

Aus der Medizinischen Klinik II des Zentrums für Innere Medizin der
Universitätsmedizin Rostock
Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten
Leiter: Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg

11-Desoxycortisol und weitere Biomarker im Metopiron-Test

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der
Universitätsmedizin Rostock
Vorgelegt von Alexander Krawzow
geb. am 25.09.1995 in Cherson
aus Rostock
Rostock | 2023

Verteidigt am 04.09.2024

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004892

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg, Sektion für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Universitätsmedizin Rostock

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Michael Walter, Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Rostock

Drittgutachter: Prof. Dr. Dr. med. Urs Lichtenauer, Klinik für Endokrinologie/Diabetologie, Helios Kliniken Schwerin

Jahr der Einreichung: 2023

Jahr der Verteidigung: 2024

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
1.1 Anatomie und Physiologie der Nebennieren.....	2
1.2 Ablauf und Regulation der Steroidhormonsynthese in der Nebennierenrinde	5
1.3 Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI)	10
 2. Fragestellung und Zielsetzung der Doktorarbeit	26
 3. Patienten und Methoden	27
3.1 Studiendesign.....	27
3.2 Statistische Analyse	28
 4. Ergebnisse	29
 5. Diskussion	39
 6. Zusammenfassung	43
 7. Thesen	45
 8. Literaturverzeichnis	46
 Abkürzungsverzeichnis	58
 Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis	61
 Eidesstaatliche Erklärung.....	62
 Danksagung	63

1. Einleitung

1.1 Anatomie und Physiologie der Nebennieren

Die Nebenniere ist ein paariges endokrines Organ, welches retroperitoneal liegt und von einer Bindegewebskapsel umgeben wird. Während die linke Nebenniere antero-medial des oberen Pols der linken Niere liegt, befindet sich die rechte Nebenniere am oberen Pol der rechten Niere (Mitty *et al.* Semin Roentgenol 1988). Die arterielle Blutversorgung der Nebenniere, welche zu den stark durchbluteten Organen zählt, erfolgt durch die *A. suprarenalis superior* aus der *A. phrenica inferior*, die *A. suprarenalis media* aus der *Aorta abdominalis* und durch die *A. suprarenalis inferior* aus der *A. renalis*. Der venöse Abfluss der rechten Nebenniere erfolgt über *V. suprarenalis dextra* in die *V. cava inferior*. Das venöse Blut der linken Nebenniere fließt über die *V. suprarenalis sinistra* in die *V. renalis sinistra* (Mitty *et al.* Semin Roentgenol 1988). Funktionell lässt sich die Nebenniere in zwei Anteile unterteilen: das innen gelegene Nebennierenmark und die Nebennierenrinde, welche den äußeren Anteil der Nebenniere bildet. Im Nebennierenmark werden u.a. die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin produziert (West *et al.* Lancet 1951). In der Nebennierenrinde hingegen werden verschiedene Steroidhormone, wie beispielsweise Aldosteron, Cortisol und Androstendion synthetisiert, welche an nukleäre Rezeptoren binden (Lu *et al.* Pharmacol Rev 2006, Kater *et al.* Arch Endocrinol Metab 2022). Nach Bindung dieser Steroidhormone an ihre nukleären Rezeptoren funktionieren sie als Transkriptionsfaktoren, sodass genomische Wirkungen, wie zum Beispiel die Beeinflussung der Transkription von bestimmten Genen, erzielt werden (Kumar *et al.* Steroid Biochem Mol Biol 2005). Histologisch lässt sich die Nebennierenrinde weiter in folgende drei Schichten unterteilen (von außen nach innen): *Zona glomerulosa*, *Zona fasciculata* und *Zona reticularis* (Tannebaum M. Pathol Annu 1973). In der *Zona glomerulosa* der Nebennierenrinde werden Mineralokortikoide, hauptsächlich das Aldosteron gebildet (Seccia *et al.* Endocr Rev 2018). Das Hormon Aldosteron ist von großer Bedeutung für den Wasser-, Natrium-, und Kaliumhaushalt und hat einen Einfluss auf den Blutdruck (Shibata *et al.* J Endocrinol 2017). Nach Bindung des Aldosterons an den Mineralokortikoidrezeptor (MR), welcher sich in den Hauptzellen des distalen Tubulus und des Sammelrohrs der Niere sowie einer Reihe anderer epithelialer Zellen befindet, kommt es durch den Einbau des epithelialen

Natriumkanals (ENaC) und des Kaliumkanals ROMK (*Renal Outer Medullary K⁺ channel*) in die luminale Membran sowie dem Einbau der Natrium-Kalium-ATPase in die basolaterale Membran, zu einer Steigerung der Rückresorption von Natrium (Summa *et al.* J Biol Chem 2001, Shibata *et al.* J Endocrinol 2017). Die gesteigerte Natriumkonzentration im Blut steigert das Durstgefühl und bewirkt zudem die vermehrte Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (ADH), welches dazu führt, dass Aquaporine in die Membran der Sammelrohre der Niere eingebaut werden (Nielsen *et al.* Physiol Rev 2002, Thornton SN. Nat Rev Cardiol 2018). Folglich steigt durch das erhöhte Durstgefühl die Trinkmenge und über die ADH-Wirkung wird mehr Wasser in der Niere rückresorbiert, wodurch das Blutvolumen zunimmt (Nielsen *et al.* Physiol Rev 2002).

In der *Zona fasciculata* werden Glukokortikoide, vor allem Cortisol gebildet. Nach Bindung der Glukokortikoide an den Glukokortikoidrezeptor (GR), welcher beispielsweise in der Leber, im Fettgewebe oder im Skelettmuskel vorkommt, werden eine Reihe von verschiedenen Wirkungen in Gang gesetzt (Kuo *et al.* Adv Exp Med Biol 2015). In Hinblick auf den Stoffwechsel kommt es zu einer Steigerung der Glukoneogenese in der Leber und zur verminderten Aufnahme von Glukose ins Fettgewebe sowie in die Skelettmuskeln, was einen Anstieg des Blutglukosespiegels bewirkt (Kuo *et al.* Adv Exp Med Biol 2015). Außerdem bewirkt die Bindung von Glukokortikoiden an ihren Rezeptor eine gesteigerte Proteolyse in den Skelettmuskeln und eine vermehrte Lipolyse im Fettgewebe (Djurhuus *et al.* Am J Physiol Endocrinol Metab 2002, Mir *et al.* Int J Mol Sci 2021). Des Weiteren wirken Glukokortikoide antiinflammatorisch, indem sie durch die Induktion von Lipocortin die Phospholipase A2 hemmen und somit die Freisetzung von Arachidonsäure und dadurch auch die Synthese der entzündungsfördernden Prostaglandine und Leukotriene unterbinden (Flower *et al.* Br J Pharmacol 1988, Goulding *et al.* Curr Opin Immunol 1993, Flower *et al.* Trends Pharmacol Sci 1994). Darüber hinaus haben Glukokortikoide immunsuppressive Effekte, da sie beispielsweise den Nuklearfaktor-kappa B (NF- κ B), welcher ein pro-inflammatorischer Transkriptionsfaktor ist, hemmen (Auphan *et al.* Science 1995). Durch die Hemmung des NF- κ B wird die Proliferation von Immunzellen und die Synthese von pro-inflammatorischen Zytokinen, wie beispielsweise Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) oder Interleukin-1 (IL-1) unterbunden (Auphan *et al.* Science 1995, Belvisi *et al.* J Immunol 2001). Auf das kardiovaskuläre System wirken Glukokortikoide blutdrucksteigernd (Walker *et*

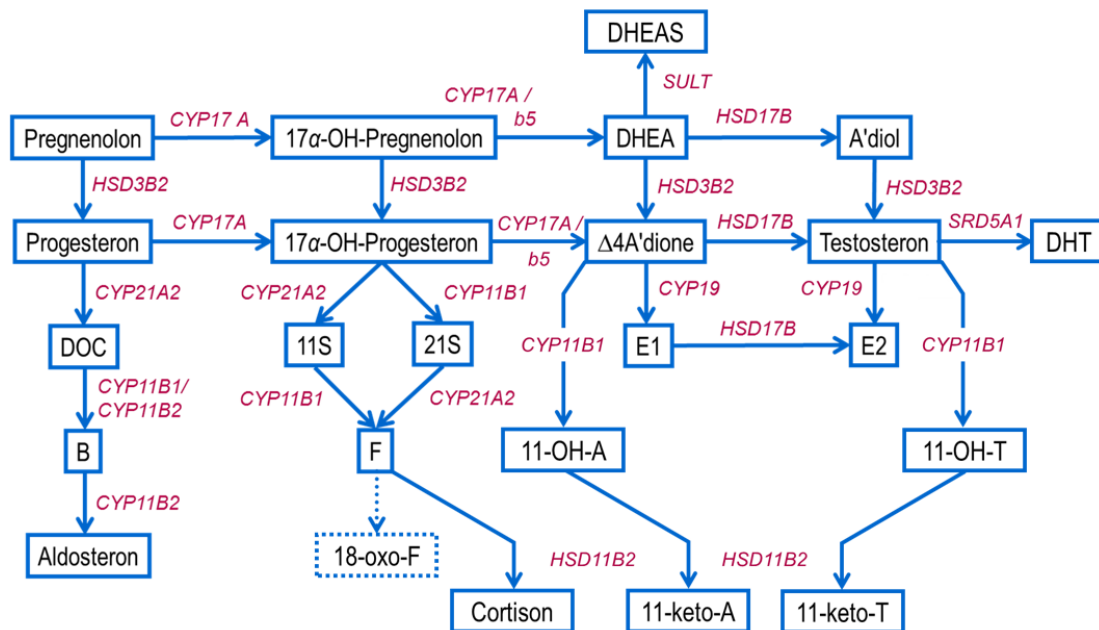
al. Clin Sci 1992). Wie bereits beschrieben, bindet das Mineralokortikoid Aldosteron an den Mineralokortikoidrezeptor und das Glukokortikoid Cortisol an den Glukokortikoidrezeptor. Jedoch kann Aldosteron auch am Glukokortikoidrezeptor binden und Cortisol kann am Mineralokortikoidrezeptor binden, da sich beide Rezeptoren strukturell ähneln (Fuller *et al. Kidney Int* 2000). An den Glukokortikoidrezeptor bindet Cortisol mit sehr hoher Affinität und Aldosteron mit niedrigerer Affinität. Anders ist es beim Mineralokortikoidrezeptor, an den sowohl Cortisol als auch Aldosteron mit ähnlicher Affinität binden (Buckingham *et al. Br J Pharmacol* 2006, Pippal *et al. J Mol Endocrinol* 2008). In den Zellen, welche Mineralokortikoidrezeptoren besitzen, wie beispielsweise die des distalen Tubulus und des Sammelrohrs der Niere, wird das biologisch aktive Cortisol durch die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2 (11 β -HSD2) weitgehend in das biologisch inaktive Cortison umgewandelt, welches nicht an Glukokortikoid- oder Mineralokortikoidrezeptoren binden kann (Ferrari *et al. Biochim Biophys Acta* 2010). Somit sorgt die Umwandlung von Cortisol zu Cortison durch die 11 β -HSD2 dafür, dass der Mineralokortikoidrezeptor in der Niere größtenteils selektiv für Aldosteron ist und vor Cortisol (und damit der Regulation durch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse) geschützt wird (Funder *et al. Science* 1988). Dies ist besonders vor dem Hintergrund wichtig, dass Cortisol in etwa 500 bis 1000-fach höherer Konzentration im Serum vorliegt als Aldosteron, sodass Cortisol ohne seine Inaktivierung durch die 11 β -HSD2 eine hohe mineralokortikoide Wirkung in der Niere entfalten würde (Funder *et al. Hypertension* 2009, Rossier *et al. Physiol Rev* 2015). Das Enzym 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 1 (11 β -HSD1), welches – bedingt durch seine differierende Lokalisation und damit Energiesteuerung – Cortison ins biologisch aktive Cortisol umwandelt, wird beispielsweise in der Leber, im Skelettmuskel, im Fettgewebe und in Immunzellen exprimiert (Coutinho *et al. Endocrinology* 2012, Chapman *et al. Physiol Rev* 2013). In der innersten Schicht der Nebennierenrinde, der *Zona reticularis*, werden Androgene gebildet, von denen Dehydroepiandrosteron (DHEA), Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S) und Androstendion den größten Anteil ausmachen (Odell *et al. Endocr Res* 1984).

1.2 Ablauf und Regulation der Steroidhormonsynthese in der Nebennierenrinde

Als Vorläufersubstanz für die Synthese aller in der Nebennierenrinde gebildeter Hormone dient Cholesterin. Durch die unterschiedlichen Enzymausstattungen der *Zona glomerulosa*, *Zona fasciculata* und der *Zona reticularis* wird Cholesterin in mehreren Syntheseschritten in die für die jeweiligen Nebennierenrindenschichten charakteristischen Hormone umgewandelt (Dutt *et al.* StatPearls Publishing 2022). Vermutlich hat die Nebennierendurchblutung, welche von der Nebennierenkapsel in Richtung Nebennierenmark und somit außen nach innen durch alle Schichten der Nebennierenrinde stattfindet und dem dadurch entstehenden Hormongradienten, einen Einfluss auf die Differenzierung der Zellen der Nebennierenrinde und könnte zur Entwicklung der verschiedenen Zonen der Nebennierenrinde beitragen (Dringenberg *et al.* Horm Metab Res 2013). Da das Enzym Cholesterindesmolase (CYP11A1) in allen drei Schichten der Nebennierenrinde exprimiert wird, ist der erste Syntheseschritt in den drei Schichten der Nebennierenrinde derselbe: Cholesterin wird durch CYP11A1 in Pregnenolon umgewandelt (Payne *et al.* Endocr Rev 2004, Miller *et al.* Endocr Rev 2011). In der mittleren Schicht der Nebennierenrinde, der *Zona fasciculata*, erfolgt als nächster Syntheseschritt die Umwandlung des Pregnenolons durch die 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (HSD3B2) zu Progesteron, welches durch die 17 α -Hydroxylase (CYP17A1) in 17 α -Hydroxyprogesteron (17OHP) umgewandelt wird (Payne *et al.* Endocr Rev 2004, Miller *et al.* Endocr Rev 2011, Abb.1). Außerdem erfolgt die Umwandlung von Pregnenolon durch CYP17A1 zu 17 α -Hydroxypregnenolon, welches durch die HSD3B2 ebenfalls zu 17 α -Hydroxyprogesteron umgewandelt wird (Payne *et al.* Endocr Rev 2004, Miller *et al.* Endocr Rev 2011, Abb.1). Das 17 α -Hydroxyprogesteron wird im darauffolgenden Syntheseschritt durch die 21-Hydroxylase (CYP21A2) zu 11-Desoxycortisol (11S) oder durch die 11 β -Hydroxylase (CYP11B1) in 21-Desoxycortisol (21S) umgewandelt. Der anschließende Syntheseschritt in der *Zona fasciculata* ist die Umwandlung von 11S durch die CYP11B1 oder von 21S durch die CYP21A2 zum Cortisol (F). Durch die jeweiligen Enzymkonstellation in der *Zona glomerulosa* entsteht dort als Endprodukt das Mineralokortikoid Aldosteron und in der *Zona reticularis* entstehen neben geringen Mengen an Testosteron und Östradiol hauptsächlich Dehydroepiandrosteron (DHEA), Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S) und Androstendion

(Wasada *et al.* Endocrinol Jpn 1978, Nakamura *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2009, Turcu *et al.* Endocrinol Metab Clin North Am 2015, Klinge CM. Redox Biol 2020). Die detaillierten Syntheseschritte der Nebennierenrindenhormone sind in der Abb.1 dargestellt.

Abbildung 1 – Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde



Diese Abbildung aus unserer Arbeitsgruppe zeigt die Syntheseschritte und Enzyme der Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde. Abkürzungen: DOC – 11-Desoxycorticosteron, B – Corticosteron, 17 α -OH-Pregnenolon – 17 α -Hydroxypregnenolon, 17 α -OH-Progesteron – 17 α -Hydroxyprogesteron, 11S – 11-Desoxycortisol, 21S – 21-Desoxycortisol, F – Cortisol, 18-oxo-F – 18-Oxocortisol, DHEA – Dehydroepiandrosteron, DHEA-S – Dehydroepiandrosteron-Sulfat, Δ 4A'dione – Androstendion, 11-OH-A – 11-Hydroxyandrosteron, 11-keto-A – 11-Ketoandrosteron, A'diol – Androstendiol, E1 – Estron, E2 – Estradiol, DHT – Dihydrotestosteron, 11-OH-T – 11-Hydroxytestosteron, 11-keto-T – 11-Ketotestosteron, HSD3B2 – 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase, CYP21A2 – 21-Hydroxylase, CYP11B1 – 11 β -Hydroxylase, CYP11B2 – 18-Hydroxylase, CYP17A – 17 α -Hydroxylase, b5 – Cytochrom b5, HSD17B – 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase, CYP19 – Aromatase, SULT – Sulfotransferase, SRD5A1 – Oxo-5 α -steroid 4-dehydrogenase 1

Für die Regulation der Biosynthese von Cortisol in der Nebennierenrinde spielen Stress und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) eine große Rolle (Goldstein DS. Cell Mol Neurobiol 2010, Aguilera *et al.* Exp Gerontol

2011, Hermann *et al.* Compr Physiol 2016). Den Begriff „Stress“ im Zusammenhang mit dem Menschen führte Hans Selye, der Begründer der Stressforschung, bereits im Jahr 1950 ein (Selye *et al.* Br Med J 1950). Selye beschrieb Stress als „unspezifische Reaktion des Körpers auf jede Anforderung, die an ihn gestellt wird“ (Selye H. in: Serban G. Psychopathology of Human Adaptation 1976). Durch verschiedene Stressoren, beispielsweise in Form psychischer Einflüsse (Schedlowski *et al.* Life Sci 1992, Kirschbaum *et al.* Neuropsychobiology 1993, Richter *et al.* J Clin Endocrinol Metab 1996) oder als physische Stressoren in Form von körperlicher Anstrengung (Traustadóttir *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2004, Hill *et al.* J Endocrinol Invest 2008, Bermejo *et al.* PeerJ 2022) kommt es zur Aktivierung der HPA-Achse. Bei der HPA-Achse handelt es sich um ein hormonelles Reaktionssystem, welches aus Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde besteht und für die Reaktion auf Stressoren zuständig ist (Smith *et al.* Dialogues Clin Neurosci 2006, Aguilera *et al.* Exp Gerontol 2011). Zu den Stressoren, welche die HPA-Achse aktivieren, gehört außer den bereits genannten psychischen und physischen Stressoren, die Hypoglykämie (Donald *et al.* J Clin Endocrinol Metab 1975, Gibbons *et al.* Pain 2012, Rao *et al.* J Clin Med 2015). Weitere wichtige Aktivatoren der HPA-Achse sind die Zytokine Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin-1 und Interleukin-6 (IL-6) (Perlstein *et al.* Endocrinology 1993, Turnbull *et al.* Brain Behav Immun 1995, Chrousos *et al.* N Engl J Med 1995). Die stimulierenden Einflüsse der verschiedenen Stressoren bewirken in den paraventriculären neurosekretorischen Neuronen des *Nucleus paraventricularis* (PVN), einem Kerngebiet des Hypothalamus, die Synthese und Ausschüttung des *corticotropin releasing hormone* (CRH) (Itoi *et al.* J Neuroendocrinol 2004, Nicolaides *et al.* Ann NY Acad Sci 2014). Das CRH gelangt über das hypophysäre Portalsystem zum Hypophysenvorderlappen und bewirkt dort nach Bindung an den CRH-Rezeptor Typ 1 (CRH-R1) die Synthese und Ausschüttung des Corticotropins (ACTH) (Aguilera *et al.* Peptides 2001, Nicolaides *et al.* Neuroimmunomodulation 2015). Das ACTH entsteht im Hypophysenvorderlappen durch Prozessierung aus seinem Vorläufermolekül Proopiomelanocortin (POMC) (Wardlaw *et al.* Eur J Pharmacol 2011). Neben ACTH wird aus dem POMC im Hypophysenvorderlappen das β -Lipotropin (β -LPH) und pro- γ -MSH gebildet (Harno *et al.* Physiol Rev 2018). In der Pars Intermedia der Hypophyse entsteht durch Prozessierung aus POMC ebenfalls ACTH, aus welchem dann über mehrere Schritte α -

Melanozyten-stimulierendes Hormon (α -MSH), abgespalten wird (Harno *et al.* *Physiol Rev* 2018). Zusätzlich zum CRH wird im *Nucleus paraventricularis* in Folge von Stress das antidiuretische Hormon (ADH) synthetisiert und sezerniert (Aguilera *et al.* *Exp Gerontol* 2011). Dieses bewirkt im Hypophysenvorderlappen synergetisch mit CRH eine Stimulation der ACTH-Freisetzung, in dem es an dort an V3-Rezeptoren bindet (Aguilera *et al.* *Exp Gerontol* 2011, Murat B *et al.* *Mol Endocrinol* 2012, Koshimizu *et al.* *Physiol Rev* 2012). Über den Blutkreislauf gelangt das ACTH zur *Zona fasciculata* der Nebennierenrinde und stimuliert dort nach Bindung an den Melanocortin-2-Rezeptor (MC2R) die Produktion und Sekretion von Cortisol (Hadley *et al.* *Ann NY Acad Sci* 1999, Luo *et al.* *Cell Res* 2023). Bei der Aktivierung der HPA-Achse durch die verschiedenen Stressoren kommt es somit am Ende der Achse zu einer Cortisolausschüttung aus der Nebennierenrinde (Herman *et al.* *Compr Physiol* 2016). Die Cortisolwirkung, welche zur Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Homöostase beiträgt, wird somit durch die HPA-Achse reguliert (Smith *et al.* *Dialogues Clin Neurosci* 2006, Gupta *et al.* *Theor Biol Med Model* 2007, Gjerstad *et al.* *Stress* 2018). Nach der Freisetzung des Cortisols aus der Nebennierenrinde ins Blut, wird dieses zu etwa 80 % an Cortisol-bindendes Globulin (CBG) und 15 % an Albumin gebunden. Die restlichen 5 % des Cortisols liegen als ungebundenes freies Cortisol vor (Lewis *et al.* *Clin Chim Acta* 2005). Nur das freie Cortisol ist biologisch aktiv (Bhake *et al.* *J Clin Endocrinol Metab* 2020). Außerdem wird durch die ACTH-Bindung an den MC2R in der *Zona reticularis* der Nebennierenrinde die Ausschüttung von Androgenen bewirkt (Yang *et al.* *Eur J Pharmacol* 2011). Der Regelkreis der HPA-Achse schließt sich über eine negative Rückkopplung, welche durch Cortisol mit einem hemmenden Effekt auf die CRH-Synthese im Hypothalamus und auf die ACTH-Produktion des Hypophysenvorderlappens ausgeübt wird, in dem es dort an Glukokortikoidrezeptoren bindet, was in einer verminderten CRH- und ACTH-Synthese resultiert (ter Heegde *et al.* *Psychoneuroendocrinology* 2015, Herman *et al.* *Compr Physiol* 2016, Gjerstad *et al.* *Stress* 2018). Durch das negative Feedback wird eine angepasste Cortisolfreisetzung und schließlich auch eine Beendigung der Stressantwort durch die HPA-Achse bewirkt (Aguilera *et al.* *Exp Gerontol* 2011, Stephens *et al.* *Alcohol Res* 2012). Zusätzlich zu den verschiedenen Stressoren und Zytokinen unterliegt die HPA-Achse zirkadianen Einflüssen.

sen (Spiga *et al.* Compr Physiol 2014). Der *Nucleus paraventricularis* des Hypothalamus erhält zirkadiane Impulse mit einer Periodendauer von annähernd 24 Stunden vom *Nucleus suprachiasmaticus* (SCN), dessen Aktivität durch einfallende Lichtreize beeinflusst wird, woraufhin CRH und antidiuretisches Hormon (ADH) freigesetzt werden (Spiga *et al.* Compr Physiol 2014). Zusätzlich zum zirkadianen Rhythmus, existiert ein ultradianer Rhythmus, welcher durch die pulsatile Cortisolausschüttung unterschiedlicher Amplituden mit einer Periodendauer von etwa einer Stunde geprägt ist (Spiga *et al.* Compr Physiol 2014). Der Cortisolspiegel ist morgens gegen 8:00 am höchsten und sinkt im Verlauf des Tages, bis er gegen Mitternacht die niedrigste Konzentration erreicht (Weitzman *et al.* J Clin Endocrinol Metab 1971, Debono *et al.* 2009 J Clin Endocrinol Metab, Chan *et al.* Ther Adv Endocrinol Metab 2010). Der morgendliche Cortisolanstieg nach dem Aufwachen wird als Cortisolaufwachreaktion bezeichnet (Späth-Schwalbe *et al.* Biol Psychiatry 1991, Wilhelm *et al.* Psychoneuroendocrinology 2007). Es wird angenommen, dass der morgendliche Anstieg des Cortisols einem zirkadianen Rhythmus folgt und u.a. von einfallendem Licht beeinflusst wird (Roa *et al.* Eur J Endocrinol 2013, Nicolaidis *et al.* Front Endocrinol 2017, Bowles *et al.* Front Neurosci 2022). Der morgendliche Cortisolanstieg soll wahrscheinlich für eine Energiemobilisierung, Wachheit und für erhöhte Aufmerksamkeit sorgen und so den Menschen auf die Belastungen des anstehenden Tages vorbereiten (Adam *et al.* Proc Natl Acad Sci USA 2006, Epstein *et al.* J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2021). Die Mineralokortikoidsynthese in der *Zona glomerulosa* wird langfristig durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS-System) gesteuert (Giacchetti *et al.* Clin Exp Pharmacol Physiol 1996, Lumbers *et al.* Regul Pept 1999). Ein Abfall des Blutdrucks wird durch Druckrezeptoren im Sinus caroticus und in der Niere erkannt; infolgedessen kommt es in Nierenzellen zur Produktion von Renin (Schultz *et al.* Am J Physiol 1982, Williams *et al.* Heart Fail Rev 2005). Das Renin spaltet Angiotensinogen, welches in der Leber synthetisiert wird, zu Angiotensin I (Williams *et al.* Heart Fail Rev 2005). Daraufhin wird das Angiotensin I durch *Angiotensin converting enzyme (ACE)*, welches pulmonalen Ursprungs ist, zu Angiotensin II gespalten (Williams *et al.* Heart Fail Rev 2005). Einer der Effekte von Angiotensin II ist die Erhöhung des Blutdrucks durch Vasokonstriktion der Arterien und somit die Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes (Kaschina *et al.* Blood Press 2003). Außerdem bewirkt Angiotensin II in der

Nebennierenrinde die Expression der Aldosteronsynthese, womit eine Volumenexpansion assoziiert ist (Kaschina *et al.* Blood Press 2003). Weitere Regulatoren der Aldosteronsynthese sind Kalium und ACTH, welche stimulierend auf die Expression der Aldosteronsynthese bzw. auf die Bereitstellung von Steroidvorstufen für Aldosteron wirken (Willenberg *et al.* Horm Metab Res 2008, Hattangady *et al.* Mol Cell Endocrinol 2012, Dringenberg *et al.* Horm Metab Res 2013).

1.3 Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI)

Es lassen sich die primäre-, sekundäre-, und tertiäre Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) unterscheiden. Bei der primären Nebennierenrindeninsuffizienz liegt die Störung primär in der Nebennierenrinde, sodass diese nur unzureichende Mengen an Cortisol und Aldosteron produzieren kann (Husebye *et al.* J Intern Med 2014). Die Prävalenz der primären NNRI in Europa beträgt etwa 93–140 pro eine Million Einwohner, mit einem Diagnosealter von ca. 40 Jahren, wobei Frauen häufiger als Männer betroffen sind (Arlt *et al.* Lancet 2003). In einer Studie von 2014 konnte für den Zeitraum von 2008 – 2014 in Deutschland ein höherer Anstieg der Prävalenz der primären NNRI bei Frauen um 2,7 % im Vergleich zu Männern mit einem Anstieg der Prävalenz um 0,1 % festgestellt werden (Meyer *et al.* Eur J Endocrinol 2014). Die primäre NNRI wurde erstmals 1855 von Thomas Addison beschrieben, weshalb die primäre NNRI auch als Addison-Krankheit bezeichnet wird (Addison T. Highley 1855). Addison stellte klinische und Autopsie-Befunde von sechs Patienten vor, wobei er eine Zerstörung beider Nebennieren beschrieb (Addison T. Highley 1855). Noch bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts schien die Tuberkulose die häufigste Ursache einer NNRI zu sein (Charmandari *et al.* Lancet 2014). Heutzutage ist die Autoimmunadrenalitis die häufigste Ursache einer primären NNRI in der westlichen Welt mit einer Prävalenz von etwa 44.5 – 94 % (Betterle *et al.* Endocr Rev 2002, Tab. 1). Bei der Autoimmunadrenalitis kommt es durch autoimmune Prozesse zu einer Zerstörung des Gewebes der Nebennierenrinde, wobei häufig das Vorhandensein von 21-Hydroxylase-Antikörpern im Blut nachgewiesen werden kann (Erichsen *et al.* Clin Endocrinol Metab 2009, Brandão Neto *et al.* Autoimmun Rev 2014). In Entwicklungsländern scheint die Tuberkulose jedoch nach wie vor die häufigste Ursache einer primären NNRI zu sein (Gupta *et al.* Surg J 2022). Eine NNRI macht sich klinisch häufig erst bei Zerstörung oder Atrophie von über 90 %

des Nebennierenrindenparenchyms bemerkbar (Lam *et al.* Clin Endocrinol 2002, Kelestimur *et al.* Endocrinol Invest 2004, Tallis *et al.* Heliyon 2019). Im Rahmen der primären NNRI können sich die Symptome eines Cortisol- und Aldosteronmangels und in geringem Maße Zeichen eines Androgenmangels zeigen (Bornstein SR *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2016, Tab. 3). Eine Ausnahme stellt das adrenogenitale Syndrom (AGS) mit 21-Hydroxylase Defekt dar, bei welchem eine Überproduktion an Androgenen in der Nebennierenrinde entsteht (Mallappa *et al.* Nat Rev Endocrinol 2022). Durch die sinkende Cortisolkonzentration bei der primären NNRI nimmt das negative Feedback auf den Hypothalamus und die Hypophyse ab; daher kommt es zu einer Erhöhung der POMC-Synthese, und folgendermaßen steigt die ACTH-Konzentration im Blut (Jacobson *et al.* Endocrinol Metab Clin North Am 2005, Raff *et al.* Compr Physiol 2014, Güran *et al.* J Clin Res Pediatr Endocrinol 2017). Zusätzlich zur Erhöhung des ACTH wird auch sein Spaltprodukt α -MSH vermehrt gebildet (Lause *et al.* Transl Pediatr 2017). Es wird vermutet, dass bei der primären NNRI hauptsächlich die gesteigerte ACTH- und α -MSH-Konzentrationen im Blut über die Bindung an den Melanocortin-1-Rezeptor (MC1R) in der Haut und der Schleimhaut zu dem klinischen Bild der Hyperpigmentierung führen (Nieman *et al.* Clin Dermatol 2006, Malikova *et al.* Horm Res Paediatr 2014, Harno *et al.* Physiol Rev 2018). Diese Hyperpigmentierung kann sich daher beispielsweise in der Mundschleimhaut oder an den Handlinien bemerkbar machen (Nieman *et al.* Clin Dermatol 2006, Tab. 3).

Bei der sekundären NNRI kommt es zu einer verminderten ACTH-Synthese im Hypophysenvorderlappen mit inadäquat niedrigen ACTH-Konzentrationen im Blut, wodurch der stimulierende Effekt von ACTH auf die Cortisolsynthese der Nebennierenrinde fehlt und ein Mangel an Cortisol im Blut entsteht (Dineen *et al.* Clin Endocrinol 2019, Cecato *et al.* Clin Chem Lab Med 2019, Husebye *et al.* Lancet 2021). Eine anhaltend niedrige ACTH-Konzentrationen im Blut im Rahmen der sekundären NNRI führt langfristig zur Atrophie der Nebennierenrinde (Nieman LK. J Endocrinol Invest 2003, Thomas *et al.* Endocrinology 2004).

Tabelle 1 – Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Ätiologie	Beispiel/Kommentar	Prävalenz
Autoimmunadrenalis	<ul style="list-style-type: none"> – isolierte Autoimmunadrenitis – im Rahmen des autoimmunen polyglandulären Syndroms (APS) → APS-Typ 1, zusätzlich zur primären Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) assoziiert mit chronischer mukokutaner Candidiasis, Hypoparathyreoidismus → APS-Typ 2, zusätzlich zur primären NNRI assoziiert mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen und/oder <i>Diabetes mellitus</i> Typ 1 	44.5 – 94 %
Tuberkulose	– tuberkulöse Adrenitis	0 – 33.3 %
bilaterale Adrenalectomie	– Indikation z.B. bei bilateralen Phäochromozytomen, bilateraler Nebennierenhyperplasie bei refraktärem Cushing-Syndrom (CS) nach fehlgeschlagener Hypophysenoperation, bilateralen adrenalen Raumforderungen, Primäroperation eines Nierenkarzinoms des oberen Pols und Resektion einer kontralateralen Metastase im Verlauf	1 – 22.2 %
bilaterale Nebennierenblutungen	– z.B. bei Meningokokken-Sepsis, primäres Antiphospholipid-Syndrom	
bilaterale Nebennierenmetastasen	– Metastasen z.B. bei folgenden Primärtumoren: Mamma-, Kolon-, Lungen-, und Nierenkarzinom, Melanom	
genetische Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> – adrenogenitales Syndrom (AGS) → 21-Hydroxylase-Defizit → 11-Hydroxylase-Defizit, u.a. – Adrenoleukodystrophie 	
infektiöse Ursache (außer Tuberkulose)	<ul style="list-style-type: none"> – Bakterien: <i>Treponema pallidum</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> – Pilze: <i>Cryptococcus neoformans</i> oder <i>Histoplasma capsulatum</i> – Viren: Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Herpes-simplex-Virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV) 	
medikamentös induziert	– z.B. Aminoglutethimid, Etomidat, Ketoconazol, Mitotane, u.a.	

Diese Tabelle zeigt die Ursachen für eine primäre NNRI und die zugehörigen Prävalenzen. Modifiziert nach: Betterle *et al.* Endocr Rev 2002, Charmandari *et al.* Lancet 2014, Hahner *et al.* Nat Rev Dis Primers 2021

Die sekundäre NNRI tritt häufiger auf als die primäre NNRI und hat eine Prävalenz von etwa 150–280 pro eine Million Einwohner (Arlt *et al.* Lancet 2003). Das Diagnosealter beträgt ca. 60 Jahre, wobei Frauen häufiger als Männer von einer sekundären NNRI betroffen sind (Arlt *et al.* Lancet 2003).

Die Gründe für eine verminderte ACTH-Synthese bei der sekundären NNRI können beispielsweise Tumoren der Hypophyse, wie Mikro- oder Makroadenome oder Raumforderungen im Bereich der Hypophyse, wie Kraniopharyngeome sein (Charmandari *et al.* Lancet 2014, Hahner *et al.* Nat Rev Dis Primers 2021, Tab.2). Jedoch stellen auch Operationen oder Bestrahlungen der Hypophyse, wie sie bei Hypophysenadenomen vorgenommen werden, ein Risiko für eine sekundäre NNRI dar. Weitere Ursachen für Hypophysenschäden sind Entzündungen der Hypophyse (Hypophysitis) oder Schädel-Hirn-Traumata (Ceccato *et al.* Clin Chem Lab Med 2019). Zusätzlich wird die tertiäre NNRI definiert, bei der die CRH-Synthese im Hypothalamus vermindert ist (Charmandari *et al.* Lancet 2014). Ursachen für eine tertiäre NNRI können beispielsweise Raumforderungen des Hypothalamus, wie Hypothalamustumoren oder Metastasen sein (Charmandari *et al.* Lancet 2014, Hahner *et al.* Nat Rev Dis Primers 2021, Tab.2). Zur tertiären NNRI wird außerdem eine durch Glukokortikoidtherapie induzierte Nebennierenrindeninsuffizienz gezählt (Hahner *et al.* Nat Rev Dis Primers 2021). Zusätzlich findet sich auch der Begriff der iatrogen NNRI, um eine NNRI zu beschreiben, die durch Glukokortikoid-Einnahme verursacht wurde (Filippa *et al.* Eur J Clin Invest 2022, Laulhé *et al.* Front Pediatr 2022). Eine langfristige Therapie mit Glukokortikoiden wird beispielsweise manchmal bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis durchgeführt und führt über die negative Rückkopplung der Glukokortikoide auf den Hypothalamus zu einer verminderten CRH-Freisetzung und über negative Rückkopplung auf den Hypophysenvorderlappen zu einer verminderten ACTH-Ausschüttung und somit zu einer Suppression der HPA-Achse (Alten *et al.* Neuroimmunomodulation 2015, Paragliola *et al.* Int J Mol Sci 2017, Baker EH. Br J Clin Pharmacol 2020). Bei einer milden und noch nicht lange andauernden sekundären oder tertiären NNRI kann die basale ACTH-Ausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen noch funktionieren; bei Einflüssen von Stressoren reicht die ACTH-Sekretionskapazität des Hypophysenvorderlappens dann allerdings nicht mehr aus (Alexandraki *et al.* Endotext

2022, Kumar *et al.* J Clin Pathol 2022). Besonders nach langfristiger Therapie mit Glukokortikoiden ist das abrupte Absetzen dieser Therapeutika gefährlich, da die HPA-Achse supprimiert sein kann (Alves *et al.* J et al Pediatr 2008, Huber *et al.* Acta Paediatr 2010, Pelewicz *et al.* Diagnostics 2021). Die supprimierte HPA-Achse, welche durch die Einnahme von Steroidhormonen verursacht wurde, kann sich nach vorsichtigem Absetzen dieser wieder erholen (Younes *et al.* Transl Pediatr 2017, Baker *et al.* Br J Clin Pharmacol 2020, Pelewicz *et al.* Diagnostics 2021). Darüber hinaus kann sich auch eine gestörte HPA-Achse, welche durch eine Raumforderung der Hypophyse verursacht wird, ebenfalls erholen, wenn die Raumforderung durch eine Operation entfernt wird (Munro *et al.* Clin Endocrinol 2016, Pofi *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2019). Die sekundäre und tertiäre NNRI werden manchmal auch unter dem Begriff der zentralen NNRI zusammengefasst (Ceccato *et al.* Clin Chem Lab Med 2019). Der Einfachheit halber wird im Folgenden zusammenfassend für die sekundäre und tertiäre NNRI von der sekundären/tertiären NNRI gesprochen.

Die Symptome der sekundären/tertiären NNRI ergeben sich hauptsächlich aus dem Hormonmangel an Cortisol und in geringerem Maße durch die verminderte Androgensynthese in der NNR (Shenker *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2001, Charmandari E *et al.* Lancet 2014). Da Aldosteron hauptsächlich über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) reguliert wird, ergibt sich bei der sekundären/tertiären NNRI nur selten ein bedeutsamer Aldosteronmangel (Charmandari *et al.* Lancet 2014, Mazziotti *et al.* Eur J Endocrinol 2017). Eine Auffälligkeit im Laborbefund der Patienten mit sekundärer/tertiärer NNRI können Elektrolytstörungen in Form einer Hyponatriämie sein, welche jedoch ebenfalls bei der primären NNRI vorkommen kann (Charmandari *et al.* Lancet 2014, Tab.3). Die Ursache der Hyponatriämie bei der primären NNRI ist der Mineralokortikoidmangel und das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), welches durch das fehlende negative Feedback des Cortisols auf die Sekretion des Antidiuretischen Hormons (ADH) im Hypothalamus und dem daraus resultierenden ADH-Anstieg im Blut entsteht (Oelkers W. N Engl J Med 1996, Charmandari *et al.* Lancet 2014). Der ADH-Anstieg bewirkt durch den Einbau von Aquaporinen in die Sammelrohre der Niere eine Wasserretention und führt somit zu einer Verdünnungshyponatriämie (Shenker *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2001, Diederich *et al.* Eur J Endocrinol 2003, Wilson *et al.* Clin Exp Nephrol 2013).

Tabelle 2 – Sekundäre/tertiäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Ätiologie	Beispiel/Kommentar
genetisch	– z.B. Mutationen in den Genen HESX1 Gen oder LIM <i>homeobox</i> 4, die an Entwicklung der Hypophyse beteiligt sind oder Mutation im POMC-kodierenden Gen
iatrogen	– langfristige Glukokortikoidtherapie bei z.B. Asthma oder Rheumatherapie → häufigste Ursache einer sekundären bzw. tertiären NNRI – Opioide – Checkpoint-Inhibitoren
Infektionen	– Meningitis, Tuberkulose
Operationen oder Bestrahlung in dem Hypothalamus/ Hypophyse	– Operation/ Bestrahlung von Tumoren im ZNS oder nasopharyngealen Tumoren
Raumforderungen der Hypophyse	– Hypophysentumore wie z.B. hormoninaktive Hypophysenadenome, welche meistens gutartig sind
Raumforderungen des Hypothalamus	– Hypothalamustumore oder Metastasen aus Lungen- oder Brustkarzinomen
Raumforderungen im Bereich des Hypothalamus/ Hypophyse	– Kraniopharyngeome, Meningeome
Schädel-Hirn-Trauma (SHT)	– SHT kann zu Verletzungen der Hypophyse führen

Diese Tabelle zeigt Ursachen einer sekundären/tertiären NNRI.

Modifiziert nach: Charmandari *et al.* Lancet 2014, Hahner *et al.* Nat Rev Dis Primers 2021, Husebye *et al.* Lancet 2021

Bei der sekundären/tertiären NNRI ist der Cortisolmangel und das daraus resultierende SIADH die Hauptursache für die Hyponatriämie (Oelkers W. N Engl J Med 1996, Charmandari *et al.* Lancet 2014). Ein weiteres Symptom der sekundären/tertiären NNRI kann die Hypotonie sein, welche hauptsächlich durch den Cortisolmangel bedingt ist, da die Sensitivierung der β -adrenergen Rezeptoren für Katecholamine, welche durch Cortisol erhöht wird, fehlt (Oelkers W. N Engl J Med 1996, Sapolsky *et al.* Endocr Rev 2000). Im Gegensatz zur sekundären/tertiären NNRI ist die Hypotonie bei

der primären NNRI oft stärker ausgeprägt, wobei der Grund überwiegend der Aldosteronmangel ist, welcher zum Natriumverlust in der Niere führt, wodurch es zur Hypovolämie und Hypotonie kommt (Oelkers W. N Engl J Med 1996, Hargovan *et al.* JRSM Cardiovasc Dis 2014, Scott *et al.* StatPearls Publishing 2020). Hinsichtlich klinischer Zeichen zeigt sich bei der sekundären/tertiären NNRI im Unterschied zur primären NNRI keine Hyperpigmentierung, da die Bildung von POMC und seinem Spaltprodukt ACTH nicht erhöht ist (Charmandari *et al.* Lancet 2014, Tab. 3).

1.3.1 Addison-Krise

Bei der Addison-Krise handelt es sich um eine Komplikation der Nebennierenrindeninsuffizienz, die mit einem akuten und lebensbedrohlichen Mangel am Nebennierenrindenhormon Cortisol einhergeht und sowohl bei Patienten mit primärer als auch mit sekundärer NNRI auftreten kann (Husebye *et al.* Lancet 2021, Claessen *et al.* Front Endocrinol 2021). Die Inzidenz der Addison-Krise wird laut retrospektiven Studien beispielsweise in Deutschland auf etwa 6,3 Addison-Krisen pro 100 Patientenjahre (Hahner *et al.* Eur J Endocrinol 2010) und in der Schweiz auf etwa 4,4 Addison-Krisen pro 100 Patientenjahre geschätzt (Notter *et al.* Swiss Med Wkly 2018).

Tabelle 3 – Klinik der Nebennierenrindeninsuffizienz

Mangel der Nebennierenrinderhormone	Symptome, Labor
Mineralokortikoidmangel (Mangel an Aldosteron aus der <i>Zona glomerulosa</i>) -bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI)	Symptome: <ul style="list-style-type: none"> – Dehydratation – gastrointestinale Symptome (Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen) – Hypotonie – Salzhunger Labor: <ul style="list-style-type: none"> – Hyperkaliämie – Hyponatriämie

Tabelle 3 (Fortsetzung) – Klinik der Nebennierenrindeninsuffizienz

Mangel der Nebennierenrindenhormone	Symptome, Labor
Glukokortikoidmangel (Mangel an Cortisol aus der <i>Zona fasciculata</i>) -bei primärer und sekundärer/tertiärer NNRI	Symptome: <ul style="list-style-type: none"> – Appetitverlust – Fatigue, Schwäche – Fieber – Frieren – gastrointestinale Symptome (Appetitverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen) – Gewichtsverlust – Hypotonie – Konzentrationsstörungen – Muskel- und Gelenksschmerzen – Schwindel Labor: <ul style="list-style-type: none"> – Hypoglykämie – Hyponatriämie – Anämie – Lymphozytose – Eosinophilie
Androgenmangel (Mangel insbesondere an DHEA, DHEAS und Androstendion aus der <i>Zona reticularis</i>) -bei primärer und sekundärer/tertiärer NNRI	Symptome (bei Frauen): <ul style="list-style-type: none"> – Libidoverlust – trockene und juckende Haut
klinisches Bild bei primärer NNRI	<ul style="list-style-type: none"> – Hyperpigmentierung, beispielsweise an Handflächen, Fußsohlen, Mundschleimhaut → nur bei primärer NNRI, durch hohe ACTH-Konzentrationen im Blut (»brauner Addison«) → bei sekundärer NNRI keine Hyperpigmentierung, da ACTH nicht erhöht ist (»weißer Addison«)

Diese Tabelle zeigt die Symptome, das klinische Bild und die Laborkonstellation der NNRI.

Modifiziert nach: Curschmann H. MedPraxis 1928, Charmandari *et al.* Lancet 2014

Die Addison-Krise kann als Erstmanifestation der NNRI bei Patienten mit bis dahin noch nicht diagnostizierter NNRI auftreten und führt dann erst auf diesem Wege zur Diagnose (Smans *et al.* Clin Endocrinol 2016). Der Grund für die späte Diagnose der NNRI liegt oft darin, dass diese Krankheit selten ist und die Symptome unspezifisch beginnen können (Dineen *et al.* Ther Adv Endocrinol Metab 2019). Dies konnte beispielsweise bei Patienten mit nicht diagnostizierter NNRI in einer norwegischen Studie beobachtet werden, die erst nach Krankenhauseinweisung aufgrund akuter Symptomatik mit der NNRI diagnostiziert wurden (Erichsen *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2009). Zu den Symptomen der Addison-Krise zählen beispielsweise Blutdruckabfall und gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall (Hahner *et al.* Eur J Endocrinol 2010). Die Addison-Krise kann jedoch auch bei Patienten mit bekannter und therapierter NNRI auftreten, wenn sie eigenständig oder nach Anordnung vom Arzt ihre Glukokortikoidtherapie absetzen (Hahner *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2015). Außerdem können beispielsweise akuter Stress in Form von Infekten mit Fieber oder anstrengende körperliche Tätigkeit eine Addison-Krise auslösen (Hahner *et al.* Eur J Endocrinol 2010, Tab.4). Bei Verdacht auf eine Addison-Krise muss mit schnellstmöglicher Gabe von Glukokortikoiden, z.B. 100 mg Hydrocortison als intravenöser Bolus, therapiert werden (Allolio B. Eur J Endocrinol 2015). Anschließend erfolgt eine Dauerinfusion von bspw. 200 mg Hydrocortison über 24 Stunden (Allolio B. Eur J Endocrinol 2015, Tab.4). Zusätzlich sollte eine intravenöse Flüssigkeitsgabe mit 1000 ml isotoner Kochsalzlösung erfolgen (Allolio B. Eur J Endocrinol 2015, Tab.4).

1.3.2 Diagnostik einer Nebennierenrindeninsuffizienz

Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine NNRI wird als erste labordiagnostische Maßnahme die Cortisolkonzentration im Blutserum bestimmt. Dabei sprechen morgendlich gemessene Cortisolwerte von <100 nmol/l für eine NNRI (Hägg *et al.* Clin Endocrinol 1987, Charmandari *et al.* Lancet 2014, Tab. 5). Zusätzlich wird eine morgendliche Bestimmung von ACTH im Blut vorgenommen. Das morgendliche Plasma-ACTH hilft dabei, eine primäre NNRI von einer sekundären/tertiären NNRI zu unterscheiden (Arlt W *et al.* Lancet 2003, Tab. 5), aber auch einzuschätzen, ob die Nebennierenrinde maximal stimuliert ist (Oelkers W. N Engl J Med 1996).

Tabelle 4 – Addison-Krise

Definition basierend auf der klinischen Leitlinie der <i>Endocrine Society</i>	<ul style="list-style-type: none"> – medizinischer Notfall bei Patienten mit diagnostizierter oder noch nicht diagnostizierter Nebennierenrindeninsuffizienz mit Hypotonie, ausgeprägten akuten Unterleibssymptomen und deutlichen Laboranomalien, der eine sofortige Behandlung erfordert
Auslöser	<ul style="list-style-type: none"> – gastrointestinale Infekte – andere Infekte mit Fieber – operative Eingriffe – anstrengende körperliche Tätigkeit – Beendigung der Glukokortikoid-Therapie – psychischer Stress – unbekannt
klinische Zeichen und Symptome	<ul style="list-style-type: none"> – Blutdruckabfall – Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall – Bewusstseinsseinschränkung – Müdigkeit, Schwäche, Frieren
Labor	<ul style="list-style-type: none"> – Hyponatriämie – Hyperkaliämie (bei primärer NNRI) – Hypoglykämie – Eosinophilie – Lymphozytose – Anämie
Therapie	<p>sofortige Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 100 mg Hydrocortison Bolus i.v. – direkt anschließend an die Hydrocortison-Bolusgabe: kontinuierliche intravenöse Infusion von 200 mg Hydrocortison über 24 h (alternativ 50 mg Hydrocortison i.v. oder i.m. alle 6 h) – Rehydratation mit Infusion von 1000 ml isotonischer Kochsalzlösung innerhalb der ersten Stunde

Diese Tabelle zeigt die Definition, die Auslöser, die Klinik und die Therapie der Addison-Krise.

Modifiziert nach: Hahner *et al.* Eur J Endocrinol 2010, Hahner *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2015, Allolio B. Eur J Endocrinol 2015, Bornstein *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2016, Hahner *et al.* Nat Rev Dis Primers 2021, Husebye *et al.* Lancet 2021, Claessen *et al.* Front Endocrinol 2021

Ist das morgendliche ACTH im Plasma eindeutig über 80-100 pg/ml ohne augenscheinliche starke Stressoren erhöht, so ist dies ein starkes Indiz für eine primäre NNRI, da durch den Ausfall des negativen Feedbacks auf den Hypophysenvorderlappen vermehrt ACTH ausgeschüttet wird (Bornstein *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2016). Eine erhöhte ACTH-Konzentration im Blut bei noch normalem Cortisol kann ein erster Hinweis auf eine beginnende primäre NNRI sein (Bornstein *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2016). Ein inadäquat niedriges oder sogar vermindertes Plasma-ACTH würde man bei der sekundären/tertiären NNRI erwarten, da hier die ACTH-Produktion in der Hypophyse vermindert ist (Arlt *et al.* Lancet 2003). In den Leitlinien zur Nebennierenrindeninsuffizienz werden außerdem die gemeinsame morgendliche Bestimmung von Serumcortisol und Plasma-ACTH empfohlen, da die Kombination aus einem basalem Serumcortisol <140 nmol/l und einem basalen Plasma-ACTH >100 pg/ml (22 pmol/l) für die Diagnose einer primären NNRI spricht (Charmandari *et al.* Lancet 2014, Bornstein *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2016). Außerdem weist ein basales morgendliches Cortisol von >550 nmol/l auf eine gesunde Nebennierenrindenfunktion hin, so dass mit hoher Wahrscheinlichkeit eine NNRI ausgeschlossen werden kann (Charmandari *et al.* Lancet 2014). Zuletzt gab es Versuche, morgendliche Cortisol- und Cortisonwerte im Speichel zu bestimmen, um eine NNRI zu diagnostizieren (Langelaan *et al.* Endocr Connect 2018). Dies bietet den Vorteil, dass im Speichel das freie und biologisch aktive Cortisol gemessen werden kann (Tan *et al.* Endocr Connect 2023). Allerdings ist die Bestimmung von Speichelcortisol für die Diagnose einer NNRI noch nicht voll validiert (Charmandari *et al.* Lancet 2014, Langelaan *et al.* Endocr Connect 2018). Bei der Diagnostik einer primären NNRI wird empfohlen, Autoantikörper gegen NNR-Gewebe zu messen, wie z.B. die 21-Hydroxylase-Antikörper, welche häufig bei einer Autoimmunadrenalitis detektiert werden können (Husebye *et al.* J Intern Med 2014). Wenn die basale Cortisolkonzentration im Graubereich zwischen unterem und oberem Grenzwert liegt und somit noch keine Diagnose oder Ausschluss einer NNRI möglich ist, muss ein Funktionstest durchgeführt werden (Ceccato *et al.* Clin Chem Lab Med 2019, Alvarez-Payares *et al.* Front Endocrinol 2022). Beim ACTH-Test wird dem Patienten 250 µg Synacthen®, bei welchem es sich um ein synthetisch hergestelltes Präparat mit der Wirkung von ACTH handelt, intravenös oder intramuskulär appliziert (Charmandari *et al.* Lancet 2014, Husebye *et al.* J Intern Med 2014, Tab. 5).

Dadurch wird die Nebennierenrinde zur Synthese und Sekretion von Cortisol angeregt, sodass bei gesunder Nebennierenrinde der Cortisolspiegel im Blut auf >550 nmol/ ansteigt (Charmandari *et al.* Lancet 2014, Husebye *et al.* J Intern Med 2014). Bei einer zerstörten Nebennierenrinde, wie beispielsweise bei einem autoimmunen Prozess im Rahmen der Autoimmunadrenalitis, steigt die Cortisolkonzentration im Blut im ACTH-Test nur insuffizient an (Charmandari *et al.* Lancet 2014, Tab. 5). Da bei der sekundären/tertiären NNRI die Nebennierenrinde normalerweise erst nach einer gewissen Krankheitsdauer atrophiert, kann sie bei einer frischen sekundären/tertiären NNRI noch in der Lage sein, ausreichende Mengen an Cortisol nach ACTH-Stimulation zu produzieren (Alexandraki *et al.* Endotext 2022, Kumar *et al.* J Clin Pathol 2022). Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund wichtig, dass beim ACTH-Test durch die Gabe von 250 µg Syntacthen® eine unphysiologisch hohe Stimulation der NNR erzeugt wird, sodass der ACTH-Test in diesem Fall nicht ausreichend aussagekräftig ist, um die NNRI sensitiv zu diagnostizieren (Mayenknecht *et al.* J Clin Endocrinol Metab 1998, Kumar *et al.* J Clin Pathol 2022). Der orale Metopiron-Test (OMT) und der Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT) sind bei der Diagnostik bei Patienten mit sekundären/tertiären Nebennierenrindeninsuffizienzen, besonders wenn diese mild sind und noch nicht lange bestehen, gut geeignet (Oelkers W. N Engl J Med 1996, Kumar *et al.* J Clin Pathol 2022). Daher führt man beispielsweise bei einem unauffälligen ACTH-Test aber bei weiterhin bestehendem klinischem Verdacht auf eine sekundäre/tertiäre NNRI entweder den IHT oder den OMT durch (Chanson *et al.* Ann Endocrinol 2017, Kumar *et al.* J Clin Pathol 2022). Beide Tests sorgen für eine Stimulation der HPA-Achse, deren Funktion sie überprüfen (Fish *et al.* Metabolism 1986, Fiad *et al.* Clin Endocrinol 1994). Beim IHT wird die Stimulation der HPA-Achse durch eine mit intravenös appliziertem Insulin herbeigeführte Hypoglykämie bewirkt (Courtney *et al.* Clin Endocrinol 2000). Die Hypoglykämie verursacht eine Stimulation der CRH-Ausschüttung, woraufhin die ACTH-Produktion im Hypophysenvorderlappen ansteigt und die Cortisolsynthese in der Nebennierenrinde stimuliert wird (Caraty *et al.* J Clin Invest 1990). Ein Cortisolanstieg auf >550 nmol/l im Rahmen des IHT spricht für eine intakte HPA-Achse (Charmandari *et al.* Lancet 2014, Tab. 5).

Tabelle 5 – Diagnostik der Nebennierenrindeninsuffizienz

basale Hormonmessungen und endokrinologische Tests	Durchführung	Grenzwerte	Kommentare
Cortisol-basal (Blutserum)	– morgendliche Messung von Cortisol im Blutserum	– Serumcortisol basal <100 nmol/l stark hinweisend auf NNRI – Serumcortisol basal >500 nmol/l macht NNRI unwahrscheinlich	– Vorteil: leicht durchführbar und häufig verfügbar – Nachteil: erlaubt Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) Diagnose nur bei sehr niedrigen oder sehr hohen Cortisol-Werten, Cortisolwert wird beeinflusst vom zirkadianen Rhythmus und vom Gesundheitszustand des Patienten
ACTH-basal (Blutplasma)	– morgendliche Messung von ACTH im Blutplasma	– Plasma-ACTH basal >100 pg/ml (>22 pmol/l) ist hinweisend auf primäre NNRI	– Unterscheidung primärer NNRI und sekundärer/tertiärer NNRI bei Patienten mit diagnostizierter NNRI
ACTH-Kurztest	– Gabe von 250 µg Synacthen® (synthetisch hergestelltes ACTH) i.v. oder i.m. – Messung des Cortisols vor der Synacthen®-Gabe (0 min) und 30 min und 60 min nach Synacthen®-Gabe	– Cortisol-Anstieg >550 nmol/l zum Ausschluss einer NNRI	– Vorteil: gut durchführbar, sicher und häufig verfügbar – Nachteil: geringe Aussagekraft bei milder sekundärer/tertiärer NNRI
oraler Metopiron-Test (OMT)	– Gabe von 2 g Metopiron oral um 23:00 und Messung von 11-Desoxycortisol (11S) ACTH und Cortisol um 8:00 am nächsten Morgen – basale Messungen von 11S, ACTH und Cortisol	– 11S Anstieg >200 nmol/l zum Nachweis der Funktionsfähigkeit der HPA-Achse und Ausschluss einer NNRI	– Vorteil: gute Beurteilung der Funktionalität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und Detektion (milder) sekundärer/tertiärer NNRI – Nachteil: kann bei manifester primärer NNRI Addison-Krise auslösen, kann Übelkeit und Erbrechen verursachen

Tabelle 5 (Fortsetzung) – Diagnostik der Nebennierenrindeninsuffizienz

basale Hormonmessungen und endokrinologische Tests	Durchführung	Grenzwerte	Kommentare
Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT)	<ul style="list-style-type: none"> – Insulin-Bolusgabe i.v. (0,1-0,15 Units/kg) mit Messung von Cortisol, Glukose und ggf. Wachstumshormon vor dem Test (0 min) und 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Insulin-Gabe – engmaschige bettseitige Blutzuckerkontrollen 	<ul style="list-style-type: none"> – Cortisol Anstieg >550 nmol/l zum Nachweis der Funktionsfähigkeit der HPA-Achse und Ausschluss einer NNRI – ausreichende Hypoglykämie bei Blutglucose <2,2 mmol/l 	<ul style="list-style-type: none"> – Vorteil: gute Beurteilung der Funktionalität der HPA-Achse und Detektion (milder) sekundärer/tertiärer NNRI, gleichzeitige Funktionstestung der somatotropen Achse – Nachteil: löst Hypoglykämie aus, daher kontraindiziert bei älteren Patienten, Schwangeren, Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, Epilepsie – kann eine Addison-Krise auslösen
Corticotropin-Releasing-Hormon-Test (CRH-Stimulationstest)	<ul style="list-style-type: none"> – CRH-Gabe i.v. (1 µg/kg) Messung von Cortisol und ACTH vor der CRH-Gabe (0 min), und 30 min sowie 60 min nach CRH-Gabe 	<ul style="list-style-type: none"> – Cortisol Anstieg >550 nmol/l 	<ul style="list-style-type: none"> – Unterscheidung zwischen hypophysären (sekundären) und hypothalamischen (tertiären) Ursachen einer NNRI – keine hohe Aussagekraft für Diagnostik der NNRI, CRH ist teuer und nicht überall verfügbar – kann Hypotonien provozieren

Diese Tabelle zeigt verschiedene Möglichkeiten für die Diagnostik einer NNRI, zu denen sowohl Messungen basaler Hormonwerte als auch die Durchführung von endokrinologischen Funktionstests zählt.

Modifiziert nach: Dolman *et al.* JAMA 1979, Feek *et al.* Clin Endocrinol 1981, Mayenknecht *et al.* J Clin Endocrinol Metab 1998, Arlt *et al.* Lancet 2003, Nieman LK. J Endocrinol Invest 2003, Peters *et al.* European Journal of Endocrinology 2006, Al-Aridi *et al.* Endocr Pract 2011, Kokshoorn *et al.* Pituitary 2012, Sarlos *et al.* Intern Med J 2013, Charmandari *et al.* Lancet 2014, Pazderska *et al.* Clin Med 2017, Karaca *et al.* Rev Endocr Metab Disord 2021, Hahner *et al.* Nat Rev Dis Primers 2021, Kumar *et al.* J Clin Pathol 2022

Es empfiehlt sich bei Verdacht auf eine NNRI zusätzlich die weiteren Hormonachsen zu untersuchen, da diese auch insuffizient sein können (Husebye *et al.* Lancet 2021, Hahner *et al.* Nat Rev Dis Primers 2021). Ein weiterer Test, welcher die HPA-Achse überprüft, ist der orale Metopiron-Test (OMT). Metopiron (MET) hemmt das Enzym 11 β -Hydroxylase (CYP11B1) (Fiad *et al.* Clin Endocrinol 1994), wodurch die Umwandlung von 11-Desoxycortisol (11S) zu Cortisol (F) und von 11-Desoxycorticosteron

(DOC) zu Corticosteron (B) in der Nebennierenrinde verhindert wird. MET wurde von Liddle *et al.* zur Charakterisierung dieses Effekts verwendet (Liddle *et al.* J Clin Endocrinol Metab 1958), woraus sich später ein Test zur Diagnose einer Nebennierenrindeninsuffizienz entwickelte (Liddle *et al.* JCEM 1959, Jubiz *et al.* Arch Intern Med 1970). Nach oraler MET-Gabe sinken die Cortisolkonzentrationen im Plasma aufgrund einer verminderten Umwandlung von 11S zu Cortisol, was zu einer Enthemmung der negativen Rückkopplung durch Cortisol auf die Hypothalamus- und Hypophysenvorderlappenzellen führt (Fiad *et al.* Clin Endocrinol 1994). Als Folge erhöht sich die Bildung von CRH und ACTH bei einer funktionierenden HPA-Achse. Der Anstieg von ACTH führt zu einer Stimulation der Steroidsynthese in der Nebennierenrinde und zu einem Anstieg von 11S (Liddle *et al.* J Clin Endocrinol Metab 1958). Die Plasma-Anstiege von 11S nach MET können zur Funktionstestung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und somit für die Diagnostik einer NNRI verwendet werden (Fiad *et al.* Clin Endocrinol 1994). Für den OMT wurde ein 11S-Anstieg über 200 nmol/l als Indikator für eine normale Funktion der HPA-Achse definiert und wird daher häufig verwendet (Spiger *et al.* Arch Intern Med 1975, Courtney *et al.* Clin Endocrinol 2000, English *et al.* Clin Endocrinol 2017, Tab.5).

1.3.3 Therapie der Nebennierenrindeninsuffizienz

Da bei der NNRI ein Mangel an Cortisol im Blut besteht, muss dieser substituiert werden. Normalerweise erfolgt die Cortisolsubstitution durch die orale Einnahme einer Hydrocortison-Dosis von insgesamt 10 – 12 mg/m² in Form von zwei bis drei Hydrocortison-Tabletten pro Tag (Charmandari *et al.* Lancet 2014). Eine Schwierigkeit bei der Cortisolsubstitution ist, dass die physiologische Cortisolausschüttung des Menschen einem zirkadianen Rhythmus folgt und dieser mit der Hydrocortison-Therapie nur mit Einschränkungen nachzuahmen ist (Quinkler *et al.* Dtsch Arztebl Int 2013, Malikova *et al.* Horm Res Paediatr 2014). Da die Aktivität der HPA-Achse dann extra zu imitieren ist, muss bei Anwesenheit von Stressoren, insbesondere bei Erkrankungen mit Fieber oder bei Operationen die Glukokortikoid-Dosis angepasst werden, um eine Addison-Krise zu verhindern (Charmandari *et al.* Lancet 2014). In der Therapie der primären NNRI muss oftmals neben Cortisol auch ein Aldosteronäquivalent substituiert

werden. Die Substitution von Aldosteron geschieht durch die morgendliche orale Einnahme von 6 α -flouriertem Hydrocortison (»Fludrocortison«) in der Dosis 0,05 – 0,20 mg pro Tag (Husebye *et al.* Lancet 2021). Bei Frauen mit primärer NNRI kann die Substitution von Dehydroepiandrosteron (DHEA) eine Verbesserung von (sexuellem) Wohlbefinden und Stimmung ergeben. Diese wird besonders in dem Fall empfohlen, wenn das Wohlbefinden nicht ausreichend ist, obwohl eine gute Einstellung mit Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden anzunehmen ist (Charmandari *et al.* Lancet 2014). Bei der Therapie der sekundären/tertiären NNRI muss, wie auch bei dem primären NNRI, Cortisol substituiert werden (Kumar *et al.* J Clin Pathol 2022). Dies geschieht ebenfalls mit oralen Glukokortikoiden (Kumar *et al.* J Clin Pathol 2022). Die Aldosteronsubstitution bei der Therapie der sekundären/tertiären NNRI ist allerdings im Gegensatz zur Therapie der primären NNRI in der Mehrzahl der Fälle nicht notwendig, da die Aldosteronsynthese langfristig hauptsächlich über das RAAS-System gesteuert wird (Dineen *et al.* Ther Adv Endocrinol Metab 2019). In der Therapie der primären und sekundären/tertiären NNRI ist es wichtig, die zugrundeliegende Ursache der NNRI mit in das Therapiekonzept einzubauen, wenn dies möglich ist (Wilson *et al.* In Textbook of Family Medicine, Saunders/Elsevier 2007). Ein Hypophysenadenom kann durch Druck auf die gesunden Anteile der Hypophyse zur eingeschränkten Hormonsynthese und ACTH-Ausschüttung führen und ursächlich für eine sekundäre NNRI sein (Esposito *et al.* Pituitary 2019). Nach chirurgischer Entfernung des Hypophysenadenoms besteht die Möglichkeit, dass sich die HPA-Achse erholt (Munro *et al.* Clin Endocrinol 2016, Pofi *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2019, Marcet *et al.* Endocr Pract 2019). Bei einer Glukokortikoid-induzierten NNRI muss evaluiert werden, ob das Glukokortikoid vorsichtig ausgeschlichen werden kann, um durch langsame Reduktion der Glukokortikoid-Dosis eine Regeneration der HPA-Achse zu ermöglichen (Prete *et al.* BMJ 2021, Pelewicz *et al.* Diagnostics 2021, Draoui *et al.* Ann Med Surg 2022).

2. Fragestellung und Ziele der Arbeit

Die Prävalenz von Addison-Krisen steigt (Meyer *et al.* Eur J Endocrinol 2014, Rushworth *et al.* Horm Metab Res 2015, Olafsson *et al.* Endocr Pract 2016, Rushworth *et al.* J Endocr Soc 2023), was auch für ein Diagnostikproblem der Nebennierenrindeninsuffizienz sprechen könnte. Beispielsweise sind die Immunoassays für 11S, welches im Rahmen des OMT gemessen wird, nicht häufig verfügbar (Garrahy *et al.* BMC Endocr Disord 2016). Im Gegensatz dazu sind Immunoassays für die biochemischen Messungen von 17 α -Hydroxyprogesteron (17OHP), von Androstendion (Δ A4'dion) und von ACTH weitgehend gut verfügbar (Alvarez-Payares *et al.* Front Endocrinol 2021, Ishii *et al.* Clin Pediatr Endocrinol 2022, Bokulić *et al.* Biochem Med 2023). Beim 17OHP handelt es sich um das Vorläuferhormon des 11-Desoxycortisols und das Δ A4'dion ist der Metabolit von 17OHP (Miller *et al.* Endocr Rev 2011). Die Messung der 17OHP-Konzentration im Blut mit Immunoassays wird regelhaft beim Neugeborenencreening für die Detektion eines adrenogenitalen Syndroms (AGS) mit 21-Hydroxylasedefekt verwendet (Choi *et al.* Ann Pediatr Endocrinol Metab 2016, Speiser *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2018). Außerdem wird die 17OHP-Bestimmung häufig beim Monitoring der Behandlung des AGS verwendet (Melin *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2020). Die Messung von Δ A4'dion wird beispielsweise für den Nachweis einer Hyperandrogenämie, welche im Rahmen eines polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS) vorkommen kann, verwendet (Obermayer-Pietsch *et al.* J Appl Lab Med 2022, Yi *et al.* Endocr Pract 2023). In einigen Studien konnte bereits ein Anstieg der Nebennierenrindenhormone 17OHP (Schöneshöfer *et al.* J Endocrinol Invest 1980) oder Δ A4'dion (Auzéby *et al.* J Clin Endocrinol Metab 1995) nach MET-Gabe zusätzlich zum klassischen Anstieg von 11S beobachtet werden. Bei Personen mit normaler Hypophysen- und Nebennierenrindenfunktion wurden im oralen Metopiron-Test (OMT) in verschiedenen Studien unterschiedliche ACTH-Antworten beobachtet, wie beispielsweise Anstiege auf über 200 pg/ml (200 ng/l) (Staub *et al.* Clin Endocrinol 1979) oder 150 pg/ml (Steiner *et al.* Exp Clin Endocrinol 1994).

Aufgrund der guten Verfügbarkeit der Assays für 17OHP, Δ A4'dion und ACTH wollten wir untersuchen, ob die Messung dieser Steroidhormone oder/und von ACTH während

des OMTs nützlich ist. In diesem Rahmen sollten mögliche Grenzwerte für diese Hormone mit den entsprechenden Sensitivitäten und Spezifitäten, ermittelt werden, um auch zu klären, ob sie gleichermaßen wie 11S für den biochemischen Nachweis einer NNRI geeignet sind. Zusätzlich wollten wir untersuchen, ob die Anzahl der Ausfälle von Hypothalamus-Hypophysen-Endorgan-Achsen und die Messungen der basalen Nebennierenrindenhormone hilfreiche Informationen für die Diagnostik einer NNRI bieten können. Das Gesamtziel war zusammenfassend die Vereinfachung der Diagnostik einer NNRI, um Addison-Krisen zu vermeiden.

3. Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Im Rahmen des SHIP-PAGE-Studienprogramms (*Steroid Hormones In Patients with Pituitary, Gonadal or Adrenal Endocrinopathies*) werden Patienten, die auf eine Nebennierenrindeninsuffizienz untersucht werden, endokrinen Funktionstests, wie dem OMT unterzogen. Ab 2015 wurden Patienten in die Datenanalyse einbezogen, wenn sie einwilligten. Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Rostock registriert (#A2016-0088). Das Serumcortisol wurde mit dem Elecsys® Cortisol II Assay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) gemessen. Mit dem Elecsys® ACTH-Assay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) wurde das Plasma-ACTH gemessen. Nach chromatographischer Reinigung wurde 11S mit dem etablierten Immunoassay (Sieber-Ruckstuhl *et al.* Vet Rec 2008) oder Tandem-Massenspektrometrie mit Kalibratoren eines kommerziellen Kits (Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, Gräfelfing/München, Deutschland) mit nahezu identischer Assay-Leistung gemessen. Zusätzlich wurden 17OHP und $\Delta 4'$ dion mit dem Chromsystems-Kit bestimmt. Während des OMT erfolgte eine stationäre Überwachung der Patienten, welche um ca. 23:00 Uhr 2 g Metopiron oral erhielten. Am nächsten Morgen um 8:00 erfolgte die Blutentnahme, um das Serumcortisol, 11S, 17OHP, $\Delta 4'$ dion und Plasma-ACTH (F-OMT, 11S-OMT, 17OHP-OMT, $\Delta 4'$ dion-OMT und ACTH-OMT) zu bestimmen. Bei den meisten Patienten wurden am Morgen des Testtages basale Hormonspiegel im Blut bestimmt (F-

basal, 11S-basal, 17OHP-basal, $\Delta 4'$ dion-basal und ACTH-basal). Patienten, die unter einer Hydrocortison-Ersatztherapie standen, pausierten diese für den Testtag. Bei einem Teil der Patienten wurden weitere endokrine Tests wie der ACTH-Stimulationstest (ACTH-Test), der Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT) oder der Corticotropin-Releasing-Hormon-Test (CRH-Test) durchgeführt. Durch Verlaufskontrollen wurde evaluiert, ob die labordiagnostische Auswertung korrekt war.

Tabelle 6 – Ein- und Ausschlusskriterien der Studie zum oralen Metopiron-Test

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> – Alter ≥ 18 Jahre – Patienten mit Verdacht auf eine NNRI – Patienten mit bekannter NNRI, sofern der klinische Verlauf eine Veränderung der Nebennierenrindenfunktion nahelegt – Patienten, bei denen eine Testung der Nebennierenrindenfunktion generell empfohlen wird, z.B. infolge sellanahen Prozesses bzw. Hypophysentumor, sellanahe bzw. Hypophysenoperation, Bestrahlung des Craniums mit der Sella im Feld, zurückliegendes Schädel-Hirn-Trauma mit Verdachtsmomenten einer Hypophyseninsuffizienz 	<ul style="list-style-type: none"> – akute oder chronische Infektion – Schwangerschaft – Kinder < 18 Jahre – keine Einwilligung in die Studienteilnahme

Die Tabelle zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten, welche an SHIP-PAGE/OMT (*Steroid hormones in patients – pituitary, adrenal and gonadal endocrinopathies*), bei der es sich um eine Studie zum oralen Metopiron-Test (OMT) bei Nebennierenrindeninsuffizienz handelt, teilnehmen.

3.2 Statistische Analyse

Ein 11S-Anstieg im OMT auf >200 nmol/l wurde laborchemisch als normale Nebennierenrindenreaktion angesehen (Arlt *et al.* Lancet 2003). Die *receiver operating characteristics* (ROC-Kurven) für F-basal, 11S-basal, 17OHP-basal, $\Delta 4'$ dion-basal und ACTH-basal sowie für 11S-OMT, 17OHP-OMT, $\Delta 4'$ dion-OMT und ACTH-OMT wurden mit IBM® SPSS Statistics (IBM Statistical Package for Social Science, Chicago, USA) erstellt. Anhand der Youden-Indizes konnte der beste Cut-Off mit der jeweils besten Kombination aus Sensitivität (SEN) und Spezifität (SPEZ) ermittelt werden. Für den Vergleich der Flächen unter den ROC-Kurven (AUC) wurde die statistische Software MedCalc (MedCalc Software Ltd, Ostende, Belgien) und die Methode

von DeLong verwendet (DeLong *et al.* Biometrics 1988). Die Boxplots wurden mit der Software Origin (OriginLab corporation, Northampton, Massachusetts, USA) erstellt. Um festzustellen, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 11S-OMT, 17OHP-OMT, Δ A4'dion-OMT und ACTH-OMT in der Gruppe der Patienten ohne NNRI und der Gruppe mit NNRI bestand, wurde der Mann-Whitney-U-Test in IBM® SPSS Statistics durchgeführt. Für die Analyse, ob statistisch signifikante Unterschiede der basalen Hormonwerte und der Werte nach Metopirongabe von 11S, 17OHP, Δ A4'dion und ACTH bestanden, wurde der Wilcoxon-Test in IBM® SPSS Statistics benutzt. Das korrigierte Signifikanzniveau nach der Bonferroni-Korrektur für den Mann-Whitney-U-Test und den Wilcoxon-Test betrug $\alpha=0,0125$.

Um festzustellen, ob ein Patient eine NNRI hatte oder nicht, wurden alle vorliegenden Informationen herangezogen. Dazu gehörten klinische Informationen wie Insuffizienzen der Hormonachsen des Hypophysenvorderlappens, der klinische Verlauf, die basalen Steroidhormonkonzentrationen, der OMT und ggf. weitere endokrine Funktionstests wie z.B. ACTH-Test, IHT- oder CRH-Test. Die Messdaten für die Hormone in OMT waren nicht normalverteilt. Um die Korrelationen zwischen allen Hormonen in OMT zu analysieren, wurde daher die Spearman-Korrelation in SPSS bestimmt.

4. Ergebnisse

Zwischen 2015 und 2020 wurden im Rahmen des SHIP-PAGE-Studienprogramms 139 Patienten mit dem OMT auf eine Nebennierenrindeninsuffizienz untersucht. Von ihnen waren 58 % weiblich (Tab. 7). Bei der Mehrheit wurde ein Hypophysenadenom diagnostiziert. Etwas mehr als die Hälfte aller Patienten hatte eine intakte Hypothalamus-Hypophysen-Endorgan-Funktion (Tab. 7). Während des OMT wurden bei keinem Patienten Nebenwirkungen gemeldet. Eine kombinierte Dysfunktion der gonadotropen, laktotropen, somatotropen und thyreotropen Achse war mit einer Spezifität von 100 % prädiktiv für eine NNRI (Tab. 8).

Tabelle 7 – Wichtigste Patientencharakteristika

	alle Patienten	Patienten ohne NNRI	Patienten mit NNRI
Patienten, n	139	86	53
Alter, median (IQR)	56 (40-69)	55 (38-69)	56 (44-69)
Männer, n	58 (42 %)	35 (41 %)	23 (43 %)
Frauen, n	81 (58 %)	51 (59 %)	30 (57 %)
CPA	5	2	3
Kraniopharyngeom	2	2	0
Gliom oder Meningiom	4	3	1
Glukose-Stoffwechselstörung	3	2	1
Hypophysitis	4	2	2
Idiopathischer Hypopituitarismus	5	3	2
Langerhans-Zell-Histiozytose	2	1	1
APS 1 und APS 2	2	2	0
Hypophysenadenom nach OP	45	22	23
Hypophysenadenom nicht operiert	23	16	7
Hypophysenzyste nach OP	3	3	0
Hypophysenzyste nicht operiert	3	3	0
Iatrogene NNRI	14	9	5
Sonstige	24	16	8
Keine zus. Achsenafälle	73 (53 %)	46 (54 %)	27 (51 %)
1 zus. Achsenausfall	22 (16 %)	14 (16 %)	8 (15 %)
2 zus. Achsenafälle	24 (17 %)	14 (16 %)	10 (19 %)
3 zus. Achsenafälle	16 (11 %)	8 (9 %)	8 (15 %)
4 zus. Achsenafälle	4 (3 %)	4 (5 %)	0 (0 %)

Diese Tabelle enthält die wichtigsten Informationen über alle Patienten, Patienten ohne Nebennierenrindeninsuffizienz (ohne NNRI) und Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz (mit NNRI). Zusätzliche Achsenausfälle beziehen sich auf Achsenstörungen des hypothalamisch-hypophysären Systems. Die Mediane werden mit dem Interquartilsbereich oder mit Prozentsätzen angegeben. Die Krankheitsabkürzungen lauten wie folgt: CPA - Cortisol-produzierendes Adenom, APS – Autoimmunes polyendokrines Syndrom. "Sonstige" umfasst Patienten mit Verdacht auf Hypophyseninsuffizienz oder Patienten mit Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, Schwindel, myelodysplastischem Syndrom, leerem Sella-Syndrom oder Hyponatriämie.

Eine Funktionsstörung der gonadotropen Achse wies die höchste Sensitivität von 60 % auf, während ein Prolaktinmangel die höchste Spezifität von 95 % als Einzelprädiktor aufwies (Tab. 8). Der Ausfall von mindestens einer Hypothalamus-Hypophysen-Achse ergab eine Sensitivität von 70 % (Tab. 8).

Tabelle 8 – Ausfälle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, Sensitivitäten und Spezifitäten

	SEN (%)	SPEZ (%)	PPV (%)	NPV (%)
gonadotrope Achse	60	78	63	76
laktotrope Achse	13	95	64	64
somatotrope Achse	55	81	64	74
thyreotrope Achse	38	92	74	71
ein Achsenausfall	11	81	27	60
zwei Achsenausfälle	28	90	63	67
drei Achsenausfälle	23	95	75	67
mehr als drei Achsenausfälle	8	100	100	64
ein oder mehr Achsenausfälle	70	66	56	78

Diese Tabelle zeigt die Sensitivitäten (SEN), die Spezifitäten (SPEZ), die positiven prädiktiven Werte (PPV) und die negative prädiktiven Werte (NPV) für die Vorhersage des Funktionsausfalls der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (gonadotrope Achse), der Hypothalamus-Hypophysen-Prolaktin-Achse (laktotrope Achse), der Hypothalamus-Hypophysen-Somatotropin-Achse (somatotrope Achse) und der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (thyreotrope Achse) für die Diagnose einer NNRI.

Die ROC-Analyse zeigte, dass basale Bestimmungen von Nebennierensteroidhormonen und basale ACTH-Bestimmungen eine geringe Sensitivität (SEN) und Spezifität (SPEZ) aufwiesen, wie auch die Youden-Indizes zeigten (Tab. 9). Das beste Ergebnis wurde mit der Bestimmung von 11S-OMT bei einem Cut-off von 208 nmol/l erzielt, der eine vergleichbar hohe SEN (87 %) und SPEZ (> 90 %) und eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,945 ergab (Tab. 9, Abb. 2b). Die AUC von 11S-OMT unterschied sich signifikant von der von 17OHP-OMT (0,834) ($p<0,05$), $\Delta A4'dion$ -OMT (0,781) ($p<0,01$) und ACTH-OMT (0,820) ($p<0,05$) (Tab. 9, Abb. 2B). Die AUC von $\Delta A4'dion$ -basal (0,679) unterschied sich signifikant von der von ACTH-basal (0,515) ($p<0,05$), jedoch nicht von F-basal (0,701) (Tab. 9, Abb. 2A). Im Gegensatz zu 11S-OMT zeigten 17OHP-OMT und $\Delta A4'dion$ -OMT niedrigere SEN und SPEZ. Die Berechnung der SEN für 17OHP-OMT ergab 70 % und eine SPEZ von 80 %. Im Vergleich zu 17OHP-OMT zeigte $\Delta A4'dion$ -OMT eine schlechtere SEN (60 %), aber eine gute SPEZ (87 %) (Tab.9). 17OHP-OMT zeigte eine höhere AUC (0,834) als $\Delta A4'dion$ -OMT (0,781) (Tab.9, Abb. 2B). ACTH-OMT hatte eine SEN von 76 % und eine SPEZ von 81 % mit einer AUC von 0,820 bei einem Cut-off von 89,80 pg/ml (Tab.9, Abb. 2B). Es ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede von 11S-OMT, 17OHP-OMT, $\Delta A4'dion$ -OMT und ACTH-OMT zwischen Patienten mit NNRI und denen ohne NNRI ($p<0,0125$) (Abb.

3A – D). Außerdem wurden statistisch signifikante Unterschiede der basalen Hormonwerte und der Werte nach Metopirongabe von 11S, 17OHP, Δ A4'dion und ACTH für Patienten ohne NNRI ermittelt ($p < 0,0125$). Bei den Patienten mit NNRI konnten für die basalen Hormonwerte und der Werte nach Metopirongabe für 11S, 17OHP und ACTH statistisch signifikante Unterschiede bestimmt werden ($p < 0,0125$).

Der höchste Youden-Index wurde bei 11S-OMT-Bestimmungen ermittelt (0,78), gefolgt von ACTH-OMT (0,57), 17OHP-OMT (0,51) und Δ A4'dion-OMT (0,47) (Tab. 9). Statistisch signifikante Spearman-Korrelationen wurden zwischen 11S-basal und 11S-OMT (Spearman- $r = 0,285$, $p < 0,05$), zwischen 11S-OMT und 17OHP-OMT (Spearman- $r = 0,326$, $p < 0,01$) und zwischen 11S-OMT und Δ A4'dion-OMT (Spearman- $r = 0,267$, $p < 0,05$) festgestellt (Tab. 10).

Tabelle 9 – Cut-off-Werte, Sensitivitäten und Spezifitäten, ermittelt durch ROC-Kurven-Analyse

	Cut-off	Konzentration	SEN (%)	SPEZ (%)	Youden	PPV (%)	NPV (%)	AUC
F-basal [nmol/l]	unterer Grenzwert	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.701 (0.617-0.777)
	optimal	232.50	52	82	0.34	64	73	
	oberer Grenzwert	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
11S-basal [nmol/l]	unterer Grenzwert	0.87	35	82	0.17	53	68	0.616 (0.525-0.702)
	optimal	1.05	46	73	0.19	50	70	
	oberer Grenzwert	1.28	54	64	0.18	47	70	
11S-OMT [nmol/l]	unterer Grenzwert	189.10	81	93	0.74	88	89	0.945 (0.893-0.977)
	optimal	208.34	87	91	0.78	85	92	
	oberer Grenzwert	248.60	92	80	0.72	74	95	
17OHP-basal [nmol/l]	unterer Grenzwert	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.599 (0.498-0.694)
	optimal	0.74	44	92	0.36	78	71	
	oberer Grenzwert	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
17OHP-OMT [nmol/l]	unterer Grenzwert	9.46	70	80	0.51	70	80	0.834 (0.751-0.898)
	optimal	9.46	70	80	0.51	70	80	
	oberer Grenzwert	10.55	75	71	0.46	63	81	
Δ A4'dione-basal [nmol/l]	unterer Grenzwert	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.679 (0.578-0.770)
	optimal	2.62	62	77	0.39	63	75	
	oberer Grenzwert	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
Δ A4'dione-OMT [nmol/l]	unterer Grenzwert	4.25	60	87	0.47	75	77	0.781 (0.688-0.857)
	optimal	4.25	60	87	0.47	75	77	
	oberer Grenzwert	5.24	70	75	0.45	65	79	
ACTH-basal [pg/ml]	unterer Grenzwert	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.515 (0.427-0.602)
	optimal	10.75	28	90	0.18	65	66	
	oberer Grenzwert	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
ACTH-OMT [pg/ml]	unterer Grenzwert	89.80	76	81	0.57	71	84	0.820 (0.745-0.881)
	optimal	89.80	76	81	0.57	71	84	
	oberer Grenzwert	100.10	77	75	0.52	66	84	

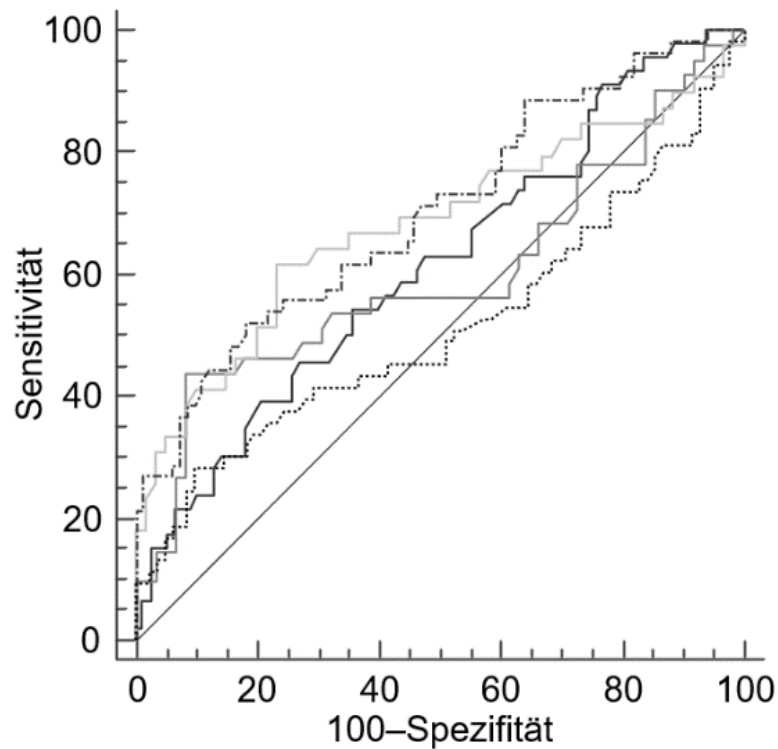
Diese Tabelle zeigt den unteren, optimalen und oberen Cut-off-Wert, wie er durch die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse bestimmt wurde, mit den jeweiligen Sensitivitäten (SEN), Spezifitäten (SPEZ), Youden-Indizes (Youden), positiven prädiktiven Werten (PPV), negativen prädiktiven Werten (NPV) und der Fläche unter der Kurve (AUC) für F, 11S, 17OHP, Δ A4'dion und ACTH basal und nach OMT. Abkürzungen: N/A – nicht anwendbar, F – Cortisol, 11S – 11-Desoxycortisol, 17OHP – 17 α -Hydroxyprogesteron, Δ A4'dion – Androstendion, ACTH – Corticotropin, OMT – oraler Metopiron-Test.

Tabelle 10 – Korrelationen zwischen hormonellen Parametern der Hypophysen-Nebennieren-Funktion

		F, OMT	11S, basal	11S, OMT	17OHP, basal	17OHP, OMT	Δ A4'dion, basal	Δ A4'dion, OMT	ACTH, basal	ACTH, OMT
F, basal	Spearman- <i>r</i>	0,399	0,322	0,049	0,125	–0,027	0,171	0,128	0,243	–0,159
	<i>p</i> -Wert	< 0,001	0,004	0,657	0,331	0,830	0,191	0,329	0,030	0,160
F, OMT	Spearman- <i>r</i>		0,032	0,102	0,066	0,284	0,190	0,379	0,051	–0,111
	<i>p</i> -Wert		0,787	0,359	0,617	0,023	0,153	0,003	0,654	0,326
11S, basal	Spearman- <i>r</i>			0,285	0,382	0,269	0,302	–0,087	–0,011	0,004
	<i>p</i> -Wert			0,012	0,002	0,033	0,019	0,508	0,925	0,975
11S, OMT	Spearman- <i>r</i>				0,216	0,326	0,093	0,267	–0,066	0,185
	<i>p</i> -Wert				0,092	0,008	0,477	0,038	0,553	0,093
17OHP, basal	Spearman- <i>r</i>					0,477	0,598	0,196	0,383	0,161
	<i>p</i> -Wert					< 0,001	< 0,001	0,144	0,002	0,218
17OHP, OMT	Spearman- <i>r</i>						0,286	–0,086	0,013	0,205
	<i>p</i> -Wert						0,027	0,508	0,916	0,104
Δ A4'dion, basal	Spearman- <i>r</i>							0,327	0,318	–0,004
	<i>p</i> -Wert							0,012	0,015	0,977
Δ A4'dion, OMT	Spearman- <i>r</i>								0,065	–0,003
	<i>p</i> -Wert								0,624	0,982
ACTH, basal	Spearman- <i>r</i>									0,189
	<i>p</i> -Wert									0,096

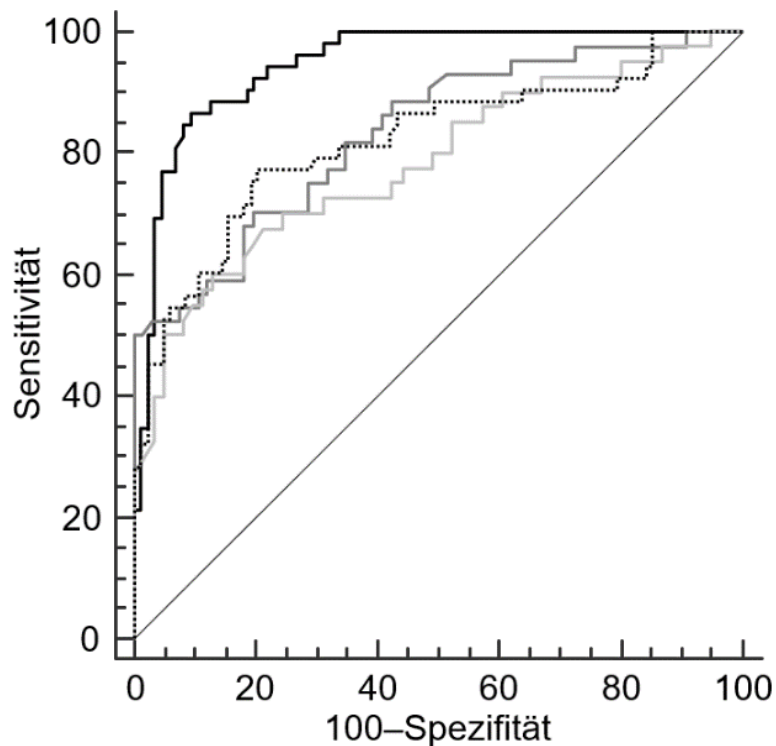
Diese Tabelle zeigt die Spearman-Korrelationen (Spearman-*r*) mit den entsprechenden *p*-Werten zwischen allen Hormonen im oralen Metopiron-Test (OMT). Statistisch signifikante Spearman-Korrelationen wurden beispielsweise zwischen 11S-basal und 11S-OMT (Spearman-*r* = 0,285, *p* < 0,05), zwischen 11S-OMT und 17OHP-OMT (Spearman-*r* = 0,326, *p* < 0,01) und zwischen 11S-OMT und Δ A4'dion-OMT (Spearman-*r* = 0,267, *p* < 0,05) festgestellt. Abkürzungen: F – Cortisol, 11S – 11-Desoxycortisol, OMT – oraler Metopiron-Test, 17OHP – 17 α -Hydroxyprogesteron, Δ A4'dion – Androstendion, ACTH – Corticotropin.

Abbildung 2A – ROC-Kurven basal



Diese Abbildung zeigt die *Receiver-Operating-Characteristic* (ROC)-Kurven von Basalkortisol und 11-Desoxycortisol, 17 α -Hydroxyprogesteron, Androstendion und Corticotropin (F-basal, 11S-basal, 17OHP-basal, Δ A4'dion-basal, ACTH-basal). Die Sensitivität ist auf der y-Achse und die 1 - Spezifität auf der x-Achse aufgetragen. F-basal zeigt die höchste Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,701, gefolgt von Δ A4'dion-basal mit einer AUC von 0,679. ACTH-basal weist mit einem Wert von 0,515 die niedrigste AUC auf. Die AUC von Δ 4A-basal unterscheidet sich signifikant von der von ACTH-basal ($p < 0,05$), aber nicht signifikant von der AUC von F-basal gemäß dem Vergleich der AUCs nach der Methode von DeLong. Die Werte der entsprechenden AUC für diese ROC-Kurven sind in Tabelle 9 aufgeführt. Legende zu den ROC-Kurven: schwarze durchgezogene Linie - 11S-basal, schwarze gepunktete Linie - ACTH-basal, schwarze gestrichelt-gepunktete Linie - F-basal, dunkelgraue Linie - 17OHP-basal, hellgraue Linie - Δ A4'dion-basal.

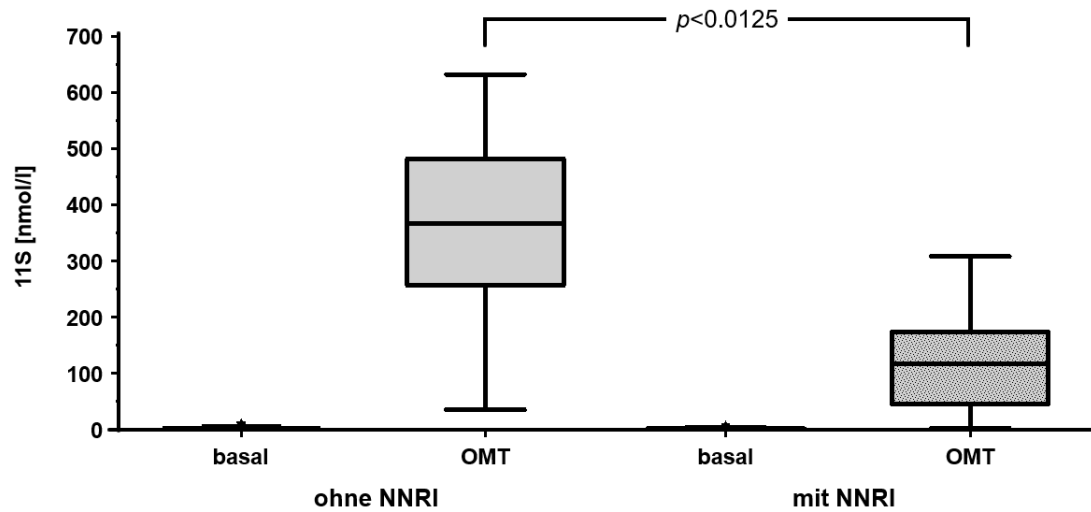
Abbildung 2B – ROC-Kurven OMT



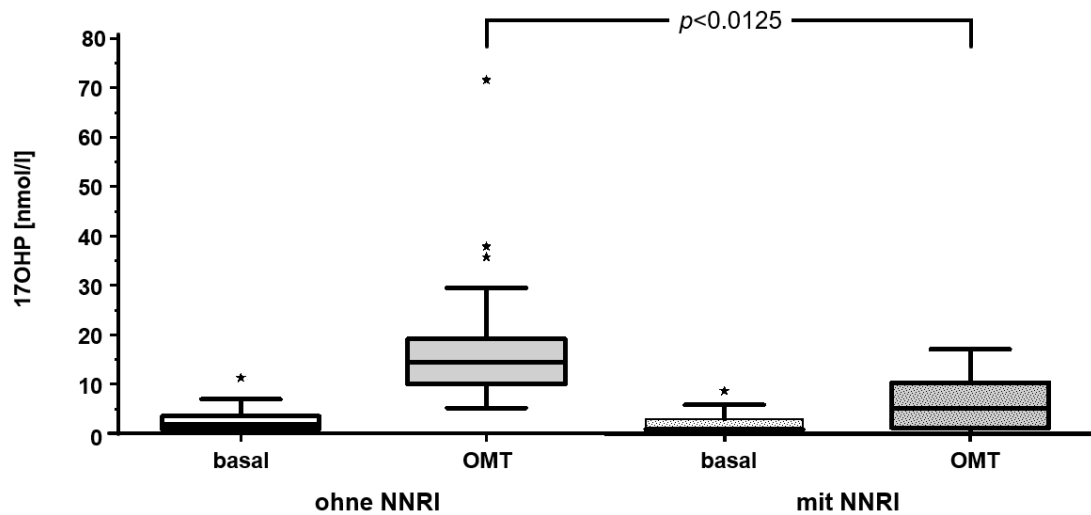
Diese Abbildung zeigt die *Receiver Operating Characteristic* (ROC)-Kurven von 11-Desoxycortisol, 17 α -Hydroxyprogesteron, Androstendion und Corticotropin nach Verabreichung von Metopiron (11S-OMT, 17OHP-OMT, Δ A4'dion-OMT und ACTH-OMT). Die Sensitivität ist auf der y-Achse und die 1 - Spezifität auf der x-Achse aufgetragen. Die Kurve von 11S-OMT zeigt die größte Fläche unter der Kurve (AUC) mit einem Wert von 0,945, gefolgt von der AUC von 17OHP mit einem Wert von 0,834. Die AUC von 11S-OMT unterscheidet sich signifikant von der von 17OHP-OMT ($p < 0,05$), Δ A4'dion-OMT ($p < 0,01$) und ACTH-OMT ($p < 0,05$) nach der Methode von DeLong. Die Werte der entsprechenden AUC für diese ROC-Kurven sind in Tabelle 9 aufgeführt. Legende zu den ROC-Kurven: schwarze durchgehende Linie - 11S-OMT, schwarze gepunktete Linie - ACTH-OMT, dunkelgraue Linie - 17OHP-OMT, hellgraue Linie - Δ A4'dion-OMT.

Abbildungen 3A-D – Boxplots für 11S, ACTH, 17OHP und $\Delta 4'$ dion basal und OMT

3A

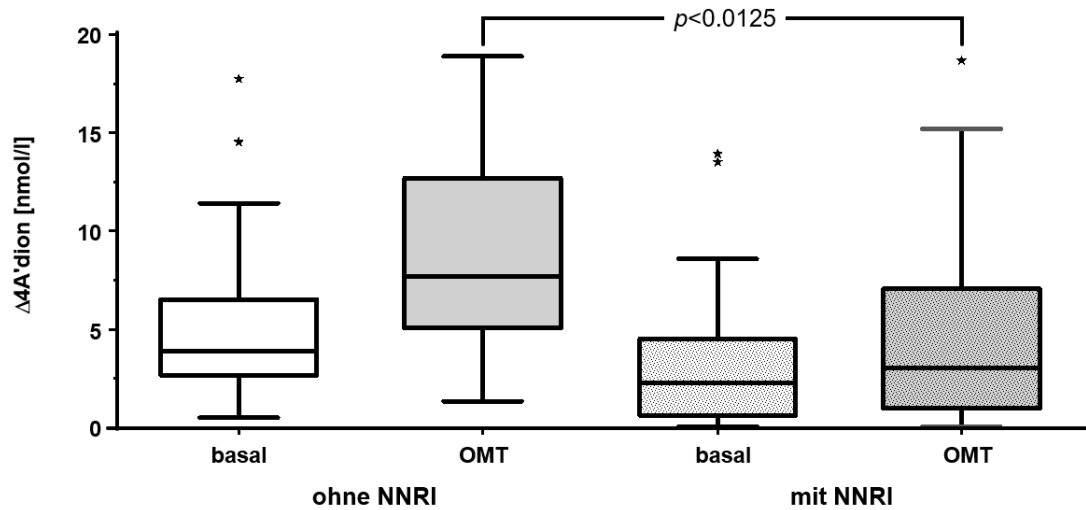


3B

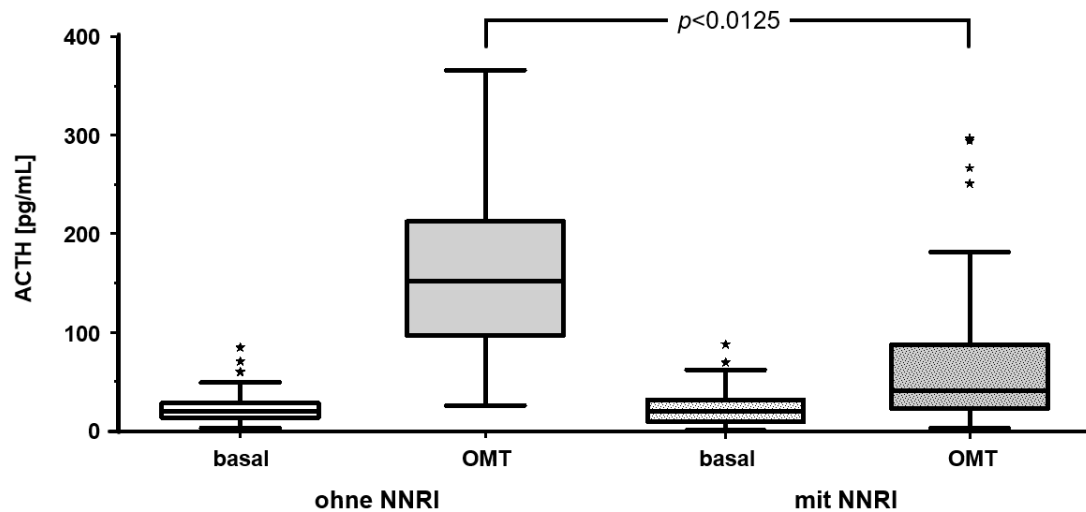


Abbildungen 3A-D (Fortsetzung) – Boxplots für 11S, ACTH, 17OHP und Δ A4'dion basal und OMT

3C



3D



Diese Abbildungen zeigen die Boxplots für A: 11-Desoxycortisol (11S), B: ACTH (Corticotropin), C: 17 α -Hydroxyprogesteron (17OHP), D: Androstendion (Δ A4'dion) für Patienten ohne Nebennierenrindeninsuffizienz (ohne NNRI) und mit Nebennierenrindeninsuffizienz (mit NNRI) basal und nach OMT. Der Median von 11S, 17OHP, Δ A4'dion und ACTH nach OMT ist bei Patienten ohne NNRI höher als bei Patienten mit NNRI. Die Farbe der Boxplots für Patienten ohne NNRI basal ist weiß und nach OMT hellgrau. Die Farbe der Boxplots für Patienten mit NNRI basal ist weiß und gepunktet und nach OMT hellgrau und gepunktet. Zur Präzisierung liegt der Median für 11S nach OMT bei Patienten ohne NNRI basal bei 1,74 nmol/l, bei Patienten mit NNRI bei 1,17 nmol/l.

5. Diskussion

Man geht davon aus, dass die Diagnose der NNRI bei 1,5 bis 3 von 10.000 Personen gestellt wird (Arlt *et al.* Lancet 2003), von denen ein Großteil an einer Hypophysenerkrankung leidet und eine erhöhte Sterblichkeit aufweist (Nilsson *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2000, Tomlinson *et al.* Lancet 2001). Daher muss eine korrekte Diagnose gestellt werden, denn selbst bei leichten Fällen kann es bei Stress zu einer schweren akuten Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) kommen (Wass *et al.* BMJ 2013). Für eine genaue Diagnose der NNRI sind neben den Informationen aus der Anamnese und dem klinischen Verlauf auch endokrine Funktionstests erforderlich (Charmandari *et al.* Lancet 2014). Stewart *et al.* zeigten zwar eine gute prospektive Aussagekraft des ACTH-Tests, allerdings werden teilweise völlig verschiedene Grenzwerte genutzt – zum Teil mit großen Unterschieden und Schwächen des ACTH-Tests vor allem bei sekundärer NNRI (Stewart *et al.* Lancet 1988). Um einen Beitrag gegen eine mögliche Unterdiagnostik zu leisten und da der OMT auf Messungen von 11S beruht und die 11S-Assays nicht ubiquitär verfügbar sind, wurde hier evaluiert, ob 17OHP, Δ A4'dion oder ACTH zusätzlich zu 11S im OMT nützliche Parameter für die biochemische Diagnose der NNRI sind. Zu diesem Zweck haben wir eine ROC-Analyse für alle diese Parameter durchgeführt und Cut-offs mit den entsprechenden SEN, SPEZ, Youden-Indizes, positiven prädiktiven Werten (PPV), negativen prädiktiven Werten (NPV) und AUCs bestimmt. Der in unserer ROC-Analyse ermittelte Cut-off-Wert von 208 nmol/l für 11S-OMT liegt nahe an dem Cut-off-Wert von 200 nmol/l, der in früheren Studien berichtet wurde (Steiner *et al.* Clin Endocrinol 1994, Courtney *et al.* Clin Endocrinol 2000, English *et al.* Clin Endocrinol 2017). Wie erwartet zeigte 11S-OMT im Vergleich zu 17OHP-OMT, Δ A4'dion-OMT und ACTH-OMT die beste Leistung beim OMT im Sinne der höchsten SEN, SPEZ, PPV, NPV, Youden-Index und AUC. Eine Interpretation dieses Ergebnisses könnte darin bestehen, dass der 11S-OMT bereits ein etablierter Parameter ist und zu einem erheblichen Bias geführt haben könnte, da die 11S-OMT-Werte in unsere Gesamtbeurteilung, ob ein Patient eine NNRI hatte oder nicht, einbezogen wurde. Bemerkenswert ist, dass sowohl 17OHP-OMT als auch Δ A4'dion-OMT eine signifikante Korrelation mit 11S-OMT aufwiesen. Dennoch ergaben sowohl 17OHP-OMT als auch die Δ A4'dion-OMT niedrige Youden-Indizes von 0,51 bzw. 0,47.

Trotz einer guten SPEZ (87 %) zeigte $\Delta A4'$ dion-OMT eine schlechte SEN (60 %). Im Vergleich zu $\Delta A4'$ dion-OMT zeigte 17OHP-OMT eine bessere SEN (70 %) und AUC (0,834), aber eine schlechtere SPEZ (80 %). Daraus schließen wir, dass 17OHP-OMT und $\Delta A4'$ dion weniger geeignete Parameter als 11S-OMT im OMT sind. In einer Studie aus dem Jahr 1985 hatten Laurberg *et al.* ebenfalls versucht, 17OHP-OMT als möglichen Parameter in der OMT zu bewerten, stellten aber fest, dass ihre Patientengruppe nicht groß genug war und dass für eine endgültige Bewertung eine größere Patientengruppe erforderlich war. Sie gingen jedoch davon aus, dass 17OHP-OMT kein nützlicher Parameter für den OMT sei (Laurberg *et al.* Scand J Clin Lab Invest 1985). Kürzlich zeigten Seoudy *et al.* in ihrer Studie, dass Patienten mit einem 11S-Anstieg <200 nmol/l (70 μ g/l) einen signifikant geringeren Anstieg von Androstendion und 17OHP im OMT aufwiesen als die Patientengruppe mit einem 11S-Anstieg ≥ 200 nmol/l (Seoudy *et al.* Neuroendocrinology 2023). Da 17OHP-OMT in unseren Analysen die zweithöchste AUC nach 11S-OMT aufwies, halten wir 17OHP-OMT in gewissem Maße für hilfreich. In unserer ROC-Analyse zeigte der ACTH-OMT eine bessere Leistung als der 17OHP-OMT und der $\Delta A4'$ dion-OMT in Bezug auf die Sensitivität (76 %) und den Youden-Index (0,57). Andererseits war die Gesamtleistung des ACTH-OMT deutlich schlechter als die von 11S-OMT. Daher ist unser optimaler ACTH-OMT-Grenzwert von 89,80 pg/ml ein mittelmäßiger Parameter für den OMT. Andere Studien haben ACTH-OMT als weiteren Parameter neben 11S-OMT vorgeschlagen. In diesen Studien wurden verschiedene Cut-off-Werte für ACTH-OMT vorgeschlagen, wie 200 pg/ml (200 ng/l) (Staub *et al.* Clin Endocrinol 1979) oder 150 pg/ml (33 pmol/l) (Steiner *et al.* Exp Clin Endocrinol 1994). In einer neueren Studie aus dem Jahr 2008 wurde ein Cut-off-Wert von 78,5 pg/ml (17,3 pmol/l) für ACTH-OMT ermittelt, der unserem Cut-off-Wert für ACTH-OMT von 89,80 pg/ml nahekommt (Giordano *et al.* Clin Endocrinol 2008). In einer anderen aktuellen Studie von Noe *et al.* wurden die ACTH-Konzentrationen im Plasma von Patienten nach oraler Metopiron-Verabreichung vier Stunden lang alle sechzig Minuten gemessen. Sie fanden einen ACTH-OMT Cut-off von 86,7 pg/ml bei 60 min oder bei 120 min, was unserem Cut-off für ACTH-OMT sehr nahekommt und stellten fest, dass Messungen danach keinen zusätzlichen Nutzen hatten (Noe *et al.* Exp Clin Endocrinol Diabetes 2017). In einer Studie aus dem Jahr 2022 wurde ein Cut-off für ACTH-OMT von 147 pg/ml ermittelt, mit einer SEN von 73,2% (Papierska *et al.*

Front Endocrinol 2022). In einer ähnlichen Studie wurde ein Cut-off für ACTH im OMT von 67,4 pg/ml mit einer SEN von 83% und SPEZ von 80% ermittelt (Seoudy *et al.* Neuroendocrinology 2023). Insgesamt lässt sich also feststellen, dass die Cut-off-Werte für ACTH-OMT in einigen Studien zwar ähnlich sind, sich aber insgesamt in Bezug auf den Cut-off sowie SEN und SPEZ unterscheiden, was die Festlegung eines Cut-off-Wertes für diesen biochemischen Marker erschwert. Ein ähnliches Problem wurde in einer Metaanalyse beschrieben, in der Cut-offs aus verschiedenen Studien für die Basalkonzentration von Cortisol und die Cortisolkonzentration nach ACTH-Gabe verglichen wurden, wobei sich zeigte, dass die Bandbreite dieser Cut-offs relativ groß ist (Kazlauskaite *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2008). Als ein Grund dafür wurde beispielsweise die fehlende Standardisierung der biochemischen Messungen von ACTH-Konzentrationen genannt, die zu diesen unterschiedlichen Cut-off-Werten beigetragen haben könnte (Kazlauskaite *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2008). Dies könnte auch einer der Gründe für die Heterogenität der Cut-offs und deren SEN und SPEZ der verschiedenen Studien für ACTH im OMT sein. Die Cut-offs für alle basalen Nebennierensteroidhormone und für basales ACTH zeigten niedrige SEN, SPEZ, Youden-Indizes und AUCs. Überraschenderweise zeigte $\Delta A4'dion$ -basal den besten Youden-Index im Vergleich zu allen anderen basalen Hormonen. Darüber hinaus war die SEN von $\Delta A4'dion$ -basal (62 %) höher als die SEN von F-basal (52 %) und die AUCs von $\Delta A4'dion$ -basal und F-basal unterschieden sich nicht signifikant. Dies ist überraschend, da in vielen Studien F-Basal als erste Bewertung vorgeschlagen wird, ob der Patient eine NNRI hat oder nicht. Untere Grenzwerte für das morgendliche Basalkortisol sind beispielsweise 98 nmol/l (Schmidt *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2003) oder 110 nmol/l (4 µg/dl) (Erturk *et al.* J Clin Endocrinol Metab 1998). Der von uns ermittelte Cut-off von 232,50 nmol/l für F-basal zeigte jedoch nur eine niedrige SEN von 52 % und eine SPEZ von 82 %.

Die Einbeziehung der Anzahl der Ausfälle der Hypothalamus-Hypophysen-Endorgan-Achsen, zu denen die gonadotrope-, laktotrope-, somatotrope und thyreotrope Achse gehören, kann hilfreich für die Bewertung einer NNRI sein. Beispielsweise zeigte der Ausfall von zwei dieser Hormonachsen im Rahmen unserer Studie eine SPEZ von 90 % und eine Insuffizienz aller vier Achsen ergab eine SPEZ von 100 %. Ebenso zeigte der Ausfall der laktotropen Achse eine hohe SPEZ (95 %). Tatsächlich bestehen nicht

selten zusätzlich zu einer Insuffizienz der HPA-Achse weitere defekte Hormonachsen, wie beispielsweise in einer Studie, in der Patienten mit sekundärer NNRI untersucht wurden, festgestellt werden konnte (Benson *et al.* Eur J Endocrinol 2012). Ein Vorliegen von kombinierten Hormonachsenausfällen konnte auch bei Patienten mit Hypophysenadenomen beobachtet werden (Carosi *et al.* Neuroendocrinolog 2015).

Zusammenfassend bleibt die NNRI nach wie vor eine Diagnose, welche auf klinischen Informationen und verschiedenen endokrinen Funktionstests wie dem ACTH-Test, OMT, IHT oder CRH-Test beruht. In Bezug auf die Durchführung des OMT ist zu erwähnen, dass alle Patienten im OMT 2 g Metopiron oral erhielten und keine Anpassung der Medikamentendosis an das Körpergewicht vorgenommen wurde. In ähnlicher Weise wird beim Dexamethason-Suppressionstest (DST) eine Dexamethason-Dosis von 1 mg unabhängig vom Körpergewicht verabreicht. Die fehlende Dosisanpassung an das Körpergewicht der Patienten könnte sich jedoch als Nachteil erweisen, da Patienten mit unterschiedlichem Körpergewicht die gleiche Dosis Metopiron erhielten und die Wirkung von Metopiron daher möglicherweise unterschiedlich war.

6. Zusammenfassung

Der orale Metopiron-Test (OMT) wird eingesetzt, um die Funktionalität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) zu testen und eine Nebenniereninsuffizienz (NNRI) zu diagnostizieren. Metopiron blockiert die 11 β -Hydroxylase und die Cortisolsynthese, was zu einem Anstieg von Corticotropin (ACTH) und 11-Desoxycortisol (11S) führt. Ziel dieser Arbeit war, zu untersuchen, ob der 11S-Vorläufer 17 α -Hydroxyprogesteron (17OHP), sein Metabolit Androstendion (Δ A4'dion) oder ACTH ähnlich nützlich sind wie 11S, um eine NNRI im OMT biochemisch nachzuweisen.

In die Auswertung sind 139 Patienten eingeflossen, die im Rahmen des SHIP-PAGE-Studienprogramms einen OMT erhielten. Bei der Durchführung des OMT erhielten die Patienten um 23 Uhr oral 2 g Metopiron. Am nächsten Morgen wurde um 8 Uhr Blut abgenommen, um die Konzentrationen von Cortisol (F-OMT), 11S-OMT, 17OHP-OMT und Δ A4'dion-OMT im Serum und ACTH-OMT im Plasma zu bestimmen. Die basalen Hormonkonzentrationen wurden am Morgen des Testtages bestimmt. Zur Beurteilung, ob ein Patient an einer NNRI litt oder nicht, wurden der klinische Verlauf, die OMT-Ergebnisse und andere endokrine Funktionstests herangezogen. Von den 139 Patienten hatten 53 eine NNRI und 86 hatten keine NNRI. Die ROC-Analyse ergab die höchste Sensitivität (SEN, 87 %), Spezifität (SPEZ, >90 %) und Fläche unter der Kurve (AUC) für die Bestimmung von 11S-OMT bei einem Cut-off von 208 nmol/l. 11S-OMT wurde mit 17OHP-OMT und Δ A4'dion-OMT in Beziehung gesetzt. Bei einem Cut-off von 9,46 nmol/l bzw. 4,25 nmol/l zeigten 17OHP-OMT und Δ A4'dion-OMT niedrigere SEN (70 % bzw. 60 %), SPEZ (80 % bzw. 87 %) und AUCs. ACTH-OMT zeigte jedoch eine SEN von 76 % und eine SPEZ von 81 % bei einem Cut-off von 89,80 pg/ml für die Diagnose einer NNRI. Unter den basalen Hormonbestimmungen waren Δ A4'dion und Cortisol die besten Biomarker. Insgesamt sind 17OHP-OMT und Δ A4'dion-OMT im Rahmen des OMT weniger gut geeignet als 11S-OMT. Der Ausfall der vier Hypothalamus-Hypophysen-Endorgan-Achsen zeigte eine SPEZ von 100 %. Die biochemischen Messungen von ACTH-OMT und 17OHP-OMT scheinen bis zu einem gewissen Grad hilfreich zu sein. Die Bestimmung der Basalhormone ist für die Diagnose der NNRI wenig hilfreich. Allerdings ist 11S-OMT bereits ein etablierter Parameter und

könnte zu einer erheblichen Verzerrung geführt haben. Daher bleibt die NNRI eine Diagnose, die auf klinischen Informationen und (verschiedenen) endokrinen Funktionstests beruht.

7. Thesen

1. Die Serumkonzentrationen der Nebennierenrindenhormone 11-Desoxycortisol, 17 α -Hydroxyprogesteron und Androstendion steigen nach Metopirongabe im Rahmen des oralen Metopiron-Tests signifikant an.
2. Die Plasmakonzentration des Hormons ACTH steigt nach Metopirongabe im Rahmen des oralen Metopiron-Tests signifikant an.
3. Die biochemischen Bestimmungen der Serumkonzentrationen der morgendlichen basalen Hormone Cortisol, 11-Desoxycortisol, 17 α -Hydroxyprogesteron und Androstendion sowie der ACTH-Konzentration im Plasma sind für die Diagnose der Nebennierenrindeninsuffizienz wenig nützlich.
4. Die biochemischen Messungen der Konzentrationen von 17 α -Hydroxyprogesteron und Androstendion im Serum sowie von ACTH im Plasma nach Metopirongabe im oralen Metopiron-Test sind für die Diagnose der Nebennierenrindeninsuffizienz weniger geeignet als die Messung der Serumkonzentration von 11-Desoxycortisol.
5. Die biochemischen Messungen der Konzentrationen von ACTH im Plasma und von 17 α -Hydroxyprogesteron im Serum nach Metopirongabe im oralen Metopiron-Test sind trotzdem hilfreich.
6. Die Ermittlung der Anzahl der Ausfälle der Hypothalamus-Hypophysen-Endorgan-Achsen ist hilfreich und kann als Wahrscheinlichkeitsparameter in die Beurteilung einer Nebennierenrindeninsuffizienz einbezogen werden.
7. Das 11-Desoxycortisol ist bereits ein etablierter Parameter und könnte zu einer erheblichen Verzerrung der Auswertung geführt haben – ein Umstand, der auch für vorausgegangene Untersuchungen ebenso gegolten haben mag und Quelle eines systematischen Fehlers ist.
8. Die Nebennierenrindeninsuffizienz ist nach wie vor eine Diagnose, die gleichermaßen auf klinischen Informationen sowie auf verschiedenen endokrinen Funktionstests beruht.

8. Literaturverzeichnis

- Adam EK, Hawkey LC, Kudielka BM, Cacioppo JT. Day-to-day dynamics of experience--cortisol associations in a population-based sample of older adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:17058–17063.
- Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules. London: Highley; 1855.
- Aguilera G. HPA axis responsiveness to stress: implications for healthy aging. *Exp Gerontol* 2011;46:90–95.
- Aguilera G, Rabadan-Diehl C, Nikodemova M. Regulation of pituitary corticotropin releasing hormone receptors. *Peptides* 2001;22:769–774.
- Al-Aridi R, Abdelmannan D, Arafah BM. Biochemical diagnosis of adrenal insufficiency: the added value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements. *Endocr Pract* 2011;17:261–270.
- Alexandraki KI, Sanpawithayakul K, Grossman A. Adrenal Insufficiency. 2022 Nov 7. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.
- Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol* 2015;172:R115–124.
- Alten R, Wiebe E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with rheumatoid arthritis treated with different glucocorticoid approaches. *Neuroimmunomodulation* 2015;22:83–88.
- Alvarez-Payares JC, Bello-Simanca JD, De La Peña-Arrieta EJ, Agamez-Gomez JE, Garcia-Rueda JE, Rodriguez-Arrieta A, Rodriguez-Arrieta LA. Common Pitfalls in the Interpretation of Endocrine Tests. *Front Endocrinol* 2021;12:727628.
- Alves C, Robazzi TC, Mendonça M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr* 2008;84:192–202.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881–1893.
- Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science*. 1995;270:286–290.
- Auzéby A, Bogdan A, Touitou Y. An alternate pathway to androstenedione synthesis by human adrenals: evidence of a balance in 11 beta-hydroxylase and 17,20-lyase activities leading to androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1706–1711.
- Baker EH. Is there a safe and effective way to wean patients off long-term glucocorticoids? *Br J Clin Pharmacol* 2020;87:12–22.
- Barthel A, Benker G, Berens K, Diederich S, Manfras B, Gruber M, Kanczkowski W, Kline G, Kamvissi-Lorenz V, Hahner S, Beuschlein F, Brennand A, Boehm BO, Torpy DJ, Bornstein SR. An Update on Addison's Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019;127:165–175.
- Belvisi MG, Wicks SL, Battram CH, Bottoms SE, Redford JE, Woodman P, Brown TJ, Webber SE, Foster ML. Therapeutic benefit of a dissociated glucocorticoid and the relevance of in
-

-
- vitro separation of transrepression from transactivation activity. *J Immunol* 2001;166:1975–1982.
- Benson S, Neumann P, Unger N, Schedlowski M, Mann K, Elsenbruch S, Petersenn S. Effects of standard glucocorticoid replacement therapies on subjective well-being: a randomized, double-blind, crossover study in patients with secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2012;167:679-685.
- Bermejo JL, Valldecabres R, Villarrasa-Sapiña I, Monfort-Torres G, Marco-Ahulló A, Ribeiro Do Couto B. Increased cortisol levels caused by acute resistance physical exercise impair memory and learning ability. *PeerJ* 2022;10:e13000.
- Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002;23:327–364.
- Bhake R, Russell GM, Kershaw Y, Stevens K, Zaccardi F, Warburton VEC, Linthorst ACE, Lightman SL. Continuous Free Cortisol Profiles in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dgz002.
- Bokulić A, Zec I, Marijančević D, Goreta S. Androgens in women: Establishing reference intervals for dehydroepiandrosterone sulphate and androstenedione on the Roche Cobas. *Biochem Med*. 2023;33:020706.
- 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:364–389.
- Bowles NP, Thosar SS, Butler MP, Clemons NA, Robinson LD, Ordaz OH, Herzig MX, McHill AW, Rice SPM, Emens J, Shea SA. The circadian system modulates the cortisol awakening response in humans. *Front Neurosci* 2022;16:995452.
- Brandão Neto RA, de Carvalho JF. Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis). *Autoimmun Rev* 2014;13:408–411.
- Buckingham JC. Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. *Br J Pharmacol* 2006;147 Suppl 1:258–268.
- Caraty A, Grino M, Locatelli A, Guillaume V, Boudouresque F, Conte-Devolx B, Oliver C. Insulin-induced hypoglycemia stimulates corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin secretion into hypophyseal portal blood of conscious, unrestrained rams. *J Clin Invest* 1990;85:1716–1721.
- Carosi G, Malchiodi E, Ferrante E, Sala E, Verrua E, Profka E, Giavoli C, Filopanti M, Beck-Peccoz P, Spada A, Mantovani G. Hypothalamic-Pituitary Axis in Non-Functioning Pituitary Adenomas: Focus on the Prevalence of Isolated Central Hypoadrenalism. *Neuroendocrinology* 2015;102:267-273.
- Ceccato F, Scaroni C. Central adrenal insufficiency: open issues regarding diagnosis and glucocorticoid treatment. *Clin Chem Lab Med*. 2019.;57:1125–1135.
- Chan S, Debono M. Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2010;1:129–138.
- Chanson P, Guignat L, Goichot B, Chabre O, Boustani DS, Reynaud R, Simon D, Tabarin A, Gruson D, Reznik Y, Raffin Sanson ML. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol* 2017;78:495-511.
- Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gatekeepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev* 2013;93:1139–1206.
-

-
- Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014;383:2152–2167.
- Choi JH, Kim GH, Yoo HW. Recent advances in biochemical and molecular analysis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21:1–6.
- Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351–1362.
- Claessen KMJA, Andela CD, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical Unmet Needs in the Treatment of Adrenal Crisis: Importance of the Patient's Perspective. *Front Endocrinol* 2021;12:701365.
- Courtney CH, McAllister AS, McCance DR, Hadden DR, Leslie H, Sheridan B, Atkinson AB. The insulin hypoglycaemia and overnight metyrapone tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis following pituitary surgery. *Clin Endocrinol* 2000;53:309–312.
- Coutinho AE, Gray M, Brownstein DG, Salter DM, Sawatzky DA, Clay S, Gilmour JS, Seckl JR, Savill JS, Chapman KE. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1, but not type 2, deficiency worsens acute inflammation and experimental arthritis in mice. *Endocrinology* 2012;153:234–240.
- Curschmann H. Endokrine Krankheiten. In: *Med Praxis*; Band 1. Dresden und Leipzig 1928;90–97.
- Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, Darzy K, Merke DP, Arlt W, Ross RJ. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1548–1554.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837–845.
- Deng Q, Riquelme D, Trinh L, Low MJ, Tomić M, Stojilkovic S, Aguilera G. Rapid Glucocorticoid Feedback Inhibition of ACTH Secretion Involves Ligand-Dependent Membrane Association of Glucocorticoid Receptors. *Endocrinology* 2015;156:3215–3227.
- Diederich S, Franzen NF, Bähr V, Oelkers W. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: report on 28 cases. *Eur J Endocrinol* 2003;148:609–617.
- Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Factors impacting on the action of glucocorticoids in patients receiving glucocorticoid therapy. *Clin Endocrinol* 2019;90:3–14.
- Djurhuus CB, Gravholt CH, Nielsen S, Mengel A, Christiansen JS, Schmitz OE, Møller N. Effects of cortisol on lipolysis and regional interstitial glycerol levels in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E172–177.
- Dolman LI, Nolan G, Jubiz W. Metyrapone test with adrenocorticotrophic levels. Separating primary from secondary adrenal insufficiency. *JAMA* 1979;241:1251–1253.
- Donald RA, Espiner EA. The plasma cortisol and corticotropin response to hypoglycemia following adrenal steroid and ACTH administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:1–6.
- Draoui N, Alla A, Derkaoui N, Bouichrat N, Loukili A, Rouf S, Latrech H. Assessing recovery of adrenal function in glucocorticoid-treated patients: Our strategy for screening and management. *Ann Med Surg* 2022 7;78:103710.
-

-
- 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. *Horm Metab Res* 2013;45:81-85.
- Dutt M, Wehrle CJ, Jialal I. Physiology, Adrenal Gland. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
- English K, Inder WJ, Weedon Z, Dimeski G, Sorbello J, Russell AW, Duncan EL, Cuneo R. Prospective evaluation of a week one overnight metyrapone test with subsequent dynamic assessments of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function after pituitary surgery. *Clin Endocrinol* 2017;87:35–43.
- Epstein CM, Houfek JF, Rice MJ, Weiss SJ. Integrative Review of Early Life Adversity and Cortisol Regulation in Pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2021;50:242–255.
- 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4882–4890.
- Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2350–2354.
- Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary* 2019;22:422–434.
- Feek CM, Bevan JS, Ratcliffe JG, Gray CE, Blundell G. The short metyrapone test: comparison of the plasma ACTH response to metyrapone with the cortisol response to insulin-induced hypoglycaemia in patients with pituitary disease. *Clin Endocrinol* 1981;15:75-80.
- Ferrari P. The role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human hypertension. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802:1178–1187.
- 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;40:603-609.
- Filippa MG, Tektonidou MG, Mantzou A, Kaltsas GA, Chrousos GP, Sfrikakis PP, Yavropoulou MP. Adrenocortical dysfunction in rheumatoid arthritis: A narrative review and future directions. *Eur J Clin Invest* 2022;52:e13635.
- Fish HR, Chernow B, O'Brian JT. Endocrine and neurophysiologic responses of the pituitary to insulin-induced hypoglycemia: a review. *Metabolism* 1986;35:763-780.
- Flower RJ. Eleventh Gaddum memorial lecture. Lipocortin and the mechanism of action of the glucocorticoids. *Br J Pharmacol* 1988;94:987–1015.
- Flower RJ, Rothwell NJ. Lipocortin-1: cellular mechanisms and clinical relevance. *Trends Pharmacol Sci* 1994;15:71–76.
- Fuller PJ, Lim-Tio SS, Brennan FE. Specificity in mineralocorticoid versus glucocorticoid action. *Kidney Int* 2000;57:1256–1264.
- Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 1988;242:583–585.
- Funder JW. Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor. *Hypertension* 2009;53:286-90.
- Garrahy A, Agha A. How should we interrogate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with suspected hypopituitarism? *BMC Endocr Disord* 2016;16:36.
-

-
- Giacchetti G, Opocher G, Sarzani R, Rappelli A, Mantero F. Angiotensin II and the adrenal. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;3:119–124.
- Gibbons CH, Adler GK, Bonyhay I, Freeman R. Experimental hypoglycemia is a human model of stress-induced hyperalgesia. *Pain* 2012;153:2204–2209.
- Giordano R, Picu A, Bonelli L, Balbo M, Berardelli R, Marinazzo E, Corneli G, Ghigo E, Arvat E. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis evaluation in patients with hypothalamo-pituitary disorders: comparison of different provocative tests. *Clin Endocrinol* 2008;68:935–941.
- Gjerstad JK, Lightman SL, Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress* 2018;21:403–416.
- Goldstein DS. Adrenal responses to stress. *Cell Mol Neurobiol* 2010;30:1433–1440.
- Goulding NJ, Guyre PM. Glucocorticoids, lipocortins and the immune response. *Curr Opin Immunol* 1993;5:108–113.
- Gupta S, Ansari MAM, Gupta AK, Chaudhary P, Bansal LK. Current Approach for Diagnosis and Treatment of Adrenal Tuberculosis-Our Experience and Review of Literature. *Surg J* 2022;8:e92–e97.
- Gupta S, Aslakson E, Gurbaxani BM, Vernon SD. Inclusion of the glucocorticoid receptor in a hypothalamic pituitary adrenal axis model reveals bistability. *Theor Biol Med Model* 2007;4:8.
- Güran T. Latest Insights on the Etiology and Management of Primary Adrenal Insufficiency in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9:9–22.
- Gurnell M, Heaney LG, Price D, Menzies-Gow A. Long-term corticosteroid use, adrenal insufficiency and the need for steroid-sparing treatment in adult severe asthma. *J Intern Med* 2021;290:240–256.
- Hadley ME, Haskell-Luevano C. The proopiomelanocortin system. *Ann N Y Acad Sci* 1999;885:1–21.
- Hägg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 1987;26:221–226.
- 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. *Eur J Endocrinol* 2010;162:597–602.
- Hahner S, Ross RJ, Arlt W, Bancos I, Burger-Stritt S, Torpy DJ, Husebye ES, Quinkler M. Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:19.
- 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:407–416.
- Hargovan M, Ferro A. Aldosterone synthase inhibitors in hypertension: current status and future possibilities. *JRSM Cardiovasc Dis* 2014;3:2048004014522440.
- Harno E, Gali Ramamoorthy T, Coll AP, White A. POMC: The Physiological Power of Hormone Processing. *Physiol Rev* 2018;98:2381–2430.
- Hattangady NG, Olala LO, Bollag WB, Rainey WE. Acute and chronic regulation of aldosterone production. *Mol Cell Endocrinol* 2012;350:151–162.
-

-
- Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, Scheimann J, Myers B. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol* 2016;6:603–621.
- Hill EE, Zack E, Battaglini C, Viru M, Viru A, Hackney AC. Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest* 2008;31:587–591.
- Huber BM, Bolt IB, Sauvain MJ, Flück CE. Adrenal insufficiency after glucocorticoid withdrawal in children with rheumatic diseases. *Acta Paediatr* 2010;99:1889–1893.
- Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, Falorni A, Gan EH, Hulting AL, 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. *J Intern Med* 2014;275:104–115.
- Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2021;397:613–629.
- Ishii T, Kashimada K, Amano N, Takasawa K, Nakamura-Utsunomiya A, Yatsuga S, Mukai T, Ida S, Isobe M, Fukushima M, Satoh H, Yoshino K, Otsuki M, Katabami T, Tajima T. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision). *Clin Pediatr Endocrinol*. 2022;31:116–143.
- Itoi K, Jiang YQ, Iwasaki Y, Watson SJ. Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 2004;16:348–355.
- Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:271–292.
- Jubiz W, Meikle AW, West CD, Tyler FH. Single-dose metyrapone test. *Arch Intern Med* 1970;125:472–474.
- Karaca Z, Grossman A, Kelestimur F. Investigation of the Hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis: a contemporary synthesis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22:179–204.
- Kaschina E, Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function. *Blood Press* 2003;12:70–88.
- Kater CE, Giorgi RB, Costa-Barbosa FA. Classic and current concepts in adrenal steroidogenesis: a reappraisal. *Arch Endocrinol Metab* 2022;66:77–87.
- Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, Choi CH, Clayton RN, Courtney CH, Gonc EN, Maghnie M, Rose SR, Soule SG, Tordjman K; Consortium for Evaluation of Corticotropin Test in Hypothalamic-Pituitary Adrenal Insufficiency. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary- adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4245–4253.
- Kelestimur F. The endocrinology of adrenal tuberculosis: the effects of tuberculosis on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and adrenocortical function. *J Endocrinol Invest* 2004;27:380–386.
- Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test'—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 1993;28:76–81.
- Klinge CM. Estrogenic control of mitochondrial function. *Redox Biol*. 2020;31:101435.
- Kokshoorn NE, Romijn JA, Roelfsema F, Rambach AH, Smit JW, Biermasz NR, Pereira AM. The use of an early postoperative CRH test to assess adrenal function after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Pituitary* 2012;15:436–444.
-

-
- Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, Hiroyama M, Nonoguchi H, Tanoue A. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol Rev* 2012;92:1813-1864.
- Kumar R, Thompson EB. Gene regulation by the glucocorticoid receptor: structure: function relationship. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;94:383-394.
- Kumar R, Wassif WS. Adrenal insufficiency. *J Clin Pathol* 2022;75:435-442.
- Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol* 2015;872:99-126.
- Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol* 2002;56:95-101.
- Langelaan MLP, Kisters JMH, Oosterwerff MM, Boer AK. Salivary cortisol in the diagnosis of adrenal insufficiency: cost efficient and patient friendly. *Endocr Connect* 2018;7:560-566.
- Laulhé M, Dumaine C, Chevenne D, Leye F, Faye A, Dozières B, Strullu M, Viala J, Hogan J, Houdouin V, Léger J, Simon D, Carel JC, Storey C, Guilmin-Crépon S, Martinerie L. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency in children: Morning cortisol values to avoid LDSST. *Front Pediatr* 2022;10:981765.
- Laurberg P, Møller J, Husager L, Weeke J. Evaluation of pituitary-adrenal function after pituitary surgery. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:303-308.
- Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr* 2017;6:300-312.
- Lewis JG, Bagley CJ, Elder PA, Bachmann AW, Torpy DJ. Plasma free cortisol fraction reflects levels of functioning corticosteroid-binding globulin. *Clin Chim Acta* 2005;359:189-194.
- Liddle GW, Estep HL, Kendall JW Jr, Williams WC Jr, Townes AW. Clinical application of a new test of pituitary reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 1959;19:875-894.
- Liddle GW, Island D, Lance EM, Harris AP. Alterations of adrenal steroid patterns in man resulting from treatment with a chemical inhibitor of 11beta-hydroxylation. *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18:906-912.
- Lu NZ, Wardell SE, Burnstein KL, Defranco D, Fuller PJ, Giguere V, Hochberg RB, McKay L, Renoir JM, Weigel NL, Wilson EM, McDonnell DP, Cidlowski JA. International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. *Pharmacol Rev* 2006;58:782-797.
- Lumbers ER. Angiotensin and aldosterone. *Regul Pept* 1999;80:91-100.
- Luo P, Feng W, Ma S, Dai A, Wu K, Chen X, Yuan Q, Cai X, Yang D, Wang MW, Eric Xu H, Jiang Y. Structural basis of signaling regulation of the human melanocortin-2 receptor by MRAP1. *Cell Res* 2023;33:46-54.
- Malikova J, Flück CE. Novel insight into etiology, diagnosis and management of primary adrenal insufficiency. *Horm Res Paediatr* 2014;82:145-157.
- Mallappa A, Merke DP. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18:337-352.
- Marcet P, Paluzzi J, Morrison A, Vale FL. Endocrine outcomes of transsphenoidal surgery for pituitary apoplexy versus elective surgery for pituitary adenoma. *Endocr Pract* 2019;25:353-360.
-

-
- Mayenknecht J, Diederich S, Bähr V, Plöckinger U, Oelkers W. Comparison of low and high dose corticotropin stimulation tests in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1558–1562.
- Mazziotti G, Formenti AM, Frara S, Roca E, Mortini P, Berruti A, Giustina A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Risk of overtreatment in patients with adrenal insufficiency: current and emerging aspects. *Eur J Endocrinol* 2017;177:R231–R248.
- Melin J, Parra-Guillen ZP, Michelet R, Truong T, Huisinga W, Hartung N, Hindmarsh P, Kloft C. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Evaluation of Hydrocortisone Therapy in Pediatric Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dga071.
- Meyer G, Neumann K, Badenhop K, Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol* 2014;170:367–373.
- Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011;32:81–151.
- Mir N, Chin SA, Riddell MC, Beaudry JL. Genomic and Non-Genomic Actions of Glucocorticoids on Adipose Tissue Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci* 2021;22:8503
- Mitty HA. Embryology, anatomy, and anomalies of the adrenal gland. *Semin Roentgenol* 1988;23:271–279.
- Munro V, Tugwell B, Doucette S, Clarke DB, Lacroix A, Imran SA. Recovery of adrenal function after chronic secondary adrenal insufficiency in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 2016;85:216–222.
- Murat B, Devost D, Andrés M, Mion J, Boulay V, Corbani M, Zingg HH, Guillon G. V1b and CRHR1 receptor heterodimerization mediates synergistic biological actions of vasopressin and CRH. *Mol Endocrinol* 2012;26:502-520.
- Nakamura Y, Hornsby PJ, Casson P, Morimoto R, Satoh F, Xing Y, Kennedy MR, Sasano H, Rainey WE. Type 5 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3) contributes to testosterone production in the adrenal reticularis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2192–2198.
- Nicolaides NC, Charmandari E, Chrousos GP, Kino T. Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its actions. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1318:71–80.
- Nicolaides NC, Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Stress-Related and Circadian Secretion and Target Tissue Actions of Glucocorticoids: Impact on Health. *Front Endocrinol* 2017;8:70.
- Nicolaides NC, Kyrtzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 2015;22:6–19.
- Nielsen S, Frøkiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002;82:205-244.
- Nieman LK, Chanco Turner ML. Addison's disease. *Clin Dermatol* 2006;24:276–280.
- Nieman LK. Dynamic evaluation of adrenal hypofunction *J Endocrinol Invest*.2003;26:74–82.
- Nilsson B, Gustavasson-Kadaka E, Bengtsson BA, Jonsson B. Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1420–1425.
- Noe S, von Werder A, Iakoubov R, Schneider H, Thaler M, Luppa P, Neu B. Dynamics of Adrenocorticotropin after Application of Metyrapone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017;125:53–56.
-

-
- Notter A, Jenni S, Christ E. Evaluation of the frequency of adrenal crises and preventive measures in patients with primary and secondary adrenal insufficiency in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2018;148:w14586.
- Obermayer-Pietsch B, de Ramon M, Reichmuth C, Bendig G, Hutzler S, Taibon J, Rank CM, Findeisen P. Multicenter Evaluation of a New, Fully Automated Androstenedione Electrochemiluminescence Immunoassay: Precision Analysis, Method Comparison, and Determination of Reference Ranges. *J Appl Lab Med* 2022;7:503–514.
- Odell WD, Parker LN. Control of adrenal androgen production. *Endocr Res* 1984-1985;10:617–630.
- Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:1206–1212.
- Olafsson AS, Sigurjonsdottir HA. INCREASING PREVALENCE OF ADDISON DISEASE: RESULTS FROM A NATIONWIDE STUDY. *Endocr Pract* 2016;22:30-35.
- Papierska L, Rabijewski M, Migda B, Leszczyńska D, Nowak K, Łebek-Szatańska A, Glinicki P, Zgliczyński W. Evaluation of plasma ACTH in the metyrapone test is insufficient for the diagnosis of secondary adrenal insufficiency. *Front Endocrinol* 2022;13:1004129.
- Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *Int J Mol Sci* 2017;18:2201.
- Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev* 2004;25:947–970.
- Pazderska A, Pearce SH. Adrenal insufficiency - recognition and management. *Clin Med* 2017;17:258-262.
- Pelewicz K, Miśkiewicz P. Glucocorticoid Withdrawal-An Overview on When and How to Diagnose Adrenal Insufficiency in Clinical Practice. *Diagnostics* 2021;11:728.
- Perlstein RS, Whitnall MH, Abrams JS, Mougey EH, Neta R. Synergistic roles of interleukin-6, interleukin-1, and tumor necrosis factor in the adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide in vivo. *Endocrinology* 1993;132:946–952.
- Peters CJ, Storr HL, Grossman AB, Savage MO. The role of corticotrophin-releasing hormone in the diagnosis of Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2006;155:93:98.
- Pippal JB, Fuller PJ. Structure-function relationships in the mineralocorticoid receptor. *J Mol Endocrinol* 2008;41:405–413.
- Pofi R, Gunatilake S, Macgregor V, Shine B, Joseph R, Grossman AB, Isidori AM, Cudlip S, Jafar-Mohammadi B, Tomlinson JW, Pal A. Recovery of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis After Transsphenoidal Adenectomy for Non-ACTH-Secreting Macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:5316–5324.
- Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ* 2021;374:n1380.
- Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, Meyer G, Schöfl C, Stalla GK. Adrenal cortical insufficiency--a life threatening illness with multiple etiologies. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:882-888.
- Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. *Compr Physiol* 2014;4:739–769.
- Rao R. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Programming after Recurrent Hypoglycemia during Development. *J Clin Med* 2015;4:1729–1740.
-

-
- Richter SD, Schürmeyer TH, Schedlowski M, Hädicke A, Tewes U, Schmidt RE, Wagner TO. Time kinetics of the endocrine response to acute psychological stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1956–1960.
- Roa SL, Elias PC, Castro M, Moreira AC. The cortisol awakening response is blunted in patients with active Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2013;168:657-664.
- Rossier BC, Baker ME, Studer RA. Epithelial sodium transport and its control by aldosterone: the story of our internal environment revisited. *Physiol Rev* 2015;95:297-340.
- Rushworth RL, Torpy DJ. Adrenal Insufficiency in Australia: Is it Possible that the Use of Lower Dose, Short-Acting Glucocorticoids has Increased the Risk of Adrenal Crises? *Horm Metab Res* 2015;47:427-432.
- Rushworth RL, Torpy DJ. The Changing Epidemiology of Adrenal Insufficiency: Iatrogenic Factors Predominate. *J Endocr Soc* 2023;7:bvad017.
- Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000;21:55–89.
- Sarlos S, Inder WJ. Selective use of the insulin tolerance test to diagnose hypopituitarism. *Intern Med J* 2013;43:89-93.
- Schedlowski M, Wiechert D, Wagner TO, Tewes U. Acute psychological stress increases plasma levels of cortisol, prolactin and TSH. *Life Sci* 1992;50:1201–1205.
- 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4193–4198.
- Schöneshöfer M, Schefzig B, Arabin S. Short-term kinetics of serum adrenal steroids and plasma ACTH after a single dose of metyrapone in man. *J Endocrinol Invest* 1980;3:229–236.
- Schultz HD, Zehr JE, Livnat A. Central and peripheral adrenergic modulation of carotid sinus-induced renin release. *Am J Physiol* 1982;242:R318-325.
- Scott JH, Menouar MA, Dunn RJ. Physiology, Aldosterone. 2022 May 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–
- Seccia TM, Caroccia B, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE, Rossi GP. The Biology of Normal Zona Glomerulosa and Aldosterone-Producing Adenoma: Pathological Implications. *Endocr Rev* 2018;39:1029–1056.
- Selye H, Fortier C. Adaptive reaction to stress. *Psychosom Med* 1950;12:149–157.
- Selye H. (1976). Stress without Distress. In: Serban G. (eds) *Psychopathology of Human Adaptation*. Springer, Boston, MA: 137.
- Seoudy AK, Schlicht K, Kulle A, Demetrowitsch T, Beckmann A, Geisler C, Türk K, Rohmann N, Hartmann K, Brandes J, Schulte DM, Schreiber S, Schwarz K, Holterhus PM, Laudes M. A Prospective Analysis of the Metyrapone Short Test Using Targeted and Untargeted Metabolomics. *Neuroendocrinology* 2023;113:770-784.
- Shenker Y, Skatrud JB. Adrenal insufficiency in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1520–1523.
- Shibata S. 30 Years of the mineralocorticoid receptor: Mineralocorticoid receptor and NaCl transport mechanisms in the renal distal nephron. *J Endocrinol* 2017;234:T35–T47.
-

-
- Sieber-Ruckstuhl NS, Boretti FS, Wenger M, Maser-Gluth C, Reusch CE. Evaluation of cortisol precursors for the diagnosis of pituitary-dependent hypercortisolism in dogs. *Vet Rec* 2008;162:673–678.
- Smans LC, Van der Valk ES, Hermus AR, Zelissen PM. Incidence of adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 2016;84:17–22.
- Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8:383–395.
- Späth-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry* 1991;29:575–584.
- Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:4043–4088.
- Spiga F, Walker JJ, Terry JR, Lightman SL. HPA axis-rhythms. *Compr Physiol* 2014;4:1273–1298.
- Spiger M, Jubiz W, Meikle AW, West CD, Tylor FH. Single-dose metyrapone test: review of a four-year experience. *Arch Intern Med* 1975;135:698–700.
- Staub JJ, Noelpp B, Girard J, Baumann JB, Graf S, Ratcliffe JG. The short metyrapone test: comparison of the plasma ACTH response to metyrapone and insulin-induced hypoglycaemia. *Clin Endocrinol* 1979;10:595–601.
- Steiner H, Bähr V, Exner P, Oelkers PW. Pituitary function tests: comparison of ACTH and 11-deoxy-cortisol responses in the metyrapone test and with the insulin hypoglycemia test. *Exp Clin Endocrinol* 1994;102:33–38.
- Stephens MA, Wand G. Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol Res* 2012;34:468–483.
- Stewart PM, Corrie J, Seckl JR, Edwards CR, Padfield PL. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Lancet* 1988;1:1208-1210.
- Summa V, Mordasini D, Roger F, Bens M, Martin PY, Vandewalle A, Verrey F, Féraillé E. Short term effect of aldosterone on Na,K-ATPase cell surface expression in kidney collecting duct cells. *J Biol Chem* 2001;276:47087–47093.
- Tallis PH, Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal insufficiency due to bilateral adrenal metastases - A systematic review and meta-analysis. *Heliyon* 2019;5:e01783.
- Tan SYT, Tan HC, Zhu L, Loh LM, Lim DST, Swee DS, Chan YL, Lim HB, Ling SL, Ou EJ, Teo WE, Zhang XP, Goh HF, Kek PC. Expanding the use of salivary cortisol as a non-invasive outpatient test in the dynamic evaluation of suspected adrenal insufficiency. *Endocr Connect* 2023;12:e230004.
- Tannebaum M. Ultrastructural pathology of the adrenal cortex. *Pathol Annu* 1973;8:109–156.
- ter Heegde F, De Rijk RH, Vinkers CH. The brain mineralocorticoid receptor and stress resilience. *Psychoneuroendocrinology* 2015;52:92–110.
- Thomas M, Keramidas M, Monchaux E, Feige JJ. Dual hormonal regulation of endocrine tissue mass and vasculature by adrenocorticotropin in the adrenal cortex. *Endocrinology* 2004;145:4320–4329.
- Thornton SN. Sodium intake, cardiovascular disease, and physiology. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:497.
-

-
- Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM for the West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* 2001;357:425–431.
- Traustadóttir T, Bosch PR, Cantu T, Matt KS. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response and recovery from high-intensity exercise in women: effects of aging and fitness. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3248–3254.
- Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44:275–296.
- Turnbull AV, Rivier C. Regulation of the HPA axis by cytokines. *Brain Behav Immun* 1995;9:253–275.
- Walker BR, Connacher AA, Webb DJ, Edwards CR. Glucocorticoids and blood pressure: a role for the cortisol/cortisone shuttle in the control of vascular tone in man. *Clin Sci* 1992;83:171–178.
- Wardlaw SL. Hypothalamic proopiomelanocortin processing and the regulation of energy balance. *Eur J Pharmacol* 2011;660:213–219.
- Wasada T, Akamine Y, Kato K, Ibayashi H, Nomura Y. Adrenal contribution to circulating estrogens in woman. *Endocrinol Jpn* 1978;25:123–128.
- Wass JA, Arlt W. How to avoid precipitating an acute adrenal crisis. *BMJ* 2012;345:e6333.
- Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;33:14–22.
- West GB, Shepherd DM, Hunter RB. Adrenaline and noradrenaline concentrations in adrenal glands at different ages and in some diseases. *Lancet* 1951;2:966–969.
- Wilhelm I, Born J, Kudielka BM, Schlotz W, Wüst S. Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:358–366.
- Willenberg HS, Schinner S, Ansurudeen I. New mechanisms to control aldosterone synthesis. *Horm Metab Res* 2008;40:435–441.
- Williams GH. Aldosterone biosynthesis, regulation, and classical mechanism of action. *Heart Fail Rev* 2005;10:7–13.
- Wilson G, Mooradian A, Alexandraki I, Samrai G. Endocrinology in Robert E. Rakel, David Rakel, *Textbook of Family Medicine*, Saunders/Elsevier. 8 Auflage. 2007;756–800.
- Wilson JL, Miranda CA, Knepper MA. Vasopressin and the regulation of aquaporin-2. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:751–764.
- Woodcock T, Barker P, Daniel S, Fletcher S, Wass JAH, Tomlinson JW, Misra U, Dattani M, Arlt W, Vercueil A. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: Guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK. *Anaesthesia* 2020;75:654–663.
- Yang Y. Structure, function and regulation of the melanocortin receptors. *Eur J Pharmacol* 2011;660:125–130.
- Younes AK, Younes NK. Recovery of steroid induced adrenal insufficiency. *Transl Pediatr* 2017;6:269–273.
-

Abkürzungsverzeichnis

A.	<i>Arteria</i>
Abb.	Abbildung
ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>
ACTH	Corticotropin
ACTH-basal	basale Corticotropin-Konzentration
ACTH-OMT	Corticotropin-Konzentration nach Metopirongabe
ADH	antidiuretisches Hormon
AGS	adrenogenitales Syndrom
APS	autoimmunes polyglanduläres Syndrom
AUC	<i>area under the curve</i>
B	Corticosteron
ca.	circa
CBG	Cortisol-bindendes Globulin
CMV	Cytomegalievirus
CPA	Cortisol-produzierendes Adenom
CRH	<i>corticotropin releasing hormone</i>
CRH-R1	CRH-Rezeptor Typ 1
CS	Cushing-Syndrom
CYP17A1	17 α -Hydroxylase
CYP21A2	21-Hydroxylase
CYP11A1	Cholesterindesmolase
CYP11B1	11 β -Hydroxylase
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DOC	11-Desoxycorticosteron
F	Cortisol
F-basal	basale Cortisol-Konzentration
F-OMT	Cortisol-Konzentration nach Metopirongabe
GR	Glukokortikoidrezeptor

HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HSD3B2	3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase
HSV	Herpes-simplex-Virus
11 β -HSD1	11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 1
11 β -HSD2	11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2
IHT	Insulin-Hypoglykämie-Test
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
Metopiron	MET
MC1R	Melanocortin-1-Rezeptor
MC2R	Melanocortin-2-Rezeptor
MR	Mineralokortikoidrezeptor
<i>ncl.</i>	<i>nucleus</i>
NF-K β	Nuklearfaktor-kappa B
NNRI	Nebennierenrindeninsuffizienz
NPV	negativer prädiktiver Wert
OMT	oraler Metopiron-Test
POMC	Proopiomelanocortin
PPV	positiver prädiktiver Wert
PVN	<i>Nucleus paraventricularis</i>
RAAS-System	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SCN	<i>Nucleus suprachiasmaticus</i>
SEN	Sensitivität
SPEZ	Spezifität
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
u.a.	unter anderem
V.	<i>Vena</i>
Δ 4A'dion	Androstendion
Δ 4A'dion-basal	basale Androstendion-Konzentration
Δ 4A'dion-OMT	Androstendion-Konzentration nach Metopirongabe
β -LPH	β -Lipotropin

α -MSH	α -Melanozyten-stimulierendes Hormon
17OHP	17 α -Hydroxyprogesteron
17OHP-basal	basale 17OHP-Konzentration
17OHP-OMT	17OHP-Konzentration nach Metopirongabe
11S	11-Desoxycortisol
11S-basal	basale 11-Desoxycortisol-Konzentration
11S-OMT	11-Desoxycortisol-Konzentration nach Metopirongabe

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde

Abbildung 2A und 2B – ROC-Kurven basal und OMT

Abbildung 3A-D – Box-Plots für 11S, ACTH, 17OHP und $\Delta 4'$ dion basal und OMT

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Tabelle 2 – Sekundäre/ tertiäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Tabelle 3 – Klinik der Nebennierenrindeninsuffizienz

Tabelle 4 – Addison-Krise

Tabelle 5 – Diagnostik der Nebennierenrindeninsuffizienz

Tabelle 6 – Ein- und Ausschlusskriterien der Studie zum oralen Metopiron-Test

Tabelle 7 – Allgemeine Patienteninformationen

Tabelle 8 – Ausfälle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, Sensitivitäten und Spezifitäten

Tabelle 9 – Cut-off Werte, Sensitivitäten und Spezifitäten, ermittelt durch ROC-Kurven-Analyse

Tabelle 10 – Korrelationen zwischen hormonellen Parametern der Hypophysen-Nebennieren-Funktion

Eidesstaatliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Rostock, den.....

.....

Unterschrift

Teile meiner Dissertation wurden von mir auf dem 65. Deutschen Kongress der Endokrinologie am 16.03.2022 als freier Vortrag präsentiert und wurden zur Veröffentlichung eingereicht.

Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Holger Sven Willenberg für die Bereitstellung des höchst spannenden Themas für meine Doktorarbeit. Mein Dank gilt insbesondere für die hervorragende Betreuung und die zahlreichen bereichernden Gespräche in fachlicher und menschlicher Hinsicht.

Meinen Eltern und meinem Bruder danke ich ganz besonders für die aufmerksame und liebevolle Unterstützung während dem Verfassen meiner Dissertation und während meines gesamten Studiums.