

Zentrum für Innere Medizin der Universitätsmedizin Rostock
Sektion für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten

Leiter: Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg

**Effekte einer standardisierten Schulung bei
Patienten mit chronischer
Nebennierenrindeninsuffizienz an der
Universitätsmedizin Rostock**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Clemens Tobias Verbeek, geboren am 15.06.1990 in Zittau

Rostock, 2020

verteidigt am 25.05.2021

- Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger, Universitätsmedizin Rostock
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg, Sektion für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Universitätsmedizin Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Marek Lommatzsch, Abteilung für Pneumologie, Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter: PD Dr. med. Dr. nat. med. Urs Lichtenauer, Klinik für Endokrinologie/Diabetologie, Helios Kliniken Schwerin

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung	4
1.1 Anatomie und Physiologie der Nebenniere	4
1.2 Nebennierenrindeninsuffizienz	8
2 Fragestellung und Zielsetzung	23
2.1 Studie zu den Schulungseffekten	23
2.2 Studie zu Veränderungen des Körpergewichtes	23
3 Probanden, Material und Methoden	24
3.1 Patienten und Probanden.....	24
3.2 Material und Methodik	25
3.3 Statistische Methoden	27
4 Ergebnisse	28
4.1 Charakterisierung der Studienkohorte	28
4.2 Punktzahl der Wissenskontrollen	28
4.3 Auswirkungen der Erkrankung und Informationsgrad	29
4.4 Umgang mit der Dosisanpassung	32
4.5 Umgang mit Notfallsituationen	34
4.6 Eigeninjektion von Hydrocortison	34
4.7 Veränderungen des Körpergewichts	35
5 Diskussion	37
6 Zusammenfassung	45
7 Thesen	47
Literaturverzeichnis	48
Anhang	56
Übersicht der Fragen und Ergebnisse	56
Fragebögen.....	59
Eidesstattliche Erklärung	72
Danksagung	73
Lebenslauf.....	74

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AddiQoL	<i>Health-related Quality of Life in Addison's disease</i>
ADH	Antidiuretisches Hormon
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ANP	<i>Atrial natriuretic peptide</i>
APS	Autoimmun bedingte polyglanduläre Syndrome
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i>
CMV	Cytomegalievirus
CRH	<i>Corticotropin-releasing hormone</i>
DGE	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
DHEA	Dehydroepiandrosteron
HbA _{1c}	Hämoglobin A _{1c}
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPA	<i>hypothalamic-pituitary-adrenal</i>
IL-1	Interleukin 1
MRT	Magnetresonanztomographie
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
NNRI	Nebennierenrindeninsuffizienz
n.s.	nicht signifikant
POMC	Proopiomelanocortin
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Ursachen der primären NNRI	9
Tabelle 2 – Ursachen der sekundären und tertiären NNRI.....	11
Tabelle 3 – Symptome des Hormonmangels	14
Tabelle 4 – Laborchemische Parameter und Tests	16
Tabelle 5 – Definition der Nebennierenkrise nach B. Allolio	19
Tabelle 6 – Fragen und Ergebnisse	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse	6
Abbildung 2 – Zeitpunkte der Fragebögen	26
Abbildung 3 – Gesamtpunktzahl zu verschiedenen Zeitpunkten	29
Abbildung 4 – Wie gut kommen Sie aktuell mit Ihrer Nebenniereninsuffizienz zurecht?	30
Abbildung 5 – Wie gut fühlen Sie sich über die Erkrankung „Nebenniereninsuffizienz“ informiert?	31
Abbildung 6 – Wie sicher fühlen Sie sich im Umgang mit der Anpassung Ihrer „Cortison dosis“ (z.B. bei Infekten)?	33
Abbildung 7 – Würden Sie sich eine Eigeninjektion von Hydrocortison zutrauen?	35
Abbildung 8 – Körpergewicht zur Diagnosestellung	36

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Physiologie der Nebenniere

Die Nebennieren sind paarig angelegte Organe und befinden sich beidseits kappenförmig an den oberen Nierenpolen [1]. Beschrieben wurden sie erstmals im Jahr 1563/1564 durch Bartolomeo Eustachius [2]. Bis dahin tauchten sie in anatomischen Werken, wie beispielsweise in *De humani corporis fabrica libri septem* von Vesalius, nicht auf.

Es handelt sich um eine Einheit, welche aus zwei Organen besteht: dem inneren Nebennierenmark (NNM, adrenale Medulla) und der äußeren dreischichtigen Nebennierenrinde (NNR, adrenaler Cortex) [3]. Eine bindegewebige Kapsel trennt die Nebennieren vom umgebenden Fettgewebe der Nierenkapsel [1].

1.1.1 Aufbau und Funktion der Nebennierenrinde

Die NNR lässt sich lichtmikroskopisch in drei Zonen unterteilen [3]. In diesen Zonen dominieren jeweils unterschiedliche Funktionszustände der NNR-Zellen und resultieren in der Synthese unterschiedlicher Steroidhormone. Die Differenzierung in die jeweiligen Funktionszustände wird vermutlich durch Gradienten von Botenstoffen und Cortisol in den zentripetal verlaufenden Blutgefäßen und durch parakrine Hormonwirkungen bestimmt [4].

Außen liegt die *Zona glomerulosa*, in deren Zellen vor allem die Synthese von Mineralokortikoiden wie z.B. Aldosteron stattfindet. Hierbei handelt es sich um Steroidhormone, die den Mineral- und Wasserhaushalt des Körpers regulieren. Über die Bindung an Mineralokortikoidrezeptoren im distalen Tubulus der Niere führen sie zu einer verstärkten Natrium- und Wasser-Resorption und Kalium-Sekretion [5]. Es kommt zu einer Steigerung des Blutvolumens und des Blutdrucks [6].

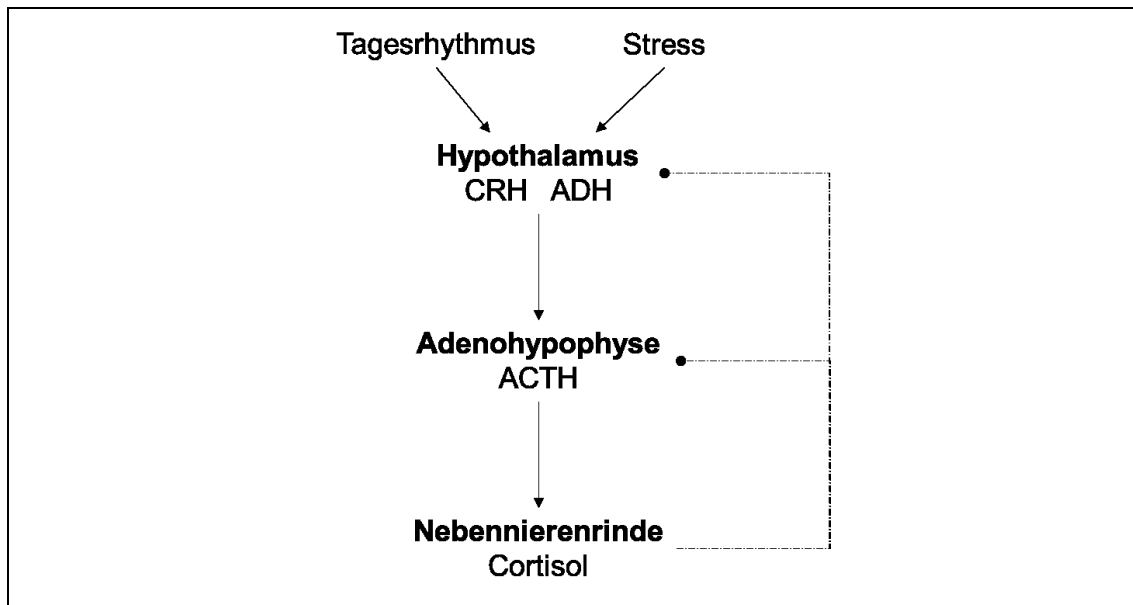
Stimuliert wird die Sekretion von Aldosteron durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (kurz RAAS) sowie durch eine extrazelluläre Hyperkaliämie [7]. Bei niedrigem Blutdruck oder Füllungsstatus im Gefäßsystem kommt es in

Folge einer Sympathikusaktivierung zu einer Freisetzung von Renin im juxtaglomerulären Apparat der Niere, welches enzymatisch an der Aktivierung von Angiotensin II beteiligt ist. Angiotensin II bewirkt neben einer Stimulation der Aldosteron-Sekretion auch eine periphere Vasokonstriktion, was zu einer Blutdruckerhöhung führt [8].

Eine Hemmung der Aldosteron-Sekretion erfolgt durch natriuretische Peptide wie ANP (*atrial natriuretic peptide*) und BNP (*brain natriuretic peptide*), die u.a. bei Hypervolämie aus Vorhofmyozyten des Herzens ausgeschüttet werden. ACTH (adrenocorticotropes Hormon, s.u.) wirkt permissiv auf die *Zona glomerulosa*, d.h. es verhindert eine Atrophie der Zellen und stellt Vorläufersteroid für die Synthese von Aldosteron zur Verfügung, ohne die Aldosteronsynthese allerdings direkt zu regulieren [7]. Kurzfristig wird durch den Einfluss von ACTH deshalb mehr Aldosteron produziert; langfristig wird die Aldosteronsynthese durch die mineralokortikoiden Wirkungen von Cortisol und 11-Desoxycorticosteron/Corticosteron über das negative Feedback auf das Renin und Angiotensin II gehemmt.

Die mittlere Schicht der NNR ist die *Zona fasciculata*, welche der Synthese von Glukokortikoiden wie Cortisol dient. Diese haben vielfältige Wirkungen, welche permissiv oder direkt eine Stressreaktion des Körpers ermöglichen [9]. Dazu stellen sie Energie in Form von Glukose und Ketonen sowie Aminosäuren bereit und erhöhen die Sensibilität des Herz-Kreislauf-Systems gegenüber Katecholaminen [10].

Die Regulation erfolgt durch die endokrine Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (im Folgenden als HPA-Achse abgekürzt, abgeleitet von *hypothalamus-pituitary-adrenal axis*), welche in Abbildung 1 dargestellt ist. Stress bewirkt die stärkste Aktivierung dieser Hormonachse. Glukokortikoide wirken im Sinne einer negativen Rückkopplung hemmend auf die Sekretion von ACTH und CRH (*corticotropin-releasing hormone*) in Hypophyse und Hypothalamus [11].

Abbildung 1 – Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse

Die Abbildung skizziert die Funktionsweise der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse. Die beteiligten Organe wurden fett hervorgehoben, darunter stehen die von ihnen ausgeschütteten Hormone. Pfeile symbolisieren eine Stimulation, unterbrochene Linien mit Punkten eine Hemmung.

Die Cortisol-Konzentration im Blut zeigt keinen Basalwert und kein Gleichgewicht, sondern unterliegt einer zirkadianen Rhythmik. Der Spitzenwert liegt um das Erwachen in den Morgenstunden und das Minimum in den ersten Stunden des Schlafes [12]. Im Tagesverlauf können dann im Falle von unerwarteten Belastungen oder Stress schnelle Konzentrationsspitzen registriert werden, was die hohe Flexibilität dieses Systems zeigt [13]. Die tägliche Produktionsrate von Cortisol unterliegt einer großen interpersonellen Variabilität und beträgt etwa 10-20 mg/d [14].

Der Übergang in die innere Schicht, die *Zona reticularis*, ist fließend. Hier finden sich noch einige Glukokortikoid-produzierende Zellen, allerdings dominieren jene, die der Produktion von adrenalen Androgenen und Östrogenen dienen. Die wichtigsten Vertreter dieser Steroide sind Dehydroepiandrosteron (DHEA), DHEA-Sulfat und Androstendion. Diese Sexualhormone können in Zielgeweben in potentere Androgene oder Östrogene umgewandelt werden. Bei Frauen entsteht ein Großteil der Östrogene über diesen Weg, weshalb eine Schädigung der NNR den weiblichen Androgenhaushalt stärker beeinträchtigt, als den männlichen. Die Stimulation der *Zona reticularis* erfolgt analog der *Zona fasciculata* über ACTH [15].

Insgesamt können über 50 verschiedene Steroide in der NNR nachgewiesen werden, wobei einige inaktiv sind oder nicht in den Blutstrom gelangen [15].

1.1.2 Aufbau und Funktion des Nebennierenmarks

Noch weiter im Inneren schließt sich das Nebennierenmark an, welches als endokrin spezialisiertes sympathisches Ganglion betrachtet werden kann. Seine chromaffinen Zellen bilden vor allem das Katecholamin Adrenalin und in geringen Mengen Noradrenalin [16]. Beide stellen Überträgerstoffe des vegetativen peripheren Nervensystems dar und vermitteln sympathische Reaktionen über die Bindung an Adrenorezeptoren [17].

Embryologisch entwickeln sich die Zellen des NNM aus ganz anderem Gewebe als die NNR: Sie entstehen wie sympathische Ganglien aus Neuralleistenzellen, während sich die NNR aus Mesoderm entwickelt. Histologisch und funktionell sind beide Organe eng miteinander verwoben [15]. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine gegenseitige Stimulation stattfindet und die jeweils anderen Hormone für die normale Funktion notwendig sind [18]. Die endokrinen Wirkungen der Glukokortikoide und Katecholamine auf den Gesamtorganismus sind häufig synergistisch und ermöglichen nur gemeinsam eine ausreichende Anpassungsreaktion auf einen Stressor [19].

1.2 Nebennierenrindeninsuffizienz

Herrscht ein Mangel an Hormonen der Nebennierenrinde spricht man von einer Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI). Diese kann durch eine direkte Schädigung des Nebennierenrindengewebes verursacht werden oder durch eine verminderte endokrine Stimulation. Je nach Ort der Schädigung in der HPA-Achse lässt sich das Krankheitsbild in eine primäre, sekundäre und tertiäre Form unterteilen. Bei der primären NNRI, auch Morbus Addison genannt, liegt eine direkte Schädigung der Schichten der NNR vor. Bei der sekundären NNRI ist die Hypophyse betroffen und es herrscht ein ACTH-Mangel. Von einer tertiären NNRI spricht man bei einem CRH-Mangel bzw. einer Schädigung der entsprechenden Kerngebiete im Hypothalamus. Allen gemein ist ein resultierender Mangel an Cortisol sowie adrenaler Androgenvorläufer. Da außerdem die Adrenalin-Synthese im Nebennierenmark von lokalen Glukokortikoiden abhängig ist, liegen bei Patienten mit einer NNRI begleitend niedrigere Adrenalin Spiegel vor [20,21]. Als Folge ist die Anpassungsfähigkeit des Körpers auf Stress („*fight-or-flight response*“ engl. für Kampf-oder-Flucht Reaktion) beeinträchtigt.

1.2.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

1.2.1.1 Primäre NNRI

Die Prävalenz der autoimmun bedingten primären NNRI wird in Deutschland auf etwa 82 bis 87 Erkrankte pro 1 Millionen Einwohner geschätzt, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer (96-108/Mio vs. 63-68/Mio) [22]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei beiden Geschlechtern um das 50. Lebensjahr. Die Inzidenz liegt zwischen 4,4 und 6,0 pro 1 Million Einwohner pro Jahr [23,24]. Zur Mortalität zeigt sich die Studienlage sehr heterogen. Eine abweichende Mortalität von der Normalbevölkerung ergibt sich einerseits aus dem Auftreten von Nebennierenkrisen (s.u.), andererseits aus Langzeitkomplikationen der Erkrankung bzw. der Therapie. Zu Letzterem zeigten sich in manchen Populationen deutlich erhöhte Mortalitätsraten [25,26], während andere Studien lediglich für junge Patienten ein erhöhtes Risiko ermittelten [23].

Tabelle 1 – Ursachen der primären NNRI

autoimmune Adrenatitis <ul style="list-style-type: none"> ▪ isolierte NNRI ▪ APS Typ 1 (APECED): autoimmune Polyendokrinopathie, Candidiasis und ektodermale Dystrophie ▪ APS Typ 2: NNRI, Autoimmunthyreoiditiden, Typ-1-<i>Diabetes mellitus</i>, andere Autoimmunerkrankung
infektiöse Adrenatitis <ul style="list-style-type: none"> ▪ tuberkulöse Adrenatitis ▪ im Rahmen eines erworbenes Immunschwächesyndrom (AIDS): Schädigung durch HIV-1, CMV ▪ Pilzerkrankung: Histoplasmose, Kryptokokkose v.a. immunsupprimierte Patienten ▪ Syphilis: <i>Treponema pallidum</i>
genetische Störungen, die zu einer NNRI führen können (Auswahl) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adrenoleukodystrophie/Adrenomyeloneuropathie ▪ adrenogenitale Syndrome ▪ Nebennieren-Hypoplasie ▪ Smith-Lemli-Opitz-Syndrom ▪ IMAGe-Syndrom ▪ Kearns-Sayre-Syndrom ▪ familiäre ACTH-Resistenz-Syndrome ▪ Cortisonreduktase-Defekt (leichte Form der NNRI) ▪ Transcortinmutationen (leichte Form der NNRI)
weitere Ursachen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutungen an beiden NN: Septischer Schock, Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, Antiphospholipid-Syndrom, Antikoagulation ▪ bilaterale Adrenaektomie: chirurgische Entfernung der Nebennieren u.a. nach unkontrolliertem Cushing-Syndrom, beidseitigen Phäochromozytomen, beidseitigen Raumforderungen ▪ beidseitige Tumordinfiltration: meist Metastasen (Lungenkarzinom, Nierenzellkarzinom, Magenkarzinom u.a.) ▪ infiltrative Erkrankungen: Amyloidose, Hämochromatose, Sarkoidose, Xanthogranulomatose ▪ medikamenteninduziert: Mitotane (zytotoxisch), Ketoconazol, Etomidat (Hemmung Cytochrom P450 CYP11B1, CYP17A1), Rifampicin, Phenobarbital (Induktion CYP3A4 mit beschleunigtem Cortisol-Metabolismus)

Diese Tabelle zeigt die häufigsten Ursachen der primären NNRI. Modifiziert nach 11,30,31

Die autoimmune Form des Mb. Addison stellt in den Industriestaaten mit über 80 % die Hauptursache für die primäre Nebennierenrindeninsuffizienz dar [27]. Es kommt hierbei zum Auftreten von Autoantikörpern gegen Nebennierenspezifische Strukturen wie etwa die 21-Hydroxylase [28]. Bei 40 % der Fälle tritt eine solche Autoimmunadrenalitis isoliert auf, bei 60 % im Rahmen eines polyglandulären Autoimmunsyndroms (autoimmun bedingtes polyglanduläres Syndrom [APS]) [29]. Tabelle 1 gibt einen Überblick über diese und weitere Ursachen.

1.2.1.2 Sekundäre und tertiäre NNRI

Im Vergleich zur primären NNRI treten sekundäre Formen deutlich häufiger auf. Die Prävalenz wird auf 150 bis 180 Patienten pro 1 Millionen Einwohner geschätzt. In den entsprechenden Studien wurden alle Formen der Hypophyseninsuffizienz betrachtet, wobei hier je nach Studie 60 bis 80 % eine ACTH-Insuffizienz im Sinne einer NNRI aufwiesen [32,33].

Hierbei zeigte sich in Studien eine erhöhte standardisierte Mortalitätsrate von 1,87 [33]. Vor allem Erkrankungen des Respirationstraktes und des kardiovaskulären Systems führten häufiger als in der Normalbevölkerung zum Tod [34]. Da es sich bei der Hypophyseninsuffizienz um ein heterogenes Krankheitsbild mit der Beteiligung unterschiedlicher oder mehrerer Hormonachsen handelt, konnte noch nicht herausgearbeitet werden, welcher Anteil an der erhöhten Mortalität auf die ACTH-Insuffizienz zurückzuführen ist [35].

Die häufigste Ursache der ACTH-Insuffizienz stellen Raumforderungen im Bereich der Hypophyse dar [11]. Diese schädigen direkt oder indirekt die corticotropen Zellen und führen somit zu einem ACTH-Defizit. Als Folge atrophieren in der NNR die ACTH-abhängigen Zellen in der *Zona fasciculata* und *Zona reticularis* [36], was schließlich einen Mangel an Glukokortikoiden und adrenalen Sexualsteroiden verursacht. Da die Synthese der Mineralokortikoide vor allem über das RAAS reguliert wird, ist sie bei der sekundären und tertiären Form nur teilweise beeinträchtigt [37].

Bei der tertiären NNRI liegt eine Störung der CRH-Synthese im Hypothalamus zugrunde, was zu einem Erliegen der gesamten HPA-Achse führt [30]. Da

diagnostische Funktionstests (s.u.) lediglich eine ACTH-Insuffizienz detektieren, aber keine scharfe Trennung zwischen der sekundären und tertiären Form ermöglichen, kommt es häufig zu einer Überlappung der Begrifflichkeiten. Die Begriffe „ACTH-Insuffizienz“ und „zentrale NNRI“ umfassen beide Formen [31,38]. Einige Autoren zählen hypothalamische Ursachen ebenfalls zur sekundären NNRI [11,39].

Ursachen für die sekundäre und tertiäre Form wurden in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 – Ursachen der sekundären und tertiären NNRI

<p>Raumforderungen und Traumata</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumore im Bereich der Hypophyse: ACTH-Mangel nach Verdrängung durch Adenome, Kraniopharyngeome, Ependymome, Meningeome u.a. ▪ Tumore im Bereich des Hypothalamus: CRH-Mangel nach Verdrängung durch Kraniopharyngeome, Metastasen (Lungenkarzinom, Mammakarzinom) ▪ Bestrahlung oder Chirurgie im Bereich der Hypophyse oder Hypothalamus ▪ Infektionen oder infiltrative Prozesse: lymphozytische Hypophysitis, Hämochromatose, Tuberkulose, Meningitis, Sarkoidose, Actinomykose, Granulomatose mit Polyangiitis ▪ Sheehan-Syndrom: mütterlicher postpartaler Hypopituitarismus durch peripartale Hypophsenapoplexie ▪ Schädelbasisfrakturen: Verletzung der Hirnbasis mit verminderter CRH-Sekretion ▪ Schädel-Hirn-Traumata
<p>genetische Störungen, die zu einer NNRI führen können (Auswahl)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Transkriptionsfaktoren der Hypophysenentwicklung ▪ kongenitaler POMC-Mangel ▪ Prader-Willi-Syndrom
<p>weitere Umstände, die zu einer tertiären NNRI führen können (Auswahl)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Glukokortikoidtherapie ▪ Opiattherapie

Diese Tabelle zeigt die häufigsten Ursachen der sekundären und tertiären NNRI. Modifiziert nach [11,30,31].

1.2.1.3 Glukokortikoid-induzierte NNRI

Etwa 0,5 bis 2 % der Bevölkerung werden vorübergehend oder langfristig mit Glukokortikoiden behandelt [36]. Eine solche Behandlung kann zu einer iatrogenen Atrophie der kortikotropen Zellen der Hypophyse führen, woraus eine ACTH-Insuffizienz resultiert [40]. Nach einigen Wochen atrophiert die Nebennierenrinde und die gesamte HPA-Achse erliegt. Aufgrund der zahlreichen Patienten mit Glukokortikoid-Behandlung gilt die iatrogene NNRI als häufigste Form überhaupt [41]. Eine eindeutige Korrelation zwischen Entwicklung einer NNRI und der Dosis der Glukokortikoide besteht nicht [42,43].

Die Pathogenese ähnelt der sekundären bzw. tertiären NNRI und wird diesen deshalb häufig zugeordnet. Wegen einiger Besonderheiten wird sie hier allerdings noch einmal gesondert betrachtet:

Eine Besonderheit ist die klinische Präsentation: Die Patienten leiden, abgrenzend zu den bisher beschriebenen Formen, aufgrund der supraphysiologischen Dosen der Glukokortikoide unter Symptomen eines Hypercortisolismus (Cushing-Syndrom), anstatt eines Cortisolmangels [44]. Erst wenn die Behandlung mit Glukokortikoiden beendet wird, demaskiert sich der Hypocortisolismus [40]. Durch ein langfristiges Ausschleichen, welches sich zum Goldstandard entwickelt hat, kommt es kaum noch zu dokumentierten Nebennierenkrisen und die tatsächliche Epidemiologie dieser Form ist unbekannt [45]. Die Suppression der HPA-Achse zeigt sich unter langsamer Reduktion der Serumspiegel mittels Ausschleichen zugeführter Glukokortikoide häufig reversibel. Ein überlegenes evidenzbasiertes Reduktionschema existiert bisher nicht [46]. Ganz ähnlich verhält es sich bei Patienten, die von einem endogenen Cushing-Syndrom kuriert wurden und deren HPA-Achse durch die hohen Serumkonzentrationen des Cortisols supprimiert war [47].

1.2.2 Symptome und klinische Präsentation

Im Jahr 1855 beschrieb der schottische Mediziner Thomas Addison in seiner Monographie bei 11 Fällen ein klinisches Syndrom, welches sich durch Anämie, Schwäche, Leistungsmangel, Gewichtsverlust und Hyperpigmentierung zeigte [48]. Er fand bei Sektionen der Betroffenen Tuberkulome an den Nebennieren

und stellte eine Verbindung zwischen den Symptomen und der Nebenniere als beeinträchtigtes Organ her. Kurz darauf zeigte Brown-Sequard in Tierversuchen, dass eine beidseitige Adrenalektomie schnell zum Tod der Tiere führte und konnte somit diesen Zusammenhang bestätigen [49]. Addison zu Ehren wird die primäre NNRI heute als Mb. Addison bezeichnet und Nebennierenkrisen als Addison-Krisen.

Er beschrieb damals die primäre NNRI, da aber auch die sekundäre und tertiäre NNRI zu Cortisolmangel führen, sind viele der Symptome bei allen Formen zu finden. Die meisten Patienten berichten über einen deutlichen Abfall der körperlichen Leistungsfähigkeit, starke Ermüdbarkeit, Übelkeit, Erbrechen, ungewollten Gewichtsverlust und depressive Verstimmung [50]. Diese Symptome sind sehr unspezifisch und kommen in der Regel schleichend.

Die Symptome lassen sich, wie in Tabelle 3 gezeigt, dem jeweiligen Hormonmangel zuordnen. Diese Zuordnung ist aber eher orientierend zu betrachten, da es zahlreiche Überlappungen gibt. Trotzdem ergeben sich aus der Symptomkonstellation Hinweise auf die zu Grunde liegende Form der NNRI. Treten bei einem Patienten die Symptome eines Mineralokortikoid-Defizites auf, so spricht dies für eine primäre NNRI.

Als etwas spezifischeres Symptom zeigt sich die von Addison beschriebene Hyperpigmentierung („Bronzehaut“), die sich bei einem Großteil der Betroffenen zeigt [29,48]. Sie ermöglicht eine Abgrenzung von zentralen Formen.

Bei Patienten mit primärer NNRI ist die ACTH-Synthese durch Cortisolmangel enthemmt bzw. überstimuliert. Aus dem Vorläuferpeptid Proopiomelanocortin (POMC) entstehen mehr ACTH und andere Spaltprodukte, wie das Melanozyten-stimulierende Hormon (MSH). Letzteres führt zu einer Hyperpigmentierung, welche besonders an beanspruchten Hautpartien, wie Handlinien, Mamillen, Narben und Schleimhäuten auffällt. Sie betrifft auch nicht-sonnenexponierte Hautpartien. Dagegen haben Patienten mit sekundärer oder tertiärer NNRI ein weniger pigmentiertes, „alabasterfarbenes“, blasses Hautkolorit, denn bei Ihnen ist die POMC-Produktion durch Atrophie der entsprechenden Zellen vermindert.

Aufgrund der geringen Spezifität der Symptome und des oft schleichenden Verlaufs, vergeht bei zahlreichen Patienten viel Zeit von Beginn der Symptome

bis zur korrekten Diagnose. Eine retrospektive Studie aus Deutschland ermittelte, dass bei weniger als 30 % der Frauen bzw. weniger als 50 % der Männer innerhalb der ersten 6 Monate nach Symptombeginn die NNRI diagnostiziert wurde [51]. Bei 20 % der Patienten dauerte es sogar über 5 Jahre. Zwei Drittel wurden erst falsch diagnostiziert und suchten drei oder mehr Ärzte auf. Die häufigsten Fehldiagnosen sind Depression, *Anorexia nervosa*, maligne oder andere konsumierende Erkrankungen sowie akutes Abdomen. Am häufigsten wurden Psychiater und Gastroenterologen konsultiert [52,53].

Tabelle 3 – Symptome des Hormonmangels

Hormon-Defizit	Klinik/Symptome	Prävalenz*
Glukokortikoid-Defizit	Müdigkeit, Leistungsmangel	100 %
	Gewichtsverlust, Anorexie	100 %
	abdominelle Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen	92 %
	Muskel-, Gelenkschmerzen	6-13 %
	Fieber	
	Anämie, Lymphozytose, Eosinophilie	
	TSH-Anstieg	
	Hyperkalzämie	6 %
	Hypoglykämie	
Mineralokortikoid-Defizit (bei primärer NNRI)	Hypotonie	88-94 %
	Orthostatische Dysregulation	
	Hyponatriämie	88 %
	Hyperkaliämie	64 %
	Salzhunger	16 %
Androgen-Defizit (bei Frauen)	Verlust der Sekundärbehaarung	
	Haartrockenheit	
	Libidoverlust	
gesteigerte POMC-Produktion (bei primärer NNRI)	Hyperpigmentation „Bronzehaut“	94 %
verminderte POMC-Produktion (bei sekundärer und tertiärer NNRI)	blasses Hautkolorit „alabasterfarbene Haut“	

Die Tabelle stellt den Mangel von bestimmten Hormonen bei NNRI und die damit assoziierten Symptome gegenüber.

*Ist keine Prävalenz angegeben, liegen dazu keine Daten vor. Modifiziert nach 28,30,51

1.2.3 Diagnostik

Ergeben sich klinische Hinweise auf eine NNRI, können einige laborchemische Veränderungen den Verdacht erhärten:

Am häufigsten liegt eine Hyponatriämie vor [52]. Durch die NNRI entfällt der hemmende Einfluss von Cortisol und des Blutdrucks auf ADH, sodass es zu einem Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung kommt (sog. "Mb. Oelkers"), welches durch Wasserretention zu einer Verdünnungshyponatriämie führt [54]. Bei der primären NNRI ist zusätzlich durch den Aldosteronmangel die Natriurese verstärkt und die Kaliumausscheidung vermindert, was die Konzentration des Natriums weiter vermindert und gelegentlich als Hyperkaliämie imponiert [55]. Beim Mb. Addison sind zusätzlich Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, Lymphozytose, Eosinophilie und Hyperkalzämie möglich [29].

Die Durchführung spezieller laborchemischer Tests kann helfen, eine NNRI zu diagnostizieren. Deswegen ist von besonderer Bedeutung, dass an die Möglichkeit dieser Erkrankung gedacht und die entsprechende Diagnostik niedrigschwellig eingeleitet wird. Zur Verifizierung der Verdachtsdiagnose stehen die in Tabelle 4 genannten laborchemischen Parameter und Tests zur Verfügung.

Keines der genannten Testverfahren besitzt eine hundertprozentige Sensitivität und Spezifität, sodass bei negativen oder widersprüchlichen Ergebnissen, aber anhaltender Klinik, eine regelmäßige Neubewertung stattfinden sollte [11].

Wurde eine NNRI diagnostiziert, sollte nach der Ätiologie gesucht werden, da sie Einfluss auf die Verlaufsdagnostik und Therapie hat. Bei primärer NNRI wird zuerst nach 21-Hydroxylase-Antikörpern gesucht [53], die bei über 80 % der Patienten gefunden werden können und eine gute Sensitivität sowie Spezifität bei autoimmun bedingten Formen aufweisen [31]. Fallen diese negativ aus, kann eine Computertomographie Hinweise auf Tuberkulose, Blutungen oder Tumoren an den Nebennieren geben [63]. Liegt eine zentrale NNRI vor, sollte eine MRT des Hypothalamus und der Hypophyse erfolgen, um Raumforderungen, Blutungen oder Entzündungen in diesem Bereich zu detektieren [64].

Tabelle 4 – Laborchemische Parameter und Tests

Serum-Cortisol-Konzentration <ul style="list-style-type: none"> ▪ Spiegel nur morgens zu verwerten [56] ▪ deutlich niedrige Konzentrationen (< 138 nmol/l bzw. 5 µg/dl) machen eine NNRI sehr wahrscheinlich [55]
Plasma-ACTH-Konzentration <ul style="list-style-type: none"> ▪ Spiegel nur morgens zu verwerten [56] ▪ ermöglicht Unterscheidung einer primären Form (erhöhte Konzentration >100 pg/ml), von einer sekundären oder tertiären Form (niedrige Konzentration) [55] ▪ häufig in Kombination mit anderen Verfahren [57]
Dehydroepiandrosteron-Sulfat-Konzentration <ul style="list-style-type: none"> ▪ erniedrigte Konzentrationen bei fast allen Formen der NNRI [58,59]
ACTH-Stimulationstest (Synacthen®-Test) <ul style="list-style-type: none"> ▪ zu jeder Tageszeit verwertbar [57] ▪ bei ausreichendem Cortisol-Anstieg ist eine primäre NNRI sehr unwahrscheinlich ▪ umfangreich untersuchtes Testverfahren
Insulin-Hypoglykämie-Test <ul style="list-style-type: none"> ▪ aufgrund hoher Sensitivität und Spezifität als Goldstandard zur Diagnostik einer ACTH-Insuffizienz [11,60]
Metyrapone-Test (Metopirone®) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alternative zum Insulin-Hypoglykämie-Test [61,62] ▪ etwas einfacher durchführbar, aber nicht flächendeckend verfügbar
CRH-Test <ul style="list-style-type: none"> ▪ zur Unterscheidung einer sekundären und tertiären NNRI ▪ hohe Variabilität zwischen den Patienten, sodass die Interpretation schwierig und die Sensitivität niedrig ist [56]

Diese Tabelle nennt die relevantesten laborchemischen Parameter und Tests, welche zur Diagnosestellung einer NNRI herangezogen werden können.

Derzeit existiert in Deutschland bei der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) keine gültige Leitlinie zur Diagnostik einer NNRI bei Erwachsenen (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-034.html>, letzte Überprüfung: 12.07.2020). Aktuelle Konsens-Erklärungen existieren lediglich für die primäre NNRI [53,57], sodass die Vorgehensweise individuell festgelegt werden muss.

1.2.4 Therapie

1.2.4.1 Behandlung des Mangels an Glukokortikoiden

Mittel der Wahl stellt Hydrocortison dar, welches chemisch identisch mit körpereigenem Cortisol ist und in Tablettenform zur Verfügung steht [65]. Die Tagesdosis liegt in der Regel bei 15-25 mg, was der endogen produzierten Menge beim Nebennierengesunden entspricht. Um die zirkadiane Rhythmik zu imitieren wird ein Großteil der Tagesdosis am Morgen eingenommen und der Rest auf ein bis zwei weitere Tagesdosen aufgeteilt [66]. Die Tagesdosis wird individuell angepasst. Seit einigen Jahren stehen mit Plenadren® [67,68] und Chronocort® [69,70] Hydrocortisonpräparate mit modifizierter Freisetzung zur Verfügung, welche mit einmaliger täglicher Einnahme das physiologische Tagesprofil besser nachempfinden.

Die Tagesdosis muss in stressigen Situationen erhöht werden, um dem verstärkten Bedarf gerecht zu werden. Für kurze Ereignisse wie sportliche Wettkämpfe, Prüfungssituationen oder Flugreisen kann eine einmalige zusätzliche Dosis ausreichen. Bei länger andauernden Phasen höherer Belastung und Erkrankungen kann die Tagesdosis für einige Tage erhöht werden. Ist der Patient nicht mehr in der Lage Tabletten zu schlucken oder erbricht sie, stehen Zäpfchen oder Ampullen zur Injektion mit Hydrocortison oder Prednisolon zur Verfügung [53].

Ist die Belastungssituation vorüber, sollte stets wieder auf die Ausgangsdosis reduziert werden, um Folgen einer Überbehandlung zu vermeiden. Dazu gehören u.a. Gewichtszunahme, Hypertonie, gestörte Glukosetoleranz, fragile Haut und Osteoporose [44,71].

Zur Therapieüberwachung werden klinische Kriterien genutzt. Es sollten weder klinische Zeichen einer Über-, noch einer Unterbehandlung auftreten. Ziel ist eine möglichst hohe Lebensqualität, welche mit speziellen Fragebögen, wie dem *AddiQoL (Health-related Quality of Life in Addison's disease)* ermittelt werden kann [72,73]. Ein regelhafter Einsatz von biochemischen Markern wie Cortisol in Serum, 24h-Urin, Speichel oder Haaren oder aber Plasma-ACTH-Bestimmungen wird nicht empfohlen [74].

1.2.4.2 Behandlung des Mangels an Mineralokortikoiden

Mineralokortikoide müssen nur bei primärer NNRI ersetzt werden. Hierfür wird Fludrocortison (9 α -Fluoro-Cortisol) eingesetzt. Die übliche Tagesdosis von 0,05-0,2 mg kann als morgendliche Einzeldosis eingenommen werden. Zur Einstellung der Dosis werden die Serumspiegel von Natrium und Kalium, Plasma-Renin-Spiegel und Blutdruckwerte herangezogen, für welche der Normbereich angestrebt wird. Ist eine individuelle Einstellung erfolgt, muss die Dosis von Fludrocortison selten angepasst werden. Lediglich besondere Situationen, wie hohe Außentemperaturen oder Schwangerschaft, machen eine vorübergehende Dosiserhöhung notwendig [57].

Zur Therapiekontrolle werden die oben genannten Blut-Parameter bestimmt und die Patienten auf klinische Hinweise untersucht, die für eine Unterversorgung oder Übersubstitution sprechen. Bei Salzhunger, Benommenheit oder orthostatischer Dysregulation sollte eine Dosiserhöhung erfolgen, bei peripheren Ödemen oder Hypertonie eine Dosisreduktion [53].

1.2.4.3 Behandlung des Mangels an adrenalen Sexualsteroiden

Die Substitution von DHEA kann zu einer Verbesserung der Stimmung und der Libido beitragen. Vor allem Frauen mit NNRI können unter einem ernsthaften Androgenmangel leiden. Die Einnahme kann als orale tägliche Einzeldosis am Morgen erfolgen und kann mithilfe der Serum-DHEA(S)- und Androstendion-/Testosteron-Spiegel überwacht werden [57].

Bisherige Studien konnten Verbesserungen, beispielsweise bei Depressionen, [75] zeigen, allerdings sind die Ergebnisse in Bezug auf die allgemeine Stimmung, die Knochendichte und die Libido widersprüchlich [76–79]. Vor allem Frauen scheinen von einer Substitution zu profitieren und sollten bei starkem Leidensdruck trotz optimierter Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Substitution einen Therapieversuch mit DHEA über 3-6 Monate angeboten bekommen. Geben die Patientinnen keine Vorteile durch diese Therapie an oder stellen sich sogar Nebenwirkungen wie Hirsutismus, Alopezie oder fettige Haut ein, sollte die Behandlung beendet werden. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass die Krankenkassen in Deutschland die Therapiekosten häufig nicht übernehmen [29].

1.2.5 Nebennierenkrisen

Nebennierenkrisen, auch Addison-Krisen genannt, stellen eine bedrohliche Komplikation aller Formen der NNRI dar. Sie entstehen im Allgemeinen dann, wenn der Glukokortikoid-Bedarf des Körpers das Angebot übersteigt. Dies kann sowohl als Erstmanifestation einer noch unentdeckten NNRI auftreten, als auch bei etablierter Hormonsubstitution als Folge ausbleibender oder unzureichender Dosisanpassung auf Stress. Die Häufigkeit liegt laut großer retrospektiver Erhebungen zwischen 6,3 und 17 pro 100 Patientenjahren [22,80]. Das höchste Risiko hatten dabei Frauen mit Mb. Addison. Bei einer prospektiven Studie wurden 767,5 Patientenjahre beobachtet und es kam zu 64 Nebennierenkrisen. Dies entsprach 8,3 Krisen pro 100 Patientenjahre oder etwa 1 von 12 Patienten im kommenden Jahr. Die Mortalität der Krise lag bei 0,5 pro 100 Patientenjahre. Die häufigsten Auslöser waren Infektionen (v.a. Gastroenteritiden), emotionaler Stress, operative Eingriffe und das Vergessen der Glukokortikoid-Einnahme [81].

Die Pathophysiologie einer Krise ist Inhalt aktueller Forschung. Es wird davon ausgegangen, dass Cortisol in Stresssituationen eine überschießende proinflammatorische Reaktion durch Cytokine wie TNF α und IL-1 verhindern soll. Bleibt in stressigen Situationen ein Anstieg von Cortisol aus, zum Beispiel durch eine unentdeckte NNRI oder eine insuffiziente Dosisanpassung, kommt es zu einer erhöhten Sekretion und Sensitivität von TNF α und zu einer inflammatorischen Krise [13].

Eine Nebennierenkrise sollte bei unklarem Kreislaufzusammenbruch und Schock, Koma, sowie kaum katecholaminresponsiver Hypotonie in Betracht gezogen werden. Begleitend leiden die Patienten häufig an abdominellen Symptomen wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen [82]. Bei Mb. Addison können durch eine begleitende Hyperkaliämie außerdem Herzrhythmusstörungen vorliegen. Tabelle 5 zeigt Kriterien einer möglichen Definition der Nebennierenkrisen.

Tabelle 5 – Definition der Nebennierenkrise nach B. Allolio

A	starke Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes und mindestens zwei der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> ▪ niedriger Blutdruck (systolischer Blutdruck < 100 mmHg) ▪ starke Übelkeit oder Erbrechen und/oder Durchfall ▪ schwere Erschöpfung mit Konzentrationsschwäche ▪ Schläfrigkeit, Bewusstseinseintrübung oder Bewusstlosigkeit ▪ Fieber über 38°C ▪ Hypoglykämie ▪ Hyponatriämie (<= 132 mmol/l) oder Hyperkaliämie
B	parenterale Gabe von Glukokortikoiden (Hydrocortison) gefolgt von klinischer Besserung

Von einer Nebennierenkrise kann nach B. Allolio ausgegangen werden, wenn neben einer starken Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes mindestens 2 Kriterien aus A zutreffen. Kriterium B kann erst retrospektiv hinzugezogen werden und erhöht die Spezifität der Kriterien [13].

Die anschließende spezifische Diagnostik sollte den Therapiebeginn nicht verzögern. Eine Blutentnahme zur Bestimmung der basalen Konzentrationen von Cortisol und ACTH sollte, wenn möglich, vor Applikation von Hydrocortison erfolgen. Liegen die Ergebnisse vor, kann evaluiert werden, ob die Gabe von Hydrocortison fortgesetzt oder die Diagnose einer akuten NNRI vorerst verworfen wird. War keine Blutentnahme vor Therapiebeginn möglich, sollte nach Stabilisierung des Patienten eine systematische Diagnostik (s. Kap. 1.2.3) durchgeführt werden [55].

Die Therapie besteht aus 3 Säulen, welche sofort begonnen werden sollten [83,84]:

1. Durchbrechen des Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Mangels mit 100 mg Hydrocortison als intravenöser Bolus
2. Rehydratation und Elektrolytausgleich mit parenteraler Flüssigkeitsgabe: In der ersten Stunde sollten 1000 ml isotonische Kochsalzlösung verabreicht werden, gefolgt von einer, dem Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt des Patienten angepassten, kontinuierlichen Infusion.
3. Behandlung der Krisenursache und supportive Therapie: z.B. Antibiose, Thromboembolieprophylaxe und Stressulkusprophylaxe

Die Überwachung erfolgt mittels Kontrolle der Vitalparameter und Serum-Elektrolyte [84].

Ein Therapieerfolg zeigt sich häufig durch eine deutliche klinische Besserung innerhalb von 24 Stunden nach Therapiebeginn. Bleibt diese aus sollten Differentialdiagnosen reevaluiert werden.

Um gefährliche Krisen zu vermeiden, muss dem Körper in Stress-Situationen eine ausreichende Menge an Cortisol zur Verfügung gestellt werden. So kann vor geplanten chirurgischen Eingriffen oder unter der Geburt bereits vorsorglich Hydrocortison verabreicht werden, um bei möglichen Komplikationen den steigenden Bedarf an Stresshormonen zu decken. Entscheidend ist, die jeweils maximal mögliche Belastung und Stressreaktion abzuschätzen, sodass zu keiner Zeit der Bedarf an Cortisol das Angebot übersteigt [13]. Bei den folgenden Empfehlungen handelt es sich um Expertenkonsens [53,57], da bisher keine großen randomisierten, kontrollierten Studien vorliegen [85].

Im Falle von akuten Infektionen oder plötzlichem psychischem Stress muss so schnell wie möglich mit einer Erhöhung der Hydrocortison-Dosis reagiert werden. Beispielsweise sollte beim Auftreten von Fieber über 38°C eine Verdopplung und über 39°C eine Verdreifachung der Dosis vorgenommen werden. Ist bei vorliegendem Erbrechen, Durchfall oder nach Trauma keine enterale Aufnahme gewährleistet, sollte diese parenteral mittels Injektion von 100 mg Hydrocortison erfolgen. Laut einer Studie von Hahner *et al.* ist es aus pharmakologischer Sicht unerheblich, ob die Injektion intramuskulär oder subkutan erfolgt. Die Akzeptanz der Betroffenen (Patienten, Angehörige) ist bei einer subkutanen Applikation allerdings höher [86]. Jeder Betroffene sollte stets die für die „Notfallspritze“ notwendigen Utensilien (Hydrocortison-Ampulle, Spritzen, Kanülen) sowie Hydrocortison-Tabletten, Zäpfchen und Kochsalz in einer Notfallausrüstung bei sich haben. Ebenfalls immer mitgeführte Notfallausweise und internationale Notfallkarten werden dem Notarzt vorgezeigt und informieren ihn somit über den Hormonmangel und die notwendige Behandlung [87].

Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass die Zeit von Symptombeginn bis zur Injektion von Hydrocortison im Mittel viel kürzer war, wenn sich der Betroffene dieses selbst injizierte, als wenn die Applikation durch das medizinische Personal erfolgte [88]. Um Zeit zu sparen sollte also nicht auf das Eintreffen des Notarztes

gewartet werden, sondern bereits eine Behandlung durch den Betroffenen eingeleitet werden.

1.2.6 Patientenschulung

Schulungen der Patienten bilden das Fundament in der Behandlung einer chronischen NNRI, denn die besten Präparate und Hilfsmittel nützen nichts, wenn sie falsch oder gar nicht eingesetzt werden [53,89,90]. Im ärztlich überwachten Unterricht sollen Patienten lernen, wie sie die Dosis stressadaptiert anpassen und somit Krisenprävention betreiben. Außerdem wird in geschütztem Rahmen das Verhalten in Notfallsituationen geübt, damit die Betroffenen eine Nebennierenkrise schnell erkennen und dann sofort eine konsequente Notfallbehandlung einleiten, um potentielle Lebensgefahr abzuwenden [91].

Aktuell führt ein zu geringer Anteil der Patienten eine Notfallkarte und -ausrüstung mit sich oder ist zur Eigeninjektion von Hydrocortison in der Lage [92]. Studien zeigten aber bereits, dass Patienten nach Schulungen häufiger mit Notfallausrüstung und Notfallkarte ausgestattet sind und Fragen zur Dosisanpassung und zum Verhalten in Krisensituationen besser beantworten konnten [93]. Übungen zum Umgang mit der Notfallspritze sollen die Hemmschwelle senken und den Behandlungsbeginn beschleunigen [94]. Im Idealfall können gut geschulte Patienten und Angehörige in Notfallsituationen unerfahrenes medizinisches Personal leiten [13], welches im Falle der seltenen Nebennierenkrisen selbst unsicher ist [71,95].

In Deutschland gibt es zwar bereits einige Zentren, in denen regelmäßig Patienten geschult werden, ein flächendeckendes Angebot nach einem nationalen Konzept, perspektivisch mit Zertifizierung, existiert hierzulande aber noch nicht. Deshalb wurde von der Arbeitsgruppe „Patientenschulung Nebennierenrindeninsuffizienz“ der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) ein standardisiertes Schulungsprogramm entwickelt, welches bundesweit zum Einsatz kommen soll. Als Vorbild dienten Erfahrungen aus den Schulungsprogrammen für Patienten mit Diabetes mellitus, deren Wirksamkeit bereits evidenzbasiert nachgewiesen werden konnte [96–98].

2 Fragestellung und Zielsetzung

2.1 Studie zu den Schulungseffekten

Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit einer standardisierten Patientenschulung bei NNRI zu untersuchen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass zahlreiche Patienten trotz etablierter pharmakologischer Therapien dennoch Nebennierenkrisen erleiden oder sogar an einer solchen versterben [99–101]. Außerdem fühlen sie sich häufig durch ihre Erkrankung beeinträchtigt und leiden unter einem ausgeprägten Gefühl von Unsicherheit und Angst vor lebensbedrohlichen Komplikationen [102–105].

Als Marker für die Wirksamkeit wurden zum einen Lernerfolge nach der Schulung objektiviert, zum anderen wurden Veränderungen im Sicherheitsempfinden der Patienten im Umgang mit der Erkrankung untersucht.

Die separate Auswertung der Rostocker Studiengruppe, parallel zu einer multizentrischen bundesweiten Erhebung durch Burger-Stritt *et al.* [106], ermöglichte einen qualitativen Vergleich mit den Ergebnissen anderer Zentren und diente als Qualitätskontrolle für die Schulung in Rostock.

2.2 Studie zu Veränderungen des Körpergewichtes

In einer zusätzlichen Erhebung wurden Veränderungen des Körpergewichts erfragt, um zu überprüfen ob ein anamnestisch erhobener, ungewollter Gewichtsverlust vor der Diagnosestellung als klinisches Zeichen genutzt werden kann. Zwar wird ein ungewollter Gewichtsverlust als häufiges Begleitsymptom einer unbehandelten NNRI genannt, eine Untersuchung über den Grad der Veränderung ist allerdings bisher nicht erfolgt.

3 Probanden, Material und Methoden

3.1 Patienten und Probanden

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte vor allem durch das Personal der endokrinologischen Ambulanz des Zentrums für Innere Medizin der Universitätsmedizin Rostock. Patienten mit einer chronischen NNRI erhielten im Rahmen ihrer dortigen Vorstellung eine Einladung zu einer standardisierten Patientenschulung. Meldeten sich die Patienten zur Teilnahme an der Schulung an, konnten sie Daten zur Kontaktaufnahme durch die Studienärzte hinterlassen. Im individuellen Gespräch erfolgte neben der Terminabsprache eine Vorstellung der Studie. Patienten mit Interesse an einer Studienteilnahme erhielten schriftliche Informationen (s. Anhang) und eine ärztliche Aufklärung, welche schriftlich auf den Informationsbögen dokumentiert wurde.

Es galten folgende Einschlusskriterien:

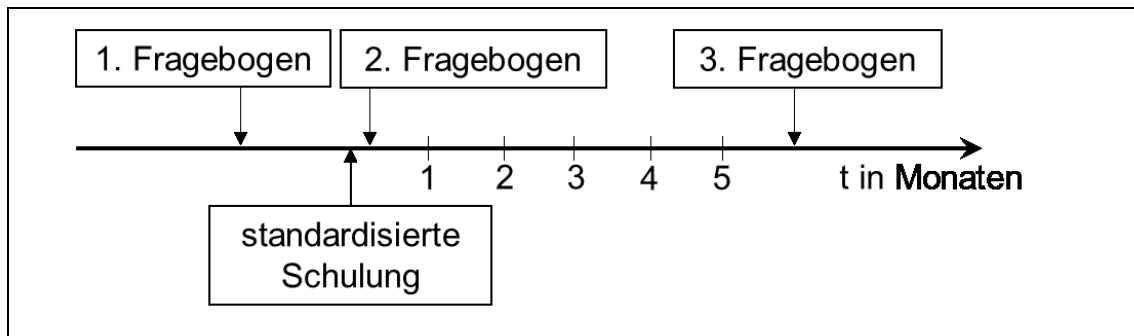
- Vorliegen einer chronischen primären, sekundären oder tertiären NNRI mit etablierter Cortisol-Substitution
- Volljährigkeit
- schriftliche Einwilligung nach erfolgter Aufklärung zur Teilnahme an den Studien

Die Rekrutierung am Studienzentrum Rostock begann im Frühjahr 2015. Ab Dezember 2016 erhielten alle neuen Teilnehmer an den Studienorten Rostock und Würzburg einen zusätzlichen Fragebogen über ihren Gewichtsverlauf. Die Rekrutierung dauerte bis zum Herbst 2018 an.

3.2 Material und Methodik

Die Studie wurde als prospektive Longitudinalstudie konzipiert (Ethikvotum Rostock: A2016-0088; Würzburg: 278/14). Die Probanden erhielten im Verlauf der Studie 3 Fragebögen, welche von der Arbeitsgruppe „Patientenschulung Nebennierenrindeninsuffizienz“ der DGE speziell zum standardisierten Schulungsprogramm entworfen wurden: der erste Fragebogen wurde vor dem Schulungstermin zugestellt und zur Schulung ausgefüllt mitgebracht. Er stellte die Ausgangswerte für die folgenden Fragebögen dar. Im Anschluss an die Schulung erhielten die Patienten den zweiten Fragebogen um direkte Veränderungen durch die Schulung zu dokumentieren. Nach 6 bis 9 Monaten wurden den Probanden schließlich der dritte Fragebogen per Post zugestellt, um langanhaltende Effekte zu ermitteln. Erhielten wir innerhalb von 4 Wochen keinen ausgefüllten Fragebogen, erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme mit den Probanden.

Jeder Fragebogen bestand aus zwei Teilen: im 1. Teil wurden Fragen zum persönlichen Sicherheitsempfinden in Bezug auf die Erkrankung gestellt. (s. Fragebogen Teil I und III im Anhang). Dieser Teil enthält im 1. Fragebogen (vor der Schulung) einige zusätzliche Fragen zum bisherigen Krankheitsverlauf und zum Vorhandensein von Notfallausrüstung und Notfallausweis. Der 2. Teil (s. Fragebögen IIa/IIb im Anhang) diente der Ermittlung des aktuellen Kenntnisstandes. 5 Fragen beschäftigten sich mit der chronischen NNRI und der Dosisanpassung in vielen verschiedenen Situationen. 6 Fragen betrafen die Nebennierenkrisen und das Verhalten in Notfallsituationen. Insgesamt konnten 29 Punkte erreicht werden. Dieser Teil war zu allen drei Zeitpunkten identisch, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Abbildung 2 – Zeitpunkte der Fragebögen

Die Abbildung zeigt die Zeitachse der Ausgabe der Fragebögen, relativ zum Zeitpunkt der Schulung.

Ein Zusatzfragebogen betraf vor allem den Verlauf des Körpergewichts in den letzten 5 Jahren, sowie vor und zur Diagnosestellung (s. Anhang). Hierbei sollte überprüft werden, ob anamnestisch Gewichtsveränderungen vor und nach der Diagnosestellung auftraten.

Die etwa 90-minütige Schulung entsprach einem standardisierten Curriculum, welches von der Arbeitsgruppe „Patientenschulung Nebennierenrindeninsuffizienz“ der DGE entwickelt wurde. An der UMR fanden diese Schulungen bis zu zweimal monatlich im Beratungs- und Schulungsraum der Endokrinologie in Kleingruppen von bis zu 4 Patienten und ihren Angehörigen statt. Nach einer kurzen Vorstellungsrunde wurden die wichtigsten physiologischen und anatomischen Zusammenhänge, die zum Verständnis der Krankheitsbilder notwendig sind, vermittelt. Es folgte die Vorstellung der Formen der Erkrankung, ihrer Ursachen und Folgen des Hormonmangels. Im Hauptteil ging es um Dosisanpassungen in Stresssituationen zur Vermeidung von Über- und Unterdosierungen, sowie um den Umgang mit Notfallsituationen. Es wurden Fallsituationen durchgespielt und die Patienten hatten die Möglichkeit, die Selbstinjektion mit steriler Kochsalzlösung zu simulieren. Außerdem wurden die üblichen Hydrocortison-Ampullen und deren Funktionsweise vorgestellt. Zum Schluss wurden, wenn noch nicht vorhanden, internationale Notfallkarten für die Betroffenen ausgestellt und Informationsquellen sowie Selbsthilfegruppen vorgestellt. Die Teilnehmer hatten jederzeit die Möglichkeit, individuelle Fragen und Probleme anzusprechen.

Die Schulungen wurden überwacht durch Herrn Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg, Herrn Oberarzt Dr. med. Andreas Knauerhase und Frau Dr. Elena

Novikova. Zu den Schulungsteams gehörten des weiteren Schwester Christiane Otte, Schwester Doreen Grube und Herr cand. med. Clemens Verbeek.

3.3 Statistische Methoden

Alle Daten wurden mit dem statistischen Softwarepaket IBM® SPSS® Statistics 25.0 für Windows™ gespeichert und analysiert.

Im ersten Schritt erfolgte eine deskriptive Auswertung sowie eine Überprüfung der Daten auf eine Normalverteilung mithilfe des Kolmogorow-Smirnow-Testes. Die quantitativen Merkmale wurden bei Vorliegen einer Normalverteilung durch folgende Kenngrößen beschrieben: Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Anzahl der verfügbaren Observationen [n]. Lag keine Normalverteilung vor, erfolgte die Beschreibung durch die Kennwerte Median, oberes und unteres Quartil, Minimum und Maximum. Die Darstellung dieser Kennwerte erfolgte in Boxplots, welche zusätzlich noch Ausreißer (außerhalb des 1,5-fachen Interquartilabstandes) und extreme Ausreißer (außerhalb des 3-fachen Interquartilabstandes) darstellen. Die qualitativen Merkmale wurden durch die absoluten und relativen Häufigkeiten der jeweiligen Ausprägungen beschrieben und in Säulen- oder Kreisdiagrammen dargestellt.

Im zweiten Schritt fanden statistische Vergleiche der Daten statt. Zum Vergleich der quantitativen Merkmale zweier abhängiger Stichproben wurde, falls keine Normalverteilung vorlag, der Wilcoxon-Test genutzt. Die Analyse qualitativer Daten abhängiger Stichproben erfolgte mittels des Mc-Nemar-Testes.

Alle p-Werte sind Resultate zweiseitiger statistischer Tests und wurden bei $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Bei zahlreichen Fragen sollte durch die Probanden eine Bewertung entsprechend dem Schulnotensystem in die ordinalen Kategorien von 1 bis 5 erfolgen. Kategorie 1 entsprach dabei mit „sehr gut/sehr sicher“ dem besten Ergebnis, Kategorie 5 mit „sehr schlecht/unsicher“ dem schlechtesten Ergebnis.

4 Ergebnisse

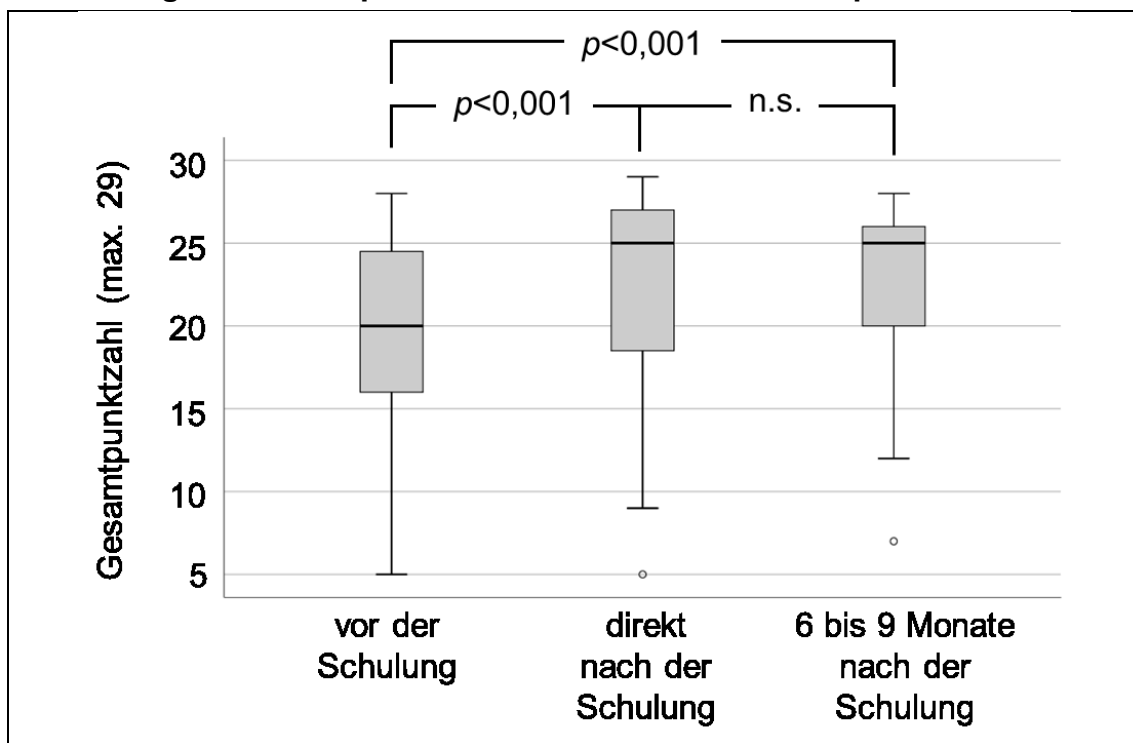
4.1 Charakterisierung der Studienkohorte

Im untersuchten Zeitraum nahmen 47 Patienten an den standardisierten Schulungen in Rostock teil. 44 Patienten stimmten einer Studienteilnahme zu, erfüllten alle Einschlusskriterien und füllten mindestens einen Fragebogen aus. Sie werden im Folgenden als Probanden bezeichnet. 43 Probanden (97 %) füllten den Fragebogen zum ersten Zeitpunkt aus, 40 (91 %) zum zweiten Zeitpunkt und 29 (66 %) zum Dritten. Der Frauenanteil unter den Teilnehmenden betrug 66 %. Das Alter lag zum Zeitpunkt der Schulung im Median bei 56 Jahren, wobei die Frauen mit 55 Jahren im Median 9 Jahre jünger waren als die Männer. Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug geschlechterübergreifend im Median 50 Jahre. Die Frauen waren zur Diagnosestellung im Median 50 Jahre, die Männer 55 Jahre alt.

Die sekundäre NNRI war mit 50 % die häufigste Form, gefolgt von der primären NNRI mit 45 %. 5 % der Probanden gaben an, eine tertiäre NNRI zu haben. Das Alter in Abhängigkeit von der NNRI-Form bei der Erstdiagnose betrug bei Patienten mit primärer NNRI im Median 46 Jahre, bei Patienten mit sekundärer NNRI 54 Jahre.

4.2 Punktzahl der Wissenskontrollen

Die von den Probanden erreichte Gesamtpunktzahl in den Wissenskontrollen war nach der Patientenschulung signifikant höher als vorher. Zwischen den beiden Wissenskontrollen nach der Schulung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 3). Die Veränderungen betrafen sowohl die Punktzahl aus den Fragen zur NNRI, als auch aus den Fragen zu Notfallsituationen.

Abbildung 3 – Gesamtpunktzahl zu verschiedenen Zeitpunkten

Diese Abbildung zeigt die Boxplots der Punkteverteilungen in den Wissenskontrollen zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten. Nach der Schulung lag die erreichte Punktzahl signifikant höher als vor der Schulung. Zwischen beiden Erhebungen nach der Schulung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

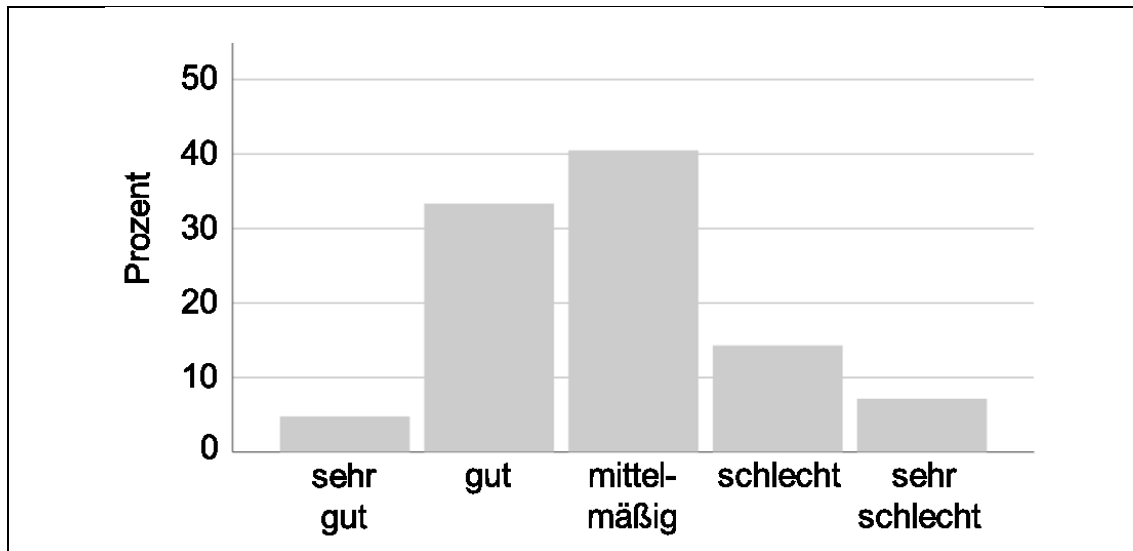
4.3 Auswirkungen der Erkrankung und Informationsgrad

Die Mehrheit der Befragten fühlte sich durch die NNRI in ihrer Lebensführung eingeschränkt. 77 % bejahten eine Einschränkung ihres Privatlebens, davon 91 % durch eine verminderte Belastbarkeit. 36 % fühlten sich durch die Angst vor Nebennierenkrisen eingeschränkt. Ein ähnliches Bild ergab sich bei der Frage nach beruflichen Einschränkungen durch die Erkrankung. 75 % der 24 Berufstätigen bejahten diese, davon 89 % durch eine verminderte Belastbarkeit und 39 % durch Angst vor Nebennierenkrisen.

Die meisten Probanden gaben vor der Schulung an, dass sie mit ihrer NNRI „mittelmäßig“ zurechtkamen (Abbildung 4). 95 % glaubten aber, dass sie durch die Schulung eine bessere Lebensqualität erreichen, z.B., weil Sie sich dann im Umgang mit Ihrer Erkrankung sicherer fühlen. Direkt nach der Schulung gaben

95 % an, dass sie durch die Schulung eine bessere Lebensqualität erlangen, nach 6 bis 9 Monaten waren es noch 89 %, wobei die Abnahme keine statistische Signifikanz aufwies.

Abbildung 4 – Wie gut kommen Sie aktuell mit Ihrer Nebenniereninsuffizienz zurecht?



Die Abbildung zeigt die relativen Häufigkeiten der Antworten auf die Frage: „Wie gut kommen Sie aktuell (vor der Schulung) mit Ihrer Nebenniereninsuffizienz zurecht?“. „Sehr gut“ entsprach der Schulnote 1, „Sehr schlecht“ der Schulnote 5. Vor der Schulung kamen die meisten Probanden also „mittelmäßig“ mit ihrer Erkrankung zurecht.

Auf die Frage, wie gut sich die Probanden über die Erkrankung Nebennierenrindeninsuffizienz informiert fühlen (Abbildung 5), gaben sie vor der Schulung im Median Note 3 „mittelmäßig“ an und direkt nach der Schulung Note 2 „gut“ (Zeitpunkt 1: 3 (2 – 4) vs. Zeitpunkt 2: 2 (1 – 2), $p < 0,001$). Auch im Langzeitverlauf fühlten sich die Probanden noch besser informiert als vor der Schulung (Zeitpunkt 1 vs. Zeitpunkt 3: 2 (1,5 – 2), $p = 0,001$). Vergleicht man allerdings die beiden Fragebögen nach der Schulung miteinander, ergibt sich eine dezente aber statistisch signifikante Verschlechterung von Zeitpunkt 2 auf Zeitpunkt 3 ($p = 0,012$).

Abbildung 5 – Wie gut fühlen Sie sich über die Erkrankung „Nebenniereninsuffizienz“ informiert?

Abb. 5a:

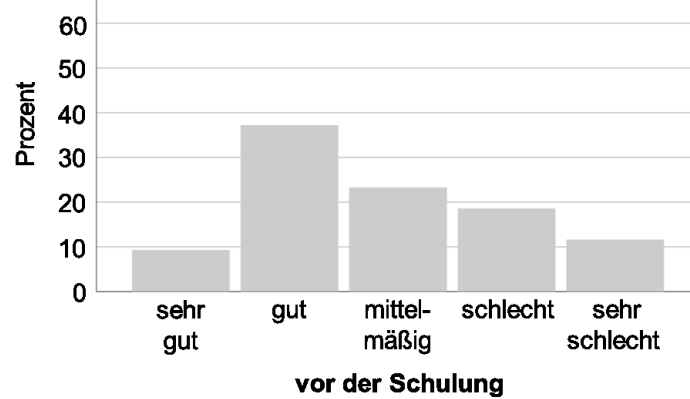


Abb. 5b:

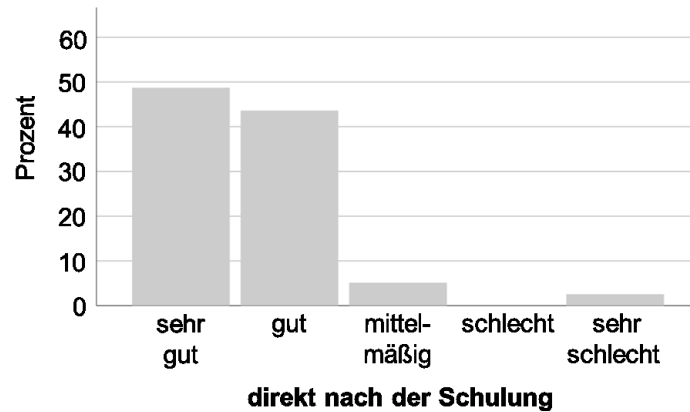
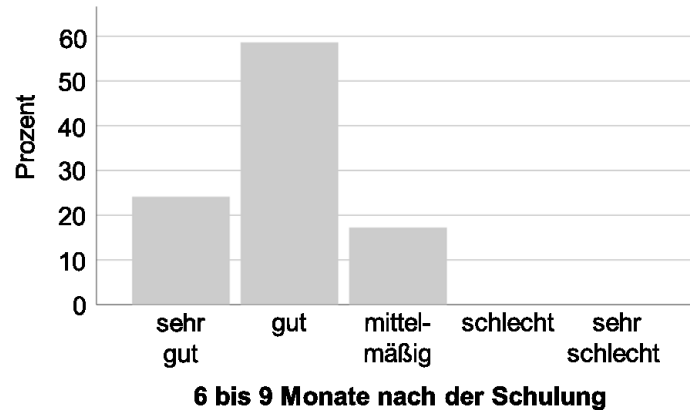


Abb. 5c:



Die Abbildung zeigt relative Antworthäufigkeiten auf die Frage „Wie gut fühlen Sie sich über die Erkrankung „Nebenniereninsuffizienz“ informiert?“ zu den 3 unterschiedlichen Zeitpunkten (5a-c). „Sehr gut“ entsprach der Schulnote 1, „Sehr schlecht“ der Schulnote 5. Ausführungen zu statistischen Vergleichen befinden sich im Text (s. oben).

4.4 Umgang mit der Dosisanpassung

37 % der Probanden gaben vor der Patientenschulung an, ihre Dosierung niemals anzupassen und weitere 29 % passten sie weniger als einmal im Monat an. 10 % nahmen mindestens einmal im Monat Anpassungen vor und 24 % mehr als einmal in der Woche. Auf die Frage wie sicher sich die Patienten bei diesen Anpassungen fühlen (Abbildung 6), lag die Antwort im Median bei Note 3 „mittelmäßig“. Direkt im Anschluss an die Schulung fühlten sie sich signifikant sicherer (Zeitpunkt 1: 3 (2 – 4,5) vs. Zeitpunkt 2: 2 (2 – 2), $p<0,001$). Auch im längeren Verlauf fühlten sie sich sicherer als vor der Schulung (Zeitpunkt 1 vs. Zeitpunkt 3: 2 (2 – 3), $p=0,002$), allerdings signifikant weniger sicher als direkt nach der Schulung ($p=0,005$).

Auch beim Informationsgrad über die Dosisanpassung der Hormonersatztherapie zeigt sich ein signifikanter Anstieg nach der Schulung, sowohl kurzfristig (Zeitpunkt 1: 2,5 (2 – 3) vs. Zeitpunkt 2: 2 (1 – 2), $p<0,001$), als auch langfristig (Zeitpunkt 1 vs. Zeitpunkt 3: 2 (1,75 – 2), $p=0,006$). Die Unterschiede zwischen beiden Erhebungen nach der Schulung zeigten keine statistische Signifikanz.

Abbildung 6 – Wie sicher fühlen Sie sich im Umgang mit der Anpassung Ihrer „Cortisondosis“ (z.B. bei Infekten)?

Abb. 6a:

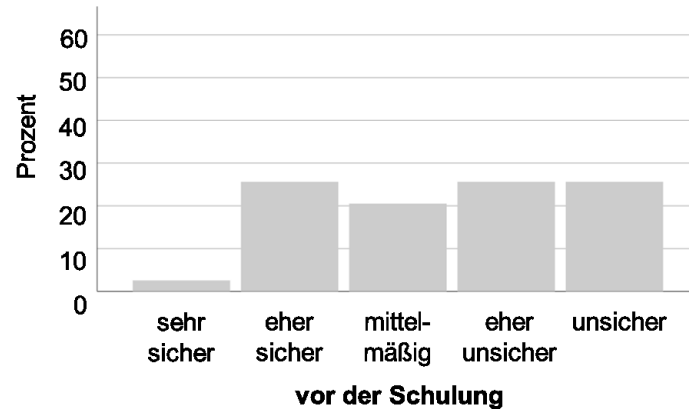


Abb. 6b:

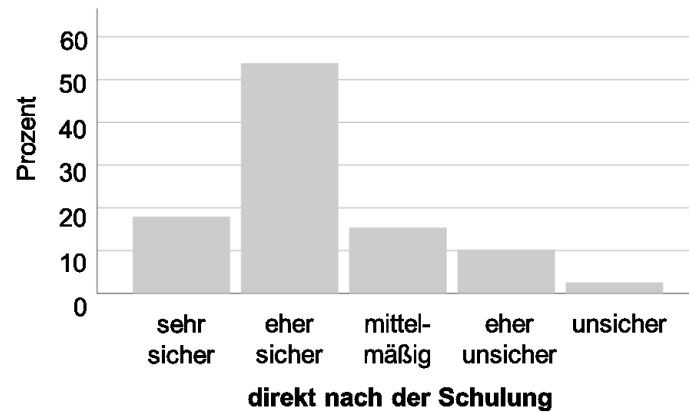
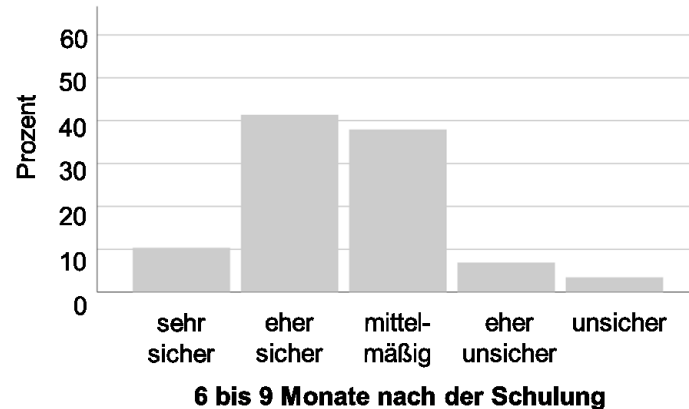


Abb. 6c:



Die Diagramme zeigen, wie sicher sich die Probanden zu den jeweiligen Zeitpunkten (6a-c) bei der Dosisanpassung ihres Glukokortikoidpräparates fühlten. „Sehr sicher“ entsprach der Schulnote 1, „unsicher“ der Schulnote 5. Ausführungen zu statistischen Vergleichen befinden sich im Text (s. oben).

4.5 Umgang mit Notfallsituationen

Vor der Schulung gaben 86 % der Probanden an, dass sie einen Notfallausweis besitzen und 44 % eine Notfallausrüstung. Zu diesem Zeitpunkt hatten 43 % bereits eine Nebennierenkrise erlitten. Während 61 % der Betroffenen bis dahin nur eine Krise erlitten haben, gab eine Patientin an, dass sie bereits siebenmal medizinische Hilfe im Rahmen einer Krise in Anspruch nehmen musste. 19 % der Probanden gaben an, dass sie bereits eine parenterale Gabe von Hydrocortison benötigten.

Nach der Schulung gaben die Probanden im Median an, dass sie eine beginnende Nebennierenkrise „gut“ einschätzen könnten. Nach 6 bis 9 Monaten lag der Median noch bei „mittelmäßig“ (Zeitpunkt 2: 2 (2 – 3) vs. Zeitpunkt 3: 3 (2 – 3,5), $p=0,014$). Ganz ähnlich sind die Ergebnisse bei der Frage, wie sicher sich die Probanden im Umgang mit einer solchen (beginnenden) Nebennierenkrise fühlen: direkt nach der Schulung fühlten sie sich signifikant sicherer als 6 bis 9 Monate später (Zeitpunkt 2: 2 (2 – 3) vs. Zeitpunkt 3: 3 (2 – 3,25), $p=0,007$).

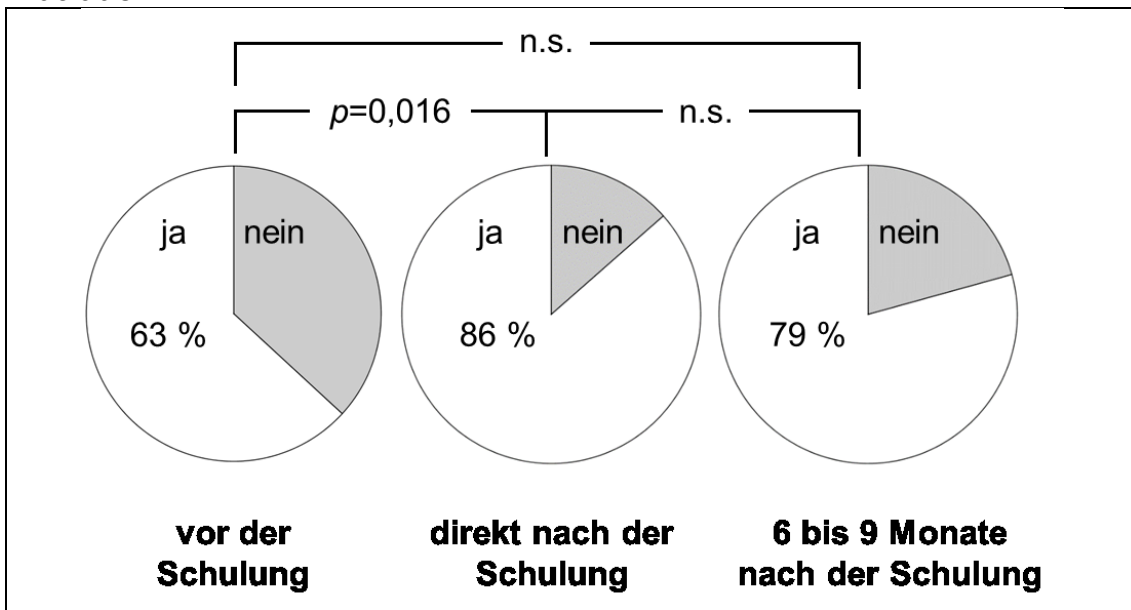
4.6 Eigeninjektion von Hydrocortison

Zum Zeitpunkt des ersten Fragebogens injizierte sich lediglich ein Proband (2 %) im Rahmen einer Notfallsituation selbst bzw. durch Angehörige Hydrocortison.

12 % der Probanden wurden bereits vor der standardisierten Patientenschulung in der Eigeninjektion von Hydrocortison geschult. Zu diesem Zeitpunkt fühlten sich die Probanden „sehr schlecht“ geschult bzw. „unsicher“ in der Eigeninjektion von Hydrocortison, direkt nach der Schulung „gut geschult“ bzw. „sicher“ (Zeitpunkt 1: 5 (3 – 5) vs. Zeitpunkt 2: 2 (2 – 2), $p<0,001$). Nach 6 bis 9 Monaten verschlechterte sich das Gefühl der Sicherheit wieder signifikant (Zeitpunkt 2 vs. Zeitpunkt 3: 3 (2 – 3,75), $p=0,004$). Im Vergleich zum Ausgangswert fühlten sich die Probanden nach 6 bis 9 Monaten dennoch signifikant besser geschult bzw. sicherer ($p<0,001$).

Der Anteil der Probanden, die sich eine Eigeninjektion zutrauten, war direkt nach der standardisierten Schulung signifikant höher, als vor der Schulung (Abbildung 7).

Abbildung 7 – Würden Sie sich eine Eigeninjektion von Hydrocortison zutrauen?

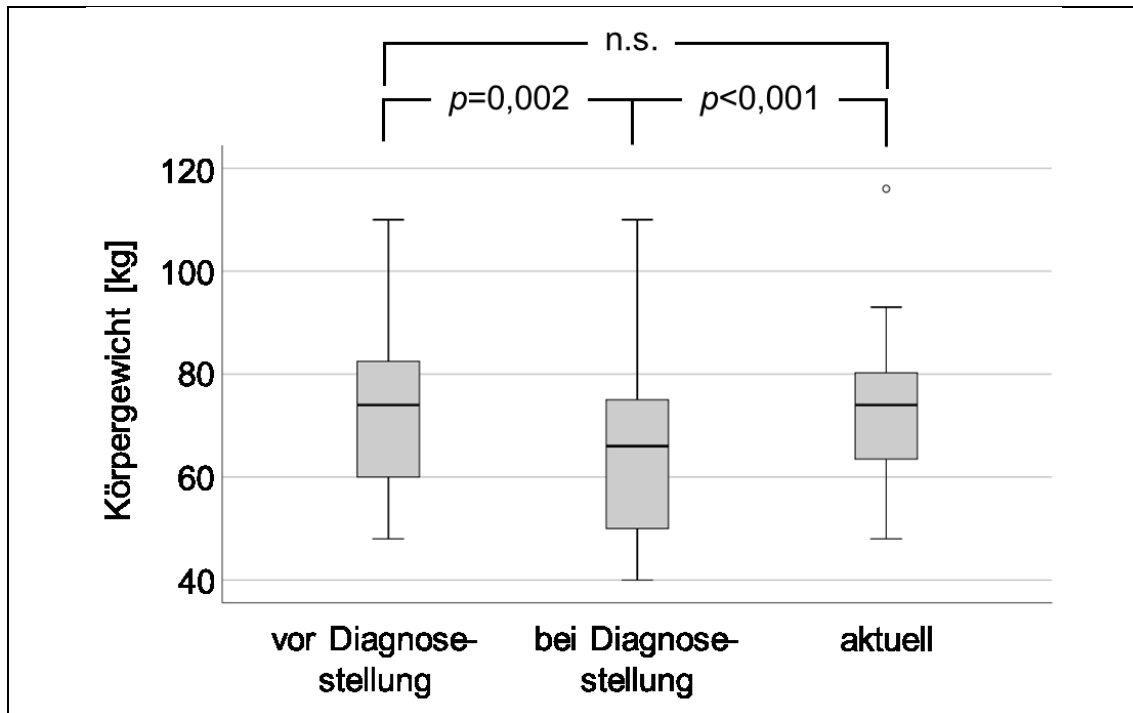


Die Abbildung zeigt den Anteil der Probanden, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt eine Eigeninjektion von Hydrocortison zutrauten. Direkt nach der Schulung trauten sich signifikant mehr Probanden eine Eigeninjektion zu, als davor. Nach 6 bis 9 Monaten nahm der Anteil wieder ab.

4.7 Veränderungen des Körpergewichts

Insgesamt nahmen 46 Patienten an der Befragung zu Veränderungen des Körpergewichts teil. Davon wurden 28 Probanden in Würzburg rekrutiert, 18 in Rostock. Der Frauenanteil betrug 59 %. Das Alter lag im Median bei 54 (41,5 – 63,25) Jahren, unter den Frauen bei 49 (37 – 58) Jahren und unter den Männern bei 60 (49 – 66) Jahren. 19 Probanden litten unter einer primären, 22 unter einer sekundären und 5 unter einer tertiären Form der NNRI.

31 Probanden gaben ein aktuelles Körpergewicht an, 40 Probanden ihr Körpergewicht bei Diagnosestellung und 39 ihr Körpergewicht vor Diagnosestellung. Insgesamt konnten die Angaben von 27 Patienten (59 %, 12 aus Würzburg, 15 aus Rostock), deren Angaben zu allen Zeitpunkten lückenlos waren, miteinander verglichen werden. Die Ergebnisse wurden in Abbildung 8 grafisch dargestellt.

Abbildung 8 – Körpergewicht zur Diagnosestellung

Die Boxplots zeigen die statistischen Kennwerte der Verteilung des Körpergewichts zu verschiedenen Zeitpunkten in der Anamnese. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren die Probanden signifikant leichter als davor und aktuell.

Das für den Zeitpunkt der Diagnosestellung angegebene Körpergewicht war signifikant niedriger als vor der Diagnosestellung und als das aktuelle Körpergewicht beim Ausfüllen des Fragebogens.

Zum Zeitpunkt der Befragung gaben 48 % an, dass sie eine Neigung zur Gewichtszunahme hätten. 10 % neigten eher zur Gewichtsabnahme, 19 % zu Gewichtsschwankungen. Die verbliebenen 23 % gaben nichts von alledem an. Auf die Frage, ob die Probanden das Gefühl haben, auf ihr Gewicht achten zu müssen, antworteten 16 % mit „nein“, 7 % mit „möglich, vielleicht“, 19 % mit „ein bisschen“, 42 % mit „ja“ und 16 % mit „stark“.

Eine tabellarische Übersicht zu den Ergebnissen aller Fragen befindet sich im Anhang in Tabelle 5.

5 Diskussion

5.1 Studie zu den Schulungseffekten

Im Rahmen dieser Arbeit wurde mithilfe von Fragebögen erstmals überprüft, inwiefern Patienten mit chronischer NNRI von einer standardisierten Patientenschulung, entworfen von der DGE, an der Universitätsmedizin Rostock profitieren. Da diese Überprüfung Teil einer multizentrischen Studie war, konnten die Ergebnisse mit denen anderer Studienzentren verglichen und somit als Qualitätskontrolle herangezogen werden.

Um die Schulungen möglichst effektiv zu gestalten und eine hohe Behaltensquote zu erzielen, wurde das Programm für Kleingruppen und sehr interaktiv entworfen. Außerdem flossen die Erfahrungen von Desai *et al.* [107] mit ein, welche die Zufriedenheit von Lehrenden und Lernenden in medizinischen Schulungen untersuchten. Es zeigte sich, dass Lernende bei standardisierter Ausbildung zufriedener waren, als bei flexiblen Programmen. Deswegen folgt auch jede Nebennieren-Schulung einer klaren Agenda.

Für die Ermittlung der zu untersuchenden Parameter gab es bisher keine etablierten Fragebögen oder Wertungssysteme. Dementsprechend mussten diese von der DGE explizit für das neue Schulungsprogramm entworfen werden.

Die Fragebögen bestanden jeweils aus 2 Teilen und wurden vor, direkt nach der Schulung und im Verlauf nach 6 bis 9 Monaten ausgegeben:

Der 1. Teil stellte fachliche Fragen zur NNRI und zu Nebennierenkrisen. Er diente der Ermittlung bzw. Kontrolle des Wissenstandes. Um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurden zu allen Zeitpunkten die gleichen Fragen gestellt.

Der 2. Teil erfragte, wie gut sich die Probanden über die NNRI, die Glukokortikoidsubstitution und Nebennierenkrisen informiert und wie sicher sie sich in Bezug auf Dosisanpassungen und Eigeninjektion von Hydrocortison fühlen.

Die Fragebögen konnten in etwa 10 Minuten gelöst werden, um die Motivation der Probanden zu erhalten.

Da es sich bei den Probanden vor allem um Patienten einer Universitätsklinik handelte, besteht die Möglichkeit eines „*selection bias*“. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um eine Population handelt, die sich von vornherein aktiver informiert und aus Besorgtheit eine Zentrumsversorgung gewählt hat. Patienten die von vornherein seltener zum Endokrinologen gehen, werden auch ein geringeres Interesse daran haben, an einer Schulung bzw. einer dazugehörigen Studie teilzunehmen.

Es fand keine Vorauswahl der Probanden statt, sondern es wurde jeder Patient über die Studie informiert und bei Erfüllung der Einschlusskriterien pseudonymisiert.

Die Charakteristika der Studienkohorte entsprechen den Erwartungen aus größeren Prävalenzstudien [22–24,32] und dürften somit die Grundgesamtheit gut abbilden. Die sekundäre NNRI stellt die häufigste Form dar und das mittlere Erkrankungsalter liegt in der 6. Lebensdekade [45]. Problematisch dürfte hier die Abgrenzung von der tertiären NNRI sein, die in diesem Fragebogen nicht angekreuzt werden konnte. Von einigen Probanden und Schulungsärzten wurde diese Form separat angegeben, andere zählten sie zur sekundären Form. Hier dürfte sich aber in den kommenden Jahren eine der Nomenklaturen (primär vs. sekundär vs. tertiär oder adrenal vs. zentral, s. Kapitel 1.2.1) etablieren, sodass in Zukunft eine Zuteilung eindeutig ist. Die Prävalenz der primären NNRI ist laut oben genannter Studien etwa halb so hoch wie die der sekundären NNRI. In unserer Studie waren beide Formen fast gleich häufig vertreten. Damit scheint die primäre Form in dieser Studie etwas überrepräsentiert. Das Erkrankungsalter bei der primären Form liegt etwa um das 50. Lebensjahr und es sind mehr Frauen betroffen als Männer [22], was sich in dieser Studie so widerspiegelt.

Um möglichst objektiv zu eruieren, ob sich die Probanden Wissen angeeignet haben, wurden zu 3 unterschiedlichen Zeitpunkten im Studienverlauf Wissenskontrollen durchgeführt. Die jeweils erreichte Punktzahl soll dabei zu jedem Zeitpunkt unterschiedliche Fragen beantworten:

1. Zeitpunkt: Wieviel wussten die Probanden bereits ohne Teilnahme an diesem Schulungsprogramm?

2. Zeitpunkt: Wieviel haben die Probanden durch die Schulung kurzfristig gelernt?
3. Zeitpunkt: Wie verändert sich der Wissensstand langfristig nach der Schulung?

Hierbei standen nicht die absoluten Punktzahlen, sondern viel mehr die relativen Veränderungen, also der Punkteverlauf im Vordergrund.

Die Probanden erzielten als Basiswert vor der Schulung 20 von maximal 29 möglichen Punkten. Direkt nach der Schulung waren es im Median mit 5,5 Punkten und nach 6 bis 9 Monaten mit 5 Punkten signifikant mehr. Bezogen auf die Inhalte der gestellten Fragen kann also geschlussfolgert werden, dass die Probanden durch die Schulung etwas gelernt haben. Dieser höhere Wissensstand scheint nicht nur kurzfristig zu sein, sondern kann auch nach über einem halben Jahr noch nachgewiesen werden. Hierzu ergeben sich allerdings folgende Limitationen:

Es kann nicht genau gesagt werden, wie viele zusätzliche Punkte die Patienten durch ihre eigene Lernkurve erzielt hätten, ohne vorherige Teilnahme an der Schulung. Hierbei wird angenommen, dass jeder Patient mit der Diagnosestellung der NNRI eine individuelle Lernkurve beginnt. Vor allem zu Beginn der Erkrankung dürfte diese Lernkurve etwas steiler sein und im späteren Verlauf zunehmend abflachen. Da Patienten aller Erfahrungsstufen, von einem halben bis hin zu 30 Patientenjahren, an der Studie teilnahmen und sich jeder Teilnehmer an einem ganz individuellen Punkt mit unterschiedlichem Anstieg seiner Lernkurve befindet, ist eine starke Verzerrung nicht zu erwarten. Aus ethischen Gründen wurde niemandem die Schulung vorenthalten, um eine Vergleichsgruppe zu bilden und diese allgemeine Lernkurve zu untersuchen. Die deutlichste Zunahme der Punktzahl zeigte sich außerdem zwischen den ersten beiden Zeitpunkten (vor und direkt nach der Schulung), deren zeitlicher Abstand sich nur zwischen Tagen und wenigen Wochen bewegte.

Die Probanden füllten den ersten und dritten Fragebogen größtenteils zu Hause aus, weshalb die Möglichkeit besteht, dass sie für die Beantwortung der Wissensfragen recherchiert haben. In diesem Fall könnte die ermittelte Punktzahl für den Basiswert zu hoch sein, was noch deutlichere Effekte durch die Schulung

bedeuten würde. Zu hohe Punkte im Langzeitverlauf könnten dagegen eine Verschlechterung nach der Schulung maskieren.

In der Gesamtanalyse der Fragebögen aller Zentren [106], in die ein Teil der Rostocker Daten mit einfluss, zeigte sich bei einer viel höheren Anzahl an Probanden ein ähnliches Bild, sodass die geringere Größe der Rostocker Stichprobe keine Limitation darstellt.

Eine Studie aus den Niederlanden konnte ebenfalls zeigen, dass bei einigen hypothetischen Fällen zu Dosisanpassungen und Nebennierenkrisen besser reagiert wurde [93]. Unterschiede existierten vor allem bei der Art der Fragen, sowie bei dem fehlenden Fragebogen direkt nach der Schulung.

Die Schulung zeigte nicht nur Auswirkungen auf den Wissenstand der Probanden. Da eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit NNRI bekannt ist [108–110], wurden die Veränderungen subjektiver Parameter erfragt:

Die meisten Probanden fühlen sich durch die NNRI in Berufs- und Privatleben eingeschränkt. Etwa 90 % machten eine verminderte Belastbarkeit dafür verantwortlich, etwa ein Drittel empfand die Angst vor Nebennierenkrisen als einschränkend. Vor allem letzterem sollte durch die Schulung begegnet werden, indem die Probanden mehr Sicherheit in ihrem Handeln erlangen. Nach eigenen Angaben fühlten sie sich nach der Schulung bei der Dosisanpassung deutlich sicherer und besser informiert. Die meisten Probanden glaubten auch, dass sie durch die in der Schulung vermittelte Sicherheit ein höheres Maß an Lebensqualität erreichen. Bei dieser Fragestellung muss einschränkend davon ausgegangen werden, dass sich vor allem Patienten zur Studienteilnahme bereit erklärt haben, die an das Potenzial einer solchen Schulung glaubten. Der Anteil an Probanden, die von vornherein nicht an eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Schulung glaubten, war so gering, dass nicht herausgearbeitet werden konnte, inwieweit diese Patienten subjektiv von der Schulung profitieren.

Ein Unsicherheitsfaktor, welcher von mehreren Probanden vorgebracht wurde, ist das Fehlen eines direkten „Markers“, ob eine Dosisanpassung richtig sei bzw. wie hoch der Cortisol-Bedarf ist. Derzeit erfolgt diese Überwachung indirekt über das Ausbleiben von Über- und Unterdosierungssymptomen, Komplikationen und

dem eigenen Empfinden der Patienten. Vor allem Patienten mit begleitendem Diabetes mellitus oder Hypothyreose kennen von diesen Krankheitsbildern laborchemische Parameter wie Blutglukose, HbA_{1c} oder TSH, welche die Formulierung eines Therapiezieles sowie eine Therapiekontrolle ermöglichen.

Im Langzeitverlauf nahm die Sicherheit in der Dosisanpassung wieder ab. Zwar fällt das Sicherheitsempfinden nicht bis auf den Ausgangswert, dennoch deutet sich an, dass eine einmalige Schulung nicht ausreicht.

Genauso verhielt es sich beim Umgang mit Notfallsituationen und der notfallmäßigen Eigeninjektion von Hydrocortison: direkt nach der Schulung fühlen sich die Probanden sicherer und es trauten sich mehr Probanden eine Eigeninjektion zu, als 6 bis 9 Monate später (86 % vs. 79 %). Sie benötigen wohl regelmäßige Wiederholungen bzw. Übungen. Ein Aufbaukurs, welcher schon geschulte und erfahrenere Patienten anspricht, könnte ein Baustein sein, damit sich Patienten weiterhin sicher fühlen und sich dann die Zubereitung und Eigeninjektion der Notfallspritze auch zutrauen. Interessanterweise deckt sich das Sicherheitsempfinden der Probanden nach 6 bis 9 Monaten nicht mehr mit dem vorhandenen Wissen zu Notfallsituationen: im Gegensatz zum abnehmenden Sicherheitsempfinden, blieb die erreichte Punktzahl in den Fragen zu Notfallsituationen im Verlauf konstant (Zeitpunkt 2: 9 (7 – 10) vs. Zeitpunkt 3: 9 (7 – 10), $p=0,75$ n.s.).

Die Ausstattung mit einer Notfallausrüstung zeigte sich vor der Schulung noch sehr unvollständig. Zwar besaßen 86 % zu diesem Zeitpunkt einen Notfallausweis, allerdings nur 44 % ein Notfallbesteck mit einer Hydrocortison-Ampulle. In den Niederlanden besaßen vor einer Schulung bereits 95 % eine entsprechende Ampulle [93]. Im Anschluss an die Schulung wurden die Teilnehmer mit internationalen Notfallkarten [36,84] ausgestattet und es erfolgte eine endokrinologische Anbindung zur Rezeptierung der Notfallausrüstung. Die Hydrocortison-Ampullen stellten für einige Schulungsteilnehmer einen Unsicherheitsfaktor dar: sie berichteten, dass die Vorbereitung der Notfallspritze zu komplex für Notfallsituationen sei und dass ein Notfall-Injektor, wie er beispielsweise für Adrenalin existiert, die Hürde der Selbstinjektion senken würde.

Bei der Auswertung zeigte sich eine Diskrepanz zwischen den Fragen „Haben Sie im bisherigen Verlauf Ihrer Erkrankung eine Nebennierenkrise erlitten (akute, starke Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Cortisolmangelzustand und Notwendigkeit der „Cortisongabe“ als Spritze/Infusion, z. B. bei Infekten)?“ und „Wie oft haben Sie eine notfallmäßige Gabe eines „Cortison-Präparates“ in Form einer Spritze oder Infusion in der Vergangenheit bereits benötigt?“. 18 Patienten haben angegeben, bereits eine Nebennierenkrise erlitten zu haben, aber nur 8 Patienten hätten bisher notfallmäßig parenterales Hydrocortison erhalten. Bei 10 Patienten konnte also entweder eine vermutete Krise mit enteralem Glukokortikoid durchbrochen werden, oder eine Nebennierenkrise wurde diagnostiziert, wo sie (noch) nicht vorlag. Die Nebennierenkrise wurde in der Frage entweder nicht präzise genug definiert, oder von mehreren Probanden fehlinterpretiert. Hier zeigt sich, wie schwierig es ist, eine Krise klar abzugrenzen, weshalb auch derzeit noch keine einheitliche Definition für die Nebennierenkrise existiert [84]. In Kapitel 1.2.5 wurde eine mögliche Definition vorgestellt, welche aber vor allem für die behandelnden Ärzte, weniger für die Patienten, eine Rolle spielt.

Vergleicht man die Ergebnisse aus Rostock mit denen der multizentrischen, bundesweiten Studie [106] stellt man fest, dass Unterschiede sehr gering ausfallen. Auch dort zeigte sich eine zunehmende Gesamtpunktzahl nach der Schulung, die im Verlauf stabil blieb, aber eine Abnahme in den Bereichen Informationsstatus über die Erkrankung, Erkennung und Umgang mit Nebennierenkrisen, sowie Durchführung einer Hydrocortison-Selbstinjektion. Die deutlich höhere Anzahl an Probanden ermöglichte es Burger-Stritt *et al.*, eine statistische Analyse von Einflussfaktoren durchzuführen. Zudem ergaben sich bei unseren Ergebnissen keine Normalverteilungen, weswegen wir für die Analyse auf andere statistische Kenngrößen und Testverfahren zurückgriffen.

Die Ähnlichkeit der Ergebnisse unserer kleineren Studienkohorte mit denen der großen multizentrischen Studie weist zum einen darauf hin, dass die Qualität der Schulung in Rostock vergleichbar mit der des bundesweiten Mittels ist und zum anderen, dass die Rostocker Studienkohorte ein gutes Abbild der großen, bundesweiten Stichprobe darstellt.

Es muss beachtet werden, dass sich in der bundesweiten Analyse einige Probanden aus Rostock befinden, die auch in unsere Analyse mit eingingen und die Unterschiede der Ergebnisse möglicherweise verringern. Es wurden 30 Datensätze aus den Jahren 2015 und 2016 eingeschickt, wovon 18 Probanden alle 3 Fragebögen ausfüllten. Unsere Probanden machten also maximal 4 bis 8 % der gesamten Daten aus.

In Zusammenschau der Ergebnisse kann also gesagt werden, dass das standardisierte Schulungsprogramm am Standort Rostock die Untersuchungsgrößen Kenntnisstand, Informationsgrad und Sicherheitsempfinden der Patienten positiv beeinflusst. Mit diesem Wissen und dem positiven Feedback aus den Schulungen sollten diese am Standort Rostock fortgesetzt und weiterentwickelt werden.

Für kommende Studien ergeben sich aus dieser Arbeit vor allem folgende Fragestellungen:

- Korreliert der höhere Kenntnisstand mit einer besseren Prävention und Selbstbehandlung von Nebennierenkrisen und sinken somit deren Inzidenz und Letalität?
- Führen wiederholte Schulungen oder Aufbaukurse zu besseren Langzeitergebnissen?
- Korreliert das höhere Maß an Sicherheit und Informationen mit einer höheren Lebensqualität?
- Reduziert die Schulungsteilnahme Morbidität und Mortalität der NNRI?

5.2 Fragen zur Veränderungen des Körpergewichtes

Die Befragung der Probanden zu ihrem Körpergewicht ergab, dass Probanden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Median mit 8 kg signifikant weniger wogen, als vor der Diagnosestellung. Das bedeutet, dass ein Gewichtsverlust als anamnestischer Hinweis auf eine NNRI genutzt werden kann. Da bei der NNRI fast nur unspezifische klinische Zeichen auftreten, ist jeder zusätzliche Hinweis durchaus wichtig. Da Gewichtsverlust noch bei vielen anderen, z.T. deutlich

häufigeren Erkrankungen auftritt, werden die Betroffenen oft erst auf maligne Erkrankungen, Infektionen oder psychische Erkrankungen untersucht [51–53].

Zum Zeitpunkt der Befragung wogen die Probanden wieder etwa genauso viel wie vor der Diagnosestellung und signifikant mehr als zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Nach der Etablierung der Glukokortikoid-Substitution näherten sie sich also ihrem Ausgangsgewicht an.

Warum von den teilnehmenden Probanden so wenige ein aktuelles Körpergewicht angaben, ist nicht klar. Noch deutlich weniger Probanden konnten einen chronologischen Gewichtsverlauf, bestehend aus dem Körpergewicht vor einem, vor zwei und vor fünf Jahren rekonstruieren, sodass hiervon eine valide Auswertung nicht möglich war.

Ein Schwachpunkt dieser Erhebung ist das retrospektive, fragebogenbasierte Design. Einerseits könnten sich die Probanden falsch erinnern oder einzelne Werte modifizieren, andererseits kann aufgrund des retrospektiven Designs nicht auf einen kausalen Zusammenhang geschlossen werden. Eine prospektive Erhebung „vor der Diagnosestellung“ ist aber aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung nicht möglich. Außerdem stellt die anamnestische und somit retrospektive Erhebung des Gewichtsverlaufs eine durchaus realistische Situation im ärztlichen Alltag dar, denn häufig liegen behandelnden Ärzten keine älteren Werte des Patientengewichtes vor, sodass sie in diesen Fällen auf die anamnestischen Angaben des Patienten angewiesen sind. In der Regel sind das Fortschreiben bzw. die Weitergabe anamnestischer Inhalte nicht validiert. Diese Studie liefert dahingehend einen Beitrag.

Folgende, bereits begonnene Studien werden weitere anamnestische Angaben erfassen und statistisch untersuchen.

6 Zusammenfassung

Patienten mit einer chronischen NNRI leiden an einem Mangel an Glukokortikoiden und müssen diese Steroidhormone lebenslang, meist in Form von Cortisol, substituieren. Die Dosierung muss bei Stress erhöht werden, da hier der körperliche Bedarf an diesen „Stresshormonen“ steigt. Übersteigt der Bedarf das Angebot, drohen lebensbedrohliche Nebennierenkrisen. Eine standardisierte Patientenschulung in Deutschland soll Betroffenen Informationen über die Krankheit vermitteln und sie besser auf den Alltag und auf Notfallsituationen vorbereiten. Letztendlich soll die Morbidität und Mortalität der NNRI, sowie die Inzidenz und Letalität der Nebennierenkrisen reduziert werden.

Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, wie wirksam diese Form der ärztlichen Aufklärung am Rostocker Zentrum ist.

Hierzu erhielten Probanden vor der Schulung, direkt danach und 6 bis 9 Monate später Fragebögen, die von der Arbeitsgruppe „Patientenschulung Nebennierenrindeninsuffizienz“ der DGE speziell zum standardisierten Schulungsprogramm entworfen wurden. Diese erfragten Informationsgrad und Sicherheitsempfinden zu Erkrankung und Behandlung und testeten in der Schulung vermitteltes Wissen über Dosisanpassung und Notfallsituationen.

Am endokrinologischen Zentrum der Universitätsmedizin Rostock nahmen im Zeitraum von 2015 bis 2018 44 Patienten mit chronischer NNRI als Probanden teil. Vor der Schulung kamen die Probanden im Median „mittelmäßig“ (Schulnote 3) mit ihrer Erkrankung zurecht und fühlten sich in Bezug auf Erkrankung und Dosisanpassung „mittelmäßig“ informiert und sicher. In Bezug auf die Eigeninjektion von Hydrocortison fühlten sich die Probanden „sehr schlecht geschult/unsicher“. Nach der Schulung fühlten sich die Probanden im Median „gut“ über Erkrankung und Dosierung informiert und „eher sicher“ bei der Anpassung der Glukokortikoid-Dosis. Es trauten sich signifikant mehr Probanden eine Eigeninjektion von Hydrocortison in Notfallsituationen zu und sie fühlten sich in der Eigeninjektion „gut geschult/sicher“. Nach 6 bis 9 Monaten fühlten sich die Probanden zwar immer noch besser über Erkrankung und Dosisanpassung informiert und sicherer als vor der Schulung, allerdings zeigte sich im Vergleich

zum Zeitpunkt direkt nach der Schulung eine signifikante Verschlechterung beim Informationsgrad über die Erkrankung, bei der Sicherheit der Dosisanpassung und der Sicherheit der Eigeninjektion.

Bei den Wissenskontrollen zeigte sich eine signifikante Zunahme der im Median erreichten Gesamtpunktzahl, welche im Verlauf stabil blieb.

Die Patienten profitieren also von dieser standardisierten Schulung an der Universitätsmedizin Rostock sowohl subjektiv beim Sicherheitsempfinden und Informationsgrad, als auch objektiv beim Wissensstand über die Erkrankung und dem Verhalten in Krisensituationen. Um einen Rückgang der erreichten Ergebnisse im Verlauf zu vermindern, könnten Aufbauschulungen oder eine regelmäßige endokrinologische Anbindung mit Schulungs- und Gesprächscharakter initiiert werden.

Zukünftige Studien auf diesem Gebiet werden zeigen, ob es durch die Teilnahme an den Schulungen zu einer Senkung von Morbidität und Mortalität der chronischen NNRI und einer Abnahme von Inzidenz und Letalität der Nebennierenkrise kommt.

In einer begleitenden Erhebung anamnestischer Daten konnte außerdem ermittelt werden, dass Patienten bis zur Diagnosestellung der NNRI im Median 8 kg Körpergewicht verlieren, dieses nach Etablierung der Hormonsubstitution allerdings wieder zunehmen. Bei Patienten mit unklarem Gewichtsverlust sollte also an die Möglichkeit einer nicht diagnostizierten NNRI gedacht werden.

7 Thesen

1. Die Nebennierenrindeninsuffizienz ist eine seltene Erkrankung, die unbehandelt tödlich verläuft.
2. Die Symptome sind oft unspezifisch. Unter anderem kann es zu einem ungewollten Gewichtsverlust kommen.
3. Cortisol muss stressabhängig substituiert werden, sonst drohen lebensgefährliche Nebennierenkrisen.
4. Betroffene fühlen sich durch die Erkrankung beeinträchtigt.
5. Viele Betroffene fühlen sich in der Behandlung der NNRI unsicher.
6. Eine strukturierte Schulung vermittelt den Betroffenen Sicherheit.
7. Nach der Schulung sind bei den Betroffenen Lernerfolge erkennbar, auch noch über ein halbes Jahr später.
8. Durch eine Schulung steigt das Selbstvertrauen zur Durchführung einer Selbstinjektion von Hydrocortison im Notfall.
9. Die Betroffenen profitieren von einer Schulung an der Universitätsmedizin Rostock. Eine Fortsetzung und Weiterentwicklung dieser Behandlungsmaßnahme ist sinnvoll.

Literaturverzeichnis

- 1 *Silverman ML, Lee AK.* Anatomy and pathology of the adrenal glands. The Urologic clinics of North America 1989; 16(3): 417–432
- 2 *Eustachius B.* Opuscula anatomica de renum structura, efficio et administratione. Venice, Vicentius Luchinus 1564
- 3 *Lotfi CFP, Kremer JL, Dos Santos Passaia B, Cavalcante IP.* The human adrenal cortex: growth control and disorders. Clinics (Sao Paulo, Brazil) 2018; 73(suppl 1): e473s
- 4 *Dringenberg T, Schwitalla M, Haase M, Scherbaum WA, Willenberg HS.* Control of CYP11B2/CYP11B1 expression ratio and consequences for the zonation of the adrenal cortex. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme 2013; 45(2): 81–85
- 5 *Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE.* Central regulation of blood pressure by the mineralocorticoid receptor. Molecular and cellular endocrinology 2012; 350(2): 289–298
- 6 *Ghulam A, Vantighem MC, Wemeau JL, Boersma A.* Adrenal minerlocorticoids pathway and its clinical applications. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry 2003; 330(1-2): 99–110
- 7 *Willenberg HS, Schinner S, Ansurudeen I.* New mechanisms to control aldosterone synthesis. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme 2008; 40(7): 435–441
- 8 *Kanaide H, Ichiki T, Nishimura J, Hirano K.* Cellular mechanism of vasoconstriction induced by angiotensin II: it remains to be determined. Circulation research 2003; 93(11): 1015–1017
- 9 *Russell G, Lightman S.* The human stress response. Nature reviews. Endocrinology 2019; 15(9): 525–534
- 10 *Burford NG, Webster NA, Cruz-Topete D.* Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. International journal of molecular sciences 2017; 18(10)
- 11 *Arlt W, Allolio B.* Adrenal insufficiency. Lancet (London, England) 2003; 361(9372): 1881–1893
- 12 *Weitzman ED, Fukushima D, Nogueira C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L.* Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1971; 33(1): 14–22
- 13 *Allolio B.* Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. European journal of endocrinology 2015; 172(3): R115-24
- 14 *Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, Loriaux DL.* Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1991; 72(1): 39–45
- 15 *Willenberg HS, Bornstein SR.* Adrenal Cortex; Development, Anatomy, Physiology. In: Groot LJ de, Chrousos G, Dungan K et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA); 2000
- 16 *Dutt M, Jialal I.* Physiology, Adrenal Gland. In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2019

- 17 *Paravati S, Warrington SJ.* Physiology, Catecholamines. In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2019
- 18 *Haase M, Willenberg HS, Bornstein SR.* Update on the corticomedullary interaction in the adrenal gland. *Endocrine development* 2011; 20: 28–37
- 19 *Udelsman R, Chrousos GP.* Hormonal responses to surgical stress. *Advances in experimental medicine and biology* 1988; 245: 265–272
- 20 *Bornstein SR, Breidert M, Ehrhart-Bornstein M, Kloos B, Scherbaum WA.* Plasma catecholamines in patients with Addison's disease. *Clinical endocrinology* 1995; 42(2): 215–218
- 21 *Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Usadel H, Bockmann M, Scherbaum WA.* Morphological evidence for a close interaction of chromaffin cells with cortical cells within the adrenal gland. *Cell and tissue research* 1991; 265(1): 1–9
- 22 *Meyer G, Neumann K, Badenhoop K, Linder R.* Increasing prevalence of Addison's disease in German females: Health insurance data 2008-2012. *European journal of endocrinology* 2014; 170(3): 367–373
- 23 *Erichsen MM, Løvås K, Fougner KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, Berg JP, Mella B, Husebye ES.* Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *European journal of endocrinology* 2009; 160(2): 233–237
- 24 *Björnsdóttir S, Sundström A, Ludvigsson JF, Blomqvist P, Kämpe O, Bensing S.* Drug prescription patterns in patients with Addison's disease: a Swedish population-based cohort study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013; 98(5): 2009–2018
- 25 *Bergthorsdóttir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G.* Premature mortality in patients with Addison's disease: A population-based study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006; 91(12): 4849–4853
- 26 *Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, Sjöberg O, Nilsson B, Ekbom A, Blomqvist P, Kämpe O.* Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clinical endocrinology* 2008; 69(5): 697–704
- 27 *Quinkler M.* Morbus Addison. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2012; 107(6): 454–459
- 28 *Lang K, Hahner S.* Nebennierenrindeninsuffizienz. In: Lehnert H, Schellong SM, Mössner J et al., editors. *DGIM Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015: 1–8
- 29 *Pulzer A, Burger-Stritt S, Hahner S.* Morbus Addison Primäre Nebenniereninsuffizienz. *Der Internist* 2016; 57(5): 457–469
- 30 *Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP.* Adrenal insufficiency. *Lancet (London, England)* 2014; 383(9935): 2152–2167
- 31 *Proust-Lemoine E, Reynaud R, Delemer B, Tabarin A, Samara-Boustani D.* Group 3: Strategies for identifying the cause of adrenal insufficiency: diagnostic algorithms. *Annales d'endocrinologie* 2017; 78(6): 512–524
- 32 *Regal M, Páramo C, Sierra JM, García-Mayor RV.* Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clinical endocrinology* 2001; 55(6): 735–740

- 33 *Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM.* Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* (London, England) 2001; 357(9254): 425–431
- 34 *Rosén T, Bengtsson BA.* Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* (London, England) 1990; 336(8710): 285–288
- 35 *Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM.* Mortality in patients with pituitary disease. *Endocrine reviews* 2010; 31(3): 301–342
- 36 *Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, Meyer G, Schöfl C, Stalla GK.* Adrenal cortical insufficiency--a life threatening illness with multiple etiologies. *Deutsches Arzteblatt international* 2013; 110(51-52): 882–888
- 37 *Grossman AB.* Clinical Review#: The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010; 95(11): 4855–4863
- 38 *Ceccato F, Scaroni C.* Central adrenal insufficiency: open issues regarding diagnosis and glucocorticoid treatment. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2018
- 39 *Reimondo G, Bovio S, Allasino B, Terzolo M, Angeli A.* Secondary hypoadrenalism. *Pituitary* 2008; 11(2): 147–154
- 40 *Dinsen S, Baslund B, Klose M, Rasmussen AK, Friis-Hansen L, Hilsted L, Feldt-Rasmussen U.* Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *European journal of internal medicine* 2013; 24(8): 714–720
- 41 *Dahlqvist P, Isaksson M, Bensing S.* Is Adrenal Insufficiency a Rare Disease? *Frontiers of hormone research* 2016; 46: 106–114
- 42 *Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P.* The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *The New England journal of medicine* 1992; 326(4): 226–230
- 43 *Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA.* Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* (London, England) 2000; 355(9203): 542–545
- 44 *Hopkins RL, Leinung MC.* Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2005; 34(2): 371–84, ix
- 45 *Chabre O, Goichot B, Zenaty D, Bertherat J.* Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Annales d'endocrinologie* 2017; 78(6): 490–494
- 46 *Richter B, Neises G, Clar C.* Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2002; 31(3): 751–778
- 47 *Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK.* Cushing's syndrome. *Lancet* (London, England) 2015; 386(9996): 913–927
- 48 *Addison T.* On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules; 1855
- 49 *Brown-Séquard E.* Recherches experimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrenales: Imprimerie de Mallet-Bachelier; 1856
- 50 *Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, Fougner KJ, Berg TJ, Bollerslev J, Mella B, Carlson JA, Erlich H, Husebye ES.* Clinical, immunological,

- and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009; 94(12): 4882–4890
- 51 *Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M.* Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *The American journal of the medical sciences* 2010; 339(6): 525–531
- 52 *Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W.* Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2015; 3(3): 216–226
- 53 *Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, Falorni A, Gan EH, Hulting A-L, Kasperlik-Zaluska A, Kämpe O, Løvås K, Meyer G, Pearce SH.* Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *Journal of internal medicine* 2014; 275(2): 104–115
- 54 *Demura R.* The role of antidiuretic hormone in hyponatremia in adrenal insufficiency--is the guideline for the diagnosis of syndrome of inappropriate secretion of the antidiuretic hormone appropriate? *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 1999; 38(5): 382–383
- 55 *Chanson P, Guignat L, Goichot B, Chabre O, Boustani DS, Reynaud R, Simon D, Tabarin A, Gruson D, Reznik Y, Raffin Sanson M-L.* Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Annales d'endocrinologie* 2017; 78(6): 495–511
- 56 *Schmidt IL, Lahner H, Mann K, Petersenn S.* Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and Basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003; 88(9): 4193–4198
- 57 *Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ.* Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016; 101(2): 364–389
- 58 *Fischli S, Jenni S, Allemann S, Zwahlen M, Diem P, Christ ER, Stettler C.* Dehydroepiandrosterone sulfate in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008; 93(2): 539–542
- 59 *Nasrallah MP, Arafah BM.* The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003; 88(11): 5293–5298
- 60 *Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL.* Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998; 83(7): 2350–2354
- 61 *Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, McKenna TJ.* The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol* 1994; 40(5): 603–609
- 62 *Berneis K, Staub JJ, Gessler A, Meier C, Girard J, Müller B.* Combined stimulation of adrenocorticotropin and compound-S by single dose metyrapone test as an outpatient procedure to assess hypothalamic-pituitary-adrenal function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002; 87(12): 5470–5475
- 63 *Kawashima A, Sandler CM, Fishman EK, Charnsangavej C, Yasumori K, Honda H, Ernst RD, Takahashi N, Raval BK, Masuda K, Goldman SM.* Spectrum of CT findings in nonmalignant disease of the adrenal gland. *Radiographics a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 1998; 18(2): 393–412

- 64 Ouyang T, Rothfus WE, Ng JM, Challinor SM. Imaging of the pituitary. Radiologic clinics of North America 2011; 49(3): 549-71, vii
- 65 Howlett TA. An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy. Clin Endocrinol 1997; 46(3): 263-268
- 66 Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. European journal of endocrinology 2009; 160(5): 719-729
- 67 Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, Lennernas H, Hedner T, Skrtic S. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. European journal of endocrinology 2009; 161(1): 119-130
- 68 Quinkler M, Miodini Nilsen R, Zopf K, Ventz M, Øksnes M. Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. European journal of endocrinology 2015; 172(5): 619-626
- 69 Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, Whitaker MJ, Daley L-A, Digweed D, Eckland DJA, van Ryzin C, Nieman LK, Arlt W, Ross RJ, Merke DP. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2015; 100(3): 1137-1145
- 70 Newell-Price J, Whiteman M, Rostami-Hodjegan A, Darzy K, Shalet S, Tucker GT, Ross RJM. Modified-release hydrocortisone for circadian therapy: a proof-of-principle study in dexamethasone-suppressed normal volunteers. Clinical endocrinology 2008; 68(1): 130-135
- 71 Harbeck B, Brede S, Witt C, Sufke S, Lehnert H, Haas C. Glucocorticoid replacement therapy in adrenal insufficiency--a challenge to physicians? Endocrine journal 2015; 62(5): 463-468
- 72 Lovas K, Curran S, Oksnes M, Husebye ES, Huppert FA, Chatterjee VKK. Development of a disease-specific quality of life questionnaire in Addison's disease. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2010; 95(2): 545-551
- 73 Oksnes M, Bensing S, Hulting A-L, Kampe O, Hackemann A, Meyer G, Badenhoop K, Betterle C, Parolo A, Giordano R, Falorni A, Papierska L, Jeske W, Kasperlik-Zaluska AA, Chatterjee VKK, Husebye ES, Lovas K. Quality of life in European patients with Addison's disease: validity of the disease-specific questionnaire AddiQoL. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2012; 97(2): 568-576
- 74 Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, Samara-Boustani D, Reznik Y. Group 4: Replacement therapy for adrenal insufficiency. Annales d'endocrinologie 2017; 78(6): 525-534
- 75 Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson D, Swiglo BA, Erwin PJ, Montori VM. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2009; 94(10): 3676-3681
- 76 Callies F, Fassnacht M, van Vlijmen JC, Koehler I, Huebler D, Seibel MJ, Arlt W, Allolio B. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency: effects on body composition, serum leptin, bone turnover, and exercise capacity. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2001; 86(5): 1968-1972
- 77 Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, Huppert FA, Compston JE, Herbert J, Chatterjee VKK. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2008; 93(2): 400-409

- 78 *Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA, Herbert J, Chatterjee VK.* Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000; 85(12): 4650–4656
- 79 *Libe R, Barbetta L, Dall'Asta C, Salvaggio F, Gala C, Beck-Peccoz P, Ambrosi B.* Effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on hormonal, metabolic and behavioral status in patients with hypoadrenalism. *Journal of endocrinological investigation* 2004; 27(8): 736–741
- 80 *Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, Ventz M, Quinkler M, Allolio B.* Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: The need for new prevention strategies. *European journal of endocrinology* 2010; 162(3): 597–602
- 81 *Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, Beuschlein F, Willenberg HS, Quinkler M, Allolio B.* High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: A prospective study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015; 100(2): 407–416
- 82 *Reisch N, Willige M, Kohn D, Schwarz H-P, Allolio B, Reincke M, Quinkler M, Hahner S, Beuschlein F.* Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. *European journal of endocrinology* 2012; 167(1): 35–42
- 83 *Hahner S, Arlt W, Allolio B.* Die Nebennierenkrise. Diagnostisches und therapeutisches Management der akuten Nebennierenrindeninsuffizienz. *Der Internist* 2003; 44(10): 1243–1252
- 84 *Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M.* Adrenal crisis: prevention and management in adult patients. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism* 2019; 10: 2042018819848218
- 85 *Cortet C, Barat P, Zenaty D, Guignat L, Chanson P.* Group 5: Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients. *Annales d'endocrinologie* 2017; 78(6): 535–543
- 86 *Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B.* Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *European journal of endocrinology* 2013; 169(2): 147–154
- 87 *Quinkler M, Hahner S, Johannsson G, Stewart PM.* Saving lives of patients with adrenal insufficiency: A pan-European initiative? *Clinical endocrinology* 2014; 80(3): 319–321
- 88 *Burger-Stritt S, Kardonski P, Pulzer A, Meyer G, Quinkler M, Hahner S.* Management of adrenal emergencies in educated patients with adrenal insufficiency-A prospective study. *Clinical endocrinology* 2018; 89(1): 22–29
- 89 *Quinkler M, Hahner S.* What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clinical endocrinology* 2012; 76(1): 21–25
- 90 *Guignat L.* Therapeutic patient education in adrenal insufficiency. *Annales d'endocrinologie* 2018; 79(3): 167–173
- 91 *Guignat L, Proust-Lemoine E, Reznik Y, Zenaty D.* Group 6. Modalities and frequency of monitoring of patients with adrenal insufficiency. Patient education. *Annales d'endocrinologie* 2017; 78(6): 544–558
- 92 *Kampmeyer D, Haas CS, Moenig H, Harbeck B.* Self-management in adrenal insufficiency - towards a better understanding. *Endocrine journal* 2017; 64(4): 379–385
- 93 *Repping-Wuts HJWJ, Stikkelbroeck NMML, Noordzij A, Kerstens M, Hermus ARMM.* A glucocorticoid education group meeting: An effective strategy for improving self-

- management to prevent adrenal crisis. *European journal of endocrinology* 2013; 169(1): 17–22
- 94 *Hahner S, Hemmelmann N, Quinkler M, Beuschlein F, Spinnler C, Allolio B.* Timelines in the management of adrenal crisis - targets, limits and reality. *Clinical endocrinology* 2015; 82(4): 497–502
- 95 *Kampmeyer D, Lehnert H, Moenig H, Haas CS, Harbeck B.* A strong need for improving the education of physicians on glucocorticoid replacement treatment in adrenal insufficiency: An interdisciplinary and multicentre evaluation. *European journal of internal medicine* 2016; 33: e13-5
- 96 *Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams, R D R R.* Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. England; 2005 Apr 18
- 97 *Odgers-Jewell K, Ball LE, Kelly JT, Isenring EA, Reidlinger DP, Thomas R.* Effectiveness of group-based self-management education for individuals with Type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses and meta-regression. England; 2017 Aug
- 98 *Steinsbekk A, Rygg LO, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A.* Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. England; 2012 Jul 23
- 99 *White K, Arlt W.* Adrenal crisis in treated Addison's disease: A predictable but under-managed event. *European journal of endocrinology* 2010; 162(1): 115–120
- 100 *Smans LCCJ, van der Valk ES, Hermus ARMM, Zelissen PMJ.* Incidence of adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Clinical endocrinology* 2016; 84(1): 17–22
- 101 *Puar THK, Stikkelbroeck NMML, Smans LCCJ, Zelissen PMJ, Hermus ARMM.* Adrenal Crisis: Still a Deadly Event in the 21st Century. *The American journal of medicine* 2016; 129(3): 339.e1-9
- 102 *Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, Weismann D, Koschker A-C, Quinkler M, Decker O, Arlt W, Allolio B.* Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007; 92(10): 3912–3922
- 103 *Løvås K, Loge JH, Husebye ES.* Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clinical endocrinology* 2002; 56(5): 581–588
- 104 *Tiemensma J, Andela CD, Kaptein AA, Romijn JA, van der Mast RC, Biermasz NR, Pereira AM.* Psychological morbidity and impaired quality of life in patients with stable treatment for primary adrenal insufficiency: Cross-sectional study and review of the literature. *European journal of endocrinology* 2014; 171(2): 171–182
- 105 *van der Valk ES, Smans LCCJ, Hofstetter H, Stubbe JH, Vries M de, Backx FJG, Hermus ARMM, Zelissen PMJ.* Decreased physical activity, reduced QoL and presence of debilitating fatigue in patients with Addison's disease. *Clinical endocrinology* 2016; 85(3): 354–360
- 106 *Burger-Stritt S, Eff A, Quinkler M, Kienitz T, Stamm B, Willenberg HS, Meyer G, Klein J, Reisch N, Droste M, Hahner S.* Standardised patient education in adrenal insufficiency: a prospective multi-centre evaluation. *European journal of endocrinology* 2020; 183(2): 119–127
- 107 *Desai SV, Asch DA, Bellini LM, Chaityachati KH, Liu M, Sternberg AL, Tonascia J, Yeager AM, Asch JM, Katz JT, Basner M, Bates DW, Bilimoria KY, Dinges DF, Even-Shoshan O, Shade DM, Silber JH, Small DS, Volpp KG, Shea JA.* Education Outcomes in a Duty-Hour Flexibility Trial in Internal Medicine. *The New England journal of medicine* 2018; 378(16): 1494–1508

-
- 108 *Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF*. The neuropsychiatric profile of Addison's disease: revisiting a forgotten phenomenon. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2006; 18(4): 450–459
- 109 *Aulinas A, Webb SM*. Health-related quality of life in primary and secondary adrenal insufficiency. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* 2014; 14(6): 873–888
- 110 *Burger-Stritt S, Pulzer A, Hahner S*. Quality of Life and Life Expectancy in Patients with Adrenal Insufficiency: What Is True and What Is Urban Myth? *Frontiers of hormone research* 2016; 46: 171–183

Anhang

Übersicht der Fragen und Ergebnisse

Tabelle 5 – Fragen und Ergebnisse

Frage	Deskriptive Statistik	Statistische Signifikanz
4.2 Punktzahl der Wissenskontrollen zu unterschiedlichen Zeitpunkten (t)		
*Punktzahl (von maximal 29)	t ₁ : 20 (16,25 – 24) t ₂ : 25,5 (20,25 – 27) t ₃ : 25 (20,25 – 26,75)	$p(t_1 - t_2) < 0,001$ $p(t_1 - t_3) < 0,001$ $p(t_2 - t_3) = 0,844$ n.s.
4.3 Auswirkungen der Erkrankung und Informationsgrad		
Fühlen Sie sich durch die Nebenniereninsuffizienz in Ihrem Privatleben bzw. Freizeit eingeschränkt?	Ja: 77 % (33/43) Nein: 33 % (10/43) Durch verminderte Belastbarkeit: 91 % (30/33) Durch Angst vor Nebennierenkrisen: 36 % (12/33)	
Fühlen Sie sich durch die Nebenniereninsuffizienz in Ihrem Berufsleben eingeschränkt?	Berufstätig: 57 % (24/42) Ja: 75 % (18/24) Nein: 15 % (6/24) Durch verminderte Belastbarkeit: 89 % (16/18) Durch Angst vor Nebennierenkrisen: 39 % (7/18)	
*Wie gut kommen Sie aktuell mit Ihrer Nebenniereninsuffizienz zurecht?	t ₁ : 3 (2 – 3)	
Glauben Sie durch Schulungen eine verbesserte Lebensqualität zu erreichen (z.B. weil Sie sich dann im Umgang mit Ihrer Erkrankung sicherer fühlen)?	t ₁ : Ja: 95 % (41/43) Nein: 5 % (2/43) t ₂ : Ja: 95 % (36/38) Nein: 5 % (2/38) t ₃ : Ja: 89 % (25/28) Nein: 11 % (3/28)	$p(t_1 - t_2) = \text{n.s.}$ $p(t_1 - t_3) = \text{n.s.}$ $p(t_2 - t_3) = \text{n.s.}$
*Wie gut fühlen sich sie über die Erkrankung „Nebenniereninsuffizienz“ informiert?	t ₁ : 3 (2 – 4) t ₂ : 2 (1 – 2) t ₃ : 2 (1,5 – 2)	$p(t_1 - t_2) < 0,001$ $p(t_1 - t_3) = 0,001$ $p(t_2 - t_3) = 0,012$

4.4 Umgang mit der Dosisanpassung

Wie häufig erhöhen Sie Ihre tägliche Dosis „Cortison“, (z.B. aufgrund von Infekten oder bei besonders anstrengenden Ereignissen)?

Nie: 37 % (15/43)
 Weniger als 1mal pro Monat: 29 % (12/43)
 Mehr als 1mal pro Monat: 10 % (4/43)
 Mehr als 1mal pro Woche: 24 % (10/43)

*Wie sicher fühlen Sie sich im Umgang mit der Anpassung Ihrer „Cortisondosis“ (z.B. bei Infekten)?

t ₁ : 3 (2 – 4,5)	$p(t_1-t_2) < 0,001$
t ₂ : 2 (2 – 2)	$p(t_1-t_3) = 0,002$
t ₃ : 2 (2 – 3)	$p(t_2-t_3) = 0,005$

Wie gut fühlen Sie sich in der Dosisanpassung Ihrer Hormonersatztherapie mit einem „Cortison“-Präparat (z.B. Hydrocortison) informiert?

t ₁ : 2,5 (2 – 3)	$p(t_1-t_2) < 0,001$
t ₂ : 2 (1 – 2)	$p(t_1-t_3) = 0,006$
t ₃ : 2 (1,75 – 2)	$p(t_2-t_3) = 0,067$ n.s.

4.5 Umgang mit Notfallsituationen

Besitzen sie einen Notfallausweis?

Ja: 86 % (36/42)
 Nein: 14 % (6/42)

Haben sie eine Notfallausrüstung / Notfall-Kit?

Ja: 44 % (19/43)
 Nein: 56 % (24/43)

Haben Sie im bisherigen Verlauf Ihrer Erkrankung eine Nebennierenkrise erlitten?

Nein: 57 % (24/42)
 Ja: 43 % (18/42)
 1: 61 % (11/18)
 2: 11 % (2/18)
 3: 17 % (3/18)
 4: 6 % (1/18)
 7: 6 % (1/18)

Wie oft haben Sie eine notfallmäßige Gabe eines „Cortison-Präparates“ in Form einer Spritze oder Infusion in der Vergangenheit bereits benötigt?

0: 81 % (34/42)
 1: 12 % (5/42)
 2: 5 % (2/42)
 7: 2 % (1/42)

Wie gut glauben Sie eine beginnende Nebennierenkrise einschätzen zu können?

t ₂ : 2 (2 – 3)	$p(t_2-t_3) = 0,014$
t ₃ : 3 (2 – 3,5)	

Wie sicher fühlen sie sich im Umgang mit einer (beginnenden) Nebennierenkrise?	t ₂ : 2 (2 – 3) t ₃ : 3 (2 – 3,25)	$p(t_2-t_3) = 0,007$
4.6 Eigeninjektion von Hydrocortison		
Haben Sie sich schon einmal selbst in einer Notfallsituation ein „Cortison-Präparat“ als Spritze verabreicht?	Ja: 2 % (1/42) Nein: 98 % (41/42)	
Ist im bisherigen Krankheitsverlauf eine Schulung zur Eigeninjektion (Selbstverabreichung) von Hydrocortison in den Muskel erfolgt?	Ja: 12 % (5/43) Nein: 88 % (38/43)	
Wie sicher bzw. wie gut geschult fühlen Sie sich in der Eigeninjektion von Hydrocortison?	t ₁ : 5 (3 – 5) t ₂ : 2 (2 – 2) t ₃ : 3 (2 – 3,75)	$p(t_1-t_2) < 0,001$ $p(t_1-t_3) < 0,001$ $p(t_2-t_3) = 0,004$
*Würden Sie sich eine Eigeninjektion von Hydrocortison zutrauen?	t ₁ : Ja: 63 % (24/38) Nein: 37 % (14/38) t ₂ : Ja: 86 % (32/37) Nein: 14 % (5/37) t ₃ : Ja: 79 % (23/29) Nein: 21 % (6/29)	$p(t_1-t_2) = 0,016$ $p(t_1-t_3) = 0,219$ n.s. $p(t_2-t_3) = 1,000$ n.s.
4.7 *Veränderung des Körpergewichts		
Körpergewicht vor Diagnosestellung (G ₁)	G ₁ : 74 (60 – 83) G ₂ : 66 (50 – 75)	$p(G_1-G_2) = 0,002$ $p(G_1-G_3) = 0,085$ n.s.
Körpergewicht bei Diagnosestellung (G ₂)	G ₃ : 74 (62 – 80,5)	$p(G_2-G_3) < 0,001$
Körpergewicht aktuell (G ₃)	Verarbeitet 59% (27/46)	
Haben sie eine Neigung zur...?	Gewichtsabnahme: 10 % (3/31) Gewichtszunahme: 48 % (15/31) Gewichtsschwankung: 19 % (6/31) Nichts von dem: 23 % (7/31)	
Haben Sie das Gefühl, daß Sie auf Ihr Gewicht achten müssen?	Nein: 16 % (5/31) Möglich, vielleicht: 7 % (2/31) Ein bißchen: 19% (6/31) Ja: 42 % (13/31) Stark: 16 % (5/31)	

Mit * markierte Fragen wurden im 3. Kapitel graphisch aufgearbeitet. Die Fragebögen wurden zu folgenden Zeitpunkten (t) ausgefüllt: t₁: vor der Schulung, t₂: direkt nach der Schulung, t₃: 6 bis 9 Monate nach der Schulung.

Fragebögen



Fragebogen

Patientenschulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz

Version 25.11.2014

FRAGEBOGEN

Schulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz

zur Prävention von Nebennierenkrisen

Vom Arzt vorab auszufüllen:

Patienten-ID: _____

Geburtsjahr: _____

Geschlecht: ☐ männlich ☐ weiblich

Nebenniereninsuffizienz : ☐ primär ☐ sekundär

Erstdiagnose (Jahr): _____

Datum der Erhebung: _____

Gruppenschulung am _____ in _____ durch _____

- Aktuelle Befragung erfolgt ☐ vor erster Schulung
- ☐ direkt nach erster Schulung
- ☐ 6-9 Monate nach erster Schulung



Fragebogen

Patientenschulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz

Version 25.11.2014

TEIL I - FRAGEN zum bisherigen Krankheitsverlauf (vor Schulung auszufüllen):

1. Wie gut kommen Sie aktuell mit Ihrer Nebenniereninsuffizienz zurecht?

Sehr gut sehr schlecht
☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

2. Fühlen Sie sich durch die Nebenniereninsuffizienz in Ihrem Berufsleben eingeschränkt?

☐ ja ☐ nein ☐ nicht berufstätig
 Wenn ja, durch
☐ eine verminderte Belastbarkeit
☐ Angst vor Nebennierenkrisen
☐ andere Gründe, bitte angeben _____

3. Fühlen Sie sich durch die Nebenniereninsuffizienz in Ihrem Privatleben bzw. Freizeit eingeschränkt?

☐ ja ☐ nein
 Wenn ja, durch
☐ eine verminderte Belastbarkeit
☐ Angst vor Nebennierenkrisen
☐ andere Gründe, bitte angeben _____

4. Besitzen Sie einen Notfallausweis?

☐ ja ☐ nein

5. Haben Sie eine Notfallausrüstung / Notfall-Kit (z.B. Ampulle Hydrocortison für Injektionszwecke und/oder Cortison-Zäpfchen)?

☐ ja ☐ nein

6. Wie gut fühlen sich sie über die Erkrankung „Nebenniereninsuffizienz“ informiert?

Sehr gut sehr schlecht
☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

7. Wie gut fühlen Sie sich in der Dosisanpassung Ihrer Hormonersatztherapie mit einem „Cortison“-Präparat (z.B. Hydrocortison) informiert?

sehr gut sehr schlecht
☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

8. Ist im bisherigen Krankheitsverlauf eine Schulung zur Eigeninjektion (Selbstverabreichung) von Hydrocortison in den Muskel erfolgt?

☐ ja ☐ nein

Fragebogen



Patientenschulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz
Version 25.11.2014

9. Glauben Sie durch Schulungen eine verbesserte Lebensqualität zu erreichen (z.B. weil Sie sich dann im Umgang mit Ihrer Erkrankung sicherer fühlen)?

☐ ja ☐ nein

10. Wie häufig erhöhen Sie Ihre tägliche Dosis „Cortison“, (z.B. aufgrund von Infekten oder bei besonders anstrengenden Ereignissen)?

☐ mehr als 1mal pro Woche ☐ weniger als 1mal pro Monat
☐ mehr als 1mal pro Monat ☐ nie

11. Wie sicher fühlen Sie sich im Umgang mit der Anpassung Ihrer „Cortisondosis“ (z.B. bei Infekten)?

Sehr sicher _____ unsicher
O 1 O 2 O 3 O 4 O 5

12. Wie oft haben Sie eine notfallmäßige Gabe eines „Cortison-Präparates“ in Form einer Spritze oder Infusion in der Vergangenheit bereits benötigt?

☐ noch nie ☐ einmal
☐ zweimal ☐ dreimal
☐ viermal ☐ häufiger, bitte angeben _____

13. Haben Sie sich schon einmal selbst in einer Notfallsituation ein „Cortison-Präparat“ als Spritze verabreicht?

☐ ja ☐ nein
Wenn ja, wie oft? _____

Wenn nein, würden Sie sich eine Eigeninjektion von Hydrocortison zutrauen?

☐ ja ☐ nein

14. Wie sicher bzw. wie gut geschult fühlen Sie sich in der Eigeninjektion von Hydrocortison? (bitte eine zutreffende Antwort ankreuzen)

Sehr gut _____ sehr schlecht
O 1 O 2 O 3 O 4 O 5

15. Haben Sie im bisherigen Verlauf Ihrer Erkrankung eine Nebennierenkrise erlitten (akute, starke Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Cortisolmangelzustand und Notwendigkeit der „Cortisongabe“ als Spritze/Infusion, z. B. bei Infekten)?

☐ ja ☐ nein
Wenn ja, wie oft? _____

16. In welchen Situationen sind solche Krisen aufgetreten (Mehrfachnennungen möglich)?

☐ Fieberhafter Infekt ☐ Magen- Darm- Infekt
☐ sehr starke körperliche Aktivität ☐ Operationen
☐ anhaltender Psychischer Stress ☐ Unfall
☐ Vergessen der „Cortison“-Präparat- Einnahme ☐ nicht bekannt
☐ Absetzen der Medikamente durch einen Arzt ☐ sonstige Situationen: _____



Fragebogen

Patientenschulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz
Version 25.11.2014

TEIL II a - FRAGEN zur Nebenniereninsuffizienz (vor Schulung auszufüllen)

1. In welchen Situationen wird von der gesunden Nebenniere normalerweise vermehrt Cortisol ausgeschüttet (bitte alle zutreffenden Nennungen ankreuzen)?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Unfall | <input type="checkbox"/> privater Stress |
| <input type="checkbox"/> Fieber / Infekte | <input type="checkbox"/> Operationen |
| <input type="checkbox"/> beruflicher Stress | <input type="checkbox"/> sportlicher Betätigung |
| <input type="checkbox"/> nie, Cortisol wird dauerhaft und nicht vermehrt in Belastungssituationen ausgeschüttet | |

2. Was sind typische Zeichen/Symptome eines Cortisolmangels bei Nebennierenunterfunktion? (Mehrfachnennung möglich)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Gewichtsverlust | <input type="checkbox"/> zu hoher Blutdruck |
| <input type="checkbox"/> Gewichtszunahme | <input type="checkbox"/> Appetitlosigkeit/Übelkeit |
| <input type="checkbox"/> Abgeschlagenheit/ Müdigkeit | <input type="checkbox"/> Unruhegefühl/schlechter Schlaf |
| <input type="checkbox"/> niedriger Blutdruck | <input type="checkbox"/> erhöhte Blutzuckerspiegel/Diabetes |

3. Wie passen Sie die Hydrocortison-Dosis an, wenn Sie... (bitte eine zutreffende Antwort ankreuzen)

→ ..eine längere Bergwanderung unternehmen?

- ☐ gar nicht
- ☐ um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
- ☐ mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)
- ☐ Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
- ☐ Herstellung eines Arztkontaktes, um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten

→ ..an einem grippalen Infekt mit leichtem Fieber erkrankt sind?

- ☐ gar nicht
- ☐ um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
- ☐ mindestens Verdoppelung der normalen Tagesdosis (Tablette)
- ☐ Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
- ☐ Herstellung eines Arztkontaktes um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten

→ ..zum Zahnarzt gehen und ein kleiner Eingriff mit lokaler Betäubung durchgeführt wird?

- ☐ gar nicht
- ☐ um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
- ☐ mindestens Verdoppelung der normalen Tagesdosis (Tablette)
- ☐ Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
- ☐ Herstellung eines Arztkontaktes um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten

**Fragebogen****Patientenschulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz**

Version 25.11.2014

→ ..sie eine geplante Operation durchführen lassen?

- ☐ gar nicht
- ☐ um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
- ☐ mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)
- ☐ Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
- ☐ Herstellung eines Arztkontaktes, um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten

→ ..sie an einer schweren Magen-Darm-Virus-Infektion erkrankt sind?

- ☐ gar nicht
- ☐ um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
- ☐ mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)
- ☐ Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
- ☐ Herstellung eines Arztkontaktes um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten

→ ..beruflichen Stress haben?

- ☐ gar nicht
- ☐ um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
- ☐ mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)
- ☐ Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
- ☐ Herstellung eines Arztkontaktes um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten

→ ..einen gemütlichen Spaziergang unternehmen?

- ☐ gar nicht
- ☐ um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
- ☐ mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)
- ☐ Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
- ☐ Herstellung eines Arztkontaktes um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten

4. In welchen Situationen ist es „in Ordnung“ Hydrocortison ganztägig komplett zu pausieren?**(bitte zutreffende Antwort ankreuzen)**

- ☐ nie
- ☐ wenn es ärztlich angeordnet wird
- ☐ wenn ein Tag zuvor die doppelte Dosis eingenommen wurde
- ☐ wenn z.B. an einem Sonntag kein Stress besteht

5. Wenn Sie sich bezüglich der Dosisanpassung von Hydrocortison in akuten Belastungssituationen unsicher sind,... (bitte eine zutreffende Antwort ankreuzen)

- ☐ ..würde ich tendenziell eher kein zusätzliches Hydrocortison einnehmen, um die Gefahr der Übersubstitution zu vermeiden.
- ☐ ..würde ich im Zweifelsfall eher zusätzlich Hydrocortison einnehmen.



Fragebogen

Patientenschulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz

Version 25.11.2014

6. Was ist eine Nebennierenkrise? (bitte eine zutreffende Antwort ankreuzen)

- ☐ Eine lebensbedrohliche Situation, die dadurch entsteht, dass der Körper in einer Stress-Situation (z.B. bei Infekten) viel mehr „Cortison“ benötigt als er durch die Standard-Hormonersatztherapie zur Verfügung hat.
- ☐ Ein kurzzeitiger Cortisolmangel, der sich von selbst wieder ausgleicht.
- ☐ Eine Situation, die mit einem Cortisolüberschuss und sehr hohen Cortisolspiegeln im Körper einhergeht.

7. Wie kann sich eine Nebennierenkrise bemerkbar machen? (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen)

- ☐ starke Abgeschlagenheit/Müdigkeit
- ☐ Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen)
- ☐ Blutdruckabfall
- ☐ alle Antworten sind richtig

8. Was sind typische Auslösefaktoren für eine Nebennierenkrise? (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen)

- ☐ Fieberhafter Infekt
- ☐ Magen- Darm- Infekt
- ☐ Unfall
- ☐ sehr starke körperliche Aktivität
- ☐ anhaltender Psychischer Stress

9. Was ist bei einer Nebennierenkrise zu tun (bitte eine zutreffende Antwort ankreuzen)?

- ☐ Sofortiger Arzt-/Notarztkontakt, überbrückender Einsatz der Notfallmedikamente (Zäpfchen oder Selbstinjektion von Hydrocortison)
- ☐ zunächst nur Verdoppelung der „Cortison“-Tabletten

10. Wie schnell sollte bei Zeichen/Symptomen einer Nebennierenkrise eine ärztliche Vorstellung bzw. Klinikeinweisung erfolgen? (bitte eine zutreffende Antwort ankreuzen)

- ☐ sofort
- ☐ gegebenenfalls ist keine Klinikeinweisung notwendig
- ☐ innerhalb eines Zeitraumes von 12 Stunden
- ☐ innerhalb von 24 Stunden

11. Wie gehen Sie vor, wenn Ihnen durch den behandelnden Arzt (z. B. Notarzt) in einer Nebennierenkrisen-Situation kein „Cortison“ über die Venen verabreicht wird? (bitte eine zutreffende Antwort ankreuzen)

- ☐ Wenn durch z.B. durch den Notarzt Hydrocortison nicht über die Vene verabreicht wird, sollte man dieses Vorgehen zunächst nicht hinterfragen.
- ☐ Es sollte wiederholt mit Hilfe des Notfallausweises auf die bestehende Nebenniereninsuffizienz hingewiesen werden. Wenn darauf Hydrocortison nicht über die Vene verabreicht wird, muss dies dann akzeptiert werden.

**Fragebogen****Patientenschulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz**

Version 25.11.2014

O Es sollte wiederholt mit Hilfe des Notfallausweises auf die bestehende Nebenniereninsuffizienz hingewiesen werden. Wenn hieraufhin Hydrocortison nicht über die Vene verabreicht wurde, sollte wenn noch nicht erfolgt, eine Eigeninjektion von Hydrocortison (i.m. oder s.c.) erfolgen und ggf. dem Arzt mit rechtlichen Schritten gedroht werden, wenn dieser die lebensnotwendige Hydrocortisongabe über die Vene verweigert.

Gesamtpunktzahl:**/29**



Fragebogen

Patientenschulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz
Version 25.11.2014

TEIL II b - FRAGEN zur Nebenniereninsuffizienz (nach Schulung auszufüllen)

1. In welchen Situationen wird von der gesunden Nebenniere normalerweise vermehrt Cortisol ausgeschüttet (bitte alle zutreffenden Nennungen ankreuzen)?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Unfall | <input type="checkbox"/> privater Stress |
| <input type="checkbox"/> Fieber / Infekte | <input type="checkbox"/> Operationen |
| <input type="checkbox"/> beruflicher Stress | <input type="checkbox"/> sportlicher Betätigung |
| <input type="checkbox"/> nie, Cortisol wird dauerhaft und nicht vermehrt in Belastungssituationen ausgeschüttet | |

2. Was sind typische Zeichen/Symptome eines Cortisolmangels bei Nebennierenunterfunktion? (Mehrfachnennung möglich)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Gewichtsverlust | <input type="checkbox"/> zu hoher Blutdruck |
| <input type="checkbox"/> Gewichtszunahme | <input type="checkbox"/> Appetitlosigkeit/Übelkeit |
| <input type="checkbox"/> Abgeschlagenheit/ Müdigkeit | <input type="checkbox"/> Unruhegefühl/schlechter Schlaf |
| <input type="checkbox"/> niedriger Blutdruck | <input type="checkbox"/> erhöhte Blutzuckerspiegel/Diabetes |

3. Wie passen Sie die Hydrocortison-Dosis an, wenn Sie... (bitte eine zutreffende Antwort ankreuzen)

→ ..eine längere Bergwanderung unternehmen?

- ☐ gar nicht
☐ um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
☐ mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)
☐ Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
☐ Herstellung eines Arztkontaktes, um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten

→ ..an einem grippalen Infekt mit leichtem Fieber erkrankt sind?

- ☐ gar nicht
☐ um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
☐ mindestens Verdoppelung der normalen Tagesdosis (Tablette)
☐ Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
☐ Herstellung eines Arztkontaktes um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten

→ ..zum Zahnarzt gehen und ein kleiner Eingriff mit lokaler Betäubung durchgeführt wird?

- ☐ gar nicht
☐ um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
☐ mindestens Verdoppelung der normalen Tagesdosis (Tablette)
☐ Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
☐ Herstellung eines Arztkontaktes um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten



Fragebogen

Patientenschulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz

Version 25.11.2014

→..sie eine geplante Operation durchführen lassen?

- ☐ gar nicht
- ☐ um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
- ☐ mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)
- ☐ Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
- ☐ Herstellung eines Arztkontaktes, um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten

→..sie an einer schweren Magen-Darm-Virus-Infektion erkrankt sind?

- ☐ gar nicht
- ☐ um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
- ☐ mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)
- ☐ Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
- ☐ Herstellung eines Arztkontaktes um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten

→..beruflichen Stress haben?

- ☐ gar nicht
- ☐ um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
- ☐ mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)
- ☐ Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
- ☐ Herstellung eines Arztkontaktes um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten

→..einen gemütlichen Spaziergang unternehmen?

- ☐ gar nicht
- ☐ um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
- ☐ mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)
- ☐ Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
- ☐ Herstellung eines Arztkontaktes um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten

4. In welchen Situationen ist es „in Ordnung“ Hydrocortison ganztägig komplett zu pausieren?

(bitte zutreffende Antwort ankreuzen)

- ☐ nie
- ☐ wenn es ärztlich angeordnet wird
- ☐ wenn ein Tag zuvor die doppelte Dosis eingenommen wurde
- ☐ wenn z.B. an einem Sonntag kein Stress besteht

5. Wenn Sie sich bezüglich der Dosisanpassung von Hydrocortison in akuten Belastungssituationen unsicher sind,... (bitte eine zutreffende Antwort ankreuzen)

- ☐ ..würde ich tendenziell eher kein zusätzliches Hydrocortison einnehmen, um die Gefahr der Übersubstitution zu vermeiden.
- ☐ ..würde ich im Zweifelsfall eher zusätzlich Hydrocortison einnehmen.

**Fragebogen****Patientenschulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz**

Version 25.11.2014

6. Was ist eine Nebennierenkrise? (bitte eine zutreffende Antwort ankreuzen)

- ☐ Eine lebensbedrohliche Situation, die dadurch entsteht, dass der Körper in einer Stress-Situation (z.B. bei Infekten) viel mehr „Cortison“ benötigt als er durch die Standard-Hormonersatztherapie zur Verfügung hat.
- ☐ Ein kurzzeitiger Cortisolmangel, der sich von selbst wieder ausgleicht.
- ☐ Eine Situation, die mit einem Cortisolüberschuss und sehr hohen Cortisolspiegeln im Körper einhergeht.

7. Wie kann sich eine Nebennierenkrise bemerkbar machen? (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen)

- ☐ starke Abgeschlagenheit/Müdigkeit
- ☐ Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen)
- ☐ Blutdruckabfall
- ☐ alle Antworten sind richtig

8. Was sind typische Auslösefaktoren für eine Nebennierenkrise? (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen)

- ☐ Fieberhafter Infekt
- ☐ Magen- Darm- Infekt
- ☐ Unfall
- ☐ sehr starke körperliche Aktivität
- ☐ anhaltender Psychischer Stress

9. Was ist bei einer Nebennierenkrise zu tun (bitte eine zutreffende Antwort ankreuzen)?

- ☐ Sofortiger Arzt-/Notarztkontakt, überbrückender Einsatz der Notfallmedikamente (Zäpfchen oder Selbstinjektion von Hydrocortison)
- ☐ zunächst nur Verdoppelung der „Cortison“-Tabletten

10. Wie schnell sollte bei Zeichen/Symptomen einer Nebennierenkrise eine ärztliche Vorstellung bzw. Klinikeinweisung erfolgen? (bitte eine zutreffende Antwort ankreuzen)

- ☐ sofort
- ☐ gegebenenfalls ist keine Klinikeinweisung notwendig
- ☐ innerhalb eines Zeitraumes von 12 Stunden
- ☐ innerhalb von 24 Stunden

11. Wie gehen Sie vor, wenn Ihnen durch den behandelnden Arzt (z. B. Notarzt) in einer Nebennierenkrisen-Situation kein „Cortison“ über die Venen verabreicht wird? (bitte eine zutreffende Antwort ankreuzen)

- ☐ Wenn durch z.B. durch den Notarzt Hydrocortison nicht über die Vene verabreicht wird, sollte man dieses Vorgehen zunächst nicht hinterfragen.
- ☐ Es sollte wiederholt mit Hilfe des Notfallausweises auf die bestehende Nebenniereninsuffizienz hingewiesen werden. Wenn darauf Hydrocortison nicht über die Vene verabreicht wird, muss dies dann akzeptiert werden.

**Fragebogen****Patientenschulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz**

Version 25.11.2014

O Es sollte wiederholt mit Hilfe des Notfallausweises auf die bestehende Nebenniereninsuffizienz hingewiesen werden. Wenn hieraufhin Hydrocortison nicht über die Vene verabreicht wurde, sollte wenn noch nicht erfolgt, eine Eigeninjektion von Hydrocortison (i.m. oder s.c.) erfolgen und ggf. dem Arzt mit rechtlichen Schritten gedroht werden, wenn dieser die lebensnotwendige Hydrocortisongabe über die Vene verweigert.

Gesamtpunktzahl:**/29**



Fragebogen

Patientenschulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz

Version 25.11.2014

TEIL III - FRAGEN zur Schulung (nur NACH erfolgter Schulung auszufüllen)

1. Wie gut fühlen Sie sich über die Erkrankung „Nebenniereninsuffizienz“ informiert?

Sehr gut sehr schlecht
☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

2. Wie gut fühlen Sie sich in der Dosisanpassung Ihrer Hormonersatztherapie mit einem „Cortison“-Präparat (z.B. Hydrocortison) informiert?

sehr gut sehr schlecht
☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

3. Erlangen Sie durch Schulungen eine verbesserte Lebensqualität (z.B. weil Sie sich dann im Umgang mit Ihrer Erkrankung sicherer fühlen)?

☐ ja ☐ nein

4. Wie sicher fühlen Sie sich im Umgang mit der Anpassung Ihrer „Cortisondosis“ (z.B. bei Infekten)?

Sehr sicher unsicher
☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

5. Wie sicher bzw. wie gut geschult fühlen Sie sich in der Eigeninjektion von Hydrocortison?

Sehr gut sehr schlecht
☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

6. Wie gut glauben Sie eine beginnende Nebennierenkrise einschätzen zu können?

Sehr gut sehr schlecht
☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

7. Wie sicher fühlen sie sich im Umgang mit einer (beginnenden) Nebennierenkrise?

Sehr sicher unsicher
☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

8. Würden Sie sich eine Eigeninjektion von Hydrocortison zutrauen?

☐ ja ☐ nein

FRAGEBOGEN „Adhärenz und subjektive Wahrnehmung der Hormonersatztherapie bei
Patienten mit chronischer Nebenniereninsuffizienz“

PAT-ID: GY-HRO-____-____

Zusätzliche Fragen

21. Fragen zu Ihrem Körpergewicht

➤ Bitte finden Sie ein paar Fragen, die Ihre Körpergröße und Ihr Gewicht betreffen:

Ihr Körpergewicht bei Diagnosestellung kg

Ihr Körpergewicht vorher kg

aktuelle Körpergröße cm

aktuelles Körpergewicht kg

Ihr Körpergewicht vor ca. 1 Jahr kg

Ihr Körpergewicht vor ca. 5 Jahren kg

Ihr höchstes Körpergewicht bisher kg

Haben Sie eine Neigung zur ... ?

Gewichtsabnahme Gewichtszunahme Gewichtsschwankung nichts von dem

☐☐☐☐

Haben Sie das Gefühl, daß Sie auf Ihr Gewicht achten müssen?

nein möglich, vielleicht ein bißchen ja stark

☐☐☐☐☐

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich diese Dissertation selbstständig ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst habe. Alle den benutzten Quellen wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen sind als solche einzeln kenntlich gemacht.

Diese Arbeit ist bislang keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt worden und auch nicht veröffentlicht worden.

Ich bin mir bewusst, dass eine falsche Erklärung rechtliche Folgen haben wird.

Ort, Datum, Unterschrift

Danksagung

Zu allererst danke ich Prof. Willenberg für die Überlassung des Themas, die Einarbeitung und die jahrelange persönliche Betreuung. Vielen Dank für die stets offene Bürotür und das offene Ohr. Ich konnte in dieser Zeit auf medizinischer, wissenschaftlicher, didaktischer und menschlicher Ebene unglaublich viel lernen.

Des Weiteren danke ich den Angestellten der Endokrinologie für die Unterstützung bei der Durchführung der Schulungen und den Teilnehmern für die insgesamt sehr positiven Veranstaltungen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinem Bruder, sowie meinen treuen Freunden und Kommilitonen, welche mich in harten Zeiten aufbauten, motivierten und mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Lebenslauf

Allgemeine Daten

Name	Clemens Tobias Verbeek
Adresse	Neubramowstr. 12, 18057 Rostock
Geburtstag	15. Juni 1990
Geburtsort	Zittau (Sachsen)

Berufserfahrung

seit April 2020	Arzt in Weiterbildung am Zentrum für Innere Medizin, Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten, Universitätsmedizin Rostock
2011 – 2012	Gesundheits- und Krankenpfleger (GKP) im Klinikum Oberlausitzer Bergland
2011 – 2012	Honorar-dozent in der Medizinischen Berufsfachschule Zittau (Nebentätigkeit)

Abschlüsse

2019	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M3)
2018	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M2)
2015	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Physikum)
2011	examinierter Gesundheits- und Krankenpfleger
2008	Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

Hochschulausbildung

2018 – 2019	Praktisches Jahr der Humanmedizin
2015 – 2018	Medizinstudium (Klinik) an der Universität Rostock
2013 – 2015	Medizinstudium (Vorklinik) an der Semmelweis-Universität Budapest

Schulbildung und Fachschulausbildung

2012 – 2013	Vorbereitungsjahr Medizin am McDaniel College, Budapest
2008 – 2011	Ausbildung zum GKP in der Medizinischen Berufsfachschule Zittau
2000 – 2008	Gymnasium Herrnhut
1996 – 2000	Grundschule Herrnhut