezogen. Um Verzerrungen zu vermeiden wurde diese in Bildungsgrad, Alter und Geschlecht der Experimentalgruppe angepasst.

Eine Limitation des Vergleichs mit den Normwerten ist, dass einige Patienten in einzelnen Test aus dem altersnormierten Bereich herausfallen. Hier wurde dann der Wert des höchst möglichen Alters gewählt. Die Gefahr dabei besteht darin, dass ältere Patienten fälschlicherweise als hirngeschädigt klassifiziert werden, beruhend auf der Tatsache, dass sich neuropsychologische Funktionsmaße allein aufgrund der normalen Alterungsprozesse mit zunehmendem Alter verschlechtern. Es stellten sich unter diesen Teilnehmern jedoch keine extremen negativen Ausreißer dar, welche den Verdacht eines falsch-schlechten Ergebnisses erregen konnten.

Die entscheidende Stärke der vorliegenden Studie liegt vor allem in der konkreten Fragestellung. Es wird eine Thematik beleuchtet, zu der es in der aktuellen Literatur keine eindeutige Datenlage gibt. Bisherige Studien untersuchten vor allem die kognitiven Leistungen nebenniereninsuffizienter Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Ein Vergleich der Nebenniereninsuffizienz-Formen untereinander ist bisher unberücksichtigt geblieben, auch der Zusammenhang zwischen Therapielänge bzw. Tagesdosis der Substitutionstherapie mit den psychischen Leistungen dieser Patientengruppe ist eine bislang wenig betrachtete Problematik.

Bei der Anzahl der teilnehmenden Patienten wurde darauf geachtet, dass annähernd gleiche Gruppengrößen für die einzelnen Vergleiche herangezogen werden konnten. In Hinsicht auf die Häufigkeit der untersuchten Erkrankungen und im internationalen Vergleich mit bisherigen Studien handelt es sich um ein aussagekräftiges Kollektiv (Harbeck et al., 2009; Henry et al., 2015; Schultebrucks et al., 2015; Tiemensma et al., 2016; Werumeus Buning et al., 2015). Optimaler Weise hätte die Größe der Kontrollgruppe der der Experimentalgruppe entsprechen sollen. Aufgrund des konkreten Matchings gestaltete sich die Rekrutierung

gesunder Probanden jedoch erschwert, sodass es nicht möglich war, 40 gesunde Kontrollen zur Teilnahme zu motivieren.

Bei einer multiplen Testung wie in der vorliegenden Studie kann zur Anpassung der Alpha-Fehler eine Korrektur, z.B. nach Bonferroni, vorgenommen werden, dies geht mit einem erhöhten Beta-Fehler einher. Damit bestünde das Risiko Abhängigkeiten zwischen Variablen zu übersehen, was im Bereich der Public Health ein Unterschätzen realer Gesundheitsrisiken bedeuten würde, deshalb wurde bei der vorliegenden Studie auf eine Alpha-Korrektur verzichtet.

4.4.2. Variationen der Hydrocortison-Tagesdosis

Bei der Auswertung der angegebenen Tagesdosierungen von Hydrocortison fiel auf, dass die Spannweite von 8 bis 41 mg (Median 25 mg) variierte, wobei vor allem Patienten mit PAI (Median 27,5 mg) höhere Dosen als SAI-Patienten (Median 20 mg) einnahmen. Die Variationen in der Tagesdosis lassen sich durch den individuellen Bedarf an Glucocorticoiden für den Einzelnen erklären. Insbesondere weisen häufig SAI-Patienten noch eine Restfunktion der Nebennierenrinde auf, woraus sich eine geringere Substitutionsdosis ergibt als bei Patienten mit komplett erloschener NNR-Funktion. Zusätzlich wurde dokumentiert, dass die Patienten verschiedene Einnahme-Schemata befolgten und somit sehr verschiedene Tagesprofile von Cortisol im Körper erzeugten.

Diese Heterogenitäten stellen gewiss eine Limitation bei der Interpretation der Ergebnisse in den absolvierten kognitiven Tests sowie Fragebögen dar, lassen sich aber nur erschwert beheben, so z.B. indem man die Einschlusskriterien weiter verschärft und somit den sowieso recht kleinen Kreis der in Frage kommenden Patienten weiter verkleinert.

4.4.3. Komedikation und Komorbidität als Störgrößen

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse muss natürlich auch die Komedikation der Patienten v.a. die Substitution weiterer Hormonauffälle beachtet werden. Wie bereits angesprochen, verfolgten *Hinkelmann et al.* die Idee, dass Fludrocortison als Mineralcorticoid positive Effekte auf kognitive Leistungen habe (Hinkelmann et al., 2015).

In der vorliegenden Studie nahmen 16 Patienten mit primärer Störung der HHNA Aldosteron H als Mineralcorticoid zu sich. Um zu untersuchen, inwieweit diese Komedikation Einfluss nahm und somit differierende Ergebnisse gegebenenfalls nicht nur auf die Medikation mit Hydrocortison zurück zu führen wären, wurden die Patienten mit und ohne FC-Therapie

gegenüber gestellt und die Resultate verglichen. Es zeigten sich in keinem der untersuchten Bereiche deutliche Gruppenunterschiede. Lediglich bei der Vigilanz ließ sich eine verkürzte Reaktionszeit auf Seiten der FC-Gruppe aufzeigen. Eine Verbesserung der individuellen Leistungen kann dennoch vorliegen. Diese würde sich eventuell zeigen, wenn die einzelnen Patienten im Sinne einer Versuchsreihe jeweils mit und ohne FC untersucht würden, so wie es *Schultebrucks et al.* in ihrer Studie getan haben (Schultebrucks et al., 2016). Diesen individuellen Vergleich leistet die vorliegende Studie nicht, da nur zu einem Zeitpunkt getestet wurde. Eine verallgemeinernde Aussage im Sinne einer enormen Leistungsverbesserung durch Astonin H lässt sich allerdings nicht treffen und schließt somit eine grobe Verzerrung der Ergebnisse aus.

Auch die Einnahme anderer Medikamente muss bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden. Vier Patientinnen gaben an DHEA zu substituieren, für das eine gewisse positive Wirkung auf depressive Symptomatik und Lebensqualität nachgewiesen wurde (Alkatib et al., 2009; Hunt et al., 2000). Um die Einwirkung von DHEA auf das psychologische Wohlbefinden der Probanden dieser Studie zu berücksichtigen, wurde ebenso untersucht, ob Patienten mit DHEA-Therapie eine bessere Lebensqualität (im ADDIQoL oder SF-36) oder emotionale Befindlichkeit (im BDI) als die Patienten ohne DHEA aufwiesen. In keinem der genannten Bereiche kam es jedoch zu verbesserten Scores. Vielmehr ging die DHEA-Einnahme bei den Patienten mit vermehrter depressiver Symptomatik sowie einer verminderten Lebensqualität, besonders im psychischen Bereich einher.

Diese Ergebnisse sollten sehr differenziert betrachtet werden. Zum einen scheint die Einnahme von DHEA das psychologische Wohlbefinden nicht so weit zu verbessern, als dass die Patienten hinsichtlich der Lebensqualität mit Gesunden gleichziehen könnten. Andererseits erfolgt die Verschreibung von DHEA bisher nicht nach harten Kriterien anhand der internationalen Guideline, sondern nach individuellem Abwägen und klinischem Befund des einzelnen Patienten (Bornstein et al., 2016). Demnach ließe sich das verminderte psychologische Wohlbefinden bei den Patienten mit DHEA-Einnahme auch dadurch erklären, dass zunächst die negative Symptomatik überhaupt zum Verschreiben des Medikaments geführt hat und die Einnahme (noch) keine vollständige Besserung des Befindens erzielen konnte. Auch diesen konkreten Einfluss könnte man nur durch einen individuellen Vergleich der Leistungen der Patienten zu einem späteren Zeitpunkt oder ohne DHEA nachweisen, dies war jedoch kein Ziel der vorliegenden Studie. Insgesamt liegt aufgrund der geringen

Patientenanzahl mit DHEA-Einnahme nur eine geringe Aussagekraft vor, es kann aber zumindest davon ausgegangen werden, dass DHEA keine relevanten Verzerrungen der Lebensqualität verursacht hat.

Ein ebenfalls von den teilnehmenden Patienten häufig eingenommenes Medikament ist L-Thyroxin. Wie bereits angesprochen, ist eine Hypothyreose eine häufige Komorbidität bei adrener Insuffizienz und es ist des Weiteren wohlbekannt, dass L-Thyroxin Auswirkungen auf den Gesundheitsstatus, psychologische Funktionen und das Arbeitsgedächtnis haben kann (Ferreira et al., 2017; Samuels et al., 2007). Aufgrund der Häufigkeit dieser Komorbidität war es nicht vertretbar, dies als hartes Ausschlusskriterium gelten zu lassen, auch der internationale Vergleich zu vorangegangenen Studien zeigt, dass ein zwingender Ausschluss nicht üblich ist (Tiemensma et al., 2016; Werumeus Buning et al., 2015). Vorteil des gehäuften Auftretens war sogar, dass in beiden Patientengruppen, sowohl PAI als auch SAI, jeweils 11 Teilnehmer dieses Merkmal aufwiesen. Aufgrund dieser gleichen Verteilung und der hohen Anzahl wurde auf eine zusätzliche Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne Thyroxin-Medikation verzichtet und es ist nicht von einer Verzerrung der getesteten Leistungsbereiche auszugehen.

Ebenfalls noch Berücksichtigung finden müssen die weiterhin genannten psychischen Komorbiditäten der Patienten mit entsprechender Medikation, 8 der teilnehmenden Patienten gaben eine aktuelle Einnahme antidepressiver Medikamente an. Auch die Depression zählt zu den häufigen Komorbiditäten bei HHNA-Störungen und auch hier schien das Ausschließen dieser Patienten nicht zielführend (Fornaro et al., 2010). Wie bereits ausführlich erörtert, ist demnach in der vorliegenden Studie nicht ersichtlich, ob die beeinträchtigten psychischen Aspekte Folge der endokrinen Erkrankungen und deren Medikation sind oder bereits vorher auftraten. Ein weiterhin zu bedenkender Aspekt ist, dass viele teilnehmenden Patienten einen langen Leidensweg bis zur endokrinologischen Diagnose schilderten und häufig schon in dieser Zeit Einschränkungen im psychischen Bereich verspürten. Die vorliegende Studie kann demnach keine Klärung dieser multifaktoriellen Kausalität liefern.

4.4.4. Selbstangaben in den Fragebögen und Motivation

Zur Beurteilung der Lebens- und Schlafqualität sowie emotionaler Grundstimmung wurden die Fragebögen zur Selbstangabe an die Patienten verteilt. Da es sich um keine anonyme

Befragung handelte, sondern um einen Termin unter vier Augen, können verschiedene Probleme bei der Datenerhebung auftreten und sind demnach in der Diskussion der Ergebnisse zu beachten. So ist die Angabe sozial erwünschter Antworten nicht ungewöhnlich.

Im Gespräch mit den Patienten fiel beispielsweise häufig der große Wunsch nach gesellschaftlicher Anerkennung der eigenen, seltenen Erkrankung auf. So wäre es denkbar, dass dieser Wunsch unbewusst einen sehr selbstkritischen Abgleich der eigenen Lebensqualität mit der Gesunder zur Folge hatte und in der vermehrten Angabe negativer Umschreibungen der Lebenssituation und somit verminderter Scores resultierte. Als weiterer beeinflussender Faktor wäre hier das bereits angesprochene introspektive Verhalten, welches erkrankungsbedingt möglicherweise in den Vordergrund der Persönlichkeit rückt, zu nennen.

Die Angabe sozial erwünschter Antworten kann jedoch die Ergebnisse auch in die andere Richtung verzerren und zur Angabe einer verbesserten Grundstimmung führen. Vor diesem Hintergrund sind vielleicht auch die Ergebnisse eines Patienten zu werten, welcher in der PSK den Minimalwert von 9 erreichte, was für eine starke Verminderung der psychischen Lebensqualität spricht. Im BDI dieses Patienten ergab sich aber mit 7 Punkten ein Wert, der als klinisch unauffällig gilt und somit in extremem Kontrast zur PSK stünde. Differenzialdiagnostisch sollte hier an eine verdrängte oder nicht austherapierte Depression gedacht werden, auch wenn streng genommen nur der Punktbereich bis 4 einer Verdrängung entspricht. Dennoch scheint eine Betrachtung aus dieser Sichtweise bei beschriebenem Einzelfall naheliegend. Auch die Angabe sozial erwünschter Antworten ist hier stark in Betracht zu ziehen. Im SF-36 ist eine sozial-kompatible Antwort aufgrund der umzupolenden Negativaussagen schwieriger aktiv zu beeinflussen als im einfach zu durchschauenden BDI. So ließe sich die große Diskrepanz der beiden psychischen Skalen bei diesem einen Patienten erklären.

Als weiterer Einflussfaktor fiel eine hohe intrinsische Motivation auf Seiten der Patienten auf, die verbunden war mit dem Wunsch, eine bestmögliche Leistung in den zu absolvierenden Tests zu zeigen. Dies rückt eventuell die zum Teil überragenden Testergebnisse der Patienten in ein anderes Licht. Diese intrinsische Motivation fehlte den Kontrollprobanden wiederum und könnte sich daher repressiv auf die Testergebnisse

ausgewirkt haben. Dementsprechend könnten bei gleichem Motivationslevel die Ergebnisse noch weiter divergieren.

Ein weiteres Problem bei der Verwendung von Fragebögen ergibt sich aus der Interpretation der Antwortmöglichkeiten. Im BDI wurde beispielweise der Umgang mit verschiedenen Situationen oder auch der eigenen Person erfragt. Die Beantwortung der Fragen lässt dann einen konkreten Schluss über die Einstellung dieser Person zu. Dies ist vom Untersucher gewollt, kann aber beim Untersuchten als unangenehm empfunden werden, was wiederum zu sozial erwünschten Antworten oder kompletter Ablehnung führen kann. So musste beispielsweise eine Patientin vorzeitig von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden, da sie sich weigerte den vorgelegten BDI auszufüllen, wobei sie das Gefühl äußerte, man versuche ihr eine psychische Erkrankung „anzuhängen“. In den Daten findet diese Patientin daher keine weitere Erwähnung.

Es gibt noch zahlreiche andere Phänomene, die bei der Beantwortung der Fragebögen eine Rolle spielen, etwa die Tendenz zur Mitte bei Wahlmöglichkeiten oder der Einfluss anderer Symptome auf erfragte Bereiche (z.B kann Nykturie ebenfalls die Schlafqualität beeinflussen). Die Aspekte der Lebensqualität bleiben somit subjektive Untersuchungsvariablen.

4.5. Fazit

Aus der vorliegenden Arbeit können schließlich folgende Erkenntnisse gezogen werden:

- NNR-insuffiziente Patienten weisen deutliche Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit, speziell der Reaktionszeit auf.
- Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in den kognitiven Leistungen von Patienten mit PAI und SAI.
- Die Therapielänge hat dabei keine Auswirkung auf die kognitiven Einbußen.
- Höhere Tagesdosierungen mit Hydrocortison gehen eindeutig mit einer Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen sowie der Lebensqualität einher.
- NNR-insuffiziente Patienten weisen eine signifikant verminderte Lebensqualität im Vergleich zu Gesunden auf.
- Im Speziellen ist dabei das psychische Wohlbefinden beeinträchtigt und von vermehrter depressiver Symptomatik geprägt.
- Die Einnahme von DHEA führt nicht zur Normalisierung der Lebensqualität.

- Patienten mit NNR-Insuffizienz schlafen schlechter als Gesunde und leiden häufiger an erhöhter Tagesmüdigkeit.

Die vorliegende Arbeit vertieft den aktuellen Forschungsstand zur kognitiven Leistungsfähigkeit und Lebensqualität bei Patienten mit adrenaler Insuffizienz. Sie liefert dabei deutliche Erkenntnisse in Bezug auf die empfohlene Tagesdosierung an Hydrocortison. Praktische Konsequenzen in Bezug auf die Therapieregime lassen sich aus diesen Ergebnissen vorerst nicht ziehen, die vorliegenden Erkenntnisse sollten jedoch durchaus bei der individuellen Behandlung und Schulung der Patienten bedacht werden.

Weitere mögliche Untersuchungsschwerpunkte wurden an den entsprechenden Stellen in der Diskussion angesprochen und könnten die vorgelegten Messungen ergänzen und vertiefen. Insbesondere die Untersuchung des relativ neu zugelassenen Medikaments Plenadren, welches eine bessere Imitation des circadianen Cortisol-Rhythmus verspricht, wäre ein möglicher Ansatzpunkt.

Insgesamt wird durch diese Arbeit deutlich, dass Patienten mit einer substituierten Nebenniereninsuffizienz an einer eingeschränkten Lebensqualität, vor allem im psychischen Bereich, leiden. Wahrscheinlich ist ein mehrdimensionales Zusammenspiel dysfunktionaler Hormonachsen, gestörter Schlafarchitektur und unphysiologischer Substitutionstherapie ursächlich und benötigt weiterer Abklärung. Es stellt sich klar heraus, dass die psychische Betreuung der Patienten immer mehr an Bedeutung gewinnt, konstruktive Hilfestellung zur positiven Krankheitsbewältigung erscheint genauso wichtig wie eine hormonelle Ersatztherapie.

5. Zusammenfassung

Bei Cortisolmangel infolge einer Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse besteht zum jetzigen Zeitpunkt die einzige Therapiemöglichkeit in einer Hormonsubstitution. Nach den bisher etablierten Therapieschemata ist eine physiologische Nachahmung des zirkadian und pulsatil sezernierten, ereignisangepassten Cortisolprofils nur eingeschränkt möglich. Daraus ergeben sich zeitweise Über- und Unterdosierungen, die mit verschiedenen, bereits bekannten Risiken einhergehen, eine mögliche Langzeitfolge stellt dabei die Beeinträchtigung kognitiver Leistungen dar.

Ziel der vorliegenden Studie war es den Status kognitiver Leistungen von Patienten mit primärer und sekundärer Form einer Nebennierenrinden-Insuffizienz zu erfassen und in Bezug zu verschiedenen weiteren Einflussgrößen zu setzen. Zu diesem Zweck wurden 40 Patienten (davon 21 mit primärer und 19 mit sekundärer Erkrankungsursache) sowie 20 Kontrollprobanden mit 10 neuropsychologischen Tests in 5 verschiedenen kognitiven Leistungsbereichen untersucht und anhand von 4 Fragebögen in Bezug auf Lebens- sowie Schlafqualität und emotionale Grundstimmung begutachtet.

Die multimodale Analyse der erhobenen Daten ergab, dass die getesteten cortisoldefizienten Patienten im Bereich der Aufmerksamkeit schlechtere Leistungen erbrachten als die Probanden der gesunden Kontrollgruppe. Dabei sind Patienten mit primärer und sekundärer Erkrankungsursache in gleichem Maße von den Einschränkungen betroffen, dieser Vergleich ist eine Innovation der vorliegenden Studie. Des Weiteren konnte eine Dosis-Abhängigkeit gezeigt werden, da Patienten mit höherer Hydrocortison-Tagesdosis schlechtere Leistungen in den Bereichen Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und der Umstellbarkeit von Denk- und Handlungsabläufen aufwiesen. Die Therapielänge hatte keinen Einfluss auf die untersuchten Leistungsbereiche.

Im Hinblick auf das psychologische Wohlbefinden und den Schlaf ergaben die Analysen eine verminderte Lebens- und Schlafqualität bei den Patienten, dabei fielen besonders die Patienten mit primärer Störung und mit höherer Dosierung auf.

6. Literaturverzeichnis

Alkatib, A.A., Cosma, M., Elamin, M.B., Erickson, D., Swiglo, B.A., Erwin, P.J., and Montori, V.M. (2009). A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials of DHEA Treatment Effects on Quality of Life in Women with Adrenal Insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 3676–3681.

Andela, C.D., van Haalen, F.M., Ragnarsson, O., Papakokkinou, E., Johannsson, G., Santos, A., Webb, S.M., Biermasz, N.R., van der Wee, N.J.A., and Pereira, A.M. (2015). Cushing's syndrome causes irreversible effects on the human brain: a systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies. *Eur. J. Endocrinol.* 173, R1–R14.

Anglin, R.E., Rosebush, P.I., and Mazurek, M.F. (2006). The Neuropsychiatric Profile of Addison's Disease: Revisiting a Forgotten Phenomenon. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*

18, 450–459.

Antczak, J., Kowalska, K., Klimkowicz-Mrowiec, A., Wach, B., Kasprzyk, K., Banach, M., Rzeźnicka-Brzegowy, K., Kubica, J., and Słowik, A. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of cognitive impairment in frontotemporal dementia: an open-label pilot study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* Volume 14, 749–755.

Auble, B.A., Bollepalli, S., Makoroff, K., Weis, T., Khoury, J., Colliers, T., and Rose, S.R. (2014). Hypopituitarism in Pediatric Survivors of Inflicted Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma* 31, 321–326.

Bahls, S.-C., and de Carvalho, G.A. (2004). The relation between thyroid function and depression: a review. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 26, 40–48.

Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., and Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 561–571.

Behrends, J.C. (2012). *Duale Reihe Physiologie*. Thieme. ISBN-10: 3131384123

Bender, R., and Lange, S. (2002). Was ist der p -Wert? *DMW - Dtsch. Medizinische Wochenschrift* 126, T 39-T 40.

Benson, S., Neumann, P., Unger, N., Schedlowski, M., Mann, K., Elsenbruch, S., and Petersenn, S. (2012). Effects of standard glucocorticoid replacement therapies on subjective well-being: A randomized, double-blind, crossover study in patients with secondary adrenal insufficiency. *Eur. J. Endocrinol.* 167, 679–685.

Berlit, P. (2012). *Klinische Neurologie*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. ISBN 978-3-642-16920-5

Bleicken, B., Hahner, S., Loeffler, M., Ventz, M., Allolio, B., and Quinkler, M. (2008). Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: Impact of different glucocorticoid replacement regimens. *Eur. J. Endocrinol.* 159, 811–817.

Bleicken, B., Hahner, S., Loeffler, M., Ventz, M., Decker, O., Allolio, B., and Quinkler, M. (2010). Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 72, 297–304.

Bornstein, S.R., Allolio, B., Arlt, W., Barthel, A., Don-Wauchope, A., Hammer, G.D., Husebye, E.S., Merke, D.P., Murad, M.H., Stratakis, C.A., et al. (2016). Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101, 364–389.

Brickenkamp, R.; Schmidt-Atzert, L.; Liepmann, D. (2010) „Test d2 – Revision Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest“, Hogrefe, Göttingen

Buchfelder, M. (1999). Hypophysenadenome. *Onkologie* 5, 94–102.

Buning, J.W., Brummelman, P., Koerts, J., Dullaart, R.P.F., Van Den Berg, G., Van Der Klauw, M.M., Sluiter, W.J., Tucha, O., Wolffenbuttel, B.H.R., and Van Beek, A.P. (2016). Hydrocortisone Dose Influences Pain, Depressive Symptoms and Perceived Health in Adrenal Insufficiency: A Randomized Controlled Trial. *Neuroendocrinology* 103, 771–778.

Burkhardt, T., Lüdecke, D., Spies, L., Wittmann, L., Westphal, M., and Flitsch, J. (2015). Hippocampal and cerebellar atrophy in patients with Cushing's disease. *Neurosurg. Focus* 39, 1–7.

Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., and Kupfer, D.J. (1989). The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 28, 193–213.

Chan, S., and Debono, M. (2010). Review: Replication of cortisol circadian rhythm: New advances in hydrocortisone replacement therapy. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 1, 129–138.

Chemaitilly, W., Li, Z., Huang, S., Ness, K.K., Clark, K.L., Green, D.M., Barnes, N., Armstrong, G.T., Krasin, M.J., Srivastava, D.K., et al. (2015). Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: A report from the St. Jude lifetime cohort study. *J. Clin. Oncol.* 33, 492–500.

Chen, K.C., Weng, C.Y., Hsiao, S., Tsao, W.L., and Koo, M. (2017). Cognitive decline and slower reaction time in elderly individuals with mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics* 17, 364–370.

Conn, H.O., and Poynard, T. (1994). Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J. Intern. Med.* 236, 619–632.

Crouzeix, G., Morello, R., Thariat, J., Morera, J., Joubert, M., and Reznik, Y. (2019). Quality of Life but not Cognition is Impacted by Radiotherapy in Patients with Non-Functioning Pituitary Adenoma. *Horm. Metab. Res.* 51, 178–185.

Derendorf, H., Möllmann, H., Barth, J., Möllmann, C., Tunn, S., and Krieg, M. (1991). Pharmacokinetics and oral bioavailability of hydrocortisone. *J. Clin. Pharmacol.* 473–476.

Destatis, Statistisches Bundesamt (2018).

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/BildungForschungKultur/Bildungsstand/Tabellen/Bildungsabschluss.html;jsessionid=45D8E1B94416561EBE77E775FC47FC A1.InternetLive1. 28.02.2018 17:11>

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, et al. (2015). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. 2015. Version 3.

Diamond, D.M., Bennett, M.C., Fleshner, M., and Rose, G.M. (1992). Inverted-U Relationship Between the Level of Peripheral Corticosterone and the Magnitude of Hippocampal Primed Burst Potentiation. *Hippocampus* 2, 421–430.

Díez, J.J., Sangiao-Alvarellos, S., and Cordido, F. (2018). Treatment with Growth Hormone for Adults with Growth Hormone Deficiency Syndrome: Benefits and Risks. *Int. J. Mol. Sci.* 19.

Ehlert, U., and Von Känel, R. (2011). *Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie*. Berlin Heidelberg: Springer. ISBN 978-3-642-16964-9

Ellert, U., and Kurth, B.M. (2004). Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz* 47, 1027–1032.

Erichsen, M.M., Løvås, K., Fougner, K.J., Svartberg, J., Hauge, E.R., Bollerslev, J., Berg, J.P., Mella, B., and Husebye, E.S. (2009). Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur. J. Endocrinol.* 160, 233–237.

Farah, J.D.L., Lauand, C.V., Chequi, L., Fortunato, E., Pasqualino, F., Bignotto, L.H., Batista, R.L., and Aprahamian, I. (2015). Severe Psychotic Disorder as the Main Manifestation of Adrenal Insufficiency. *Case Rep. Psychiatry* 2015, 1–4.

Ferreira, L., Silva, J., Garrido, S., Bello, C., Oliveira, D., Simões, H., Paiva, I., Guimarães, J., Ferreira, M., Pereira, T., et al. (2017). Primary adrenal insufficiency in adult population: a Portuguese Multicentre Study by the Adrenal Tumours Study Group. *Endocr. Connect.* 6, 935–942.

Flemming, T.G., and Østergaard Kristensen, L. (1999). Quality of self-care in patients on replacement therapy with hydrocortisone. *J. Intern. Med.* 246, 497–501.

Fleseriu, M., Hashim, I.A., Karavitaki, N., Melmed, S., Murad, M.H., Salvatori, R., and Samuels, M.H. (2016). Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101, 3888–3921.

Forget, H., Lacroix, A., and Cohen, H. (2002). Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 27, 367–383.

Forget, H., Lacroix, A., Bourdeau, I., and Cohen, H. (2016). Long-term cognitive effects of glucocorticoid excess in Cushing's syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 65, 26–33.

Fornaro, M., Iovieno, N., Clementi, N., Boscaro, M., Paggi, F., Balercia, G., Fava, M., and Papakostas, G.I. (2010). Diagnosis of co-morbid axis-I psychiatric disorders among women with newly diagnosed, untreated endocrine disorders. *World J. Biol. Psychiatry* 11, 991–996.

García-Borreguero, D., Wehr, T. a, Larrosa, O., Granizo, J.J., Hardwick, D., Chrousos, G.P., and Friedman, T.C. (2000). Glucocorticoid Replacement Is Permissive for Rapid Eye Movement Sleep and Sleep Consolidation in Patients with Adrenal Insufficiency 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 4201–4206.

Gubbi, S., Hannah-Shmouni, F., Stratakis, C.A., and Koch, C.A. (2018). Primary hypophysitis and other autoimmune disorders of the sellar and suprasellar regions. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 19, 335–347.

Gubbi, S., Fellow, E., Hannah-shmouni, F., Verbalis, J.G., and Koch, C.A. (2019). Hypophysitis: An update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 101371.

Hahner, S. (2018). Acute adrenal crisis and mortality in adrenal insufficiency: Still a concern in 2018! *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 79, 164–166.

Hahner, S., Loeffler, M., Bleicken, B., Drechsler, C., Milovanovic, D., Fassnacht, M., Ventz, M., Quinkler, M., and Allolio, B. (2010). Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: The need for new prevention strategies. *Eur. J. Endocrinol.* 162, 597–602.

Harbeck, B., Kropp, P., and 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, 113–119.

Harbeck, B., Danneberg, S., Rahvar, A.-H., Haas, C.S., Lehnert, H., Kropp, P., and 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, 341–347.

Harbeck, B., Danneberg, S., Rahvar, A.-H., Monig, H., and Haas, C. (2017). Prevalence and Predictors of Overweight and Obesity in Patients with Pituitary Dysfunctions. *Endocrine, Metab. Immune Disord. Targets* 16, 249–253.

Harrison, T.R., Hauser, S.L., and Josephson, S.A. (2010). *Harrison's neurology in clinical medicine*. McGraw-Hill Medical. ISBN-10: 9781259835865

Haynes, B.I., Bauermeister, S., and Bunce, D. (2017). A Systematic Review of Longitudinal Associations Between Reaction Time Intraindividual Variability and Age-Related Cognitive Decline or Impairment, Dementia, and Mortality. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 23, 431–445.

Henry, M., and Thomas, K.G.F. (2014). Episodic memory impairment in Addison's disease: Results from a telephonic cognitive assessment. *Metab. Brain Dis.* 29, 421–430.

Henry, M., Wolf, P.S.A., Ross, I.L., and Thomas, K.G.F. (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.

Henry, M., Ross, I.L., Wolf, P.S.A., and Thomas, K.G.F. (2017). Impaired quality and efficiency of sleep impairs cognitive functioning in Addison's disease. *Psychoneuroendocrinology* 78, 237–245.

Henry, M., Ross, I.L., and Thomas, K.G.F. (2018). Reduced Slow-Wave Sleep and Altered Diurnal Cortisol Rhythms in Patients with Addison's Disease. *Eur. J. Endocrinol.* 179, 319–

330.

Herman, J.P., and Spencer, R. (1998). Regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene transcription and protein expression in vivo. *J. Neurosci.* 18, 7462–7473.

Herrmann, F., Lohmann, T., Müller, P., and Wallaschofski, H. (2010). *Endokrinologie für die Praxis : Diagnostik und Therapie von A-Z.* Stuttgart, New York: Thieme. ISBN-10: 3131310162

Hinkelmann, K., Wingefeld, K., Kuehl, L.K., Fleischer, J., Heuser, I., Wiedemann, K., and Otte, C. (2015). Stimulation of the mineralocorticoid receptor improves memory in young and elderly healthy individuals. *Neurobiol. Aging* 36, 919–924.

Hunt, P.J., Gurnell, E.M., Huppert, F.A., Richards, C., Prevost, A.T., Wass, J.A.H., Herbert, J., and Chatterjee, V.K.K. (2000). Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 4650–4656.

Iqbal, I., Khan, M.A.A., Ullah, W., and Nabwani, D. (2019). Nivolumab-induced adrenalitis. *BMJ Case Rep.* 12, 10–12.

Irwin, C., Khalesi, S., Desbrow, B., and McCartney, D. (2019). Effects of acute caffeine consumption following sleep loss on cognitive, physical, occupational and driving performance: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 163245.

Jameson, J.L. (2010). *Harrison's endocrinology.* McGraw-Hill Education/ Medical. ISBN-10: 0071814868

Joëls, M., Fernandez, G., and Roozendaal, B. (2011). Stress and emotional memory: A matter of timing. *Trends Cogn. Sci.* 15, 280–288.

Johannsson, G., Falorni, A., Skrtic, S., Lennernäs, H., Quinkler, M., Monson, J.P., and Stewart, P.M. (2015). Adrenal insufficiency: Review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 82, 2–11.

Johns, M.W. (1991). A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 14, 540–545.

Kampmeyer, D., Haas, C.S., Moenig, H., and Harbeck, B. (2017). Self-management in adrenal

insufficiency — towards a better understanding. *Endocr. J.* 64, 379–385.

Karaca, Z., Laway, B.A., Dokmetas, H.S., Atmaca, H., and Kelestimur, F. (2016). Sheehan syndrome. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2, 16092.

Kauffmann, G.W., and Moser, E. (2011). *Radiologie: Bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz*. München: Elsevier, Urban & Fischer. ISBN-10: 3437414178

Kleine, B., and Rossmannith, W. (2014). *Hormone und Hormonsystem - Lehrbuch der Endokrinologie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. ISBN-10: 3642370918

Klement, J., Hubold, C., Hallschmid, M., Loeck, C., Oltmanns, K.M., Lehnert, H., Born, J., and Peters, A. (2009). Effects of glucose infusion on neuroendocrine and cognitive parameters in Addison disease. *Metabolism*. 58, 1825–1831.

De Kloet, E.R., Oitzl, M.S., and Joëls, M. (1999). Stress and cognition: Are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci.* 22, 422–426.

Kvetnansky, R., Fukuhara, K., Pacak, K., Cizza, G., Goldstein, D.S., and Kopin, I. (1993). Endogenous Glucocorticoids Restrain Catecholamine Syntheses and Release at Rest and during Immobilization Stress in Rats. *Endocrinology* 133, 1411–1419.

Lamberts, S.W.J. (1997). *Diagnosis and treatment of pituitary insufficiency*. BioScientifica. ISBN-10: 1901978001

Lebedeva, A., Sundström, A., Lindgren, L., Stomby, A., Aarsland, D., Westman, E., Winblad, B., Olsson, T., and Nyberg, L. (2018). Longitudinal relationships among depressive symptoms, cortisol, and brain atrophy in the neocortex and the hippocampus. *Acta Psychiatr. Scand.*

Lehrl, S., Merz, J., Fischer, S., Burkhard, G., (1991), "MWT-A Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest", 1. Auflage, Testzentrale, Göttingen

Liu, X., Chen, W., Tu, Y., Hou, H., Huang, X., Chen, X., Guo, Z., Bai, G., and Chen, W. (2018). The Abnormal Functional Connectivity between the Hypothalamus and the Temporal Gyrus Underlying Depression in Alzheimer's Disease Patients. *Front. Aging Neurosci.* 10, 1–11.

Løvås, K., Husebye, E.S., Holsten, F., and Bjorvatn, B. (2003). Sleep disturbances in patients

with Addison's disease. *Eur. J. Endocrinol.* 148, 449–456.

Løvås, K., Curran, S., Øksnes, M., Husebye, E.S., Huppert, F.A., and Chatterjee, V.K.K. (2010). Development of a disease-specific quality of life questionnaire in Addison's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 545–551.

Lupien, S.J., and McEwen, B.S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: Integration of animal and human model studies. *Brain Res. Rev.* 24, 1–27.

Lupien, S.J., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N.P. V., Thakur, M., McEwen, B.S., Hauger, R.L., and Meaney, M.J. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat. Neurosci.* 1, 69–73.

Lupien, S.J., Fiocco, A., Wan, N., Maheu, F., Lord, C., Schramek, T., and Tu, M.T. (2005). Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology* 30, 225–242.

Lupien, S.J., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A., and Schramek, T.E. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn.* 65, 209–237.

MacPherson, S.E., Cox, S.R., Dickie, D.A., Karama, S., Starr, J.M., Evans, A.C., Bastin, M.E., Wardlaw, J.M., and Deary, I.J. (2017). Processing speed and the relationship between Trail Making Test-B performance, cortical thinning and white matter microstructure in older adults. *Cortex.* 95, 92–103.

Madalena, K.M., and Lerch, J.K. (2017). The effect of glucocorticoid and glucocorticoid receptor interactions on brain, spinal cord, and glial cell plasticity. *Neural Plast.* 2017, 1–8.

Mah, P.M., Jenkins, R.C., Rostami-Hodjegan, A., Newell-Price, J., Doane, A., Ibbotson, V., Tucker, G.T., and Ross, R.J. (2004). Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 61, 367–375.

McEwen, B.S., and Magarinos, A.M. (2001). Stress and hippocampal plasticity: Implications for the pathophysiology of affective disorders. *Hum. Psychopharmacol.* 16, S7–S19.

McEwen, B.S., Weiss, J.M., and Schwartz, L.S. (1968). Selective Retention of Corticosterone

by Limbic Structures in Rat Brain. *Nature* 220, 911–912.

Morfeld, M.; Kirchberger, I.; Bullinger, M. (2011) „SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand“, 2. Auflage, Hogrefe, Göttingen

Murray, R.D., Ekman, B., Uddin, S., Marelli, C., Quinkler, M., Zelissen, P.M.J., and the EU-AIR Investigators (2017). Management of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency shows notable heterogeneity - data from the EU-AIR. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 86, 340–346.

Øksnes, M., Bensing, S., Hulting, A.L., Kañpe, O., Hackemann, A., Meyer, G., Badenhop, K., Betterle, C., Parolo, A., Giordano, R., et al. (2012). Quality of life in European patients with Addison’s disease: Validity of the disease-specific questionnaire AddiQoL. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 568–576.

Pekic, S., and Popovic, V. (2017). Diagnosis of endocrine disease: Expanding the cause of hypopituitarism. *Eur. J. Endocrinol.* 176, R269–R282.

Quinkler, M., Beuschlein, F., Hahner, S., Meyer, G., Schöfl, C., and Stalla, G.K. (2013). Nebennierenrinden-Insuffizienz - lebensbedrohliche Erkrankung mit vielfältigen Ursachen. *Dtsch. Arztebl. Int.* 110, 882–888.

Rahvar, A.-H., Haas, C.S., Danneberg, S., and Harbeck, B. (2017). Increased Cardiovascular Risk in Patients with Adrenal Insufficiency: A Short Review. *Biomed Res. Int.* 2017, 1–5.

Reitan, R.M. (1979), “Der Trail Making Test.” Hogrefe, Göttingen

Resmini, E., Santos, A., Gómez-Anson, B., Vives, Y., Pires, P., Crespo, I., Portella, M.J., de Juan-Delago, M., Barahona, M.-J., and Webb, S.M. (2012). Verbal and Visual Memory Performance and Hippocampal Volumes, Measured by 3-Tesla Magnetic Resonance Imaging, in Patients with Cushing’s Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 663–671.

Reul, J.M.H.M., and De Kloet, E.R. (1985). 2 Receptor Systems for Corticosterone in Rat-Brain - Microdistribution and Differential Occupation. *Endocrinology* 117, 2505–2511.

Rosén, T., and Bengtsson, B.Å. (1990). Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 336, 285–288.

Ben Salah, D., Charfi, N., Elleuch, M., Kacem, F.H., Rekik, N., Mnif, M., Mnif, F., and Abid, M.

(2018). Cardiovascular and metabolic impact of glucocorticoid substitution therapy in patients with Addison's disease. *Pan Afr. Med. J.* 30, 1–7.

Samuels, M.H., Schuff, K.G., Carlson, N.E., Carello, P., and Janowsky, J.S. (2007). Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid* 17, 249–258.

Sapolsky, R.M. (2015). Stress and the brain : individual variability and the inverted-U. *Nat. Publ. Gr.* 18, 1344–1346.

Schultebrucks, K., Wingenfeld, K., Heimes, J., Quinkler, M., and Otte, C. (2015). Cognitive function in patients with primary adrenal insufficiency (Addison's disease). *Psychoneuroendocrinology* 55, 1–7.

Schultebrucks, K., Wingenfeld, K., Otte, C., and Quinkler, M. (2016). The Role of Fludrocortisone in Cognition and Mood in Patients with Primary Adrenal Insufficiency (Addison's Disease). *Neuroendocrinology* 103, 315–320.

Scoville, W.B., and Milner, B. (1957). Loss of Recent Memory After Bilateral. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 12, 103–113.

Shields, G.S., Sazma, M.A., and Yonelinas, A.P. (2016). The effects of acute stress on core executive functions: A meta-analysis and comparison with cortisol. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 68, 651–668.

Stangl, W. (2018). Stichwort: 'kristalline Intelligenz'. Online Lexikon für Psychologie und Pädagogik. <http://lexikon.stangl.eu/3974/kristalline-intelligenz/> (2018-03-08)

Starkman, M.N., Gebarski, S.S., Berent, S., and Scheingart, D.E. (1992). Hippocampal Formation Volume , Memory Dysfunction , and Cortisoi Levels in Patients with Cushing ' s Syndrome. *BIOL PSYCHIATRY* 32, 756–765.

Starkman, M.N., Giordani, B., Gebarski, S.S., Berent, S., Schork, M.A., and Scheingart, D.E. (1999). Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. *Biol. Psychiatry* 46, 1595–1602.

Starkman, M.N., Giordani, B., Berent, S., Schork, M.A., and Scheingart, D.E. (2001). Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements. *Psychosom.*

Med. 63, 985–993.

Storm, A. (2017). Gesundheitsreport 2017. In Beiträge Zur Gesundheitsökonomie Und Versorgungsforschung. medhochzwei. p. 192.

Tanriverdi, F., Senyurek, H., Unluhizarci, K., Selcuklu, A., Casanueva, F.F., and Kelestimur, F. (2006). High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: A prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 2105–2111.

Tarlov, A.R., Ware, J.E., Greenfield, S., Nelson, E.C., Perrin, E., and Zubkoff, M. (1989). The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA* 262, 925–930.

Tasker, J.G., Di, S., and Malcher-Lopes, R. (2006). Minireview: rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors. *Endocrinology* 147, 5549–5556.

Tewes, U. (1997), „Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene“, 2. Auflage, Hogrefe, Göttingen

Thomsen, A.F., Kvist, T.K., Andersen, P.K., and Kessing, L. V. (2006). The risk of affective disorders in patients with adrenocortical insufficiency. *Psychoneuroendocrinology* 31, 614–622.

Tiemensma, J., Kokshoorn, N.E., Biermasz, N.R., Keijser, B.-J.S.A., Wassenaar, M.J.E., Middelkoop, H.A.M., Pereira, A.M., and Romijn, J.A. (2010). Subtle Cognitive Impairments in Patients with Long-Term Cure of Cushing’s Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 2699–2714.

Tiemensma, J., Andela, C.D., Kaptein, A.A., Romijn, J.A., Van Der Mast, R.C., Biermasz, N.R., and Pereira, A.M. (2014a). 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, 171–182.

Tiemensma, J., Andela, C.D., Pereira, A.M., Romijn, J.A., Biermasz, N.R., and Kaptein, A.A. (2014b). Patients with adrenal insufficiency hate their medication: Concerns and stronger beliefs about the necessity of hydrocortisone intake are associated with more negative

illness perceptions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 3668–3676.

Tiemensma, J., Andela, C.D., Biermasz, N.R., Romijn, J.A., and Pereira, A.M. (2016). Mild cognitive deficits in patients with primary adrenal insufficiency. *Psychoneuroendocrinology* 63, 170–177.

Vaidya, B., Chakera, A.J., and Dick, C. (2009). Addison's disease. *BMJ* 339, b2385–b2385.

Veldhuis, H.D., Van Koppen, C., Van Ittersum, M., and De Kloet, R.E. (1982). Specificity of the Adrenal Steroid Receptor System in Rat Hippocampus. *Endocrinology* 110, 2044–2051.

Wada, K., Yamada, N., Sato, T., Suzuki, H., Miki, M., Lee, Y., Akiyama, K., and Kuroda, S. (2001). Corticosteroid-induced psychotic and mood disorders: diagnosis defined by DSM-IV and clinical pictures. *Psychosomatics* 42, 461–466.

Wallace, I., Cunningham, S., and Lindsay, J. (2009). The diagnosis and investigation of adrenal insufficiency in adults. *Ann. Clin. Biochem.* 46, 351–367.

Wan, D.C.C., and Livett, B.G. (1989). Induction of phenylethanolamine N-methyltransferase mRNA expression by glucocorticoids in cultured bovine adrenal chromaffin cells. *Eur. J. Pharmacol. Mol. Pharmacol.* 172, 107–115.

Webb, E.A., O'Reilly, M.A., Clayden, J.D., Seunarine, K.K., Chong, W.K., Dale, N., Salt, A., Clark, C.A., and Dattani, M.T. (2012). Effect of growth hormone deficiency on brain structure, motor function and cognition. *Brain* 135, 216–227.

Weiß, C. (2013). *Basiswissen Medizinische Statistik* (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg). ISBN-10: 3642342604

Weiß, R.H. (2006) „CFT 20-R Grundintelligenztest, Skala 2 – Revision, Manual“, Hogrefe, Göttingen

Werder, K. von. (2005). *Klinische Neuroendokrinologie*. Heidelberg: Springer Medizin. ISBN 978-3-540-26618-1

Werumeus Buning, J., Brummelman, P., Koerts, J., Dullaart, R.P.F., van den Berg, G., van der Klauw, M.M., Tucha, O., Wolffenbuttel, B.H.R., and van Beek, A.P. (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.

Wichers, M., Springer, W., Bidlingmaier, F., and Klingmuller, D. (1999). How hydrocortisone substitution influences the quality of life and the bone metabolism of patients with secondary hypocortisolism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 50, 759–765.

Willis, A.C., Vince, F.P., and Willis, A. (1997). The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgr. Med Jr* 73, 286–288.

Womack, K.B., Paliotta, C., Strain, J.F., Ho, J.S., Skolnick, Y., Lytton, W.W., Turtzo, L.C., McColl, R., Diaz-Arrastia, R., and Bergold, P.J. (2017). Measurement of Peripheral Vision Reaction Time Identifies White Matter Disruption in Patients with Mild Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma* 34, 1539–1545.

Wong, D.L., Tai, T.C., Wong-Faull, D.C., Claycomb, R., and Kvetnansky, R. (2004). Genetic mechanisms for adrenergic control during stress. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1018, 387–397.

Yamamoto, T. (2018). Latent adrenal insufficiency: Concept, clues to detection, and diagnosis. *Endocr. Pract.* 24, 746–755.

Zimmermann, P., and Fimm, B. (2012). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung - Version 2.3. Herzogenrath Psychol. Testsysteme.

7. Anhänge

7.1. Ergebnistabellen

7.1.1. Kognitive Leistungsfähigkeit

Variable	n	MW ± SD	p	n	MW ± SD	p
Experimentalgruppe			Kontrollgruppe			
CFT20 IQ	40	107,9 ± 16,94	0,006	20	111,2 ± 18,27	0,013
CFT20 SW	40	105,1 ± 11,19	0,007	20	106,7 ± 11,03	0,016
CFT20 T	40	55,1 ± 11,20	0,007	20	56,55 ± 11,03	0,016
MWT IQ	40	112,9 ± 12,87	0,000	20	119,4 ± 14,42	0,000
MWT SW	40	108,4 ± 8,68	0,000	20	113,2 ± 1,00	0,000
ZS SW	40	114,1 ± 15,97	0,000	20	120,7 ± 17,37	0,000
ZN SW	40	111,3 ± 16,34	0,000	20	115,6 ± 15,61	0,000
TMT A PR	40	57,6 ± 27,15	0,779	20	62,0 ± 24,84	0,044
TMT B PR	40	51,3 ± 27,98	0,084	20	60,5 ± 30,65	0,142
d2-R F% SW	40	97,0 ± 15,13	0,221	20	102,4 ± 8,75	0,244
d2-R BZO SW	40	100,1 ± 12,95	0,961	20	98,7 ± 10,34	0,581
d2-R KL SW	40	97,6 ± 14,75	0,310	20	100,25 ± 8,73	0,899
Flexibilität T	40	50,7 ± 13,73	0,740	19	55,7 ± 10,36	0,028
Flexibilität fehl T	40	48,5 ± 4,07	0,027	19	48,0 ± 2,98	0,009
Vigilanz roh	39	668,0 ± 91,32	-	19	590,3 ± 70,06	-
Vigilanz fehl	39	4,85 ± 6,24	-	19	4,0 ± 3,90	-
Alertness oW T	40	42,9 ± 9,28	0,000	19	48,3 ± 7,24	0,310
Alertness mW T	40	41,7 ± 8,28	0,000	19	45,9 ± 7,93	0,037

Tabelle 11 Vergleich der Testergebnisse von Experimental- und Kontrollgruppe mit der Norm

Variable	n ExG/ KG	MW ± SD ExG	MW ± SD KG	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
CFT20 IQ	40/20	107,9 ± 16,94	111,2 ± 18,27	0,69	58	-	-	0,491
CFT20 SW	40/20	105,1 ± 11,19	106,6 ± 11,03	0,48	58	-	-	0,631
CFT20 T	40/20	55,1 ± 11,20	56,6 ± 11,03	0,49	58	-	-	0,625
MWT A IQ	40/20	112,9 ± 12,87	119,4 ± 14,42	1,77	58	-	-	0,082
MWTA SW	40/20	108,4 ± 8,68	113,2 ± 9,66	1,93	58	-	-	0,058
ZS SW	40/20	114,13 ± 15,971	120,7 ± 17,37	-	-	303,5	-1,52	0,129
ZN SW	40/20	111,3 ± 16,34	115,6 ± 15,61	-	-	322,5	-1,22	0,224
TMT A PR	40/20	57,6 ± 27,15	62,0 ± 24,84	-	-	364,5	-0,56	0,573
TMT B PR	40/20	51,3 ± 27,98	60,5 ± 30,65	-	-	315,5	-1,34	0,182
d2-R F% SW	40/20	97,0 ± 15,13	102,4 ± 8,75	1,45	58	-	-	0,152
d2-R BZO SW	40/20	100,1 ± 12,95	98,7 ± 10,34	-0,42	58	-	-	0,676
d2-R KL SW	40/20	97,6 ± 14,75	100,3 ± 8,73	0,74	58	-	-	0,463
Flexibilität T	40/19	50,7 ± 13,74	55,7 ± 10,36	1,39	57	-	-	0,169
Flexibilität fehl T	40/19	48,53 ± 4,070	48,0 ± 2,98	-	-	346,5	-0,93	0,352
Vigilanz roh	39/19	668,0 ± 91,32	590,3 ± 70,06	-3,27	56	-	-	0,002
Vigilanz fehl roh	39/19	4,9 ± 6,24	4,0 ± 3,90	-	-	366,5	-0,07	0,947
Alertness oW T	40/19	42,9 ± 9,28	48,3 ± 7,24	-	-	207,5	-2,80	0,005
Alertness mW T	40/19	41,7 ± 8,28	46,0 ± 7,93	1,84	57	-	-	0,070

Tabelle 12 Vergleich der Testergebnisse von Experimentalgruppe mit Kontrollgruppe

Variable	n PAI/ KG	MW ± SD PAI	MW ± SD KG	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
CFT20 IQ	21/20	110,4 ± 19,04	111,2 ± 18,271	0,12	39	-	-	0,902
CFT20 SW	21/20	106,7 ± 12,51	106,6 ± 11,03	-0,05	39	-	-	0,965
CFT20 T	21/20	56,7 ± 12,51	56,6 ± 11,03	-0,05	39	-	-	0,965
MWT-A IQ	21/20	112,9 ± 13,24	119,4 ± 14,42	1,49	39	-	-	0,144
MWT-A SW	21/20	108,7 ± 8,77	113,2 ± 9,66	1,56	39	-	-	0,127
ZS SW	21/20	112,1 ± 17,69	120,7 ± 17,37	-	-	145,5	-1,69	0,092
ZN SW	21/20	108,7 ± 13,80	115,6 ± 15,61	-	-	145,5	-1,44	0,151
TMT A PR	21/20	61,7 ± 25,75	62,0 ± 24,84	-	-	208,5	-0,40	0,968
TMT B PR	21/20	48,6 ± 28,47	60,5 ± 30,65	-	-	155,0	-1,27	0,205
d2-R F% SW	21/20	94,1 ± 14,57	102,4 ± 8,75	2,21	33,02	-	-	0,034
d2-R BZO SW	21/20	102,4 ± 13,75	98,7 ± 10,34	-0,98	39	-	-	0,334
d2-R KL SW	21/20	98,1 ± 15,91	100,3 ± 8,73	0,54	31,35	-	-	0,592
Flexibilität T	21/19	52,1 ± 16,24	55,7 ± 10,36	0,85	34,32	-	-	0,400
Flexibilität fehl T	21/19	49,1 ± 3,88	48,0 ± 2,98	-	-	163,0	-1,36	0,174
Vigilanz roh	21/19	643,8 ± 80,46	590,3 ± 70,06	-2,23	38	-	-	0,032
Vigilanz fehl roh	21/19	3,7 ± 3,79	4,0 ± 3,90	-	-	178,0	-0,59	0,557
Alertness oW T	21/19	42,0 ± 9,04	48,3 ± 7,24	-	-	103,0	-1,36	0,174
Alertness mW T	21/19	41,0 ± 9,30	45,9 ± 7,93	1,78	38	-	-	0,083

Tabelle 13 Vergleich der Testergebnisse von Gruppe PAI mit Kontrollgruppe

Variable	n SAI/ KG	MW ± SD SAI	MW ± SD KG	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
CFT20 IQ	19/20	105,0 ± 14,22	111,2 ± 18,27	0,12	39	-	-	0,902
CFT20 SW	19/20	103,3 ± 9,54	106,6 ± 11,03	-0,05	39	-	-	0,965
CFT20 T	19/20	53,2 ± 9,55	56,6 ± 11,03	-0,05	39	-	-	0,965
MWT A IQ	19/20	112,8 ± 12,81	119,4 ± 14,42	1,49	39	-	-	0,144
MWTA SW	19/20	108,1 ± 8,82	113,2 ± 9,66	1,56	39	-	-	0,127
ZS SW	19/20	116,4 ± 13,95	120,7 ± 17,37	-	-	145,0	-1,69	0,151
ZN SW	19/20	114,2 ± 18,70	115,6 ± 15,61	-	-	155,0	-1,69	0,151
TMT A PR	19/20	53,2 ± 28,64	62,0 ± 24,84	-	-	208,5	-0,04	0,968
TMT B PR	19/20	54,2 ± 27,90	60,5 ± 30,65	-	-	162,0	-1,27	0,205
d2-R F% SW	19/20	100,3 ± 15,46	102,4 ± 8,75	2,21	33,02	-	-	0,034
d2-R BZO SW	19/20	97,5 ± 11,82	98,7 ± 10,34	-0,98	39	-	-	0,334
d2-R KL SW	19/20	97,1 ± 13,78	100,3 ± 8,73	0,54	31,35	-	-	0,592
Flexibilität T	19/19	49,3 ± 10,55	55,7 ± 10,36	0,85	34,32	-	-	0,400
Flexibilität fehl T	19/19	47,8 ± 4,27	48,0 ± 2,98	-	-	163,0	-1,36	0,174
Vigilanz roh	18/19	696,3 ± 97,21	590,3 ± 70,06	-2,23	38	-	-	0,032
Vigilanz fehl roh	18/19	6,2 ± 8,15	4,0 ± 3,90	-	-	178,0	-0,59	0,557
Alertness oW T	19/19	43,9 ± 9,68	48,3 ± 7,24	-	-	103,0	-2,62	0,009
Alertness mW T	19/19	42,5 ± 7,14	45,9 ± 7,93	1,78	38	-	-	0,083

Tabelle 14 Vergleich der Testergebnisse von Gruppe SAI mit Kontrollgruppe

Variable	n kurz/ lang	MW ± SD kurz	MW ± SD lang	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
CFT20 IQ	20/20	108,5 ± 15,59	107,3 ± 18,57	0,22	38	-	-	0,826
CFT20 SW	20/20	105,6 ± 10,03	104,6 ± 12,27	0,27	38	-	-	0,792
CFT20 T	20/20	55,5 ± 10,32	54,6 ± 12,27	0,25	38	-	-	0,803
MWT IQ	20/20	110,2 ± 12,29	115,6 ± 13,18	-1,34	38	-	-	0,188
MWT SW	20/20	106,4 ± 8,36	110,4 ± 8,74	-1,50	38	-	-	0,142
ZS SW	20/20	111,1 ± 9,22	117,2 ± 20,48	-	-	171,5	-0,77	0,439
ZN SW	20/20	112,2 ± 18,55	110,4 ± 14,23	-	-	199,5	-0,01	0,989
TMT A PR	20/20	59,0 ± 27,08	56,3 ± 27,86	-	-	189,0	-0,30	0,764
TMT B PR	20/20	48,0 ± 27,02	54,5 ± 29,24	-	-	175,5	-0,67	0,504
d2-R F% SW	20/20	96,6 ± 14,07	97,5 ± 16,48	-0,20	38	-	-	0,846
d2-R BZO SW	20/20	100,1 ± 11,24	100,1 ± 14,75	0,00	38	-	-	1,000
d2-R KL SW	20/20	97,6 ± 50,45	97,7 ± 58,34	-0,02	38	-	-	0,983
Flexibilität T	20/20	50,2 ± 12,69	51,3 ± 15,02	-0,24	38	-	-	0,813
Flexibilität fehl T	20/20	48,0 ± 4,19	49,1 ± 3,97	-	-	166,5	-1,04	0,300
Vigilanz roh	19/20	690,0 ± 102,42	647,2 ± 76,19	1,48	37	-	-	0,146
Vigilanz fehl roh	19/20	4,21 ± 4,42	5,5 ± 7,65	-	-	188,5	-0,04	0,966
Alertness oW T	20/20	44,2 ± 8,11	41,6 ± 10,37	-	-	150,0	-1,36	0,175
Alertness mW T	20/20	43,1 ± 7,71	40,4 ± 8,79	1,03	38	-	-	0,308

Tabelle 15 Vergleich der Testergebnisse bezüglich der Therapielänge (kurz vs. lang)

Variable	n PAI/ SAI	MW ± SD PAI	MW ± SD SAI	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
CFT20 IQ	21/19	110,4 ± 19,04	105,0 ± 14,22	1,01	38	-	-	0,318
CFT20 SW	21/19	106,7 ± 12,51	103,3 ± 9,54	0,97	38	-	-	0,337
CFT20 T	21/19	56,7 ± 12,51	53,2 ± 9,55	0,99	38	-	-	0,330
MWT IQ	21/19	112,9 ± 13,24	112,8 ± 12,81	0,03	38	-	-	0,978
MWT SW	21/19	108,7 ± 8,77	108,1 ± 8,82	0,22	38	-	-	0,827
ZS SW	21/19	112,1 ± 17,69	116,4 ± 13,95	-	-	152,5	-1,28	0,202
ZN SW	21/19	108,7 ± 13,80	114,2 ± 18,70	-	-	162,5	-1,00	0,315
TMT A PR	21/19	61,7 ± 25,75	53,2 ± 28,64	-	-	164,0	-0,97	0,331
TMT B PR	21/19	48,6 ± 28,47	54,2 ± 27,90	-	-	173,5	-0,71	0,478
d2-R F% SW	21/19	94,1 ± 14,57	100,3 ± 15,46	-1,30	38	-	-	0,202
d2-R BZO SW	21/19	102,4 ± 13,75	97,5 ± 11,82	1,20	38	-	-	0,236
d2-R KL SW	21/19	98,1 ± 15,91	97,1 ± 13,78	0,22	38	-	-	0,827
Flexibilität T	21/19	52,1 ± 16,24	49,3 ± 10,55	0,65	34,634	-	-	0,521
Flexibilität fehl T	21/19	49,1 ± 3,88	47,8 ± 4,27	-	-	159,0	-1,26	0,209
Vigilanz mittel roh	21/18	643,8 ± 80,46	696,3 ± 97,21	-1,85	37	-	-	0,073
Vigilanz fehl roh	21/18	3,7 ± 3,79	6,2 ± 8,15	-	-	143,5	-1,29	0,196
Alertness oW T	21/19	42,0 ± 9,04	43,9 ± 9,68	-	-	183,0	-0,45	0,654
Alertness mW T	21/19	41,0 ± 9,30	42,5 ± 7,14	-0,56	38	-	-	0,580

Tabelle 16 Vergleich der Testergebnisse bezüglich der Erkrankungsursache (PAI vs. SAI)

Variable	n niedrig/ hoch	MW ± SD niedrig	MW ± SD hoch	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
CFT20 IQ	18/22	110,7 ± 17,64	105,5 ± 16,37	0,97	38	-	-	0,338
CFT20 SW	18/22	106,9 ± 11,64	103,6 ± 10,84	0,95	38	-	-	0,346
CFT20 T	18/22	56,9 ± 11,64	53,5 ± 10,85	0,97	38	-	-	0,340
MWT IQ	18/22	115,2 ± 12,57	111,0 ± 13,10	1,03	38	-	-	0,309
MWT SW	18/22	109,6 ± 8,80	107,4 ± 8,66	0,81	38	-	-	0,423
ZS SW	18/22	119,8 ± 16,58	109,5 ± 14,19	-	-	105,0	-2,54	0,011
ZN SW	18/22	113,4 ± 20,24	109,6 ± 12,54	-	-	182,0	-0,44	0,663
TMT A PR	18/22	63,1 ± 22,44	53,2 ± 30,26	-	-	169,0	-0,80	0,426
TMT B PR	18/22	60,8 ± 28,81	43,4 ± 25,28	-	-	120,5	-2,12	0,034
d2-R F% SW	18/22	99,9 ± 16,09	94,6 ± 14,23	1,11	38	-	-	0,275
d2-R BZO SW	18/22	105,1 ± 14,38	96,1 ± 10,27	2,31	38	-	-	0,027
d2-R KL SW	18/22	103,1 ± 16,78	93,1 ± 11,40	2,22	38	-	-	0,033
Flexibilität T	18/22	49,2 ± 10,56	52,0 ± 16,02	-0,65	36,52	-	-	0,522
Flexibilität fehl T	18/22	48,6 ± 5,26	48,5 ± 2,89	-	-	180,5	-0,55	0,586
Vigilanz roh	18/21	688,3 ± 98,79	650,7 ± 82,85	1,29	37	-	-	0,204
Vigilanz fehl roh	18/21	6,2 ± 7,91	3,7 ± 4,23	-	-	140,0	1,39	0,164
Alertness oW T	18/22	45,9 ± 11,28	40,4 ± 6,51	-	-	151,0	-1,28	0,200
Alertness mW T	18/22	42,9 ± 9,34	40,7 ± 7,38	0,82	38	-	-	0,418

Tabelle 17 Vergleich der Testergebnisse bezüglich der Dosierung (niedrig vs. hoch)

Variable	n gSchlaf/ sSchlaf	MW ± SD gSchlaf	MW ± SD sSchlaf	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
CFT20 IQ	20/20	109,9 ± 13,67	105,8 ± 19,83	0,76	38	-	-	0,451
CFT20 SW	20/20	106,4 ± 9,05	103,8 ± 13,10	0,74	38	-	-	0,461
CFT20 T	20/20	56,4 ± 9,07	53,8 ± 13,10	0,73	38	-	-	0,470
MWTA IQ	20/20	116,0 ± 11,76	109,8 ± 13,47	1,55	38	-	-	0,129
MWT-A SW	20/20	110,7 ± 7,77	106,1 ± 9,12	1,74	38	-	-	0,091
ZS SW	20/20	115,2 ± 13,80	113,1 ± 18,19	-	-	159,5	-1,10	0,272
ZN SW	20/20	109,7 ± 12,48	112,9 ± 19,67	-	-	198,0	-0,05	0,957
TMT A PR	20/20	65,3 ± 22,56	50,0 ± 29,69	-	-	141,0	-1,61	0,107
TMT B PR	20/20	52,5 ± 22,91	50,0 ± 32,85	-	-	193,5	-0,18	0,859
d2-R F% SW	20/20	97,1 ± 14,25	97,0 ± 16,34	0,01	38	-	-	0,992
d2-R BZO SW	20/20	99,4 ± 12,47	100,8 ± 13,69	-0,34	38	-	-	0,737
d2-R KL SW	20/20	96,4 ± 13,71	98,8 ± 15,99	-0,51	38	-	-	0,613
Flexibilität T	20/20	53,7 ± 12,72	47,8 ± 14,38	1,39	38	-	-	0,174
Flexibilität fehl T	20/20	47,5 ± 49,60	49,6 ± 3,35	-	-	142,0	-1,80	0,073
Vigilanz roh	20/19	699,3 ± 85,79	635,1 ± 87,21	2,32	37	-	-	0,026
Vigilanz fehl roh	20/19	6,0 ± 7,90	3,7 ± 3,68	-	-	162,0	-0,79	0,427
Alertness mW T	20/20	43,0 ± 6,51	40,5 ± 9,74	0,95	38	-	-	0,346
Alertness oW T	20/20	42,6 ± 7,87	43,2 ± 10,71	-	-	192,0	-0,22	0,828

Tabelle 18 Vergleich der Testergebnisse bezüglich der Schlafqualität (gSchlaf vs. sSchlaf)

Variable	n kTM/ TM	MW ± SD kTM	MW ± SD TM	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
CFT20 IQ	16/24	105,9 ± 15,42	109,1 ± 18,09	-0,58	38	-	-	0,567
CFT20 SW	16/24	103,8 ± 10,18	106,0 ± 11,95	-0,61	38	-	-	0,548
CFT 20 T	16/24	53,7 ± 10,18	55,9 ± 11,97	-0,59	38	-	-	0,556
MWT A IQ	16/24	117,2 ± 11,65	110,0 ± 13,06	1,79	38	-	-	0,082
MWT A SW	16/24	111,5 ± 7,72	106,3 ± 8,81	1,92	38	-	-	0,062
ZS SW	16/24	111,4 ± 10,43	115,9 ± 18,79	-	-	186,0	-0,17	0,868
ZN SW	16/24	111,2 ± 10,88	111,4 ± 19,38	-	-	172,0	-0,55	0,580
TMT PR A	16/24	58,4 ± 26,19	57,1 ± 28,32	-	-	191,0	-0,03	0,978
TMT PR B	16/24	44,1 ± 24,98	56,1 ± 29,34	-	-	137,0	-1,53	0,126
d2-R F% SW	16/24	94,1 ± 13,60	99,0 ± 16,05	-1,01	38	-	-	0,318
d2-R KL SW	16/24	94,2 ± 15,66	99,9 ± 13,99	-1,20	38	-	-	0,237
d2-R BZO SW	16/24	97,9 ± 13,78	101,5 ± 12,45	-0,86	38	--		0,395
Flexibilität T	16/24	52,1 ± 14,74	49,8 ± 13,27	0,52	38	-		0,605
Flexibilität fehl T	16/24	47,8 ± 4,679	49,0 ± 3,64	-	-	183,0	-0,28	0,776
Vigilanz roh	16/23	669,3 ± 108,83	667,1 ± 79,55	0,07	37	-	-	0,943
Vigilanz fehl roh	16/23	5,2 ± 8,320	4,6 ± 4,46	-	-	167,5	-0,48	0,635
Alertness oW T	16/24	42,5 ± 8,15	43,1 ± 10,13	-	-	189,5	-0,07	0,945
Alertness mW T	16/24	42,1 ± 7,39	41,4 ± 8,96	0,26	38	-	-	0,795

Tabelle 19 Vergleich der Testergebnisse bezüglich des Auftretens von Tagesmüdigkeit (kTM vs. TM)

Variable	n kFC/ FC	MW ± SD kFC	MW ± SD FC	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
CFT20 IQ	24/16	108,0 ± 14,76	107,6 ± 20,29	-0,09	38	-	-	0,931
CFT20 SW	24/16	105,3 ± 9,83	104,8 ± 13,34	-0,01	38	-	-	0,905
CFT20 T	24/16	55,2 ± 9,83	54,8 ± 13,34	-0,11	38	-	-	0,914
MWT A IQ	24/16	112,3 ± 12,52	113,7 ± 13,75	0,33	38	-	-	0,742
MWT A SW	24/16	107,8 ± 8,55	109,2 ± 9,10	0,49	38	-	-	0,635
ZS SW	24/16	115,0 ± 12,77	112,9 ± 20,26	-	-	161,0	-0,86	0,391
ZN SW	24/16	112,5 ± 17,91	109,6 ± 14,05	-	-	176,0	-0,44	0,658
TMT A PR	24/16	54,6 ± 26,82	62,2 ± 27,87	-	-	155,0	-1,03	0,302
TMT B PR	24/16	52,1 ± 26,50	50,0 ± 30,93	-	-	183,0	-0,25	0,802
d2-R F% SW	24/16	99,2 ± 14,50	93,8 ± 15,94	-1,12	38	-	-	0,269
d2-R BZO SW	24/16	98,7 ± 11,70	102,3 ± 14,75	0,86	38	-	-	0,398
d2-R KL SW	24/16	97,9 ± 12,95	97,1 ± 17,57	-0,16	38	-	-	0,870
Flexibilität T	24/16	50,7 ± 12,38	50,8 ± 15,99	0,03	38	-	-	0,974
Flexibilität fehl T	24/16	48,2 ± 3,87	49,0 ± 4,42	-	-	169,0	-0,73	0,455
Vigilanz mittel roh	23/16	689,9 ± 90,38	636,6 ± 85,77	-1,85	37	-	-	0,072
Vigilanz fehl roh	23/16	5,4 ± 7,41	4,1 ± 4,12	-	-	159,0	-0,72	0,467
Alertness oW T	24/16	44,0 ± 9,33	41,3 ± 9,26	-	-	165,0	-0,747	0,455
Alertness mW T	24/16	42,8 ± 7,28	40,1 ± 9,59	-1,02	38	-	-	0,313

Tabelle 20 Vergleich der Testergebnisse bezüglich der Komedikation mit Fludrocortison (kFC vs. FC)

Variable	n kDHEA/ DHEA	MW ± SD kDHEA	MW ± SD DHEA	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
CFT20 IQ	36/4	107,6 ± 17,05	110,5 ± 18,05	0,33	38	-	-	0,746
CFT20 SW	36/4	104,9 ± 11,28	106,8 ± 11,87	0,31	38	-	-	0,757
CFT20 T	36/4	54,9 ± 11,29	56,8 ± 11,87	0,32	38	-	-	0,754
MWT A IQ	36/4	113,1 ± 13,10	110,8 ± 12,09	-03,40	38	-	-	0,736
MWT A SW	36/4	108,5 ± 8,86	107,3 ± 7,97	-0,27	38	-	-	0,789
ZS SW	36/4	114,6 ± 16,11	110,3 ± 16,59	-	-	55,0	-0,77	0,442
ZN SW	36/4	111,9 ± 16,44	105,5 ± 16,38	-	-	57,0	-0,68	0,498
TMT A PR	36/4	58,2 ± 27,55	52,5 ± 26,30	-	-	60,0	-0,55	0,585
TMT B PR	36/4	52,2 ± 27,74	42,5 ± 33,04	-	-	68,0	-0,61	0,540
d2-R F% SW	36/4	98,0 ± 14,91	88,3 ± 16,38	0,96	38	-	-	0,226
d2-R BZO SW	36/4	99,9 ± 12,77	102,3 ± 16,38	0,35	38	-	-	0,731
d2-R KL SW	36/4	97,8 ± 15,08	95,5 ± 13,00	-0,30	38	-	-	0,768
Flexibilität T	36/4	50,9 ± 13,48	49,3 ± 8,38	-0,22	38	-	-	0,824
Flexibilität fehl T	36/4	48,4 ± 4,27	49,5 ± 1,00	-	-	61,5	-0,54	0,588
Vigilanz roh	35/4	672,9 ± 92,08	625,5 ± 82,76	-0,98	37	-	-	0,332
Vigilanz fehl roh	35/4	4,9 ± 6,43	4,0 ± 4,90	-	-	57,5	-0,58	0,559
Alertness oW T	36/4	43,4 ± 9,34	38,0 ± 8,17	-	-	53,5	-0,84	0,403
Alertness mW T	36/4	42,0 ± 8,38	38,8 ± 7,68	-0,75	38	-	-	0,459

Tabelle 21 Vergleich der Testergebnisse bezüglich der Komedikation mit Dehydroepiandrosteron (kDHEA vs. DHEA)

7.1.2. Leistungsbereich „Emotionale Verfassung“ und „Schlafqualität“

Variable	n	MW ± SD	p	n	MW ± SD	p
	Experimentalgruppe			Kontrollgruppe		
BDI	40	7,9 ± 5,17	-	20	3,55 ± 3,58	-
SF-36 KSK	40	46,3 ± 9,70	0,020	20	52,4 ± 6,77	0,123
SK-36 PSK	40	41,8 ± 15,08	0,001	20	53,8 ± 9,96	0,105
AddiQoL	40	82,5 ± 11,67	-	20	99,9 ± 11,53	-
PSQI	40	6,3 ± 3,52	-	20	4,2 ± 4,16	-
ESS	40	9,0 ± 4,31	-	20	6,0 ± 3,59	-

Tabelle 22 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche von Experimental- und Kontrollgruppe mit der Norm

Variable	n ExG/ KG	MW ± SD ExG	MW ± SD KG	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
BDI	40/20	7,9 ± 5,17	3,6 ± 3,58	-	-	194,5	-3,23	0,001
SF-36 KSK	40/20	46,3 ± 9,70	52,4 ± 6,77	-	-	246,5	-2,41	0,016
SF-36 PSK	40/20	41,8 ± 15,08	53,8 ± 9,96	-	-	193,5	-3,24	0,001
AddiQoL	40/20	82,5 ± 11,67	99,9 ± 11,53	5,46	58	-	-	0,000
PSQI	40/20	6,3 ± 3,52	4,2 ± 4,16	-	-	209,5	-3,01	0,003
ESS	40/20	9,0 ± 4,31	6,0 ± 3,59	-2,70	58	-	-	0,009

Tabelle 23 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche zwischen Experimental- und Kontrollgruppe

Variable	n PAI/ KG	MW ± SD PAI	MW ± SD KG	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
BDI	21/20	9,1 ± 6,16	3,6 ± 3,58	-	39	88,5	-3,18	0,001
SF-36 KSK	21/20	45,3 ± 8,20	52,4 ± 6,77	-	39	99,5	-2,88	0,004
SF-36 PSK	21/20	40,1 ± 13,92	53,8 ± 9,96	-	39	81,0	-3,37	0,001
AddiQoL	21/20	78,7 ± 11,17	99,9 ± 11,53	5,98	39	-	-	0,000
PSQI	21/20	6,3 ± 3,90	4,2 ± 4,16	-	39	112,5	-2,56	0,010
ESS	21/20	8,7 ± 4,52	6,0 ± 3,59	-2,12	39	-	-	0,040

Tabelle 24 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche von Gruppe PAI und Kontrollgruppe

Variable	n SAI/ KG	MW ± SD SAI	MW ± SD KG	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
BDI	19/20	6,4 ± 3,42	3,6 ± 3,58	-	-	88,5	-3,18	0,001
SF-36 KSK	19/20	47,4 ± 11,24	52,4 ± 6,77	-	-	99,5	-2,88	0,004
SF-36 PSK	19/20	43,7 ± 16,43	53,8 ± 9,96	-	-	81,0	-3,37	0,001
AddiQoL	19/20	86,7 ± 10,9	99,9 ± 11,53	5,98	39	-	-	0,000
PSQI	19/20	6,3 ± 3,14	4,2 ± 4,16	-	-	112,5	-2,56	0,010
ESS	19/20	9,3 ± 4,15	6,0 ± 3,59	-2,12	39	-	-	0,040

Tabelle 25 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche von Gruppe SAI und Kontrollgruppe

Variable	n kurz/ lang	MW ± SD kurz	MW ± SD lang	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
BDI	20/20	7,9 ± 5,06	7,9 ± 5,41	-	-	194,5	-0,15	0,881
SF-36 KSK	20/20	48,2 ± 9,88	44,4 ± 9,37	-	-	150,0	-1,35	0,176
SF-36 PSK	20/20	39,5 ± 16,14	44,2 ± 13,95	-	-	168,0	-0,87	0,387
AddiQoL	20/20	82,3 ± 12,02	82,7 ± 11,63	-0,12	38	-	-	0,905
PSQI	20/20	5,8 ± 3,27	6,8 ± 3,76	-	-	161,0	-1,06	0,288
ESS	20/20	9,8 ± 4,55	8,2 ± 3,99	1,22	38	-	-	0,230

Tabelle 26 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche bezüglich der Therapielänge (kurz vs. lang)

Variable	n PAI/ SAI	MW ± SD PAI	MW ± SD SAI	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
BDI	21/19	9,1 ± 6,16	6,4 ± 3,42	-	-	157,5	-0,45	0,253
SF-36 KSK	21/19	45,3 ± 8,20	47,4 ± 11,24	-	-	160,0	-1,07	0,285
SK-36 PSK	21/19	40,1 ± 13,92	43,7 ± 16,43	-	-	162,0	-1,02	0,310
AddiQoL	21/19	78,7 ± 11,17	86,7 ± 10,9	-2,28	38	-	-	0,028
PSQI	21/19	6,3 ± 3,90	6,3 ± 3,14	-	-	189,5	-0,27	0,785
ESS	21/19	8,7 ± 4,52	9,3 ± 4,15	-0,47	38	-	-	0,640

Tabelle 27 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche bezüglich der Erkrankungsursache (PAI vs. SAI)

Variable	n niedrig/ hoch	MW ± SD niedrig	MW ± SD hoch	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
BDI	18/22	7,1 ± 4,65	8,5 ± 5,60	-	-	179,5	-0,51	0,613
SF-36 KSK	18/22	44,5 ± 10,64	47,8 ± 8,83	-	-	161,5	-0,99	0,321
SK-36 PSK	18/22	47,5 ± 12,31	37,2 ± 15,77	-	-	120,0	-2,12	0,034
AddiQoL	18/22	84,2 ± 12,44	81,1 ± 11,10	0,85	38	-	-	0,399
PSQI	18/22	6,4 ± 3,71	6,2 ± 3,43	-	-	190,0	0,22	0,826
ESS	18/22	9,1 ± 4,17	8,9 ± 4,51	0,18	37,38	-	-	0,858

Tabelle 28 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche bezüglich der Dosierung (niedrig vs. hoch)

Variable	n gSchlaf/ sSchlaf	MW ± SD gSchlaf	MW ± SD sSchlaf	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
BDI	20/20	7,3 ± 5,83	8,5 ± 4,49	-	-	156,5	-1,18	0,237
SF-36 KSK	20/20	48,1 ± 10,79	44,5 ± 8,36	-	-	142,5	-1,56	0,120
SF-36 PSK	20/20	39,9 ± 16,48	43,8 ± 13,67	-	-	174,0	-0,70	0,482
AddiQoL	20/20	83,0 ± 12,83	82,0 ± 10,71	0,25	38	-	-	0,801
ESS	20/20	8,9 ± 4,86	9,1 ± 3,80	-0,18	38	-	-	0,857

Tabelle 29 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche bezüglich der Schlafqualität (gSchlaf vs. sSchlaf)

Variable	n kTM/ TM	MW ± SD kTM	MW ± SD TM	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
BDI	16/24	5,8 ± 4,82	9,25 ± 5,01	-	-	100,5	-2,54	0,011
SF36 KSK	16/24	47,2 ± 10,78	45,6 ± 9,08	-	-	170,0	-0,61	0,544
SF36 PSK	16/24	45,8 ± 13,62	39,1 ± 15,68	-	-	142,0	-1,38	0,167
AddiQoL	16/24	88,1 ± 12,30	52,5 ± 9,81	2,66	38	-	-	0,011
PSQI	16/24	4,9 ± 2,71	7,3 ± 3,72	-	-	116,5	-2,10	0,036

Tabelle 30 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche bezüglich des Auftretens von Tagesmüdigkeit (kTM vs. TM)

Variable	n kFC/ FC	MW ± SD kFC	MW ± SD FC	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
BDI	24/16	7,1 ± 4,36	8,9 ± 6,20	-	-	167,0	0,68	0,497
SF-36 KSK	24/16	46,4 ± 10,80	46,2 ± 8,10	-	-	178,0	-0,39	0,699
SF-36 PSK	24/16	43,7 ± 15,60	39,0 ± 14,30	-	-	154,0	-1,05	0,294
AddiQoL	24/16	85,0 ± 11,74	78,7 ± 10,84	-1,72	38	-	-	0,094
PSQI	24/16	6,1 ± 3,04	6,6 ± 4,23	-	-	191,5	-0,01	0,989
ESS	24/16	9,0 ± 4,01	8,9 ± 4,76	-0,12	38	-	-	0,906

Tabelle 31 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche bezüglich der Komedikation mit Fludrocortison (kFC vs. FC)

Variable	n kDHEA/ DHEA	MW ± SD kDHEA	MW ± SD DHEA	T-Test		MWU-Test		p
				T	df	U	z	
BDI	36/4	7,2 ± 4,71	13,5 ± 6,46	-	-	30,0	-1,90	0,057
SF-36 KSK	36/4	46,7 ± 10,05	42,7 ± 5,06	-	-	47,0	-1,13	0,260
SF-36 PSK	36/4	43,4 ± 15,04	27,9 ± 5,54	-	-	27,0	-2,03	0,042
AddiQoL	36/4	84,5 ± 10,89	66,5 ± 3,32	-3,21	38	-	-	0,003
PSQI	36/4	6,3 ± 3,58	6,8 ± 3,30	-	-	60,0	-0,55	0,586
ESS	36/4	8,9 ± 4,35	9,5 ± 4,51	0,25	38	-	-	0,801

Tabelle 32 Vergleich der psychologischen Leistungsbereiche bezüglich der Komedikation mit Dehydroepiandrosteron (kDHEA vs. DHEA)

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. 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: 16-180

Datum: 11. August 2016

Sitzung der Ethik-Kommission am 04. August 2016

Antragsteller: Frau Dr. Harbeck

Titel: Einfluss einer Langzeitsubstitutionstherapie mit Hydrocortison auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit Nebenniereninsuffizienz

Sehr geehrte Frau Dr. Harbeck,

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

Die Kommission hat nach der Berücksichtigung des folgenden **Hinweises** keine Bedenken: Eine statistische Beratung wird empfohlen.

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 freundlichem Gruß


Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

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)
 Fr. Prof. Dr. Zühlke (Humangenetik)

7.3. Verwendete Fragebögen

7.3.1. SF-36

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

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

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

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

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

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

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

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

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

Immer	1
Meistens	2
Manchmal	3
Selten	4
Nie	5

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

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

7.3.2. AddiQoL

ADDIQoL

Fragebogen zur Lebensqualität von Addison-Patienten

Mit den folgenden Fragen möchten wir Näheres erfahren über Ihre subjektive Lebensqualität generell, insbesondere in den letzten 4 Wochen.

Bitte entscheiden Sie sich möglichst spontan für eine Antwortmöglichkeit. Für die Auswertung ist es wichtig, dass Sie alle Fragen beantworten. Vielen Dank!

	nie	sehr selten	manchmal	häufig	sehr oft	immer
Ich fühle mich gesund	1	2	2	3	3	4
Ich fühle mich tagsüber fit und aktiv	1	2	2	3	3	4
Leichtere tägliche Aktivitäten erschöpfen mich	4	3	3	2	2	1
Ich habe Schwierigkeiten, meine Aufgaben (z.B. am Arbeitsplatz) zu erledigen	4	3	3	2	2	1
Ich muss mich überwinden, Dinge zu erledigen	4	3	3	2	2	1
Ich vergesse oft, was ich eigentlich sagen möchte	4	3	3	2	2	1
Ich schlafe gut	1	2	2	3	3	4
Ich fühle mich morgens ausgeruht, wenn ich aufwache	1	2	2	3	3	4
Ich fühle mich morgens nicht gut	4	3	3	2	2	1
Ich bin zufrieden mit meinem Sexleben	1	2	2	3	3	4
Ich bin entspannt	1	2	2	3	3	4
Ich fühle mich schwach oder deprimiert	4	3	3	2	2	1
Ich bin reizbar	4	3	3	2	2	1
Mir fällt es schwer, klar zu denken	4	3	3	2	2	1
Ich fühle mich benommen	4	3	3	2	2	1
Ich schwitze ohne Grund	4	3	3	2	2	1
Ich habe Kopfschmerzen	4	3	3	2	2	1
Mir wird übel	4	3	3	2	2	1

Meine Knochen und/oder Muskeln schmerzen	4	3	3	2	2	1
Ich habe Rückenschmerzen	4	3	3	2	2	1
Meine Beine sind schwach	4	3	3	2	2	1
Ich Sorge mich um meine Gesundheit	4	3	3	2	2	1
Meine Fähigkeit zu Arbeiten ist begrenzt	4	3	3	2	2	1
Ich kann mich gut konzentrieren	1	2	2	3	3	4
Ich bin glücklich	1	2	2	3	3	4
Ich bin voller Energie	1	2	2	3	3	4

	stimme auf keinen Fall zu	stimme nicht zu	stimme eher nicht zu	stimme zum Teil zu	stimme zu	stimme voll und ganz zu
Ich fühle mich körperlich fit	1	2	2	3	3	4
Ich werde häufiger krank als andere	4	3	3	2	2	1
Ich brauche lange, um mich von Krankheiten zu erholen	4	3	3	2	2	1
Ich komme gut klar mit emotionalen Situationen	1	2	2	3	3	4

7.3.3.BDI

Abschnittes A und umranden Sie nur diejenige Aussage mit einem ○, welche am ehesten auf Sie zutrifft. In den folgenden Abschnitten B, C, D usw. gehen Sie bitte in gleicher Weise vor.

- A**
- 0 Ich bin nicht traurig.
 - 1 Ich bin schwermütig oder traurig.
 - 2 Ich bin dauernd schwermütig oder traurig und kann aus dieser Stimmung nicht herauskommen.
 - 2 Ich bin so traurig und unglücklich, daß es mich quält.
 - 3 Ich bin so traurig und unglücklich, daß ich es nicht mehr aushalten kann.
- B**
- 0 Ich sehe nicht besonders ängstlich oder mutlos in die Zukunft.
 - 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
 - 2 Ich glaube, ich habe nichts mehr zu erwarten.
 - 2 Ich fürchte, ich werde aus meinen Schwierigkeiten nicht mehr herauskommen.
 - 3 Ich glaube, daß meine Zukunft hoffnungslos ist und die Dinge sich nicht zum Besseren wenden können.
- C**
- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
 - 1 Ich glaube, ich habe öfter versagt als die meisten anderen Menschen.
 - 2 Ich glaube, ich habe im Leben wenig geschafft, was sich gelohnt hätte oder was von Bedeutung ist.
 - 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge.
 - 3 Ich glaube, ich bin ein völliger Versager (als Vater, Mutter, Ehemann, Ehefrau).
- D**
- 0 Ich bin nicht unzufrieden.
 - 1 Ich fühle mich meist gelangweilt.
 - 1 Ich kann mich nicht mehr so freuen wie früher.
 - 2 Mich kann nichts mehr befriedigen.
 - 3 Ich bin mit allem unzufrieden.
- E**
- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle.
 - 1 Ich habe oft das Gefühl, daß ich schlecht oder wertlos bin.
 - 2 Ich habe oft ziemliche Schuldgefühle.
- F**
- 2 Ich habe dauernd das Gefühl, schlecht und wertlos zu sein.
 - 3 Ich glaube, daß ich ein sehr schlechter, wertloser Mensch bin.
- G**
- 0 Ich habe nicht das Gefühl, vom Schicksal gestraft zu sein.
 - 1 Ich habe das Gefühl, daß mir etwas Schlimmes zustoßen könnte.
 - 2 Ich glaube, daß das Schicksal mich straft oder strafen wird.
 - 3 Ich fühle, daß ich solche Schicksalsschläge verdiene.
 - 3 Ich wünsche mir, daß ich bestraft werde.
- H**
- 0 Ich bin mit mir nicht unzufrieden.
 - 1 Ich bin von mir enttäuscht.
 - 1 Ich kann mich selbst nicht leiden.
 - 2 Ich ekele mich vor mir selber.
 - 3 Ich hasse mich.
- I**
- 0 Ich käme nicht auf die Idee, mir selber etwas anzutun.
 - 1 Ich denke manchmal daran, mir etwas anzutun, aber ich bräuchte es nicht fertig.
 - 2 Ich glaube, es wäre besser, wenn ich tot wäre.
 - 2 Ich habe bestimmte Vorstellungen, wie man Selbstmord verübt.
 - 2 Ich glaube, meine Familie wäre besser dran, wenn ich tot wäre.
 - 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte.
- J**
- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
 - 1 Ich weine häufiger als früher.
 - 2 Ich weine jetzt dauernd. Ich kann auch nicht aufhören zu weinen.

- 3 Früher konnte ich weinen; aber jetzt habe ich keine Tränen mehr, selbst wenn ich weinen möchte.

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als früher.
1 Ich werde leichter ungeduldig oder gereizt als früher.
2 Ich bin dauernd gereizt.
3 Was mich sonst geärgert hat, regt mich nun schon nicht mehr auf.

L

- 0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen nicht verloren.
1 Mich interessieren andere Leute weniger als früher.
2 Ich kümmere mich kaum noch um andere Menschen und kann wenig für sie empfinden.
3 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen verloren und kümmere mich nicht mehr um sie.

M

- 0 Ich bin so entschlußfreudig wie immer.
1 Ich bin unsicherer geworden und versuche, Entschlüsse aufzuschieben.
2 Ich kann mich ohne fremde Hilfe zu nichts mehr entscheiden.
3 Ich kann überhaupt keine Entschlüsse mehr fassen.

N

- 0 Ich finde, daß ich nicht schlechter aussehe als früher.
1 Es bekümmert mich, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.
2 Ich spüre, daß ich mich in meinem Aussehen dauernd ändere und dadurch immer unattraktiver werde.
3 Ich glaube, daß ich häßlich oder abstoßend aussehe.

O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie immer.
1 Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich etwas anfangen.
2 Ich arbeite nicht mehr so gut wie früher.
3 Ich muß mich geradezu zwingen, etwas zu tun.
3 Ich kann gar nichts mehr tun.

P

- 0 Ich schlafe so gut wie immer.
1 Ich wache neuerdings morgens unausgeruht auf.
2 Ich wache jetzt immer eine bis zwei Stunden früher auf und schlafe nur schlecht wieder ein.

Q

- 0 Ich ermüde nicht eher als früher.
1 Ich bin leichter ermüdet als früher.
2 Schon die geringste Anstrengung ermüdet mich.
3 Ich bin zu müde, um irgend etwas zu tun.

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
1 Mir schmeckt es nicht mehr so wie früher.
2 Mein Appetit ist viel schlechter als sonst.
3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
1 Ich habe mehr als fünf Pfund verloren.
2 Ich habe mehr als zehn Pfund verloren.
3 Ich habe mehr als 15 Pfund verloren.

T

- 0 Ich Sorge mich um meine Gesundheit nicht mehr als gewöhnlich.
1 Ich Sorge mich um Schmerzen, Magendrücken, Verstopfung oder andere körperliche Beschwerden.
2 Ich bin so mit dem beschäftigt, wie es mir geht und was ich fühle, daß ich kaum an etwas anderes denken kann.
3 Ich bin vollkommen damit beschäftigt zu beobachten, wie ich mich fühle.

U

- 0 Ich kann in letzter Zeit keine Veränderung in meinem sexuellen Interesse feststellen.
1 Ich habe weniger sexuelles Verlangen als früher.
2 Ich habe kaum noch sexuelles Verlangen.
3 Ich habe gar kein Verlangen mehr nach sexueller Betätigung.

Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar *nur während der letzten vier Wochen*. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

übliche Uhrzeit:

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

in Minuten:

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

übliche Uhrzeit:

4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?

(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

7. **Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

8. **Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

9. **Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?**

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. **Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?**

- Ja
- Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) **Lautes Schnarchen**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) **Lange Atempausen während des Schlafes**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) **Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter: _____ Jahre

Körpergröße:

Gewicht:.....

Geschlecht: weiblich
 männlich

Beruf: Schüler/Student(in)
 Arbeiter(in)

Rentner(in)
 selbständig
 Angestellte(r)
 arbeitslos/ Hausfrau(mann)

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde *niemals* einnicken**
- 1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken**
- 2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken**
- 3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken**

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③
Beim Fernsehen	① ② ③
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③
<i>Bitte nicht ausfüllen</i>	
Summe	

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Jens Marquardt für die Möglichkeit in seiner Klinik promovieren zu dürfen, bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter PD Dr. jur. Dr. med. Brigit Harbeck, die mir das Thema bereitgestellt und mich während der Erarbeitung stets zuverlässig, geduldig und motivierend betreut hat. Für meine Anliegen und Fragen hatte sie immer ein offenes Ohr und unsere vielen Gespräche haben mich bereichert und geleitet. Unseren Ausflug nach Chicago halte ich in schöner Erinnerung.

Des Weiteren möchte ich mich bedanken bei Prof. Dr. Peter Kropp, der mir bei der statistischen Auswertung und den Methoden eine große Hilfe war sowie bei Dr. med. Iris van de Loo und Prof. Dr. med. Jörg Flitsch für die freundliche und kompetente Zusammenarbeit.

Mein weiterer Dank gilt allen Teilnehmern der Studie, ganz besonders aber der Lübecker Selbsthilfegruppe um Frau Christa Knüppel. Es ist beeindruckend, mit welcher Leidenschaft und Begeisterung sie nach wie vor die Gruppe leitet und sich für die Interessen ihrer Mitpatienten einsetzt. Die Gruppentreffen waren für mich stets lehrhaft und konstruktiv.

Dankend erwähnen möchte ich weiterhin Johannes, der mir besonders in EDV-Problemen nachsichtig Hilfestellung gab und natürlich Nico, der mir durch unerschütterliches Verständnis, Rücksichtnahme und Freundschaft stets den Rücken freigehalten hat und mir zur Seite stand, wenn ich zweifelte.

Ein besonderer Dank zum Schluss geht an meine Eltern, ohne deren liebevolle, unermüdliche und bedingungslose Unterstützung ich nicht da wäre, wo ich jetzt bin.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Antje K. Blacha
Geburtsdatum: 20. September 1991
Geburtsort: Suhl



Akademischer Werdegang:

01/2020 Erwerb der Approbation als Ärztin
ab 2016 Dissertation in Medizinischer Klinik I an der Universität zu Lübeck
2015 - 2019 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck,
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2012 - 2014 Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg,
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang:

Ab 04/2020 Ärztin in Weiterbildung, Städtisches Krankenhaus Kiel,
2. Medizin Hämatologie, Onkologie
2014 - 2015 Rettungsassistentin beim DRK Kreisverband Meiningen e.V.
2010 - 2012 Berufsausbildung zur Rettungsassistentin bei der DAA GmbH
Meiningen, DRK Kreisverband Meiningen e.V.

Schulischer Werdegang:

2002 – 2010 Heinrich-Ehrhardt-Gymnasium Zella-Mehlis
1998 – 2002 Grundschule „Friedrich Schiller“ Zella-Mehlis

Publikationen:

04/2018 Blacha, A.K., Kropp, P., Rahvar, A.H., Flitsch, J., Harbeck, B. (2018).
Cognitive function in patients with adrenal insufficiency - impact of
replacement therapy with Hydrocortisone. *Endocrine Reviews*, *Volume*
39, Issue 2 Supplement, <https://doi.org/10.1093/edrv/39.supp.1>
03/2018 Präsentation der vorliegenden Studie als Poster auf ENDO2018,
Chicago, Teilnahme an Presidential Poster Competition