

Aus der Sektion für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten

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

**Vergleich von Ergebnissen der
standardisierten Patientenschulung für
Betroffene mit Nebenniereninsuffizienz in
Abhängigkeit vom Schulenden am
Standort der Universitätsmedizin Rostock**

Inauguraldissertation zur Erlangung
des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Alexandra Hubert
aus Sukow

Rostock, 2023

Gutachter:

Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg, Universitätsmedizin Rostock, Zentrum für Innere Medizin

Prof. Dr. phil. Corinna Bergelt, Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Medizinische Psychologie

PD Dr. phil. Olaf Reis, Universitätsmedizin Rostock, Zentrum für Nervenheilkunde

Prof. Dr. med. Jörg Bojunga, Universitätsklinikum Frankfurt, Zentrum für Innere Medizin

PD Dr. rer. pol. habil. Christin Löffler, Universitätsmedizin Rostock, Institut für Allgemeinmedizin

Jahr der Einreichung: 2023

Jahr der Verteidigung: 2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1. Einleitung	2
1.1 Anatomie und Physiologie der Nebennieren	2
1.1.1 Anatomie der Nebenniere	2
1.1.2 Physiologie der Nebenniere	3
1.1.3 Pathologie der Nebennierenrinde	5
1.2 Nebennierenrindeninsuffizienz	6
1.2.1 Definition	6
1.2.2 Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz	6
1.2.3 Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz	7
1.2.4 Tertiäre Nebennierenrindeninsuffizienz	8
1.2.5 Symptome und klinisches Bild	9
1.2.6 Diagnostik	10
1.2.7 Therapie	12
1.2.8 Nebennierenkrise	16
1.2.9 Patientenschulung	19
1.3 Zielsetzung	20
2. Methoden	21
2.1 Patienten und Methoden	21
2.2 Statistische Methoden	23
3. Ergebnisse	24
3.1 Beschreibung der Patientenkohorte	24
3.2 Ergebnisse der Fragebögen	26
4. Diskussion	32
5. Zusammenfassung	37
6. Thesen	39
7. Anhang	40
7.1 Literaturverzeichnis	40
7.2 Abkürzungsverzeichnis	46
7.3 Tabellenverzeichnis und Abbildungsverzeichnis	47
7.4 Fragebogen und Anschreiben	48
7.5 Danksagung	62
7.6 Eidesstattliche Erklärung	63

1. Einleitung

1.1 Anatomie und Physiologie der Nebennieren

1.1.1 Anatomie der Nebenniere

Die Nebennieren sind paarig angelegte hormonproduzierende Organe im Retroperitoneum (Silverman und Lee 1989). Anatomisch besteht enger Kontakt zu den Nieren: sie sitzen kappenartig dem oberen Nierenpol auf und teilen gemeinsam ein Fettpolster.

Der Aufbau der Nebennieren ist charakterisiert durch eine Dreischichtung der Rinde und dem zentral gelegenen, zuletzt durchbluteten Mark, welche embryologisch verschiedenen Ursprungs sind, jedoch von einer gemeinsamen Kapsel umgeben werden (Haase *et al.* 2011). Bei einem gesunden Erwachsenen hat jede Nebenniere etwa ein Gewicht zwischen vier und sechs Gramm, geschlechterspezifische Unterschiede sind nicht anzunehmen (Munro Neville und O'Hare 1985).

Embryologie

Während die Rinde aus dem Mesoderm des Coelomepithels entstanden ist, wanderten Zellen aus dem Neuroektoderm ein und bilden das Mark. Für das Überleben der Nebenniere ist ein Zusammenwirken beider Teile unerlässlich, denn das System beruht auf gegenseitiger Regulation (Haase *et al.* 2011). In der Nebennierenrinde (NNR) finden sich Zellen, die charakteristische Steroidhormone produzieren, während im Mark Katecholamine synthetisiert werden (Miller und Auchus 2011). Eine Differenzierung der Zellen der Rinde beginnt erst nach der Geburt und wird von apoptotischen Prozessen begleitet, die auch zu einer relativen Verkleinerung der Nebenniere führen. Durch diesen Prozess wird unter dem Lichtmikroskop eine Zweischichtung sichtbar (Mitty 1988). Die äußeren Zellen bilden dann gemeinsam die *Zona glomerulosa* (zG), und in der Mitte entsteht die *Zona fasciculata* (zF). Sie reifen unter dem Einfluss von Angiotensin 2 (AT2) und des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) (Xing *et al.* 2015). Erst im Alter von sechs bis neun Jahren teilt sich eine zusätzliche innere Schicht der mittleren Partie ab und bildet die *Zona reticularis* (zR), wo Sexualhormone entstehen (Adrenarche) (Lotfi *et al.* 2018).

Histologie

Die zG enthält Zellen, die unregelmäßig und in kleinen Nestern gelagert unter der Kapsel liegen. Sie produzieren vor allem Aldosteron. Die Zellen charakterisiert ein hohes Zellkern-Zytoplasma-Verhältnis und ein geringer Lipidanteil, der einen wesentlichen Unterschied zu den Zellen der zF bildet. Diese Zellen enthalten beträchtliche Mengen an Lipidtröpfchen und produzieren Cortisol (Munro Neville und O'Hare 1985). Außerdem sind sie größer und weniger dicht gepackt im Vergleich zu den Zellen der zG. Diese sind in schnurartigen Strukturen organisiert und sind umgeben von fenestrierten Blutgefäßen, was eine schnelle Reaktion auf Kreislaufveränderungen möglich macht (Pignatti *et al.* 2017). Das Blut fließt zentripetal von einem äußeren arteriellen Plexus zu der Zentralvene in Richtung Mark, weshalb eine Beeinflussung des Marks durch die Rinde frühzeitig als wahrscheinlich schien. In einer Studie von Bornstein *et al.* konnte der Zusammenhang zwischen einem niedrigen Cortisolspiegel und einem daraus resultierenden niedrigen Plasmaadrenalinspiegel nachgewiesen werden (Bornstein *et al.* 1995). Damit

wurde bewiesen, dass wechselseitige Interaktionen bestehen (Bornstein *et al.* 1994). Auch in Untersuchungen von Rudman *et al.* konnten diese Zusammenhänge gezeigt werden (Rudman *et al.* 1981). Die zR besteht aus anastomosierenden Zellsträngen, die durch dünnwandige Sinusoide getrennt sind. Das Zytoplasma ist fettarm und enthält viel Lipofuszin, was für die Pigmentierung der Zellen verantwortlich ist (Munro Neville und O'Hare 1985).

Die Zellen der NNR unterliegen einem dynamischen Prozess, durch den es möglich ist, auf Stressoren zu reagieren und eine Homöostase zu erreichen. So können Zellen der zG in die zF migrieren und deren Funktion ausführen (Pignatti *et al.* 2017). Außerdem finden sich auch im Nebennierenmark (NNM) kortikale Zellen und genau so können in der Rinde chromaffine Zellen gefunden werden (Haase *et al.* 2011).

Im Nebennierenmark kann man zwei Typen der chromaffinen Zellen finden. 80 Prozent umfassen die A-Zellen, die Adrenalin enthalten. Der Rest besteht aus N-Zellen, die in ihren Granula Noradrenalin speichern. Die Zellen sind in Gruppen oder Strängen um erweiterte Kapillaren oder Venolen angeordnet, um die Hormone bei Bedarf schnell in den Kreislauf zu bringen. Das NNM beinhaltet außerdem Bindegewebe und sympathische Ganglienzellen.

1.1.2 Physiologie der Nebenniere

Die Funktion der Nebennieren besteht vor allem darin, Krankheiten und systemische Entzündungen zu bewältigen, aber auch jede andere Form von Stress. Ebenso ist sie an kardiovaskulären, metabolischen und neuronalen Prozessen beteiligt (Sun *et al.* 2018). Um diesen Aufgaben gerecht zu werden, übernehmen Mark und Rinde verschiedene Funktionen und auch in der Regulation unterscheiden sie sich. Doch nur gemeinsam können Herausforderungen an den Körper bestmöglich überwunden werden. Das Mark stellt Katecholamine her, die Rinde Steroidhormone (Lefebvre *et al.* 2016). Der Vorläufer aller Steroide ist das Cholesterin. Bei der Entstehung von Stress führen sowohl Adrenalin/Noradrenalin als auch Cortisol zu einer Erhöhung des Blutglukosespiegels, bewirken ein höheres Herzzeitvolumen, halten den Blutdruck aufrecht und hemmen Entzündungsprozesse (Kanczkowski *et al.* 2017). In den verschiedenen Zonen der NNR werden unterschiedliche Steroide hergestellt (Pignatti *et al.* 2017).

Die Zellen der zG stellen Aldosteron her, was vor allem an der Regulation von Natrium, Kalium sowie des Volumens und des Blutdrucks beteiligt ist. Aldosteron wird spezifisch durch AT2 und Kalium reguliert und bewirkt eine vermehrte Rückresorption von Natrium aus den Sammelrohren der Niere, sowie eine Sekretion von Kalium, woraufhin über mehrere Regulationsmechanismen der Blutdruck steigt. Das Mineralkortikoid (MC) ist eingebunden in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Dabei wird zunächst Präprorenin durch den juxtaglomerulären Apparat der Niere synthetisiert, welches im weiteren Verlauf zu Renin umgewandelt wird. Dieser Prozess geschieht als Reaktion auf einen niedrigen Blutdruck, Hypovolämie, Natriummangel und durch Stimulation des sympathischen Nervensystems. Durch Renin wird das von der Leber produzierte Angiotensinogen zu Angiotensin 1 (AT1) umgewandelt. Mit Hilfe des *Angiotensin converting enzymes* (ACE) aus Endothelzellen wird dann aus AT1 das AT2. Die durch AT2 hervorgerufenen Vorgänge haben alle ein gemeinsames Ziel: Aufrechterhaltung eines zirkulierenden Blutvolumens. Es kommt zu einer Natriumretention und zur Vasokonstriktion,

insbesondere zur Verengung der efferenten Arteriolen der Niere. Außerdem entwickelt sich Durst; Salzhunger wird stimuliert; es folgt die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und eine Freisetzung von Aldosteron aus der zG (Ames *et al.* 2019).

Die zF wird durch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse: abgeleitet von *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*) reguliert und stellt Glukokortikoide (GC), Corticosteron und Cortisol her. Cortisol ist an vielen Prozessen des Stoffwechsels beteiligt (Sun *et al.* 2018). Es spielt eine große Rolle beim anabolen Stoffwechsel aller Makromoleküle und hat sowohl Einfluss auf das Immunsystem und die Reproduktion, als auch auf das Verhalten und die Kognition. Die Aktivierung der HPA-Achse unterliegt einer zirkadianen 24-Stunden-Rhythmik, wodurch eine basale, pulsatile Sekretion zu Stande kommt, die ihren Höhepunkt physiologischerweise bereits in den frühen Morgenstunden erreicht und auf den Tiefpunkt in der Nacht abfällt. Sie erfolgt aber auch durch Stress (Gjerstad *et al.* 2018). Dieser kann beispielsweise in Form einer Hypoglykämie, Fieber oder auch durch Hypotension sowie weitere Faktoren ausgelöst werden (Lotfi *et al.* 2018). Ein Hauptspieler der HPA-Achse ist das Neuropeptid *Corticotropin Releasing Hormon* (CRH), welches insbesondere im paraventriculären Kern des Hypothalamus gefertigt wird. Über das hypophysäre Pfortadersystem gelangt es auf direktem Weg zum Hypophysenvorderlappen, wo es die Synthese und Freisetzung von ACTH aus kortikotropen Zellen stimuliert (Dallman *et al.* 1987). Die ACTH Sekretion wird nicht nur durch CRH stimuliert, sondern auch von Vasopressin und einigen Zytokinen (Lotfi *et al.* 2018). Im Blutkreislauf angekommen, wird durch das ACTH die zF der NNR aktiviert und Cortisol produziert. Durch den so genannten negativen Feedback-Mechanismus reguliert Cortisol seine Produktion selbst, indem es am GC- und MC-Rezeptor der Hypophyse bindet. Des Weiteren kommt es durch Cortisol auch zur Hemmung der Sekretion von CRH und ACTH an ihren Ursprungsorten sowie zur Unterdrückung der Transkription des ACTH-Vorläufers Proopiomelanocortin (POMC) in den kortikotropen Hypophysenzellen. Dieser Mechanismus ist grundlegend für die basale Cortisolausschüttung und auch für die Sekretion bei Stress sowie die Appetitregulation (Gjerstad *et al.* 2018).

Die Zellen der zR produzieren im wesentlichen Dehydroepiandrosteron (DHEA) und deren sulfatiertes Derivat: DHEA-Sulfat (Pignatti *et al.* 2017). Diese Intermediärsteroiden weisen eine relativ schwache androgene Aktivität auf und stellen Vorläufer für das Testosteron und für die Östrogene, zum Beispiel Östradiol, dar (Labrie *et al.* 2001). Der Mechanismus der Regulation der Androgene ist noch nicht vollständig charakterisiert (Lotfi *et al.* 2018), es wird jedoch angenommen, dass auch hier ACTH eine wesentliche Rolle spielt und die Steroidbiosynthese in der zR stimuliert, zumal Androstendion und Testosteron in der NNR in der 11 β -Position hydroxyliert werden können und damit eine hohe androgene Potenz erwerben. Ähnliche Effekte konnten durch das luteinisierende Hormon und das humane Choriongonadotropin gezeigt werden (Rege *et al.* 2013).

Die Funktion des Marks der Nebenniere besteht als Teil des sympathischen Nervensystems im Wesentlichen darin, Adrenalin und Noradrenalin zu produzieren, um auf Stresssituationen zu reagieren.

Alle Zellen der NNR unterliegen hochdynamischen Prozessen, wodurch die Zellen je nach Bedarf des Organismus entsprechende Aufgaben übernehmen können. Zunächst standen dafür unterschiedliche Zonierungstheorien zur Diskussion. Nähere Informationen wurden bekannt, als Dringenberg *et al.*

molekulare Untersuchungen vergleichend auswertete. Er untersuchte die Signalwege, die durch AT2 und ACTH in einer Nebennierenrindenzelle angesteuert werden. Je nach Bedarf des Organismus können diese Signalwege auf unterschiedliche Weise beeinflusst werden, sodass die Steroidbiosynthese in Richtung Salzretention oder Glukokortikoidsynthese beziehungsweise beides moduliert wird. Dominiert der Calcium-Calmodulin-Signalweg in der Zelle, bedingt dies eine Funktion wie in der zG. Der Einfluss von ACTH auf die Cortisolproduktion wird durch die Aktivierung von G-Protein-gekoppelter Rezeptoren mit inhibitorischem G_{α} -Protein gehemmt, und es wird ein durch den Angiotensin-2-Rezeptor (AT1R)-vermitteltes Steroidbiosynthesemuster eingeschlagen und so auch Aldosteron produziert.

Übersteigt, wie zum Beispiel in der zG die ACTH-Stimulation den Einfluss von AT2, so kann Cortisol auch den Promotor des AT1R ausschalten, sodass die für die Aldosteron-Produktion notwendigen Enzyme nicht exprimiert werden, die Aldosteron-Produktion stagniert und Corticosteron sowie Cortisol werden hergestellt. Die Glukokortikoid-Synthese unterliegt einer Produkthemmung, sodass ab einer Schwellenkonzentration die Steroidbiosynthese in Richtung Androgenproduktion verschoben wird. Diese Zellen führen dann die Funktion der zR aus (Dringenberg *et al.* 2013). Die Kommunikation der Zellen untereinander funktioniert über die Durchblutung der Nebenniere und die parakrine Wirkung der abgegebenen Botenstoffe. Unter dem Einfluss von Stimulationsfaktoren und der Aktivierung der ACTH- und/oder AT2-Rezeptoren ändert sich der Funktionszustand der Nebennierenzelle, was auch ein Prozess ist, der durch Glukokortikoide selbst reguliert wird, sodass abhängig von der Lage einer steroidogenen Zelle in der NNR mehr die Synthese der Mineralkortikoide, der Glukokortikoide oder der Androgene präferiert wird. Die Untersuchungen von Dringenberg konnten im Jahr 2021 durch eine experimentelle *in vitro* Studie in Teilen belegt werden (Friedrich *et al.* 2021). Wie die funktionelle Organisation der Nebennierenrindenzellen ganz genau abläuft, ist bis heute noch nicht abschließend geklärt.

1.1.3 Pathologie der Nebennierenrinde

Da Steroidhormone nicht nur lokale Wirkungen zeigen, sondern vor allem systemisch wirksam sind, ist es von Bedeutung, die Sichtweise nicht nur auf die Regulation der Homöostase der NNR zu lenken, sondern auch auf die Pathogenese verschiedener Krankheiten, die auf die Funktion der Nebenniere zurückzuführen sind. Kommt es beispielsweise zur Überproduktion des MC Aldosteron, entsteht ein Conn-Syndrom. Betrachtet man nun die GC-Wirkung, so wird deutlich, dass nicht nur eine Unterfunktion der Nebenniere (Morbus Addison) ein hohes Morbiditäts- und Mortalitätspotential besitzt, sondern auch eine Überfunktion (Cushing-Syndrom) (Kanczkowski *et al.* 2017).

Auch genetische Faktoren haben Einfluss auf die Pathogenese von Nebennierenerkrankungen. So kann in Abhängigkeit der verbleibenden Restfunktion eine Mutation in den Enzymen der Steroidsynthese zur Nebennierenrindeninsuffizienz und zum Adrenogenitalen Syndrom (kongeniale Nebennierenhyperplasie) führen. Aber auch Adenome der Nebenniere, Karzinome und Phäochromozytome gehören zum breiten Spektrum von Nebennierenkrankheiten (Sun *et al.* 2018).

Kanczkowski berichtete 2017, dass es über die letzten Jahre zu einem Anstieg der Nebennierenrindeninsuffizienz kam, woraufhin diese im Folgenden näher betrachtet werden soll (Kanczkowski *et al.* 2017).

1.2 Nebennierenrindeninsuffizienz

1.2.1 Definition

Eine Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) ist die klinische Manifestation einer mangelhaften Produktion oder Wirkung von GC mit oder ohne Mangel an MC und adrenalen Androgenen. Es handelt sich dabei um eine schwerwiegende Erkrankung, die auf Grund der fehlenden Anpassungsreaktion auf Stress einen tödlichen Verlauf nehmen kann (Charmandari *et al.* 2014). Sie wird je nach Ort der Schädigung auf der HPA-Achse in drei Formen eingeteilt: primär, sekundär und tertiär.

Betrifft die Pathologie die Nebenniere selbst, so liegt eine primäre NNRI vor, die sich als *Morbus Addison* präsentieren kann. Ist die Ursache hypophysärer Genese, so ist sie als sekundäre NNRI definiert. Die tertiäre NNRI ist Folge einer GC-Applikation und wird zum Beispiel im Rahmen einer Immunsuppressionstherapie ausgelöst. Dadurch wird das Gleichgewicht der HPA-Achse gestört. (Martin-Grace *et al.* 2020).

Durch die Wechselwirkungen zwischen Cortisol und Adrenalin, fehlt bei einem Cortisolmangel auch die Stimulation der Enzyme für die Adrenalinproduktion im NNM (Bornstein *et al.* 1995). Die Anpassungsreaktion des Körpers auf Stress ist durch den Mangel an GC und Adrenalin erheblich reduziert, weshalb die NNRI trotz Hormonersatztherapien mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einhergeht (Bergthorsdottir *et al.* 2006; Hahner *et al.* 2007).

Genauer betrachtet ergeben die in Schweden erhobenen Daten eine zweifach höhere Mortalität, die mit primärer NNRI assoziiert ist, im Vergleich zur Normalbevölkerung (Bergthorsdottir *et al.* 2006). Die Todesursachen dabei umfassen hauptsächlich Addison-Krisen und Infekte, aber auch maligne Erkrankungen und plötzliches Herz-Kreislauf-Versagen wurden registriert (Erichsen *et al.* 2009). Die Sterblichkeit, die allein von einer Infektion ausgeht, sei sogar sechs Mal höher im Vergleich (Bergthorsdottir *et al.* 2006). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Burger-Stritt und Hahner: sie berichten von einer sechs bis neunfach erhöhten Infekt-assoziierten Sterblichkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung, die dem Auftreten von Nebennierenkrisen zuzuschreiben ist (Burger-Stritt und Hahner 2017).

1.2.2 Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Die primäre NNRI wurde erstmals im Jahr 1855 vom britischen Mediziner Thomas Addison beschrieben, weshalb die Krankheit auch den Namen *Morbus Addison* erhielt. Bereits zu diesem Zeitpunkt beschrieb er typische Symptome der Erkrankung, die bis heute gelten (Thomas Addison 1855). Mit einer Prävalenz von circa 100 bis 140 Betroffenen pro Million Einwohner gehört die primäre NNRI zu seltenen Erkrankungen (Husebye und Løvås 2009). Die Inzidenz liegt zwischen 4,7 und 6,2 pro 100.000 Einwohner pro Jahr bei der weißen Bevölkerung (Art und Allolio 2003). Die primäre NNRI kann sowohl akut auftreten als auch einen chronischen Verlauf annehmen. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt

meist zwischen der dritten und fünften Lebensdekade (Willis und Vince 1997; Oelkers 1996; Kong und Jeffcoate 1994). In einer Studie konnte 2012 ein Anstieg der Prävalenz insbesondere bei Frauen (in Deutschland) verzeichnet werden (Meyer *et al.* 2014). Neben einem realen Anstieg der Zahlen sollte jedoch auch eine Unterschätzung der Zahlen in der Vergangenheit in Betracht gezogen werden (Laureti *et al.* 1999). Tatsache jedoch ist, dass mit zunehmendem Altern unserer Bevölkerung und deren chronischen Krankheiten, die häufig eine komplexe Therapie mit Polypharmazie benötigen, die prädisponierenden Faktoren für eine NNRI mit der Zeit relevanter werden. Besonders ausgeprägt ist es bei der tertiären NNRI durch den permanenten Einsatz einer GC Therapie bei entzündlichen Erkrankungen (Bornstein 2009).

Während T. Addison zu seiner Zeit die Tuberkulose als häufigste Ursache der NNRI annahm (Thomas Addison 1855), wird der Funktionsverlust der NNR heute am häufigsten durch eine Autoimmunadrenalitis (80 %) ausgelöst, gefolgt von Infektionen (Bancos *et al.* 2015; Arlt und Allolio 2003; Bornstein 2009). Circa 60 Prozent der Patienten (Mitchell und Pearce 2012), die an einer Autoimmunadrenalitis leiden, sind von einem polyglandulären Autoimmunsyndrom (Typ 1 oder Typ 2) betroffen und erkranken an vielzähligen Autoimmunerkrankungen (Quinkler 2012). Das unterstreicht die Bedeutung der T-Zell- und Zellimmunität in der Pathogenese des *Morbus Addison* (Barthel *et al.* 2019).

Kennzeichnend für die primäre NNRI ist der Ausfall aller drei Schichten der NNR, weshalb sich die Symptomatik sowohl als Mangel an GC und MC zeigt, aber bei Frauen auch als Androgenmangel. In der Theorie kann im Serum eine niedrige Cortisol- und kompensatorisch eine hohe ACTH-Konzentration im Blut von Patienten gemessen werden (Arlt und Allolio 2003). In der praktischen Medizin ist dies hingegen nicht immer der Fall. Entscheidend sind Anamnese und die dazugehörige Klinik. Die Laborbefunde werden ergänzend hinzugezogen. Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die möglichen Ursachen einer primären NNRI.

1.2.3 Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Die Ursache für eine sekundäre NNRI ist eine Störung auf Ebene des zentralen Nervensystems. Die vorhandenen kortikotropen Zellen werden meistens durch ein Makroadenom in der Hypothalamus- oder Hypophysenregion und dessen Behandlung, wie einer Operation oder Bestrahlung zerstört, nicht selten aber auch durch ein Trauma (Bancos *et al.* 2015). Aufgrund des dadurch entstandenen Mangels an ACTH, wird folglich die Cortisol synthese in der NNR nicht mehr angeregt und diese atrophiert zum Teil mit der Zeit (Quinkler *et al.* 2014). Dem entsprechend liegt ähnlich wie bei der primären NNRI auch hier eine Cortisolkonzentration vor, die zu niedrig für die Aktivierung der HPA-Achse ist und der – im Gegensatz zur primären Form – bei der sekundären NNRI mit einem dafür relativ zu niedrigen ACTH-Spiegel einher geht. Liegt die Ursache im Hypothalamus, kommt es zur Störung der CRH-Synthese und folglich zum Erliegen der Funktion der HPA-Achse.

Mit einer Prävalenz von 150-280 pro Million Einwohner (bis zu 400 / 1 Mio., Quinkler *et al.* 2014) sind von der sekundären NNRI deutlich mehr Patienten betroffen als von der primären Form (Arlt und Allolio 2003). Die Inzidenz beläuft sich auf circa 20 pro Million Einwohner pro Jahr. Ein Altersgipfel oder geschlechterspezifische Unterschiede können auf Grund der diversen Ursachen nicht verzeichnet werden (Quinkler *et al.* 2014). Tabelle 2 zeigt einen Überblick über die Ursachen der sekundären NNRI.

Häufig sieht man klinisch eine teilweise Funktionsfähigkeit der zG, da die Regulation und der trophische Einfluss durch das RAAS intakt ist, weshalb die Patienten oft stabilere Kreislauf- und Elektrolytparameter haben. Betroffen vom ACTH-Mangel sind demnach vor allem die zF und zR. Typisch sind daher Symptome eines GC- und Androgen-Mangels (Quinkler 2012). Bei Schäden an der Hypophyse können neben der sekundären NNRI auch andere Krankheitsbilder vorkommen, wie zum Beispiel einem Hypogonadismus oder auch Gesichtsfeldeinschränkungen (Pazderska und Pearce 2017).

Tabelle 1: Ursachen der primären Nebenniereninsuffizienz

chronische Entwicklung der Symptome	akute Entwicklung der Symptome
<ul style="list-style-type: none"> • autoimmunbedingte Adrenatitis: isoliert oder im Zusammenhang der polyglandulären Autoimmunsyndrome 	<ul style="list-style-type: none"> • bilaterale Adrenalectomie
<ul style="list-style-type: none"> • infektiöse Adrenatitis: Tuberkulose, HIV, CMV, atypische Mykobakteriose 	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombose: systemischer Lupus erythematodes, <i>Panarteriitis nodosa</i>, Antiphospholipid-Syndrom, Trauma
<ul style="list-style-type: none"> • Infiltration: Metastasen, Lymphome, Sarkoidose, Amyloidose, Hämochromatose 	<ul style="list-style-type: none"> • Blutung bzw. adrener Infarkt mit sekundärer Hämorrhagie, Thrombose: septisch Schock, Koagulopathien, Marcumar, etc.
<ul style="list-style-type: none"> • genetische Erkrankungen: Adrenoleukodystrophie, Adrenomyeloneuropathie, kongenitale adrenale Hyperplasie (AGS), familiäre ACTH-Resistenz-Syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> • genetische Erkrankungen: z.B. 21-Hydroxylase-Mangel, wenn sich der Mangel bei einer schweren Form direkt nach der Geburt zeigt
<ul style="list-style-type: none"> • Medikamente: Adrenolytika, Steroidbiosynthese-Inhibitoren, Rifampicin, Cyproteronacetat 	<ul style="list-style-type: none"> • Trauma

Die Tabelle beinhaltet eine Auswahl möglicher Ursachen der primären NNRI. Unterschieden wird dabei in eine chronische Verlaufsform und eine mit akutem Beginn. Modifiziert nach Quinkler 2012 (Quinkler 2012).

Abkürzungen: NNRI – Nebenniereninsuffizienz.

1.2.4 Tertiäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Die tertiäre NNRI beschreibt eine Suppression der HPA-Achse, womit eine (Teil-) Atrophie der kortikotropen Zellen, sowohl der Hypophyse als auch der NNR, verbunden ist (Martin-Grace *et al.* 2020). Dies stellt die häufigste Ursache (0,5 bis 2 Prozent der Bevölkerung) einer NNRI dar, denn sie entsteht infolge einer systemischen GC-Pharmakotherapie. Bereits wenige Tage nach einer Therapie mit 20-30 mg Prednisolonäquivalent muss mit einer Störung des Regelkreises gerechnet werden. Das Risiko steigt mit Dauer und Dosis der Therapie, jedoch besteht grundsätzlich auch bei geringeren Dosen die Gefahr der Entwicklung einer NNRI (Quinkler *et al.* 2014).

Bei Patienten, die mit hohen Dosen an GC therapiert werden, kann sich das Krankheitsbild zunächst als iatrogen induziertes Cushing-Syndrom zeigen. Das klinische Auftreten der tertiären NNRI wird erst mit Beendigung beziehungsweise bei Reduktion der meist chronischen GC-Therapie apparent. Dies stellt oft große Herausforderungen an den Arzt und die Patienten (Hopkins und Leinung 2005). Bei dem

Absetzen der GC kommt es schrittweise zum Wegfall der Cushing-Problematik und der endogene Cortisolmangel wird sichtbar. Es kann zu einem chronischen Defizit mit schleichendem Beginn kommen oder sich sofort als Nebennierenkrise präsentieren. Aus diesem Grund ist es wichtig, auf ein langfristiges Ausschleichen der GC-Therapie zu achten, um die NNRI zu vermeiden. Durch eine langsame Reduktion der GC Dosis ist die Suppression der HPA-Achse oft reversibel und der Regelkreis kann seine Funktion wieder aufnehmen (Richter *et al.* 2002).

Auch Patienten, die einem endogenen chronischen Glukokortikoidexzess ausgesetzt waren, zum Beispiel Cortisol-produzierender Nebennierenrindentumor, ACTH-produzierendes Hypophysenadenom oder ektope ACTH-Sekretion, entwickeln i.d.R. eine tertiäre NNRI, die ohne postinterventionelle Ersatztherapie klinisch in Erscheinung tritt.

Tabelle 2: Ursachen der sekundären Nebenniereninsuffizienz

- Hypophysentumore: Adenome oder Karzinome, NNRI auch in Folge der Behandlung derer: wie Bestrahlung oder chirurgische Resektion
- andere Tumore der Hypophysen-Hypothalamus-Region: Kraniopharyngeom, Meningiom, Ependymom, intraselläre oder supraselläre Metastasen
- Hypophysenbestrahlung: zum Beispiel auch kraniospinale Bestrahlung bei Leukämie, Hypophysentumorbestrahlung
- isolierte lymphozytäre Hypophysitis: Autoimmunhypophysitis (vor allem während der Schwangerschaft (Powrie *et al.* 1995)), Hypopituitarismus
- isolierter kongenitaler ACTH-Mangel: möglicherweise ein Proopiomelanocortin-Spaltungsenzymdefekt (Nussey *et al.* 1993)
- Proopiomelanocortin-Mangelsyndrom: Genmutation (Krude *et al.* 1998)
- genetisch bedingter kombinierter Hypophysenhormonmangel
- Hypophysenapoplex
- Sheehan-Syndrom: Hypophysenapoplex oder Hypophysennekrose nach Entbindung, durch hohen Blutverlust oder Hypotonie
- Hypophyseninfiltration oder Granulom: Tuberkulose, Aktinomykose, Sarkoidose, Langerhans-Zell-Histiozytose
- Schädel-Hirn-Trauma

Die Übersicht führt Ursachen der sekundären und tertiären NNRI auf. Modifiziert nach (Arlt und Allolio 2003).

Abkürzungen: NNRI – Nebenniereninsuffizienz, ACTH – adrenokortikotropes Hormon.

1.2.5 Symptome und klinisches Bild

Oft dauert es mit der Diagnosestellung, da die Symptome in der Frühphase einer NNRI recht unspezifisch sind (Bornstein *et al.* 2016). Bleicken führte dazu eine Studie durch, die erschreckende Ergebnisse liefert. Innerhalb der ersten sechs Monate nach Auftreten der ersten Symptome wurden weniger als 30 Prozent der Frauen und 50 Prozent der Männer diagnostiziert. Bei 20 Prozent der Patienten vergingen fünf Jahre bis zur richtigen Diagnose. Die häufigsten falschen Diagnosen waren psychiatrischen und gastrointestinalen Ursprungs (Bleicken *et al.* 2010). Bei vielen Patienten wird der Cortisolmangel auch erst im Zusammenhang mit einer Addison-Krise in der Notaufnahme festgestellt, die Dunkelziffer ist hoch – auch die, der daran Verstorbenen (Barthel *et al.* 2019).

Die Frühsymptome umfassen vor allem Konzentrationsschwäche, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Frieren. Später reichen die Symptome von Schwäche, Hypoglykämie und ungewolltem Gewichtsverlust, orthostatische Hypotonie, Salzhunger und Anorexie, über abdominalen Schmerzen und Übelkeit, sowie Erbrechen, bis hin zum Tod. Häufig kommt es auch zur Hyponatriämie (Demura 1999), infolge der fehlenden Hemmung durch Cortisol und der damit ausbleibenden Hemmung des antidiuretischen Hormons (Quinkler *et al.* 2013). Folglich kommt es zum relativen Überschuss von Vasopressin, woraufhin in Relation zum Natrium mehr Wasser rückresorbiert wird, „*Morbus Oelkers*“ (Demura 1999). Außerdem bemerkte T. Addison bereits 1855 einen Zusammenhang zur bräunlichen Hautverfärbung vor allem an sonnenexponierten Körperpartien (Thomas Addison 1855). Darüber hinaus zeigen Frauen bei einem Defizit der adrenalen Androgene einen Verlust der Libido, der Achsel- und Schambehaarung bis hin zu Depressionen (Bornstein *et al.* 2016). Die jeweiligen Symptome lassen sich dem Mangel eines Hormons gut zuordnen, wie in Tabelle 3 aufgeführt.

Die Hyperpigmentation beim *Morbus Addison*, die auch an Narben, Falten, Warzenhöfen und Schleimhaut vorkommen kann, ist auf die Erhöhung der Melanozyten-stimulierenden Hormone (MSH), β -Lipotropin und ACTH zurückzuführen, was durch die kompensatorische Aktivierung der HPA-Achse ausgelöst wird. Diese Hormone sind Spaltprodukte, des im Hypophysenvorderlappen gebildeten POMC. Durch das Überangebot an ACTH (weil die Rückkopplung durch Cortisol aus der NNRI fehlt) entsteht daraus mehr α -MSH als gewöhnlich und daraus resultiert die vermehrte Hautpigmentierung. Auch β -MSH und γ -MSH werden vermehrt gebildet. In seltenen Fällen kann es zum Ausbleiben einer Hyperpigmentation kommen, zum Beispiel wegen eines Defekts der Melanozytenreaktion (Kendereski *et al.* 1999). Durch den ACTH-Mangel bei sekundärer und tertiärer NNRI resultiert folglich eine Hypopigmentierung: die sogenannte „alabasterfarbene“ Blässe.

1.2.6 Diagnostik

Bei allen akut oder chronisch kranken Patienten, die klinisch derartige Symptome aufweisen, sollte differenzial diagnostisch immer an eine primäre NNRI gedacht werden. Indizien dafür liefern auch Laboruntersuchungen, die auf eine Hyponatriämie oder Hyperkaliämie schließen lassen. Auch eine metabolische Azidose oder eine Hypochlorämie passen ins Bild. Insbesondere bei Kindern ist auch eine Hypoglykämie wegweisend für den Mangel an GC und MC (Bornstein *et al.* 2016). Des Weiteren können Blutbildveränderungen mit Anämie, Eosinophilie, Thrombopenie, Leukopenie und relativer Lymphozytose beschrieben werden (Charmandari *et al.* 2014). Die Diagnosestellung basiert auf einer ausführlichen Anamnese, der Klinik und Untersuchung des Patienten. Hat sich klinisch der Verdacht einer NNRI ergeben, stehen zahlreiche laborchemische Tests zur Verfügung. Eine Auswahl an Tests ist in Tabelle 4 aufgeführt. Die Entscheidung zur Durchführung eines Funktionstestes sollte großzügig gestellt werden. Die morgendlichen Cortisolkonzentrationen zu bestimmen reicht für eine Diagnose nicht aus. Trotz schwerer Nebennierenkrisen sind Cortisolspiegel manchmal im »Normbereich« nicht ungewöhnlich. Ferner lässt sich bei der primären NNRI häufig ein erhöhtes Renin bestimmen, welches gleichzeitig mit einer niedrigen Aldosteron-Konzentration einher geht (Bancos *et al.* 2015). Auch ein zu geringer Spiegel an DHEA-Sulfat kann erste Anzeichen für eine NNRI bieten, eignet sich allein jedoch nicht als Diagnosekriterium (Bornstein *et al.* 2016). Es muss also immer die Gesamtkonstellation mehrerer Befunde in Betracht gezogen werden. Wesentlich ist das Verhältnis aus Cortisol und ACTH,

aber auch Aldosteron, Renin, Cortisolvorstufen und Androgene sollten Beachtung finden. Hilfreich kann auch der Nachweis von Autoantikörpern gegen Nebennierenrindengewebe oder spezifische Enzyme wie die 21-Hydroxylase sein.

Tabelle 3: Symptome, die bei einem Defekt der HPA-Achse auftreten und auf Grund eines Hormonmangels entstehen

Hormon	wesentlicher Stimulus der Sekretion	Symptome bei Hormonmangel
Mineralkortikoid – Aldosteron	Angiotensin 2, RAAS	<ul style="list-style-type: none"> • Hyponatriämie (90% der Patienten) • Hypotonie • Hyperkaliämie • Muskelkrämpfe • orthostatische Dysregulation • abdominelle Beschwerden • Salzhunger
Glukokortikoid – Cortisol, Corticosteron	ACTH	<ul style="list-style-type: none"> • Hypercalcämie • Hypoglykämie • normochrome Anämie • Eosinophilie • Lymphozytose • Erhöhung des Schilddrüsen-stimulierenden Hormons bei normwertigen Schilddrüsenhormonen • Müdigkeit • Appetitlosigkeit • ungewollter Gewichtsverlust • Übelkeit/Erbrechen
Androgene, wie Androstendion, 11 β -Hydroxyandrostendion und 11 β -Hydroxytestosteron	ACTH	<ul style="list-style-type: none"> • Verlust von Achsel und Schamhaaren bei Frauen • Depressionen • Libidoverlust • trockene Haut
POMC (MSH)	CRH, Vasopressin	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperpigmentierung: primäre NNRI • Hypopigmentierung: sekundäre/tertiäre NNRI

Die Tabelle zeigt die möglichen Symptome einer NNRI in Abhängigkeit vom jeweiligen Hormonmangel. In der mittleren Spalte ist der wesentliche Stimulus der Hormonausschüttung aufgeführt. Tabelle modifiziert nach: (Pazderska und Pearce 2017; Husebye *et al.* 2014; Quinkler *et al.* 2013).

Abkürzungen: NNRI – Nebenniereninsuffizienz, HPA-Achse – Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, RAAS – Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, ACTH – adrenokortikotropes Hormon, DHEA – Dehydroepiandrosteron, POMC – Proopiomelanocortin, MSH – Melanozyten stimulierendes Hormon, CRH – Corticotropin-Releasing Hormon.

Im Folgenden wird beispielhaft eine Vorgehensweise im Detail beschrieben, weitere Tests finden sich nachfolgend tabellarisch aufgelistet. Eine primäre NNRI ist sehr wahrscheinlich, wenn das morgendliche basale Cortisol aus Serum oder Plasma weniger als 140 nmol/L (5 μ g/dL) beträgt. Um diesen Verdacht zu bestätigen, kann diesem Ergebnis ein ACTH Kurztest folgen, bei dem 0,25 mg ACTH (Synacthen®) in die Vene gespritzt werden. Nach 30 Minuten (und/oder 60 min) wird eine erneute Bestimmung des Cortisolspiegels vorgenommen. Ist dieser Wert nun auf über 550 nmol/L (20 μ g/dL) angestiegen, so gilt dies als Beweis für eine ausreichende Nebennierenfunktion. Ist der Cortisolwert nach der zweiten

Messung unter 550 nmol/L geblieben, so sollte eine Bestimmung des Plasma-ACTH erfolgen. Ist der ACTH Spiegel nun doppelt so groß wie der obere Wert des Referenzbereiches (2-10 pmol/L), spricht dies für eine primäre NNRI, wohingegen ein niedriger oder normaler Wert auf eine sekundäre oder tertiäre NNRI schließen lässt (Lee *et al.* 2013).

Passt der klinische Verdacht auf eine NNRI mit den Ergebnissen der laborchemischen Tests zusammen, so sollen weitere diagnostische Schritte zur Abklärung der Ätiologie eingeleitet werden. Bei Patienten mit einem *Morbus Addison*, der durch eine Autoimmunadrenalitis ausgelöst ist, lassen sich 21-Hydroxylase-Antikörper im Serum nachweisen (Bancos *et al.* 2015). Einige Mediziner sehen diese Untersuchung als obsolet an, da dem keine Therapiekonsequenz folgt (Quinkler *et al.* 2014). Im Fall von negativen 21-Hydroxylase-Antikörpern (aber hohem ACTH) sollte eine Computertomographie der Nebennieren erfolgen, um Hinweise auf eine mögliche Tuberkulose, Blutung oder ein bösartiges Geschehen zu erlangen (Bancos *et al.* 2015). Bei Männern kann zusätzlich eine Messung von sehr langen Serumfettsäuren indiziert sein, um diejenigen mit Adrenoleukodystrophie / Adrenomyeloneuropathie (Gendefekt, X-chromosomal rezessiv) herauszukristallisieren (Husebye *et al.* 2014).

Ergeben sich bei den diagnostischen Tests niedrige oder normale ACTH-Konzentrationen, sollte sich das Augenmerk der Diagnostik auf die Hypophyse richten. Auch auf den Ausfall weiterer Hypophysenfunktionen sollte dann untersucht werden. Eine Magnetresonanztomographie der Hypophyse ist indiziert, ebenso wie eine Messung weiterer Hypophysenhormone und einer Gesichtsfeldmessung (Pazderska und Pearce 2017).

Die Studienlage, welcher der Test am geeignetsten ist, zeigt sich ambivalent. Durch die Vielzahl der Tests und Assays ergibt sich zu dem eine Heterogenität der Ergebnisse. Auch die Referenzbereiche variieren. So kommt es, dass dieselben Patientenwerte in dem einen Zentrum als „pathologisch“ gewertet werden, während sie in einem anderen Zentrum zum Beispiel unter „normal niedrig“ laufen (Petersenn *et al.* 2017). Die Entscheidung zur Therapie sollte daher immer aus einer Kombination von Anamnese, Klinik und weiterer Diagnostik gestellt werden.

Keiner der Tests kann eine Sensitivität oder Spezifität von 100 Prozent garantieren, sodass Kosten, Nutzen und Aufwand individuell abgewogen werden müssen (Bancos *et al.* 2015). Sollte die Diagnostik in einer akuten Situation erfolgt sein oder kann keine strukturelle Läsion oder anderer ätiologischer Faktor gefunden werden, so ergibt sich, die Diagnostik zur NNRI zu einem späteren Zeitpunkt zu reevaluiieren (Pazderska und Pearce 2017). Zu beachten ist, dass ein derartiger Diagnostetest den sofortigen Beginn einer lebensnotwendigen Cortisol-Behandlung im Falle einer Nebennieren Krise nicht verzögern darf (Bancos *et al.* 2015).

1.2.7 Therapie

Zwei Jahre nachdem es E. Kendall 1936 als Erstem gelang, Corticosteron zu isolieren, benutzte Simpson ein synthetisches Desoxycorticosteronacetat in der Behandlung des *Morbus Addison* mit Erfolg (Bancos *et al.* 2015). Dies war der Durchbruch im Kampf gegen die Sterblichkeit der NNRI und ein großer Fortschritt im Vergleich zur begrenzten Behandlungsmöglichkeit der Organotherapie mit bovinen oder porcinen NNR-Extrakten. In den 1950er Jahren, als noch keine flächendeckende Therapie

mit GC verfügbar war, lag die Ein-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit *Morbus Addison* bei circa 20 Prozent (Dunlop 1963). Die Prognose der NNRI verbesserte sich danach mit der steigenden Verfügbarkeit an GC und diagnostischen Tests rasch (Barthel *et al.* 2019).

Tabelle 4: Testverfahren zum Bestimmen einer NNRI

<p>Basale Cortisol-Bestimmung aus dem Serum oder Plasma</p> <ul style="list-style-type: none"> • nur Cortisolanalysen vom Morgen verwendbar (Schmidt <i>et al.</i> 2003) • Konzentrationen unter 140 nmol/L (5 µg/dL) machen eine NNRI sehr wahrscheinlich (Lee <i>et al.</i> 2013) • ist eingeschränkt hilfreich, welche Patienten einen Provokationstest benötigen (Schmidt <i>et al.</i> 2003) • zur Diagnosestellung einer NNRI wird in Abhängigkeit von der Gesamtkonstellation meistens ein Bestätigungstest nötig (Bancos <i>et al.</i> 2015)
<p>basale ACTH-Bestimmung aus dem Plasma</p> <ul style="list-style-type: none"> • erlaubt eine Unterscheidung von primärer NNRI (hoher Wert) zur sekundären oder tertiären NNRI (niedrig oder normaler Wert) (Lee <i>et al.</i> 2013)
<p>ACTH-Stimulationstest (Synacthen®-Test)</p> <ul style="list-style-type: none"> • nebenwirkungsarm • zu jeder Tageszeit möglich (Bancos <i>et al.</i> 2015) • Cortisol Anstieg nach 30 und/oder 60 min über 550 nmol/L (20 µg/dL) schließt eine primäre NNRI weitgehend aus (Bancos <i>et al.</i> 2015)
<p>Insulintoleranztest</p> <ul style="list-style-type: none"> • gilt aufgrund der hohen Sensitivität als Goldstandard zur Diagnostik einer zentralen NNRI (Watts und Tindall 1988) • ist bei Patienten mit kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen sowie Krampfleiden kontraindiziert (Schmidt <i>et al.</i> 2003) • aufwändig und kostenintensiv (Bancos <i>et al.</i> 2015)
<p>CRH-Test</p> <ul style="list-style-type: none"> • ermöglicht Unterscheidung zwischen hypothalamischem und hypophysärem Defekt • weniger Nebenwirkungen als Insulintoleranztest (Orth 1992), geringere Sensitivität (Schmidt <i>et al.</i> 2003)
<p>Metyrapon-Test (Metopiron®-Test)</p> <ul style="list-style-type: none"> • hemmt die Cortisolsynthese; lässt den ACTH-Spiegel entweder ansteigen oder nicht • Alternative zum Insulintoleranztest, einfacher und kostengünstiger (Fiad <i>et al.</i> 1994) • bietet dadurch Grundlage zur Unterscheidung zwischen hypothalamischen und hypophysären Ursache der NNRI (Feek <i>et al.</i> 1981)

Die Tabelle zeigt verschiedene Testverfahren zum Erkennen einer NNRI und auch zur Unterscheidung zwischen den Formen.

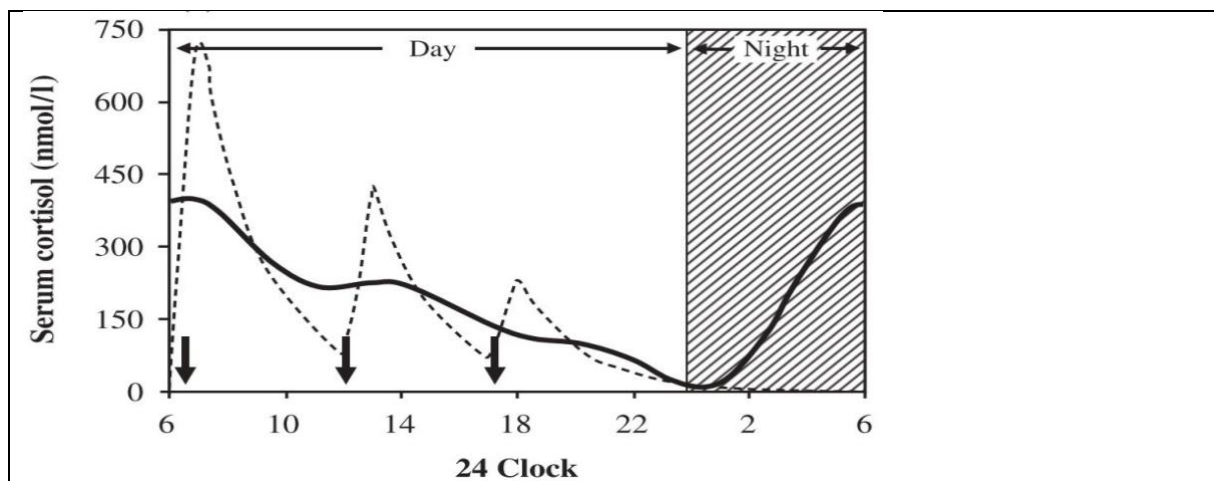
Abkürzungen: NNRI – Nebenniereninsuffizienz, ACTH – adrenokortikotropes Hormon, CRH – Corticotropin-Releasing Hormon.

Bei jeder Form der NNRI wird eine Substitutionstherapie mit GC notwendig. In der Regel wird in den meisten Fällen auf eine Therapie mit Hydrocortison (HC) zurückgegriffen, da es dem körpereigenen Hormon entspricht (Mah *et al.* 2004; Arlt und Allolio 2003). Eine bundesweite Übereinstimmung hinsichtlich Dosis, Zeitpunkt und Monitoring gibt es jedoch nicht (Howlett 1997). Eine umfangreiche Umfrage gab es dazu auch im Jahr 2017 und zeigte eine große Heterogenität hinsichtlich Therapie, Diagnostik und Aufklärung der sekundären NNRI; es wurden circa 120 Zentren abgefragt (Petersenn *et al.* 2017). Die physiologische Menge an produziertem Cortisol wird auf 6 -11 mg/m²/Tag geschätzt

(Linder *et al.* 1990; Kraan *et al.* 1998). Eine gewichtsadaptierte orale HC-Gabe von 10 - 20 mg/m²/Tag ist indiziert (Tagesdosis Hydrocortison: 15-25 mg). Dieser Wert übersteigt die physiologisch produzierte Menge, weil die unvollständige orale Bioverfügbarkeit, sowie der *First-Pass*-Effekt der Leber beachten werden muss (Ten *et al.* 2001). Außerdem spielen die Bindung an Cortisol-bindendes Globulin und Albumin sowie die Pufferung in Form von Cortison eine Rolle, welches von der (teil-) atrophierten Nebennierenrinde ebenfalls nicht mehr suffizient synthetisiert wird.

Mah *et al.* haben ein Ersatzschema erstellt, was mit Hilfe von HC möglichst nah an der physiologischen Cortisolausschüttung liegt (Abbildung 1). Auf dieser Grundlage wird eine Aufteilung der Tagesdosis auf drei Einzeldosen empfohlen, was jedoch eine hohe Compliance erfordert. Möglicherweise ist dieses Modell daher nicht für alle Patienten geeignet. Die Tabletten sollen vor dem Essen eingenommen werden (Mah *et al.* 2004). Dabei sind die Patienten angehalten, die erste und größte Dosis beim Aufwachen einzunehmen und die letzte Dosis spätestens vier bis sechs Stunden vor dem Schlafen gehen (Krieger *et al.* 1971; Husebye *et al.* 2014). Beispielsweise könnte eine Substitution wie folgt aussehen: 6 Uhr 10 mg HC, 12 Uhr 5 mg HC, 18 Uhr 2,5 mg HC. Retardpräparate wie Plenadren oder Efmody sollen zur Vereinfachung den Tagesverlauf mithilfe einer morgendlichen Einmalgabe nachahmen. In besonderen Situationen sind jedoch Anpassungen und Erhöhungen der täglichen Dosis erforderlich, worauf im Kapitel „Nebennierenkrise“ eingegangen werden soll.

Abbildung 1: Tagesprofil der physiologischen Cortisolausschüttung eines gesunden Erwachsenen und Nachahmung dessen mittels HC-Substitution



Die Abbildung zeigt den physiologischen Cortisolspiegel im 24 Stunden Verlauf (durchgehende Linie). Durch die gestrichelte Linie soll gezeigt werden, wie mittels drei Gaben von HC die physiologische Ausschüttung nachgeahmt werden kann. (10 mg um 6 Uhr, 5 mg um 12 Uhr und 2,5 mg um 18 Uhr)
Quelle: (Mah *et al.* 2004).

Abkürzungen: HC – Hydrocortison

Bei Patienten mit einer primären NNRI (selten aber auch manchmal bei anderen Formen) wird es meistens zusätzlich nötig, den Aldosteronmangel auszugleichen. Mit Hilfe der MC-Ersatztherapie von 0,05 bis 0,2 mg Fludrocortison (9 α -Fluorocortisol) am Morgen kann das Fehlen der MC abgemildert werden, sodass das RAAS in ein Gleichgewicht gerät und die Mangelsymptomatik gelindert wird. Eine Anpassung der Fludrocortison-Dosis (wie bei HC) in Stresssituationen ist grundsätzlich nicht notwendig,

jedoch können hohe Temperaturen und Schwangerschaft eine Dosiserhöhung vorübergehend notwendig machen. Im Sommer kann es zusätzlich einen höheren Salzbedarf geben, da der Salzgehalt im Schweiß von Aldosteron beeinflusst wird und dieser bei Patienten mit Morbus Addison erhöht ist (Ten *et al.* 2001). Patienten wird daher empfohlen natriumsalzhaltige Lebensmittel uneingeschränkt zu konsumieren, jedoch von Kaliumsalz etwas Abstand zu nehmen. Im letzten Trimenon einer Schwangerschaft wird es zudem nötig, die Fludrocortisonosis zu erhöhen (auf bis zu 0,5 mg pro Tag), da die hohen Progesteronspiegel den MC entgegenwirken (Husebye *et al.* 2014). Zu berücksichtigen ist, dass Fludrocortison auch über eine glukokortikoide Wirkung verfügt.

Eine Ersatztherapie der Androgene ist für Frauen möglich, die besonders unter Depressionen oder Libido-Mangel leiden. DHEA kann mit einer oralen Einzeldosis von 10 bis 50 mg pro Tag ersetzt werden. Üblich dabei ist eine morgendliche Dosis von 25 mg (Husebye *et al.* 2014). Eine Studie von Arlt *et al.* konnte eine signifikante Besserung des allgemeinen Wohlbefindens und eine Reduktion von Depressionen und Angstzuständen im Vergleich zur Placebogruppe zeigen (Arlt *et al.* 1999). In einer anderen Studie konnte jedoch kein Nutzen hinsichtlich der Müdigkeit oder kognitiver und sexueller Funktionen bei Langzeit-DHEA-Gabe (12 Monate 50 mg DHEA) verzeichnet werden (Gurnell *et al.* 2008).

Der Therapieerfolg wird auch anhand klinischer Befunde ermittelt (Husebye *et al.* 2014). Ein Ziel ist das persönliche Wohlbefinden des Patienten, das Halten des Gewichts, normaler Blutdruck und Knochendichte. Detailliertere Informationen kann man erhalten, wenn man die Patienten hinsichtlich Konzentrationsfähigkeit, Müdigkeit im Tagesverlauf, eigene Tagesenergie und zu Veränderungen der Hautpigmentierung befragt (Husebye *et al.* 2014). Es sollten zudem keine Symptome eines Hormonmangels auftreten, wie bereits zuvor beschrieben: Gewichtsverlust, Übelkeit, Konzentrationsschwäche, Appetitlosigkeit, Kraftlosigkeit, Schwindel, Frösteln und viele mehr. Zudem sollen auch keine Zeichen einer Überdosierung vorkommen. Dazu zählt ein Anstieg des Blutdrucks, Gewichtszunahme, Schlaflosigkeit, periphere Ödeme, aber auch Knochendichteminderung bis zur Osteopenie bzw. Osteoporose und Glukose-Stoffwechselstörungen bis hin zum Diabetes mellitus Typ 2 können Folgen einer chronischen GC-Überdosierung sein (Husebye *et al.* 2014; White und Arlt 2010). Laboruntersuchungen gelten der Kontrolle (Ten *et al.* 2001) und können helfen, eine Übertherapie bzw. eine Mangelsituation anzuzeigen (z.B. supprimiertes ACTH oder Renin trotz einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz, Eosinophilie bei Glukokortikoidmangel, 24h-Cortisoldiurese, Elektrolyte, u.a.).

Selbst während der Behandlung mit einer Standardtherapie für Patienten mit *Morbus Addison* ist die Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht und die gesundheitsbezogene Lebensqualität meistens vermindert (Hahner und Allolio 2009; Løvås *et al.* 2002; Barthel *et al.* 2019). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass diese Lebensqualität negativ mit der Dauer der Diagnosestellung korreliert, was bedeutet, je länger die Diagnosestellung gedauert hat, desto niedriger war die Lebensqualität der Patienten (Meyer *et al.* 2013). Um so wichtiger ist eine frühzeitige individuelle Therapie, die auch eine Berücksichtigung der Dosisanpassung in besonderen Situationen beinhaltet. Eine Übersicht dazu bietet Tabelle 5 im folgenden Kapitel.

1.2.8 Nebennierenkrise

Eine Krise kann sich zunächst mit völlig harmlos erscheinenden Symptomen ankündigen. Dazu zählen Konzentrationsschwäche, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Frieren. Sie kann sich aber auch als akute hämodynamische Dekompensation präsentieren: dabei haben die Patienten Symptome wie Hypotension, Tachykardie und Hypovolämie als Zeichen eines Schocks (Pazderska und Pearce 2017). Dieser kann mit eingetrübtem Bewusstsein und Desorientiertheit einhergehen. Auch Elektrolytentgleisungen, Übelkeit und Erbrechen treten auf (Allolio 2015). Eine derartige Symptomkonstellation nennt sich Nebennieren- oder Addison-Krise und beschreibt einen potentiell lebensbedrohlichen Zustand, der bei allen Formen der NNRI auftreten kann (Pazderska und Pearce 2017).

Im Rahmen vergangener Studien wurde versucht eine eindeutige Definition zu finden: Eine Addison-Krise geht mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes einher in Kombination mit zwei der oben bereits genannten Symptome: Hypotonie mit systolischen Werten unter 100 mmHg, Übelkeit und/oder Erbrechen, ausgeprägte Abgeschlagenheit, Hyponatriämie, Hyperkaliämie oder Hypoglykämie (White und Arlt 2010; Hahner *et al.* 2015; Allolio 2015). Eine einheitliche Formulierung liegt jedoch nicht vor.

Eine Krise kann sich innerhalb von wenigen Minuten bis mehreren Stunden entwickeln. Da die Symptome am Anfang oft unspezifisch sind, kann der Beginn einer Krise leicht übersehen werden. Es gilt: bei bekannter NNRI in Kombination mit einer akuten Verschlechterung des Allgemeinzustandes, hochfieberhaftem Infekt und/oder Erbrechen und Diarrhö, stellt dies die sofortige Indikation zur parenteralen GC-Gabe (Burger-Stritt und Hahner 2017). Zu beachten ist, dass die Lebensbedrohlichkeit ab einem bestimmten Punkt nahezu unabwendbar ist. Ab dem sogenannten „*Point of no return*“ ist der Tod durch eine Nebennierenkrise nicht vermeidbar (Allolio 2015).

Die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Nebennierenkrise ist individuell. Verschiedene Studien ergaben eine Kriseninzidenz beim *Morbus Addison* zwischen 3,7 und 17 Krisen pro 100 Patientenjahre (White und Arlt 2010; Reisch *et al.* 2012; Ritzel *et al.* 2013). Das bedeutet, dass innerhalb eines Jahres im Durchschnitt etwa bei jedem zehnten bis zwölften Patienten eine Addison-Krise auftritt (Burger-Stritt und Hahner 2017). Die Wahrscheinlichkeit einer Mortalität einer solchen Krise beläuft sich auf circa sechs Prozent (Hahner *et al.* 2015). In der Studie von Smans *et al.* wurde auch die Krisenhäufigkeit bei sekundärer und tertiärer NNRI bestimmt. Bei der sekundären Form konnten 3,6 Krisen pro 100 Patientenjahre festgestellt werden und bei der tertiären NNRI sogar 15,1. Vergleichend dazu wurde in dieser Studie beim *Morbus Addison* eine Inzidenz von 5,2 pro 100 Patientenjahre ermittelt. Der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten war hierbei das Vorhandensein von Komorbiditäten, wie einer Gastroenteritis oder einer anderen Infektion (Smans *et al.* 2016).

Ausgelöst wird eine Krise generell durch ein relatives Defizit an Cortisol im Körper (Burger-Stritt und Hahner 2017). Befinden sich die Patienten in einer Belastungssituation, wie Schmerzen, Krankheit (vor allem Infektionen mit Fieber und Gastroenteritis), Operationen, extreme körperliche Anstrengung oder auch psychischer Stress, ist der Cortisolbedarf um ein Vielfaches erhöht (Smans *et al.* 2016). Aus den Daten der Patientengruppe von White und Arlt geht hervor, dass Übelkeit, Erbrechen und/oder Durchfall für mehr als 50 Prozent derer Nebennierenkrisen ursächlich waren (White und Arlt 2010). In einer

Belastungssituation reicht die normale Tagesdosis HC (beispielsweise 25 mg) nicht aus, und die Patienten geraten durch unterlassene Dosisanpassung in ein Defizit (Smans *et al.* 2016). Daher sind NNRI-Patienten unterwiesen, in Stresssituationen ihre Tagesdosis angemessen anzupassen, um Symptome wie Schwäche, Müdigkeit und Übelkeit zu umgehen, um somit eine Nebennierenkrise zu verhindern (Smans *et al.* 2016). Die Sicherheit im Umgang damit, kann durch eine Patientenschulung positiv beeinflusst werden.

Die Pathophysiologie einer Nebennierenkrise ist bis heute nicht vollständig geklärt, im Folgenden eine der Annahmen: Durch einen Infekt wird im Körper eine Immunantwort mittels proinflammatorischer Zytokine, wie Interleukin 1 und 6 und Tumor-Nekrose-Faktor α , ausgelöst. Physiologischerweise wird dadurch die HPA-Achse stimuliert und der Cortisolspiegel steigt an, um eine hyperaktive Immunreaktion zu unterdrücken. Bleibt dieser Cortisolanstieg bei den NNRI-Patienten nun aus, kommt es folglich zu einer überschießenden Zytokinwirkung ohne cortisolinduzierte Immunsuppression (Besedovsky *et al.* 1986; Mealy *et al.* 1990). Die zahlreichen Zytokine beeinflussen die GC-Rezeptorfunktion dann zusätzlich negativ, was die Cortisolwirkung herabsetzt und den Cortisolmangel weiter verstärkt (Allolio 2015).

Der wesentliche Auslöser eine Nebennierenkrise ist die Gastroenteritis, der vermutlich durch die zusätzliche Resorptionsstörung begründet ist. Zu den endogenen Risikofaktoren für eine Krise zählt das Vorliegen einer primären NNRI, (Hahner *et al.* 2010; Smans *et al.* 2016) sowie das Erkranken an einer weiteren endokrinologischen Erkrankung (*Diabetes mellitus* Typ 1, *Diabetes insipidus*) (Hahner *et al.* 2010; Meyer *et al.* 2016). Des Weiteren treten Krisen häufiger auf, wenn Patienten in der Vergangenheit bereits eine Krise erlitten haben (Burger-Stritt und Hahner 2017). Auch Frauen seien häufiger betroffen, sofern sie an einer sekundären NNRI leiden (Hahner *et al.* 2010). Diese Ursachen erlauben jedoch nur eine grobe Abschätzung des individuellen Risikos (Burger-Stritt und Hahner 2017). Faktoren wie Hypothyreose und ein Body-Mass-Index über 30 sind hingegen nicht mit gehäufterem Auftreten von Addison-Krisen assoziiert (White und Arlt 2010). White und Arlt vermuten jedoch, dass bei der heute angestrebten Tagesdosis von 20 mg HC mehr Nebennierenkrisen auftreten, als vor einigen Jahren, als die Ziel-Tagesdosis noch bei 30 mg lag, weil dort überschüssiges Cortisol zirkulierte, was im Falle einer Infektion oder Verletzung schützte. Dennoch war diese Zieldosisreduktion notwendig, um sekundäre Folgen von GC-Überschuss (Osteoporose und *Diabetes mellitus* Typ 2) zu minimieren (White und Arlt 2010).

Bruno Allolio schrieb: „Die Behandlung [der Addison Krise] ist einfach“ (Allolio 2015). Die Situation muss jedoch richtig erkannt und die Therapie schnellstmöglich eingeleitet werden. Die Behandlung einer akuten Nebennierenkrise beinhaltet die sofortige parenterale Gabe von 100 mg HC intravenös (Burger-Stritt und Hahner 2017). Sollte kein HC verfügbar sein, soll ein anderes GC-Präparat (Prednisolon, Dexamethason) verwendet werden. Der Bolusgabe sollte danach eine kontinuierliche Gabe von 100 mg HC über 24 Stunden folgen (Bornstein *et al.* 2016). Patienten sind auch zur Eigenmedikation angehalten, sollten sie das Anbahnen einer Addison-Krise vermuten. Dazu geeignet sind 100 mg HC oral als Tabletten, rektal als Zäpfchen, aber auch die intramuskuläre Injektion ist verfügbar. Die Anleitung dazu bietet wiederum die Patientenschulung für Betroffene mit NNRI. Eine sofortige Arztkonsultation nach Selbstmedikation mit dem sogenannten Notfallmedikament zur Überwachung ist

ausdrücklich empfohlen. Darüber hinaus werden Volumentherapie und generelle kreislaufstabilisierende Maßnahmen empfohlen, gegebenenfalls antibiotische Therapie (Bornstein *et al.* 2016). Sollte nach parenteraler GC-Therapie keine umgehende Besserung der Symptomatik eintreten, müssen weitere Ursachen des schlechten Zustandes evaluiert werden. Eine Überwachung der Kreislaufparameter und Blutwerte ist dringend indiziert.

Tabelle 5: Dosisanpassung der Hydrocortisontherapie in besonderen Situationen

Ereignis	Anpassung der Dosis
leichter emotionaler Stress z.B. Prüfung, Vorstellungsgespräch	eine kleine zusätzliche Dosis HC ca. 10 mg 1 h vor dem Event
extreme körperliche Anstrengung z.B. Marathon laufen	zusätzliche Dosis HC ca. 10 mg 30-60 min vor Beginn
Infektion mit Fieber: <ul style="list-style-type: none"> über 38°C über 39°C 	solange das Fieber anhält: <ul style="list-style-type: none"> Verdoppeln der Tagesdosis HC Verdreifachen der Tagesdosis HC Dann nach 1-2 Tagen rasch auf die Ausgangsdosis zurückkehren.
Gastroenteritis	Durch Durchfall und/oder Erbrechen ist das orale HC in der Verfügbarkeit verringert, der Bedarf aber zusätzlich erhöht. Parenterales HC (100 mg) wird nötig. Selbstinjektion intramuskulär oder intravenös durch einen Arzt. Wiederholen nach 6-12 h.
kleine Operation z.B. zahnärztliche Intervention	morgens zusätzlich 10-20 mg HC, ggf. am nächsten Tag doppelte orale Dosis
endoskopische Eingriffe mit Notwendigkeit von abführenden Maßnahmen	Verdreifachung der Tagesdosis HC am Vortag, am Untersuchungstag morgendliche Dosis verdoppeln, 100 mg HC i.v. direkt vor dem Eingriff. Bei hohem Risiko: stationäre Behandlung.
große Operation in Vollnarkose	100 mg HC i.v. bei Narkoseeinleitung, danach kontinuierlich 100 mg i.v. HC über 24h, Fortführen der i.v. Gabe bis zur oralen Nahrungsaufnahme, dann zunächst doppelte orale Dosis, in der Häuslichkeit auf die einfache Dosis zurückkehren
schwere andere Infektion z.B. Urosepsis mit Vigilanzminderung	sofort parenteral HC 100 mg, wiederholen alle 6-12 h, bis zur Genesung

Die Übersicht zeigt wie Patienten bei bestimmten Ereignissen von physiologischem oder psychologischem Stress ihre HC-Dosis anpassen sollen. Modifiziert nach Burger-Stritt und Hahner 2017; Bornstein *et al.* 2016 sowie Allolio 2015).

Abkürzungen: HC – Hydrocortison, i.v. – intravenös.

Zur Vermeidung tödlicher Verläufe ist es wichtig, Patienten und Angehörige regelmäßig zu schulen und mit der Anpassung der GC-Medikation in besonderen Situationen vertraut zu machen. Es ist außerdem von Vorteil, einen Notfallausweis zu besitzen, der die lebensnotwendige Cortisolabhängigkeit bescheinigt und Handlungsanweisungen für die Akutsituation gibt. Zusätzlich sollten Patienten mit NNRI stets ihre Notfallmedikamente dabei haben: HC Tabletten, Zäpfchen und Injektion (Burger-Stritt und Hahner 2017). Manchen *Morbus Addison* Erkrankten kann etwas Speisesalz und Glukose zur Besserung des Allgemeinzustandes helfen, da dadurch der Elektrolytverschiebung und einer möglichen Hypoglykämie etwas entgegengewirkt werden kann.

1.2.9 Patientenschulung

Um das Auftreten der lebensbedrohlichen Nebennierenkrisen auf ein Minimum zu reduzieren und die Lebensqualität der Patienten sowie die Gestaltung des Alltags zu verbessern, ist im Therapieplan der Betroffenen eine Schulung vorgesehen. Während Allolio im Jahr 2015 noch schrieb, dass die Patientenschulungen als Therapie zwar Krisen vorbeugen können, diese These jedoch nicht gut untersucht sei, (Allolio 2015) können Burger-Stritt *et al.* im Jahr 2020 schon ganz andere Aussagen dazu treffen. In deren Studie kann deutlich gezeigt werden, dass standardisierte Patientenschulungen wirksam sind (Burger-Stritt *et al.* 2020). Obwohl es 2013 noch keine flächendeckenden Möglichkeiten einer standardisierten Patientenschulung gab, war schon bekannt, dass das Wissen der Patienten nach einer Schulungsmaßnahme erhöht ist (Repping-Wuts *et al.* 2013). Mittlerweile sind mehr als 70 Zentren in Deutschland von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie zertifiziert und bieten ihren Patienten diese standardisierte Form der Aufklärung regelmäßig an (Burger-Stritt *et al.* 2020).

Patienten und deren Angehörigen sollen in einer Gruppen- oder Einzelschulung, ärztlich überwacht, durch ausgewähltes Personal über die Grundlagen ihrer Erkrankung aufgeklärt werden, wie die HC-Dosis im Falle von Krankheit, Erbrechen oder auch Operationen angepasst werden muss und vor allem sollen die Patienten für das Handeln in Notfallsituationen vorbereitet werden (Husebye *et al.* 2014). Insbesondere sind die Patienten dazu eingeladen, die Selbstinjektion des HC-Notfallmedikamentes intramuskulär unter medizinischer Aufsicht zu üben, um die Hemmschwelle für den Notfall zu senken und die Therapie zu beschleunigen. Die Patienten können Fragen stellen und eine Gruppenschulung bietet den Vorteil eines gegenseitigen Austauschs (Burger-Stritt *et al.* 2020).

Etwa ein Drittel der Addison-Krisen ereignen sich außerhalb der eigenen Wohnung (White und Arlt 2010). Umso bedeutsamer ist es, die Notfallausrüstung überall mit sich zu führen. Auch darüber soll die Schulung informieren. Aus Studien geht jedoch hervor, dass nur 30 Prozent der Patienten vor einer Schulung überhaupt ein Notfallmedikationsset besitzen (Hahner *et al.* 2015; Hahner *et al.* 2010). Einen Notfallausweis hatten jedoch fast alle Patienten (96 %) der Studie von Hahner *et al.* (Hahner *et al.* 2015). Patienten einer dänischen Studie berichten, dass das klinische Personal die Notfallkarte zum Teil ignoriert und kein parenterales Hydrocortison gibt, auch wenn die Patienten sogar ihre Notfallausrüstung zeigten (Wass und Arlt 2012). Deshalb ist es umso wichtiger, die Patienten bei einer Schulung auch in Bezug auf solche Szenarien zu sensibilisieren und ihr Selbstvertrauen im Umgang mit der Erkrankung zu stärken.

1.3 Zielsetzung

Die ersten Ergebnisse dieser Schulungen wurden wissenschaftlich evaluiert und publiziert, wobei sich kleine Unterschiede zwischen den schulenden Zentren zeigten (Burger-Stritt *et al.* 2020). Diese Unterschiede könnten an den unterschiedlichen Ausgangsbedingungen gelegen haben, aber auch an Unterschieden in der Patientenbetreuung, die sich historisch an den verschiedenen Standorten entwickelt haben könnten. Sie könnten aber auch maßgeblich durch das Engagement der einzelnen handelnden Personen bedingt gewesen sein und mit der Grundmotivation zu tun haben. Um die Robustheit des Schulungsprogramms und damit auch die Sicherheit dieser Behandlungsmethode zu prüfen, aber auch um eine Qualitätskontrolle am Standort Rostock vorzuhalten, bestand das Ziel dieser Analyse darin, die Ergebnisse der Patientenschulung für Betroffene mit NNRI in Abhängigkeit vom Schulenden zu vergleichen. In einem standardisierten Fragebogen wurde dazu zum einen die persönliche Sicherheit im Umgang mit der Erkrankung (Teil 1) abgefragt, zum anderen aber auch reine Wissensfragen (Teil 2) zur Erkrankung gestellt. Verglichen wurden die Ergebnisse, die durch den Teil zwei generiert wurden. Die Vergleichsgruppen kamen durch die unterschiedliche Leitung der Patientenschulung in verschiedenen Zeiträumen zustande. Die erste Gruppe wurde unter ärztlicher Leitung und einem Studierenden geschult, während Gruppe zwei und drei durch Studierende der Medizin unter ärztlicher Aufsicht geführt wurden.

Dieses Vorgehen basiert auf einer einheitlichen Patientenschulung, die als Teil der Therapie gilt, weil die Patienten trotz etablierter pharmakologischer Therapie immer wieder Nebennierenkrisen erleiden (Burger-Stritt *et al.* 2020).

Mit diesen Ergebnissen soll sich herauskristalisieren, ob ein Lerneffekt bei dem Patienten möglicherweise von dem Schulenden abhängt. Geprüft wird, ob es Unterschiede zwischen den drei Gruppen gibt. Sollten dabei keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, kann angenommen werden, dass der Lerneffekt maßgeblich auf die strukturierte Präsentation der Informationen zurückzuführen ist.

2. Methoden

2.1 Patienten und Methoden

Um der Fragestellung nachzugehen wurde ein prospektives, Fragebogen-basiertes Longitudinalstudien-Design ausgewählt. Durch die Vergleichsgruppen eins und zwei, bei denen die Daten bereits zu Beginn vorlagen, flossen auch retrospektive Anteile in die Arbeit mit ein. Diese Vergleichsgruppen kamen durch die unterschiedliche Leitung der Patientenschulung in verschiedenen Zeiträumen über die letzten Jahre seit 2015 zustande. Die Schulung wurde von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie initiiert und die Studie von Frau Dr. Burger-Stritt vom Klinikum in Würzburg ins Leben gerufen und unterliegt dem folgenden Ethikvotum: Rostock: A2016-0088; Würzburg: 278/14 (Burger-Stritt *et al.* 2020).

Die Teilnehmer der Studie wurden überwiegend durch die Mitarbeiter der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Rostock rekrutiert, zum Teil auch im Zusammenhang eines stationären Aufenthaltes wegen einer NNRI. Selten meldeten sich die Patienten auf Empfehlung eines niedergelassenen Allgemeinmediziners an. Gleichsam mit der Anmeldung wurden die persönlichen Daten der Patienten hinterlassen, die eine individualisierte Kontaktaufnahme mit dem Patienten möglich machten. In einem persönlichen Telefonat gab es die Möglichkeit einer kurzen gegenseitigen Vorstellung, der Terminabsprache und dem Vorstellen der Studie. Stimmte der Patient diesem zu, so erfolgte das Zusenden des ersten Briefes an die Heimatadresse des Patienten mit der Bitte, die Unterlagen zum vereinbarten Schulungstermin mitzubringen. Der erste Brief umfasste folgende Dokumente: ein Anschreiben, eine Aufklärung mit Informationen zur Studie und Einwilligungserklärung sowie den „Fragebogen 1 vorher“. Die Dokumente sind im Anhang einzusehen.

Die Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren zum einen die Volljährigkeit des Teilnehmenden, eine diagnostizierte primäre, sekundäre oder tertiäre NNRI, und die schriftliche Einwilligung des Patienten. Auch eine vollständige Teilnahme an der Patientenschulung für Betroffene mit NNRI galt als Voraussetzung.

Anhand von Fragebögen sollte der Lerneffekt durch die standardisierte Patientenschulung erfasst werden. Die Patientenschulung wird in vielen Zentren auf diese Art und Weise seit November 2014 standardisiert durchgeführt (Kienitz *et al.* 2021).

Am Standort Rostock wurde bis zu zwei Mal im Monat eine Patientenschulung für Betroffene mit NNRI angeboten. In einer Kleingruppe von bis zu vier Patienten und deren Angehörigen wurde ein Rahmen geschaffen, in dem individuelle Fragen und Austausch ermöglicht wurden. Für die Patienten war es oft ein echter Vorteil, sich mit anderen Betroffenen auszutauschen. In einer etwa 90 Minuten andauernden Schulung wurde nicht nur über die Anatomie und Physiologie gesprochen, sondern auch Wissen über die pharmakologische Therapie vermittelt, die eigenständig vom Patienten in Stresssituationen angepasst werden sollte. Auch wurde ein Fallbeispiel besprochen, was zeigte, dass es manchmal nötig ist, gegen ärztlichen Rat zu handeln, um das Selbstvertrauen der Patienten zu stärken. Umfänglich wurde auch über Krisensituationen informiert und die Patienten waren eingeladen, die Anwendung der

Notfallspritze mit Hilfe einer sterilen Natriumchloridlösung zu üben. Im Anschluss gab es noch Verweise zu weiteren Informationsquellen sowie einem Selbsthilfenetzwerk.

Die Fragebögen wurden von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie erstellt und zertifiziert und sind damit in allen Zentren einheitlich. Um den Lerneffekt der Patienten zu registrieren, wurden Daten in drei separaten Zeiträumen erhoben. Jeder Patient erhielt demnach insgesamt drei Fragebögen: Vor der Patientenschulung, unmittelbar nach der Schulung und dann noch sechs bis neun Monate nach der Schulung.

Jeder der Bögen gliederte sich dabei in zwei Teile, wobei der zweite Teil („Teil 2“) bei allen 3 Fragebögen dieselben Fragen beinhaltete um einen direkten Vergleich zu gewährleisten. Für den zweiten und dritten Zeitraum wurde der identische Bogen genutzt.

- Fragebogen 1 Vorher: Vor der Schulung auszufüllen, Teil 1 und Teil 2
- Fragebogen 1 Nachher: Unmittelbar nach der Schulung auszufüllen, Teil 2 und Teil 3
- Fragebogen 1 Nachher: 6-9 Monate nach der Schulung auszufüllen, Teil 2 und Teil 3

Zunächst sollten die Patienten vor der Schulung den ersten Fragebogen ausfüllen („Fragebogen 1 Vorher“). Bei diesem zielten die ersten 16 Fragen (Teil 1) auf den bisherigen Krankheitsverlauf ab. Dabei ging es vor allem darum, wie sicher die Patienten im Umgang mit ihrer NNRI sind, ob bisher Nebennierenkrisen aufgetreten waren und ob ein Notfallset vorlag. Die folgenden elf Fragen im Teil 2 beschäftigten sich mit Wissen zur Erkrankung der NNRI und deren Therapieanpassung (5 Fragen), sowie Notfallmaßnahmen bei einer Addison-Krise (6 Fragen). Die Fragen wurden nach einem *Single- oder Multiple-Choice*-Konzept erstellt und waren daher objektiv bewertbar. Ob eine oder mehrere Antwortmöglichkeiten richtig waren, war entsprechend in der Aufgabenstellung gekennzeichnet.

Die Patienten waren angehalten, diese Unterlagen zur Schulung mitzubringen. In dem Zusammenhang wurde erneut über das Ziel der Studie gesprochen und bei Einverständnis daraufhin die Einwilligung durch den Patienten unterzeichnet.

Direkt im Anschluss an die Patientenschulung sollte dann der „Fragebogen 1 Nachher“ vor Ort beantwortet werden. Dieser bestand wiederum aus dem oben beschriebenen Teil 2, um den Kenntnisstand abzufragen, und einem Teil 3. Dieser ähnelte Teil 1 vom „Fragebogen 1 Vorher“ und fragt die persönliche Sicherheit im Umgang mit der Erkrankung ab.

Sechs bis neun Monate nach der Schulung wurde erneut der „Fragebogen 1 Nachher“ für den dritten Erhebungszeitraum versendet. Dazu wurden die Patienten nochmal telefonisch kontaktiert und auf das Eintreffen des Fragebogens vorbereitet. Den Unterlagen wurde zudem ein frankierter Rückumschlag beigelegt, um den Prozess für die Teilnehmer zu vereinfachen und somit die Rücklaufquote zu erhöhen. Sollte innerhalb von vier Wochen der Fragebogen trotz dessen das Sekretariat nicht erreicht haben, so wurde erneut Kontakt aufgenommen, um an das Rücksenden zu erinnern.

Die standardisierte Patientenschulung begann an der Universitätsmedizin Rostock im März 2015. Für den Zeitraum von März 2015 bis Ende 2017 wurden die Schulungen durch ein Ärzteteam der Endokrinologie der Universitätsmedizin Rostock und einen Studierenden im klinischen Abschnitt der

Humanmedizin durchgeführt. Diese Schulenden werden im Folgenden als Gruppe 1 zusammengefasst. Von Anfang 2018 bis Ende 2019 übernahm eine Studierende der Humanmedizin (nach Absolvieren des vorklinischen Studienabschnitts) die Schulungen unter ärztlicher Aufsicht (Gruppe 2). So auch von Anfang 2020 bis Ende 2021 durch eine Studierende (Gruppe 3). Mit Beginn des Jahres 2020 wurde die Durchführung der Patientenschulungen dieser wissenschaftlichen Arbeit zugeteilt. Die Übernahme der Schulungen endet mit dem Jahr 2021, wobei die Datenerhebung bis etwa Juni 2022 andauerte, da der letzte Fragebogen die Patienten erst sechs bis neun Monate später erreicht. Ziel der Arbeit ist es, Unterschiede zwischen den Schulenden anhand der Patientenergebnisse im „Teil 2“ der Fragebögen herauszukristallisieren.

2.2 Statistische Methoden

Alle Daten wurden mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics Version 27 für Windows analysiert. Zuvor wurden die Patientendaten pseudonymisiert gespeichert und als solche in das Statistikprogramm eingefügt.

Bei der deskriptiven Auswertung der quantitativen Merkmale wurde zunächst auf Normalverteilung getestet. Dies geschah mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests und des Shapiro-Wilk-Tests. Lag eine Normalverteilung vor, wurde der Parameter mit Hilfe von Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Anzahl der Messwerte beschrieben. Lag hingegen keine Normalverteilung vor, so erfolgte zusätzlich die Beschreibung mit Hilfe von Minimum und Maximum, sowie Median, oberes und unteres Quartil. Die Darstellung dieser Werte erfolgte unter Zuhilfenahme von Boxplots, die zusätzlich auch Ausreißer anzeigen.

Die Auswertung der qualitativen Merkmale umfasste absolute und relative Häufigkeiten, welche in Tabelle 6 zusammengefasst werden.

Der Mittelwertvergleich der Gesamtpunktzahlen innerhalb der Gruppe zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgte mit dem Wilcoxon-Test, da keine Normalverteilung vorlag und dieser Test robust genug dafür ist. Zudem handelte es sich dabei um eine verbundene Stichprobe. Die Mittelwerte der Gesamtpunktzahlen der unterschiedlichen Gruppen zum gleichen Zeitpunkt wurden mit dem Mann-Whitney-Test verglichen, da es sich um unverbundene, nicht normalverteilte Werte handelt. Ebenso wurde mit dem Mittelwertvergleich der absoluten Differenz zwischen Zeitpunkt T1 und T2 verfahren. Alle p -Werte waren das Ergebnis eines zweiseitigen statistischen Tests und würden prinzipiell bei $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen werden. Das Konfidenzintervall lag bei 95 %. Der Alphafehlerkumulierung wurde mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur entgegengewirkt. Alle Ergebnisse mit einem p -Wert $\leq 0,0167$ sind damit als signifikant anzusehen. Die Korrelationsanalyse zweier metrischer Variablen wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson durchgeführt. Ein nicht signifikanter p -Wert bedeutet nicht, dass die Nullhypothese abgelehnt werden darf. Dieser Wert kann die Nullhypothese auch nicht beweisen, sondern kommt möglicherweise durch eine kleine Fallzahl an Fragebögen zustande.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Patientenkohorte

In dem Zeitraum von März 2015 bis Dezember 2021 nahmen 83 Patienten an der standardisierten Patientenschulung für betroffene Patienten mit NNRI am Standort Rostock teil, von denen 78 Patienten bereit waren, an der Studie mitzuwirken. Davon waren 53 Patienten weiblichen (67,9 %) und 25 Patienten männlichen Geschlechts (32,1 %). Eine Übersicht über die Charakterisierung der einzelnen Gruppen findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Charakterisierung der Patientenkohorte unterteilt nach Gruppen, die an der Patientenschulung für Betroffene mit NNRI von März 2015 bis Dezember 2021 teilgenommen haben

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Zeitraumbeginn	03/2015	01/2018	01/2020
Zeitraumende	12/2017	12/2019	12/2021
Gesamtzahl an Patienten	43 / 100 %	18 / 100 %	17 / 100 %
Männer (absolut/relativ)	14 / 32,6 %	7 / 38,9 %	4 / 23,5 %
Frauen (absolut/relativ)	29 / 67,4 %	11 / 61,1 %	13 / 76,5 %
Anzahl an Patienten mit primärer NNRI (absolut/relativ)	18 / 41,9 %	10 / 55,6 %	8 / 47,1 %
Anzahl an Patienten mit sekundärer NNRI (absolut/relativ)	22 / 51,2 %	7 / 38,9 %	9 / 52,9 %
Anzahl an Patienten mit tertiärer NNRI (absolut/relativ)	3 / 7,0 %	1 / 5,6 %	0 / 0 %
Altersdurchschnitt in Jahren	56,1	51,2	49,6
Altersstandardabweichung	13,1	13,5	19,4
Altersminimum in Jahren	27	36	19
Altersmaximum in Jahren	83	86	78

Die Tabelle zeigt die deskriptive Statistik der Patienten, die innerhalb des Untersuchungszeitraumes an der NNRI-Schulung teilgenommen haben. Dabei erfolgt die Unterteilung in 3 Gruppen, die jeweils durch unterschiedliches Personal geschult wurden. Der Tabelle sind sowohl Daten zur Patientenanzahl, sowie Werte zur Altersverteilung zu entnehmen. Ebenso finden sich Daten zur Anzahl der verschiedenen NNRI-Formen. Diese Werte sind, ebenso wie die Daten der Geschlechteraufteilung, als absolute und relative Zahlen angegeben.

Abkürzungen: NNRI – Nebenniereninsuffizienz.

Von den 78 Teilnehmern gaben insgesamt 36 an, an einer primären NNRI zu leiden, was 46,2 % der Gesamtkohorte entsprach. 38 Patienten waren von einer sekundären NNRI betroffen, dieses entsprach einer relativen Häufigkeit von 48,7 %. Nur 4 der Teilnehmer berichteten, an einer GC-induzierten tertiären NNRI zu leiden, was einer relativen Häufigkeit von 5,1 % gleichzusetzen war. Eine Unterteilung nach Gruppen findet sich wiederum in Tabelle 6. Allen Gruppen gemeinsam war der äußerst geringe Anteil an Patienten, die an einer tertiären NNRI leiden. Die verbleibenden Patienten teilten sich in primäre und sekundäre NNRI zu annähernd gleichen Anteilen auf. In Gruppe 1 und 3 zeigte sich ein

3. Ergebnisse

etwas höherer Anteil an sekundärer NNRI von knapp 50 %. In Gruppe 2 überwog hingegen der Anteil an primärer NNRI. Daten von Husebye und Løvås zeigen insgesamt eine nahezu doppelt so hohe Inzidenz an sekundärer NNRI im Vergleich zur primären NNRI, was diese Studienkohorte nicht widerspiegeln konnte (Husebye und Løvås 2009). Betrachtet man die Formen der NNRI getrennt nach Geschlechtern, waren 26 Frauen (49,1 % der Frauen) von einer primären NNRI betroffen und 10 Männer (40 % der Männer). An einer sekundären NNRI litten 24 Frauen (45,3 %) und 14 Männer (56,0 %). Die tertiäre Form trat bei beiden Geschlechtern am seltensten auf: 3 Frauen (5,7 %) und nur 1 Mann (4 %) waren davon betroffen.

Tabelle 7: Vergleich von Wissensständen anhand von Gesamtpunktzahlen des Fragebogen 1 der Patientenschulung für Betroffene mit NNRI unterteilt in 3 Gruppen

Zeitpunkt	n =	min.	max.	MW	Stabw.	Signifikanz
Gruppe 1: von 03/2015 bis 12/2017						
T1	42	5	29	19,4	6,5	$p(T1-T2) < 0,001$
T2	39	5	29	22,3	5,9	$p(T1-T3) < 0,001$
T3	28	8	28	22,7	5,5	$p(T2-T3) = 0,290$
Gruppe 2: von 01/2018 bis 12/2019						
T1	18	2	28	20,2	7,0	$p(T1-T2) = 0,004$
T2	18	16	29	23,9	3,7	$p(T1-T3) = 0,014$
T3	15	17	29	24,7	3,4	$p(T2-T3) = 0,752$
Gruppe 3: von 01/2020 bis 12/2021						
T1	17	0	28	17,8	9,8	$p(T1-T2) = 0,006$
T2	17	12	28	24,0	4,5	$p(T1-T3) = 0,059$
T3	14	5	28	23,4	5,7	$p(T2-T3) = 0,531$

Die Tabelle zeigt statistische Kennwerte der Gesamtpunktzahlen die im Fragebogen 1 Teil 2 im Zusammenhang mit der Patientenschulung für Betroffene mit NNRI generiert wurden. Die Unterteilung erfolgt dabei in 3 Gruppen, die durch eine jeweils unterschiedliche Leitung der Schulung definiert sind. Ebenso ist die Tabelle in die 3 untersuchten Zeitpunkten T1, T2, und T3 gegliedert. Aufgeführt ist in der Tabelle die Anzahl an gültigen, ausgefüllten Fragebögen. Außerdem die kleinste erreichte Gesamtpunktzahl innerhalb der Gruppe sowie die größte erreichte Punktzahl. In jedem Fragebogen konnten maximal 29 Punkte erreicht werden. Zudem wird der Mittelwert und dessen Standardabweichung aufgelistet. Die Signifikanz bezieht sich auf den Mittelwertvergleich, der innerhalb einer Gruppe zu den 3 Zeitpunkten stattgefunden hat. Alle Ergebnisse mit einem p -Wert $\leq 0,0167$ sind als signifikant anzusehen. Weitere Erläuterungen finden sich im Fließtext.

Abkürzungen: NNRI – Nebenniereninsuffizienz, max. – Maximalwert, min. – Minimalwert, MW – Mittelwert, n – Anzahl, Stabw. – Standardabweichung, T1 – Zeitpunkt vor der Patientenschulung, T2 – Zeitpunkt unmittelbar nach der Patientenschulung, T3 – Zeitpunkt sechs bis neun Monate nach der Patientenschulung.

Das Alter aller Patienten zum Zeitpunkt der Schulung lag im Mittelwert bei 53,6 Jahren mit einer Standardabweichung von 14,8. Der Median betrug 55 Jahre. Der jüngste Teilnehmer war 19 Jahre alt und gehörte zur 3. Gruppe. Ein Patient aus Gruppe 2 war mit 86 Jahren insgesamt der Älteste. Die Gesamtspannweite betrug damit 67 Jahre. Unterteilt nach Gruppen war die Spannweite aller Gruppen ähnlich groß und lag zwischen 50 und 59. Frauen waren im Durchschnitt 53 Jahre alt und Männer 55. Das Diagnosealter aller Patienten lag im Durchschnitt bei 47,6 Jahren mit einer Standardabweichung

von 15,5. Hier lag der Median bei 48 Jahren. Wobei das Diagnosealter zwischen dem 14. Und 80. Lebensjahr lag, was zu einer Spannweite von 66 Jahren führte. Frauen waren im Durchschnitt 47 Jahre alt und Männer 50. Dieser Unterschied war nur minimal, obwohl Frauen in der Regel häufiger an einer primären NNRI leiden und diese in jüngeren Jahren auftritt, als die sekundäre und tertiäre Form der NNRI. Annähernd konnte dieser Trend auch bei Zahlen dieser Untersuchung gezeigt werden: Patienten mit einer primären NNRI waren zum Diagnosezeitpunkt im Durchschnitt 44 Jahre alt, bei der sekundären NNRI 50 Jahre alt. Der Mittelwert des Diagnosealters bei Betroffenen mit tertiärer NNRI lag bei 54 Jahren. Weitere Informationen zur Altersstruktur der Patienten der einzelnen Gruppen findet sich ebenso in Tabelle 6.

3.2 Ergebnisse der Fragebögen

Von den 78 Studienteilnehmern füllte jeder den Fragebogen zu mindestens einem Zeitpunkt aus. 77 (98,7 %) von ihnen füllten den Fragebogen zum ersten Zeitpunkt (T1) aus, 74 (94,9 %) waren es noch direkt nach der Schulung (T2) und zum dritten Zeitpunkt (T3, 6-9 Monate nach der Schulung) füllten noch 57 (73,1 %) Patienten den Bogen aus. Die Tabelle 7 zeigt, wie viele Patienten je Gruppe die Fragebögen zu den drei Zeitpunkten ausfüllten.

Tabelle 8: Vergleich von Wissenszuwachs durch die Patientenschulung für Betroffene mit NNRI anhand der Differenzen der Gesamtpunktzahlen des Fragebogens 1 vor der Schulung und des Fragebogen 1 unmittelbar danach.

Gruppe	n =	min.	max.	MW	Stabw.	Signifikanz
1	38	-7	17	3,4	5,0	$p(\text{Gr1-Gr2}) = 0,792$
2	18	-3	19	3,8	5,0	$p(\text{Gr1-Gr3}) = 0,499$
3	17	-3	20	6,2	7,6	$p(\text{Gr2-Gr3}) = 0,563$

Die Tabelle zeigt die statistischen Kennzahlen der Differenzen der Gesamtpunkte vom Fragebogen 1 Teil 2 zum ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt. Die Unterteilung dabei erfolgt in 3 Gruppen. Aufgelistet ist die Gesamtzahl an Patienten, die sowohl zum ersten als auch zweiten Zeitpunkt einen gültigen Fragebogen vorweisen konnten. Zudem ist der Tabelle die kleinste Differenz sowie die größte Differenz zu entnehmen, die sich aus der Gesamtpunktzahl des Fragebogens T1 minus der Gesamtzahl des Fragebogens T2 berechnete. Aus diesen Differenzen wurde ein Mittelwert sowie eine Standardabweichung berechnet und hier in der Tabelle 8 aufgeführt. Die Signifikanz bezieht sich auf den Mittelwertvergleich zwischen den Gruppen. Alle Ergebnisse mit einem p -Wert $\leq 0,0167$ sind als signifikant anzusehen. Weitere Erläuterungen finden sich im Fließtext.

Abkürzungen: NNRI – Nebenniereninsuffizienz, max. – Maximalwert, min. – Minimalwert, MW – Mittelwert, n – Anzahl, Stabw. – Standardabweichung, T1 – Zeitpunkt vor der Patientenschulung, T2 – Zeitpunkt unmittelbar nach der Patientenschulung, T3 – Zeitpunkt sechs bis neun Monate nach der Patientenschulung.

Insgesamt konnten bei jedem Fragebogen Teil 2 maximal 29 Punkte erzielt werden. Die Gesamtpunktzahlen werden nach Gruppe unterteilt in den Boxplots (Abbildung 2, 3 und 4) grafisch dargestellt. Dabei hat sich herausgestellt, dass der Median der Gesamtpunkte vor der Schulung bei den drei dargestellten Gruppen auf einem ähnlichen Niveau (Gruppe 1 = 21, Gruppe 2 und 3 = 22) zu finden ist. Dadurch lässt sich eine Vergleichbarkeit der Gruppen durchaus realisieren (siehe Abbildung 2). Gruppe 3 hat mit 28 Punkten die größte Spannweite. Auch der Interquartilsabstand ist bei Gruppe 3 doppelt so groß im Vergleich zu Gruppe 1 und 2. Die Daten liegen vor allem unterhalb des Medians

weiter weg von diesem und sind zerstreuter als bei den ersten beiden Gruppen. Ausreißer, die außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstandes liegen, werden mit einem kleinen Kreis veranschaulicht. Dazu zählt bei Gruppe 2 ein Patient, der eine Gesamtpunktzahl von 2 erreicht hat. Dieser Patient ist innerhalb der Gruppe mit einer besonders niedrigen Gesamtpunktzahl aufgefallen, während beispielsweise in Gruppe 3 die Gesamtpunktzahl 0 als kleinster beobachteter Wert nicht als Ausreißer gewertet wird. Gruppe 3 hat demnach im Durchschnitt weniger Punkte im ersten Fragebogen erreichen können. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten im Mittelwertvergleich mit Hilfe des Mann-Whitney-Testes nicht festgestellt werden. Keine der Gruppen war vor der Schulung signifikant besser als eine andere Gruppe. Direkt nach der Schulung erreicht Gruppe 1 einen Median von 24, Gruppe 2 hat 25 Punkte im Median und Gruppe 3 hat einen Median von 26 Punkten (siehe Abbildung 3). Der Mittelwert ist bei allen Gruppen im Vergleich zum Zeitpunkt T1 signifikant gestiegen. Alle Gruppen haben sich auf ein ähnliches hohes Niveau zum Ausgangswert verbessert. Gruppe 1 hat mit 24 die größte Spannweite und hat insgesamt auch den größten Interquartilsabstand. Im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Schulung ist der Interquartilsabstand gleich bei Gruppe 1, jedoch hat sich der Boxplot insgesamt nach oben verschoben. Die Daten streuen noch genau so stark, jedoch auf einem höheren Niveau. Die Punktzahlen haben sich verbessert. Der Interquartilsabstand hat sich bei Gruppe 3 im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Schulung am deutlichsten verkleinert. Die mittleren 50 % der Daten streuen demnach viel weniger um den Median, was die Verbesserung gut visualisiert (siehe Abbildung 3). Mehr Patienten haben also ähnlich gute Punktzahlen erreichen können. Ebenso hat sich der Interquartilsabstand bei Gruppe 2 verringert. Besonders aufgefallen ist eine Punktzahl von 5 in Gruppe 1, die ein Patient nach der Schulung erreicht hat. Dieser Wert wurde als Ausreißer mit einem kleinen Kreis veranschaulicht. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten im Mittelwertvergleich mit Hilfe des Mann-Whitney-Testes nicht festgestellt werden. Keine der Gruppen war signifikant besser als eine andere Gruppe unmittelbar nach der Schulung. Abschließend wurden die Gesamtzahlen sechs bis neun Monate nach der Patientenschulung ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass der Wert des Medians bei Gruppe 1 und 2 den Wert 26 trägt. Gruppe 3 hat einen Median von 24. Bei Gruppe 3 hat der Median im Vergleich zum zweiten Untersuchungszeitpunkt abgenommen. Die Interquartilsabstände sind bei allen Gruppen nochmals kleiner geworden, die Werte streuen nicht mehr so stark um den Median herum. Gruppe 3 hat mit 22 die größte Spannweite, das Maximum und das Minimum liegen weiter auseinander, da sich ein Extremwert bei Gruppe 3 zuordnen lässt. Die Gesamtpunktzahl 5 liegt außerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes. Auch die Gesamtpunktzahl 8 der Gruppe 1 fällt als Ausreißer auf. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten im Mittelwertvergleich mit Hilfe des Mann-Whitney-Testes nicht festgestellt werden. Keine der Gruppen war mehrere Monate nach der Schulung signifikant besser als eine andere Gruppe.

Der Mittelwertvergleich der Gesamtpunktzahlen innerhalb der Gruppe zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgte mit dem Wilcoxon-Test. In jeder der drei Vergleichsgruppen war die Gesamtpunktzahl, die die Patienten zum Zeitpunkt T2 erreichten, signifikant höher als zum ersten Zeitpunkt (Tabelle 7). Die Patienten konnten nach der Schulung einen deutlichen Wissenszuwachs vorweisen und die Fragen besser beantworten. Zwischen den Zeitpunkten T2 und T3 hingegen sind die Unterschiede gering, eine statistische Signifikanz besteht bei keiner der drei Gruppen. Bei Gruppe 3 ist der Mittelwert zum dritten

Zeitpunkt schon wieder etwas abgefallen im Vergleich zu T2. Die Patienten haben im letzten Fragebogen also etwas weniger Wissen korrekt präsentieren können.

Um den direkten Lerneffekt durch die Schulung zu beschreiben, wurden die absoluten Differenzen jedes einzelnen Patienten zwischen T1 und T2 berechnet. Davon wurden wiederum Mittelwerte berechnet und diese dann mit dem Mann-Whitney-Test verglichen. In Gruppe 1 mussten fünf Patienten aus der Analyse ausgeschlossen werden, da entweder zum ersten oder zum zweiten Zeitpunkt kein ausgefüllter Fragebogen vorlag. Signifikante Unterschiede konnten im paarigen Gruppenvergleich nicht erhoben werden. Keine Gruppe hat demnach signifikant bessere oder schlechtere Ergebnisse erzielen können als eine andere Gruppe. Die Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse.

Abschließend wurde eine Korrelationsanalyse mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen dem Wissenszuwachs und dem Ausgangswissen zu untersuchen. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Punktzahl zum Zeitpunkt T1 signifikant negativ mit dem Wissenszuwachs (Differenz aus Punktzahl T1 und T2) korreliert. Je höher die Punkte am Anfang waren, desto niedriger der Wissenszuwachs, der durch die Schulung erreicht werden konnte. Zwischen dem Ausgangswert vor der Patientenschulung und dem Wissensverlust (Differenz aus Punktzahl T2 und T3) konnte kein signifikanter Zusammenhang ausgemacht werden. Entsprechende Zahlen dazu können Tabelle 9 entnommen werden.

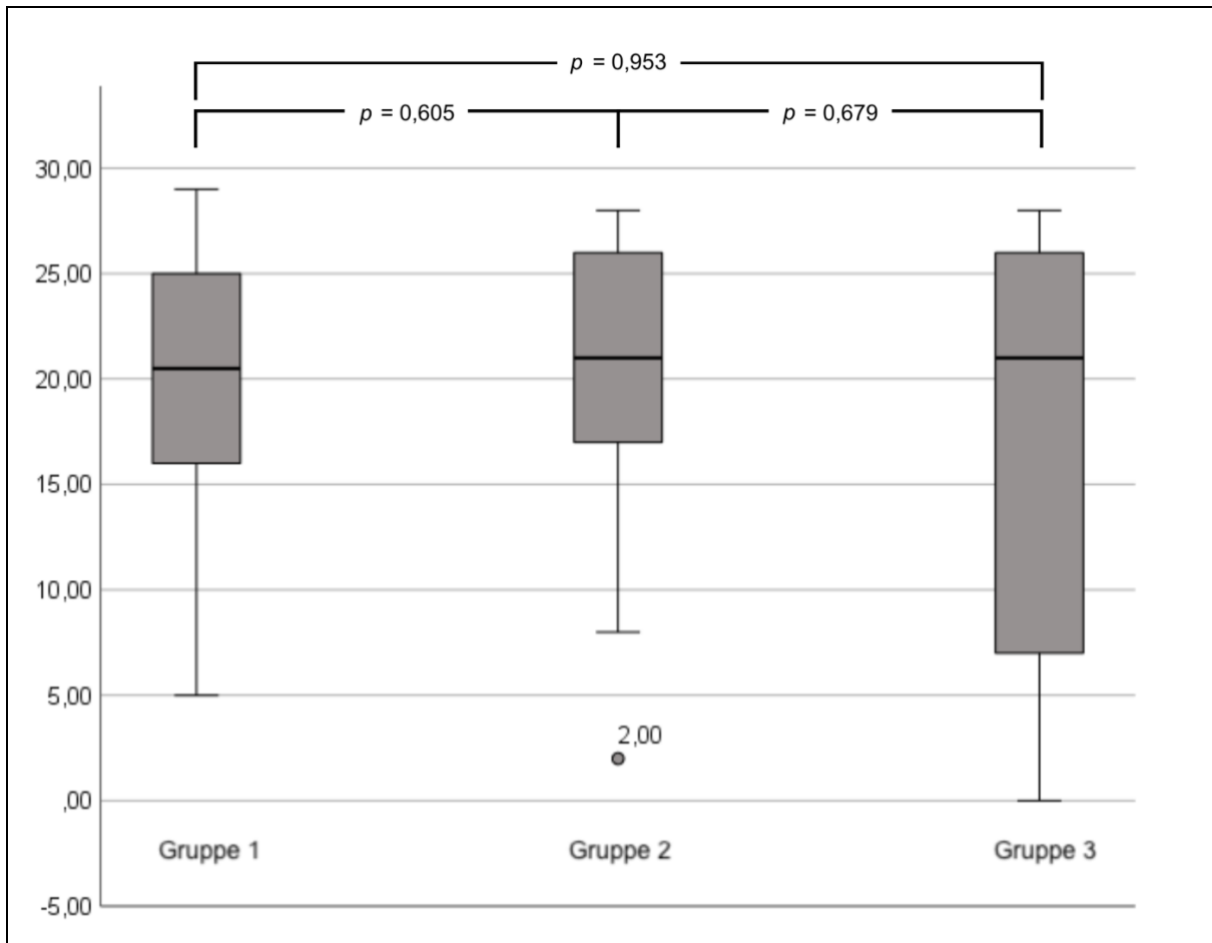
Tabelle 9: Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Gesamtpunktzahl vor der Patientenschulung und dem Wissenszuwachs direkt nach der Schulung bzw. dem Wissensverlust sechs bis neun Monate nach der Schulung.

Korrelationsanalyse	n =	Pearson-Korrelation	Signifikanz
Punkte T1 gegen $\Delta T1/T2$	73	- 0,768	$p < 0,001$
Punkte T1 gegen $\Delta T2/T3$	56	0,065	$p = 0,636$

Die Tabelle zeigt die statistischen Kennzahlen der Korrelationsanalysen. Zum einen wurde die Gesamtpunktzahl zum Zeitpunkt T1 gegen die Differenzen der Gesamtpunkte zum ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt verglichen. Zum anderen wurde die Gesamtpunktzahl zum Zeitpunkt T1 gegen die Differenzen der Gesamtpunkte zum zweiten und dritten Untersuchungszeitpunkt verglichen. Aufgeführt in der Tabelle wurden dabei die Anzahl an Wertepaaren, der Korrelationskoeffizient nach Pearson und die Signifikanz. Bezüglich der Signifikanz sind alle Ergebnisse mit einem p -Wert $\leq 0,05$ sind als signifikant anzusehen. Weitere Erläuterungen finden sich im Fließtext.

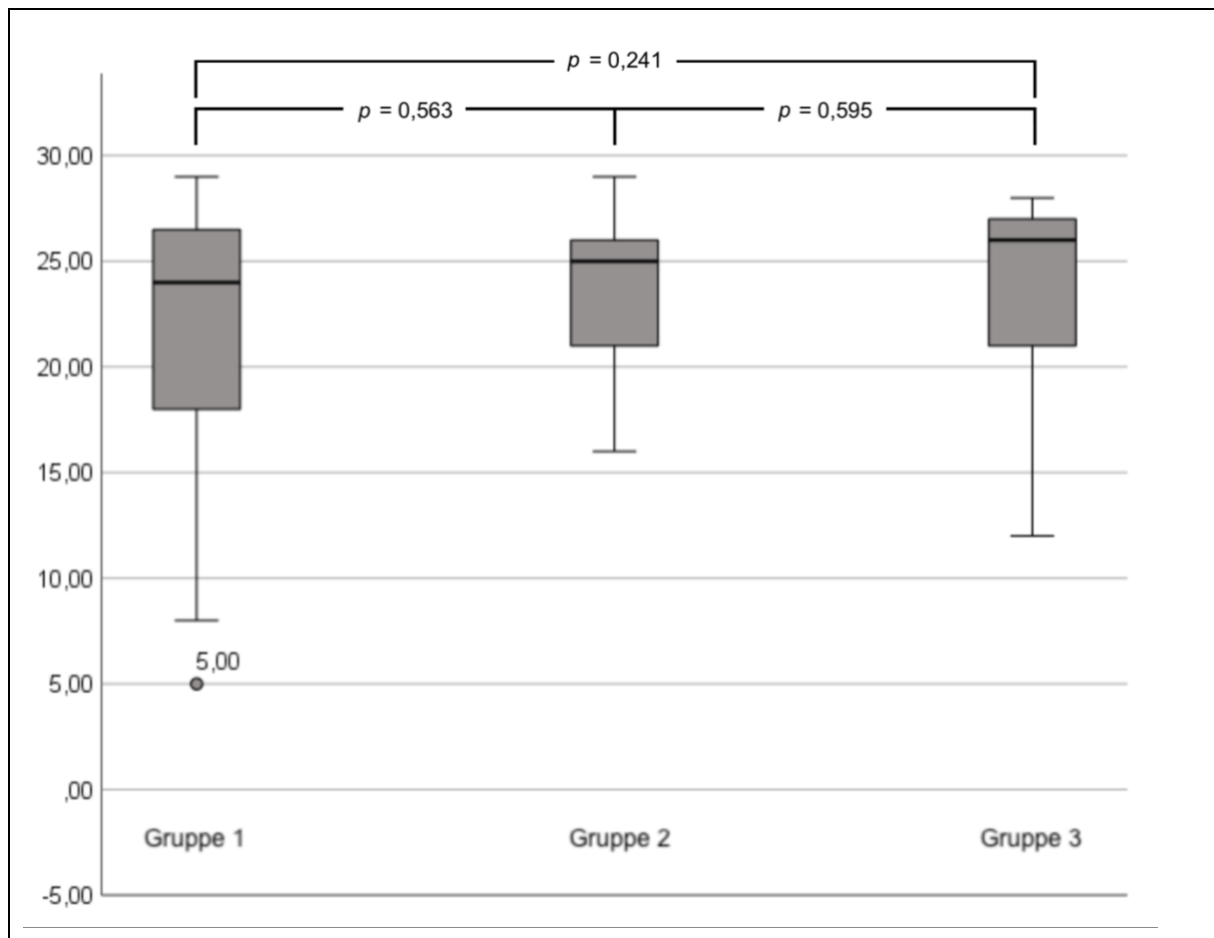
Abkürzungen: n – Anzahl, T1 – Zeitpunkt vor der Patientenschulung, T2 – Zeitpunkt unmittelbar nach der Patientenschulung, T3 – Zeitpunkt sechs bis neun Monate nach der Patientenschulung.

Abbildung 2: Boxplot zur Darstellung der Verteilung der Gesamtpunktzahlen im Fragebogen 1 vor der Patientenschulung unterteilt in 3 Gruppen



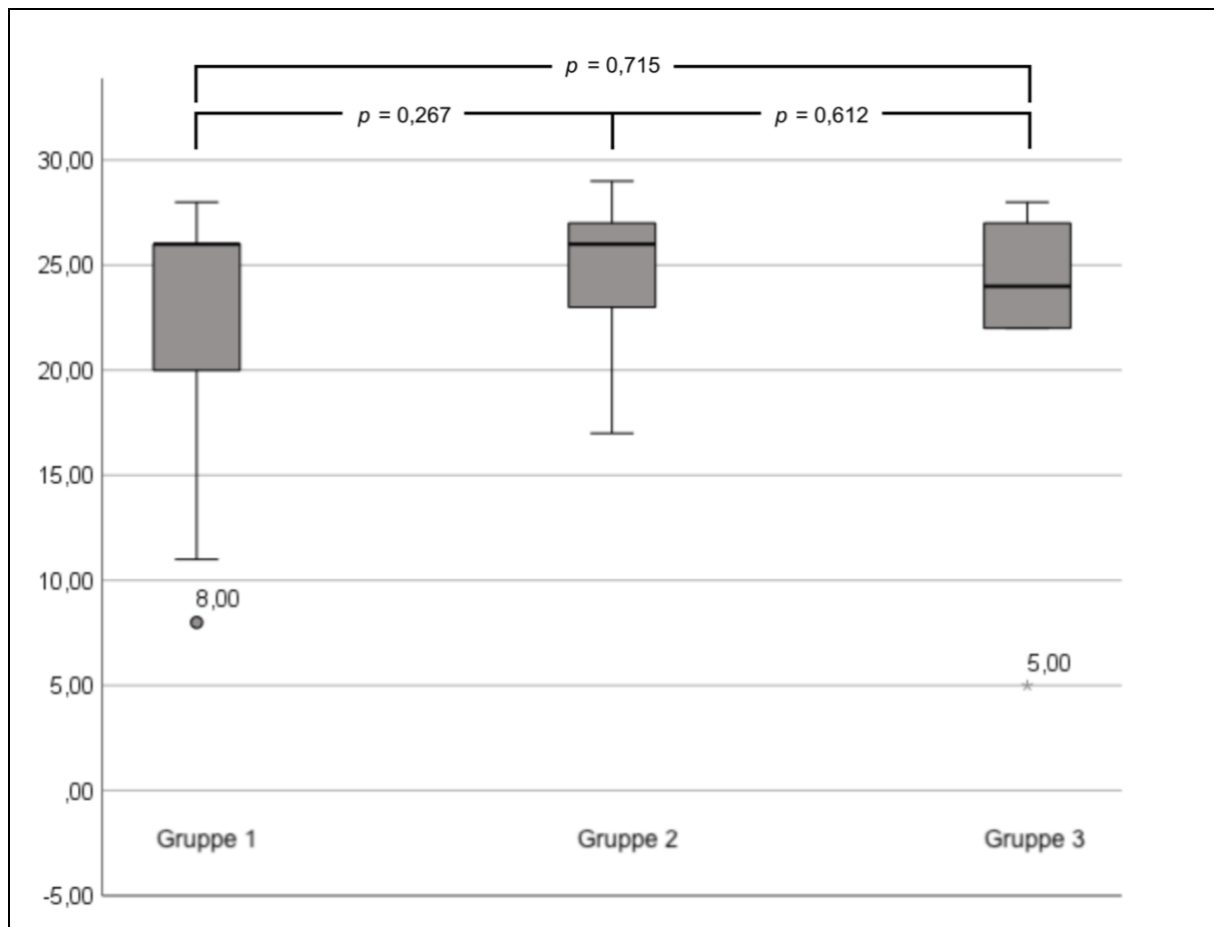
Die Boxplots veranschaulichen die Gesamtpunktzahlen im Fragebogen 1 Teil 2 der Patienten vor einer Patientenschulung für Betroffene mit NNRI. Auf der y-Achse sind Zahlenwerte abgebildet, die für die Gesamtpunktzahl stehen. Diese konnte zwischen 0 und 29 betragen. Auf der x-Achse sind die 3 Gruppen abgetragen, die im untersuchten Zeitraum von jeweils anderen Schulenden betreut wurden. Am oberen Abbildungsrand sind die p -Werte markiert, die durch den Mittelwertvergleich mit Hilfe des Mann-Whitney-Testes berechnet wurden. Alle Ergebnisse mit einem p -Wert $\leq 0,0167$ sind als signifikant anzusehen. Gesamtpunktzahlen, die mehr als 1,5 Kastenlängen vom 25. Perzentil entfernt sind, werden Ausreißer genannt und sind mit einem kleinen Punkt und dem dazugehörigen Zahlenwert markiert. Weitere Erläuterungen finden sich im Fließtext.

Abbildung 3: Boxplot zur Darstellung der Verteilung der Gesamtpunktzahlen im Fragebogen 1 unmittelbar nach der Patientenschulung unterteilt in 3 Gruppen



Die Boxplots veranschaulichen die Gesamtpunktzahlen im Fragebogen 1 Teil 2 der Patienten unmittelbar nach einer Patientenschulung für Betroffene mit NNRI. Auf der y-Achse sind Zahlenwerte abgebildet, die für die Gesamtpunktzahl stehen. Diese konnte zwischen 0 und 29 betragen. Auf der x-Achse sind die 3 Gruppen abgetragen, die im untersuchten Zeitraum von jeweils anderen Schulenden betreut wurden. Am oberen Abbildungsrand sind die p -Werte markiert, die durch den Mittelwertvergleich mit Hilfe des Mann-Whitney-Testes berechnet wurden. Alle Ergebnisse mit einem p -Wert $\leq 0,0167$ sind als signifikant anzusehen. Gesamtpunktzahlen, die mehr als 1,5 Kastenlängen vom 25. Perzentil entfernt sind, werden Ausreißer genannt und sind mit einem kleinen Punkt und dem dazugehörigen Zahlenwert markiert. Weitere Erläuterungen finden sich im Fließtext.

Abbildung 4: Boxplot zur Darstellung der Verteilung der Gesamtpunktzahlen im Fragebogen 1 sechs bis neun Monate nach der Patientenschulung unterteilt in 3 Gruppen



Die Boxplots veranschaulichen die Gesamtpunktzahlen im Fragebogen 1 Teil 2 der Patienten sechs bis neun Monate nach einer Patientenschulung für Betroffene mit NNRI. Auf der y-Achse sind Zahlenwerte abgebildet, die für die Gesamtpunktzahl stehen. Diese konnte zwischen 0 und 29 betragen. Auf der x-Achse sind die 3 Gruppen abgetragen, die im untersuchten Zeitraum von jeweils anderen Schulenden betreut wurden. Am oberen Abbildungsrand sind die p -Werte markiert, die durch den Mittelwertvergleich mit Hilfe des Mann-Whitney-Testes berechnet wurden. Alle Ergebnisse mit einem p -Wert $\leq 0,0167$ sind als signifikant anzusehen. Gesamtpunktzahlen, die mehr als 1,5 Kastenlängen vom 25. Perzentil entfernt sind, werden Ausreißer genannt und sind mit einem kleinen Punkt und dem dazugehörigen Zahlenwert markiert. Werte die mehr als 3 Kastenlängen vom 25. Perzentil entfernt sind, werden Extremwert genannt und sind mit einem kleinen Stern und dem entsprechenden Zahlenwert markiert. Weitere Erläuterungen finden sich im Fließtext.

4. Diskussion

Die Patientenschulung soll Betroffene motivieren, sich mit ihrer Erkrankung auseinander zu setzen. Es soll ihnen Wissen, Fähigkeiten und Fertigkeiten mit auf den Krankheitsweg geben, die für die Umsetzung der Therapie im Alltag und auch zur Bewältigung von Komplikationen nötig sind.

In dieser wissenschaftlichen Arbeit wurde der Lerneffekt von Patienten bei einer standardisierten Schulung für Betroffene mit NNRI in Abhängigkeit vom Schulenden geprüft. Die Standardisierung wurde 2014 von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie ins Leben gerufen und wird seitdem in vielen Zentren ausgeführt (Burger-Stritt *et al.* 2020). Doch ist der Erfolg abhängig von der Person, die vor den Patienten spricht? Welche Qualifikationen oder Eigenschaften muss diese Person mitbringen? Konnte die Qualität der Schulung über Jahre trotz wechselndem Personal gehalten werden? Oder resultiert das gewonnene Wissen bei den Patienten allein auf der strukturierten Präsentation der Informationen und der Möglichkeit der Interaktion?

Diese Fragen waren der Anlass, die Ergebnisse am Schulungsort Rostock von Beginn an bis Dezember 2021 zu vergleichen. Teil dessen wurden insgesamt 78 Patienten, die in 208 Fragebögen ihr Wissen wiedergeben durften. Jeder Patient bekam den Teil 2 des Fragebogen 1 insgesamt drei Mal. Zunächst vor der Patientenschulung, die sich einige Tage bis Wochen später anschloss. Nachdem die Schulung zu Ende war, bekamen die Patienten unmittelbar den zweiten Fragebogen. Sechs bis neun Monate nach der Schulung wurden die Patienten erneut mit der Bitte kontaktiert, den Fragebogen ein drittes Mal auszufüllen. Ein Fragebogen konnte in zehn bis fünfzehn Minuten beantwortet werden, um die Motivation der Patienten aufrecht zu erhalten.

Die Aufteilung erfolgte in drei Gruppen, die jeweils von einem anderen Schulenden betreut wurden. Gruppe 1 war mit 43 Patienten mehr als doppelt so groß im Vergleich zu Gruppe 2 und 3, wodurch die Ausgangsbedingungen für einen Vergleich nicht optimal waren. Dennoch konnten im Mittelwertvergleich zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt vor der Patientenschulung keine signifikanten Unterschiede erhoben werden, weshalb von ähnlichen Voraussetzungen der Patienten ausgegangen werden konnte. Der Untersuchungszeitraum war bei Gruppe 1 um zehn Monate länger als bei den anderen beiden Vergleichsgruppen. Zusätzlich kam mit Beginn der Patientenschulungen in Rostock sicherlich eine erhöhte Nachfrage auf, da sich vorher diese Möglichkeit nicht in der Form ergab. Des Weiteren konnte die Patientenzahl aus Gruppe 3 mit der SARS-CoV-2-Pandemie in Verbindung gebracht werden. Obwohl die Patientenschulung in Rostock lückenlos angeboten wurde, mieden die Patienten die Kliniken.

Einige Patienten brachten zur Schulung schon sehr gutes Wissen mit, während bei anderen Patienten die Lernkurve erst in der Schulung begann. Gruppe 3 wies die größte Spannweite der Gesamtpunktzahlen vor der Schulung auf. In dieser Gruppe waren die Patienten auf unterschiedlichsten Wissensständen bezüglich ihrer Erkrankung, bevor sie eine Patientenschulung besucht haben. Trotz der Heterogenität des Vorwissens konnte nach der Schulung in jeder Gruppe gegenüber dem ersten Untersuchungszeitpunkt ein bedeutender Wissenszuwachs durch die Patientenschulung verzeichnet werden, weshalb von einer gleichbleibenden Qualität der Patientenschulung auszugehen ist.

In jeder der drei Gruppen nahmen häufiger Frauen als Männer an der Schulung teil. Anhand dieser Daten könnte man vermuten, dass Frauen grundsätzlich häufiger an einer NNRI leiden als Männer. Insgesamt wird von Quinkler *et al.* jedoch nur mit einer Mehrheit an erkrankten Frauen bei der primären NNRI gerechnet. Weder bei der sekundären noch der tertiären NNRI konnte auf Grund der hohen Variabilität an Ursachen eine Geschlechterspezifität verzeichnet werden (Quinkler *et al.* 2014).

Nicht alle Patienten füllten den Fragebogen zu allen drei Zeitpunkten aus. Dennoch wurden alle ausgefüllten Fragebögen in die Auswertung der Gesamtpunktzahlen eingeschlossen, da ein Mittelwertvergleich stattgefunden hat. So konnte die Tendenz der Gruppe beurteilt werden. Bei der Auswertung der Differenzen aus den Gesamtpunktzahlen zum Zeitpunkt T1 und T2 mussten aus Gruppe 1 fünf Patienten ausgeschlossen werden, weil entweder zum ersten oder zum zweiten Zeitpunkt kein Fragebogen ausgefüllt wurde. In Gruppe 2 und 3 füllten alle Patienten, die den Fragebogen zum Zeitpunkt T1 ausfüllten, diesen auch zum zweiten Zeitpunkt aus.

Alle Patienten, die in dem untersuchten Zeitraum von März 2015 bis Dezember 2021 an einer Patientenschulung für Betroffene mit NNRI erhielten identische Fragebögen, wobei die Höchstpunktzahl im Teil 2 immer 29 war.

Der Erfolg der Schulungsmaßnahmen konnte in jeder der drei Gruppe festgehalten werden. Der Mittelwert in der Gesamtpunktzahl von Teil 2 des Fragebogen 1 war vom Zeitpunkt T1 zum Zeitpunkt T2 bei allen Gruppen signifikant gestiegen. Die Patienten konnten nach der Schulung bedeutend mehr Wissen aufweisen als vorher. Das zeigte den Erfolg der Schulung. Der Mittelwertvergleich zwischen den Gruppen zeigte zu keinem der drei Zeitpunkte signifikante Unterschiede. Das bestätigte eine gleichbleibende Qualität der Patientenschulung für Betroffene mit NNRI am Standort Rostock, obwohl das Personal ausgetauscht wurde.

Um den Erfolg der Schulung bei jedem einzelnen Patienten festzuhalten wurde die absolute Differenz aus den Gesamtpunktzahlen zum ersten und zweiten Zeitpunkt des Fragebogens errechnet. Die Mittelwerte von Gruppe 1 und 2 lagen dabei auf einem sehr ähnlichen Niveau. Die Teilnehmer haben durchschnittlich drei bis vier Punkte mehr erzielen können, nachdem sie an der Schulung teilnahmen. Die Gesamtpunktzahl der dritten Gruppe stieg im Durchschnitt etwa sechs Punkte. Diese Mittelwerte wurden im Mann-Whitney-Test verglichen, wobei keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten. An der Hypothese, dass es keine Unterschiede zwischen den Gruppen gibt, sollte demnach festgehalten werden, auch wenn die Stichprobe recht klein ist.

Betrachtete man nun den Mittelwertvergleich innerhalb der einzelnen Gruppe von Zeitpunkt T2 und T3 (Tabelle 7), konnten keine signifikanten Unterschiede registriert werden, was so gedeutet werden konnte, dass sich das Wissen gefestigt hat und auf einem ähnlichen Niveau blieb. Für einige Patienten war die Schulung sicherlich auch erst der Anstoß sich genauer über die Erkrankung zu informieren und sich weiteres Wissen anzueignen. Daher kann man einen weiteren Anstieg des Mittelwertes der Gesamtpunktzahlen bei Gruppe 1 und 2 zum Zeitpunkt T3 sehen. Möglicherweise haben die Patienten den letzten Fragebogen auch zum Anlass genommen, das Wissen aufzufrischen. Allein in Gruppe 3 war der Mittelwert etwas rückläufig. Dieses Ergebnis sollte den Gedanken aufbringen, ob die Patienten nach einigen Monaten erneut geschult werden sollten, um das Wissen noch einmal aufzufrischen.

Die Korrelationsanalyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ausgangsgesamtpunktzahl und der Differenz der Punktzahlen zum Zeitpunkt T1 und T2. Sie korrelieren negativ miteinander. Je höher die Punkte am Anfang waren, desto niedriger war der Wissenszuwachs durch die Patientenschulung für Betroffene mit NNRI. Von der Schulung profitierten also vor allem Patienten, die vor der Schulung noch nicht allzu gut über ihre Erkrankung informiert waren. Es bedeutet aber nicht, dass beispielsweise Patienten, die vor der Schulung schon alle Fragen korrekt beantworten konnten und auch nach der Schulung keinen Fehler hatten, nichts in der Schulung gelernt hätten. Für manch einen Patienten sind vielleicht keine neuen Fakten präsentiert worden, jedoch trägt die Wiederholung der Fakten, das praktische Üben und auch der Austausch mit anderen Patienten zur persönlichen Lernkurve bei, die durch den Fragebogen nicht gänzlich erfasst werden kann.

Bei der Therapie des *Diabetes mellitus* lassen sich ganz ähnliche Schulungsprogramme vorfinden und erlauben es, Parallelen zu ziehen. Studien zu Diabetesschulungen konnten ebenfalls zeigen, dass das Wissen der Patienten, ihre Fertigkeiten und ihre Fähigkeit zum Selbstmanagement auf kosteneffiziente Weise maßgeblich verbessert werden konnten (Beck *et al.* 2021). Es kann auch belegt werden, dass Schulungseffekte nachlassen, wenn diese länger als sechs Monate zurück liegt (Norris *et al.* 2001). Ein Vergessen an Informationen scheint physiologisch. Nur durch regelmäßiges, bewusstes Abrufen und Überdenken von Informationen kann eine Überführung von neuen Gedächtnisinhalten in das Langzeitgedächtnis erfolgen. Die Verankerung im Gedächtnis verstärkt sich mit der Anzahl an Assoziationen sowie der emotionalen Bedeutung. Dieses Wissen sollte in die Therapie von chronisch Kranken mit einfließen. Mehrfache Schulungen können den Lernprozess und damit auch den Krankheitsverlauf nur positiv beeinflussen. Eine umfassende Metanalyse von Patientenschulungen für Betroffene mit *Diabetes mellitus* Typ 2 konnte positive Effekte in Bezug auf die Mortalität nachweisen (He *et al.* 2017). Derartige Studienergebnisse in Bezug auf die Beeinflussung der Mortalität durch die Patientenschulung für Betroffene mit NNRI liegen bislang nicht vor. Ziel ist es die Auftretenswahrscheinlichkeit von Nebennierenkrisen und damit auch die Todesfälle an Krisen weiter zu verringern.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass der Lerneffekt nicht vom Schulenden abhängt. Es ist davon auszugehen, dass vor allem die Verfahrensweise einer solchen Schulung zu diesem Wissenszuwachs beigetragen hat. Dennoch war die Studiengruppe klein und daher sollten die Ergebnisse nicht ubiquitär angewendet werden. Eine systematische Kontrolle der Qualität dieser Schulung am Standort Rostock wird nicht länger als notwendig erachtet. Dennoch sollten stichpunktartige Kontrollen regelmäßig durchgeführt werden.

Sicherlich kann auch festgehalten werden, dass nicht jede beliebige Person diese Informationen gezielt vermitteln kann, die Vorauswahl durch den Leiter der Endokrinologie der Universitätsmedizin Rostock scheint jedoch so gut gewesen zu sein, dass die Ergebnisse für die Patienten sehr ähnlich ausfallen. Für die Zukunft kann daraus abgeleitet werden, dass eine zertifizierte Person mit einer Einarbeitung in diese Patientenschulung für Betroffene mit NNRI die Schulung durchführen kann, ohne dass ein Nachteil für zukünftige Patienten erwartet werden muss.

Eine Verzerrung der Ergebnisse kann in dieser Studie jedoch nicht ausgeschlossen werden. Zuerst kommt es zu einem Selektionsbias, da vor allem Patienten des universitären Zentrums rekrutiert wurden. Es wäre möglich, dass es sich bei dieser Kohorte an Patienten um Menschen handelt, die besorgter um ihre Gesundheit sind und aus diesem Grund eine Behandlung in einem Haus der Maximalversorgung wählen. Möglicherweise sind sie daher von Beginn ihrer Erkrankung besser darüber informiert, als Patienten, die sich weniger Sorgen um den Gesundheitszustand machen. Daher unterscheidet sich die Zusammensetzung der Stichprobe von der Grundgesamtheit an Erkrankten. Bei anderen Patienten fehlt unter Umständen das Angebot einer Schulung gänzlich.

Nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Patienten den Fragebogen 1 vor der Schulung mit Hilfe von Internetrecherchen oder ähnlichem ausfüllten. Auf der Homepage der Universitätsmedizin Rostock Abteilung für Endokrinologie stehen auch Informationen zur Erkrankung, Verweise an andere Quellen sowie Lehrvideos bereit. Deshalb waren die Ergebnisse zum Zeitpunkt T1 wahrscheinlich höher, als sie ohne fremde Hilfe wären. Dennoch trägt dieses Verhalten zur persönlichen Lernkurve bei, die sich durch die absoluten Differenzen gut veranschaulichen lässt (Tabelle 8). Für die Lebensqualität kann es nur von Vorteil sein, wenn man selbsterarbeitete Informationen wenige Tage bis Wochen später in einer Schulung erneut aufgearbeitet präsentiert bekommt. Genau so könnte auch bei dem letzten Fragebogen nochmal etwas nachgelesen worden sein.

In wenigen Fällen waren die zeitlichen äußeren Umstände unglücklich. Ein Beispiel: Ein Patient bekam bei einem stationären Aufenthalt die Diagnose der NNRI. Schon am nächsten Tag erfolgte im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes die Patientenschulung. Dieser Patient hatte im Prinzip keine Zeit sich vorher Informationen über seine Erkrankung einzuholen und zu verarbeiten. So lassen sich negative Ausreißer erklären. Ein Patient, der schon mehrere Jahre mit seiner Krankheit lebt, hat da andere Voraussetzungen, den Fragebogen zu bestreiten.

Leider gab es für den Fragebogen zum dritten Zeitpunkt einen geringeren Rücklauf. Von 78 Studienteilnehmern schickten den letzten Bogen nur noch 57 (73,1 %) Patienten zurück. Einige Patienten sind im Verlauf verstorben, andere unbekannt verzogen. Andere Patienten gaben an, dass sie die Zeit nicht mehr aufbringen möchten oder ihnen der Aufwand zu groß sei. Patienten, die den letzten Fragebogen ausfüllten, sind demnach eventuell interessierter an ihrer Erkrankung und Gesundheit. Daher könnten die Ergebnisse zum Zeitpunkt T3 etwas besser ausfallen, als sie in der Grundgesamtheit wären.

In der Gesamtbevölkerung wird die Prävalenz der sekundären NNRI nahezu doppelt so hoch angegeben wie die Prävalenz der primären NNRI (Husebye und Løvås 2009). Dagegen scheint in dieser Studienkohorte die primäre NNRI mit 46,2 % übermäßig vertreten zu sein. Vergleichend dazu hat die sekundäre NNRI in dieser Studie einen Anteil von 48,7 %. Nur 5,1 % der Teilnehmer berichteten, an einer GC-induzierten tertiären NNRI zu leiden. Die Patienten mit einer primären NNRI sind in der Regel jünger als bei den anderen beiden Formen und hätten demnach mehr Lebenszeit mit der Krankheit zu bewältigen. Diese Gedanken könnten bei diesen Patienten mehr Motivation zum besseren Verständnis ihrer Erkrankung auslösen. Außerdem gibt es Daten, die zeigen, dass Patienten mit einer primären NNRI häufiger Krisen erleiden (Burger-Stritt *et al.* 2020). Man könnte schlussfolgern, dass diese

Betroffenen dann ein höheres Bewusstsein für die Komplikationen entwickeln und einen höheren Informationsstatus anstreben. Patienten dieser Studie mit einer primären NNRI waren zum Diagnosezeitpunkt im Durchschnitt sechs Jahre jünger als Patienten mit der Erstdiagnose sekundäre NNRI. Man könnte mutmaßen, dass Patienten mit einer sekundären NNRI vom Allgemeinzustand „kränker“ sind als *Morbus Addison* Patienten. Am häufigsten liegt die Ursache an einem Tumor in der Hypophysenregion oder an den Folgen der Tumorthherapie. Die Lebenserwartung ist von dort an oftmals begrenzt und durch den Verlust der Hypophyse werden einige weitere Hormonsysteme beeinflusst, sodass man denken könnte, dass es einigen dieser Patienten an Energie und Motivation fehlt. Die tertiäre NNR ist oft reversibel, bestenfalls wird dieser durch langfristiges Ausschleichen der Glukokortikoidtherapie vorgebeugt. Nach abruptem Absetzen droht eine lebensbedrohliche Krise. Möglicherweise gibt es eine Dunkelziffer an Todesfällen durch eine Addison-Krise, bei denen zuvor keine (tertiäre) NNRI diagnostiziert werden konnte.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Daten zeigen, dass eine Abhängigkeit des Lerneffekts vom Schulenden unwahrscheinlich ist. Dennoch ist die Studiengröße relativ klein, um die Ergebnisse zu verallgemeinern. Die Rekrutierung von Patienten gestaltet sich langwierig, da die NNRI eine seltene Erkrankung ist. Stichprobenartige Kontrollen der Qualität der Schulung sind auch über die nächsten Jahre empfehlenswert. Hilfreich wäre sicherlich auch in den nächsten Jahren weitere Vergleiche zwischen schulenden Zentren durchzuführen, um weitere Möglichkeiten zu rekrutieren den Erfolg der Schulung und damit die Lebensqualität der Patienten stetig zu verbessern.

5. Zusammenfassung

Die NNRI ist eine schwerwiegende Erkrankung, die im schlimmsten Fall innerhalb kürzester Zeit zum Tod führen kann. Die Patienten leiden an einem chronischen Cortisolmangel, der unter Umständen lebenslang individuell ausgeglichen werden muss. Liegt eine primäre NNRI vor, ist manchmal zudem auch eine Substitution von Aldosteron sowie Sexualhormonen notwendig. Initiale Symptome sind oft sehr unspezifisch, was die Diagnosestellung nicht selten verzögert. In Forschungsarbeiten konnte gezeigt werden, dass Patienten trotz Substitutionstherapie eine verminderte Lebensqualität haben und immer wieder lebensbedrohliche Nebennierenkrisen erleiden müssen, weshalb sich eine deutschlandweit standardisierte Patientenschulung als Therapieoption etabliert hat (Bergthorsdottir *et al.* 2006; Løvås *et al.* 2002; Hahner *et al.* 2007; Hahner *et al.* 2010; Burger-Stritt *et al.* 2020).

Ziel der Patientenschulungen ist es, die Motivation der Patienten zu steigern, sich mit ihrer Erkrankung zu beschäftigen und Sicherheit im Umgang zu gewinnen. Sie sollen sich Wissen aneignen, sowie Fähigkeiten und Notfallmaßnahmen erlernen. Dabei geht es vor allem darum, im Alltag eigenständig die Therapie so anzupassen, dass keine Krisen auftreten. Falls die Patienten dann doch in eine bedrohliche Nebennieren-Krise geraten, sollen die Patienten diese eigenständig erkennen und darauf reagieren können. Auch andere Aufklärungsbemühungen wie Selbsthilfegruppen, Aufklärungsvideos oder Apps sollen dazu beitragen, die Auftretenswahrscheinlichkeit von Krisen zu minimieren und somit die Sterblichkeit durch NNRI zu verringern.

Die ersten Ergebnisse dieser Schulungen wurden wissenschaftlich evaluiert und publiziert, wobei sich kleine Unterschiede zwischen den schulenden Zentren zeigten (Burger-Stritt *et al.* 2020). Die Ursachen dafür können vielfältig sein. Sicherlich bestanden an den unterschiedlichen Zentren auch unterschiedliche Ausgangsbedingungen, aber auch Abweichungen in der Patientenbetreuung kommen in Frage. Ebenso ist der Erfolg von dem Engagement der einzelnen schulenden Personen abhängig. Um die Robustheit des Schulungsprogramms und damit auch die Sicherheit dieser Behandlungsmethode zu prüfen, aber auch um eine Qualitätskontrolle am Standort Rostock vorzuhalten, bestand das Ziel dieser Analyse darin, die Ergebnisse der Patientenschulung für Betroffene mit NNRI in Abhängigkeit vom Schulenden zu vergleichen.

In einem standardisierten Fragebogen wurden Wissensabfragen zur NNRI an die Patienten gestellt. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten wurden objektivbewertbare Fragestellungen genutzt. Die Vergleichsgruppen kamen durch die unterschiedliche Leitung der Patientenschulung in verschiedenen Zeiträumen zustande. Die erste Gruppe wurde unter ärztlicher Leitung und einem Studierenden geschult, während Gruppe zwei und drei durch Studierende der Medizin unter ärztlicher Aufsicht geführt wurden. Mit diesen Ergebnissen soll sich herauskristalisieren, ob ein Lerneffekt bei dem Patienten möglicherweise von dem Schulenden abhängt. Sollten dabei keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, kann angenommen werden, dass der Lerneffekt maßgeblich auf die strukturierte Präsentation der Informationen zurückzuführen ist.

Um dieser Frage nachzugehen wurden am Standort Rostock 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese wurden in einem Longitudinalstudiendesign zu drei Zeitpunkten mit Wissensabfragen konfrontiert. Mit Hilfe eines Fragebogens, der zu jedem Zeitpunkt die gleichen Fragen umfasste, wurden für alle

Patienten die gleichen Voraussetzungen geschaffen. Auch die Präsentation und Umsetzung der Patientenschulung war standardisiert nach dem Entwicklungskonzept der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Es konnte in dem Fragebogen eine Gesamtpunktzahl von 29 erreicht werden. Von den Patienten wurden Informationen zur NNRI, deren Therapieanpassung und Maßnahmen in Krisensituationen abgefragt.

Über einen Zeitraum von sieben Jahren wurden die Patientenschulungen von drei verschiedenen Schulungsleitern durchgeführt. Dabei konnte festgestellt werden, dass in jeder Gruppe nach der Schulung signifikant bessere Ergebnisse im Fragebogen vorlagen, als noch vor der Schulung, was den Nutzen der Patientenschulung bestätigt. Signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen den Gruppen konnten nicht ermittelt werden. Das bedeutet, es konnte über die ganze Zeit eine gleichbleibende Qualität der Präsentation für die Patienten erhalten werden, obwohl der Schulende ausgetauscht wurde. Dennoch waren die Vergleichsvoraussetzungen nicht optimal, da die Gruppen unterschiedlich groß und zum Teil recht klein waren. Auch Ergebnisverzerrungen durch äußere Umstände blieben nicht aus.

Die NNRI ist eine seltene Erkrankung, weshalb die Studienpopulation zu gering ist, um schlussfolgern zu können, dass der Lerneffekt nie vom Schulenden abhängt. Der Lerneffekt durch die Schulung ist deutlich gemacht worden und daher empfiehlt es sich auch, in den nächsten Jahren mit dieser Therapiemöglichkeit so weiter zu verfahren. Stichprobenartige Kontrollen sind auch in Zukunft empfehlenswert. Ein derartiger Vergleich sollte in den nächsten Jahren auch zentrumsübergreifend angestrebt werden. Ebenso wäre in den nächsten Jahren von Interesse, wie sich die Mortalität durch Nebennierenkrisen von einer Teilnahme an der Patientenschulung beeinflussen lässt.

6. Thesen

1. In Stresssituationen steigt der Bedarf an Glukokortikoiden und muss zusätzlich substituiert werden.
2. Eine Nebenniereninsuffizienz kann trotz Hormonersatztherapie binnen kürzester Zeit zum Tod führen.
3. Eine Nebennierenkrise kann sich mit harmlos erscheinenden Symptomen wie Konzentrationsschwäche, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Frieren ankündigen.
4. Sowohl bei der chronischen als auch bei der akuten, lebensbedrohlichen Nebenniereninsuffizienz können die Laborwerte normwertig sein.
5. Die standardisierte Patientenschulung stärkt Patienten im Umgang mit der Dosisanpassung bei Stress und verringert die Auftretenswahrscheinlichkeit von Krisen.
6. Die standardisierte Patientenschulung für Betroffene mit Nebenniereninsuffizienz führt nachweislich zu einem Wissenszuwachs.
7. Von der Schulung profitieren vor allem Patienten, die vor der Schulung über ein geringes Wissen über ihre Erkrankung verfügen.
8. Der Lerneffekt der standardisierten Patientenschulung für Betroffene mit Nebenniereninsuffizienz am Standort der Universitätsmedizin Rostock hängt nicht vom Schulenden ab, wenn die Einrichtung am »*Train the Trainer*-Programm« der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie teilgenommen hat.
9. Patienten mit einer tertiären Nebennierenrindeninsuffizienz sind offenbar unterversorgt.

7. Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol* 2015;172:115-124.

Ames M K, Atkins C E, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med* 2019;33:363-382.

Arlt W, Callies F, van Vlijmen J C, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, Huebler D, Oettel M, Ernst M, Schulte H M, Allolio B. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J* 1999;341:1013-1020.

Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-1893.

Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:216-226.

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 B O, Torpy D J, Bornstein S R. An Update on Addison's Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019;127:165-175.

Beck J, Greenwood D A, Blanton L, Bollinger S T, Butcher M K, Condon J E, Cypress M, Faulkner P, Hess Fischl A, Francis T, Kolb L E, Lavin-Tompkins J M, MacLeod J, Maryniuk M, Mensing C, Orzeck E A, Pope D D, Pulizzi J L, Reed A A, Rhinehart A S, Siminerio L, Wang J. 2017 National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Sci Diabetes Self Manag Care* 2021;47:14-29.

Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4849-4853.

Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E, Dinarello C A. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science* 1986; 233:652-654.

Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci* 2010;339:525-531.

Bornstein S R, Breidert M, Ehrhart-Bornstein M, Kloos B, Scherbaum W A. Plasma catecholamines in patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:215-218.

Bornstein S R, Gonzalez-Hernandez J A, Ehrhart-Bornstein M, Adler G, Scherbaum W A. Intimate contact of chromaffin and cortical cells within the human adrenal gland forms the cellular basis for important intraadrenal interactions. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:225-232.

Bornstein S R. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:2328-2339.

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

Burger-Stritt S, Hahner S. Nebennierenkrise. *Internist (Berl)* 2017;58:1037-1041.

Burger-Stritt S, Eff A, Quinkler M, Kienitz T, Stamm B, Willenberg H S, Meyer G, Klein J, Reisch N, Droste M, Hahner S. Standardised patient education in adrenal insufficiency: a prospective multi-centre evaluation. *Eur J Endocrinol* 2020;183:119-127.

Charmandari E, Nicolaidis N C, Chrousos G P. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014;383:2152-2167.

Dallman M F, Akana S F, Jacobson L, Levin N, Cascio C S, Shinsako J. Characterization of corticosterone feedback regulation of ACTH secretion. *Ann N Y Acad Sci* 1987;512:402-414.

Demura R. The role of antidiuretic hormone in hyponatremia in adrenal insufficiency--is the guideline for the diagnosis of syndrome of inappropriate secretion of the antidiuretic hormone appropriate? *Intern Med* 1999;38:382-383.

Dringenberg T, Schwitalla M, Haase M, Scherbaum W A, Willenberg H S. Control of CYP11B2/CYP11B1 expression ratio and consequences for the zonation of the adrenal cortex. *Horm Metab Res* 2013;45:81-85.

Dunlop D. Eighty-six cases of Addison's disease. *Br Med J* 1963;2:887-891.

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

Feek C M, Bevan J S, Ratcliffe J G, Gray C E, 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 (Oxf)* 1981;15:75-80.

Fiad T M, Kirby J M, Cunningham S K, McKenna T J. The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:603-609.

Friedrich F, Mueller K, Bruch P G, Hakenberg O W, Bastian M, Almansor S, Willenberg H S. Flow-dependent differentiation of cultured adrenal cells under different stimuli. *Cell Tissue Res* 2021;384:325-331.

Gjerstad J K, Lightman S L, Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress* 2018;21:403-416.

Gurnell E M, Hunt P J, Curran S E, Conway C L, Pullenayegum E M, Huppert F A, Compston J E, Herbert J, Chatterjee V K K. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:400-409.

Haase M, Willenberg H S, Bornstein S R. Update on the corticomedullary interaction in the adrenal gland. *Endocr Dev* 2011;20:28-37.

Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:167-179.

Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, Vetz 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, Loeffler M, Fassnacht M, Weismann D, Koschker A-C, Quinkler M, Decker O, Arlt W, Allolio B. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3912-3922.

Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, Beuschlein F, Willenberg H S, 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.

He X, Li J, Wang B, Yao Q, Li L, Song R, Shi X, Zhang J-A. Diabetes self-management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55:712-731.

Hopkins R L, Leinung M C. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:371-384.

Howlett T A. An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:263-268.

Husebye E S, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, Falorni A, Gan E H, Hulting A-L, Kasperlik-Zaluska A, Kämpe O, Løvås K, Meyer G, Pearce S H. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014;275:104-115.

Husebye E S, Løvås K. Pathogenesis of primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:147-57.

Kanczkowski W, Sue M, Bornstein S R. The adrenal gland microenvironment in health, disease and during regeneration *Hormones (Athens)* 2017;16:251-265.

Kendereski A, Micić D, Sumarac M, Zorić S, Macut D, Colić M, Skaro-Milić A, Bogdanović Z. White Addison's disease: what is the possible cause? *Endocrinol Invest* 1999;22:395-400.

Kienitz T, Hahner S, Burger-Stritt S, Quinkler M. Therapeutic Patient Education for Adrenal Insufficiency under COVID-19 Pandemic Conditions. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2021;129:241-249.

Kong M F, Jeffcoate W. (1994): Eighty-six cases of Addison's disease *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:757-761.

Kraan G P, Dullaart R P, Pratt J J, Wolthers B G, Drayer N M, de Bruin R. The daily cortisol production reinvestigated in healthy men. The serum and urinary cortisol production rates are not significantly different. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1247-1252.

Krieger D T, Allen W, Rizzo F, Krieger H P. Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;32:266-284.

Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998;19:155-157.

Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Simard J. DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology *Front Neuroendocrinol* 2001;22:185-212.

Laureti S, Vecchi L, Santeusanio F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1762.

Lee M K V, Vasikaran S, Doery J C G, Wijeratne N, Prentice D. Cortisol: ACTH ratio to test for primary hypoadrenalism: a pilot study. *Postgrad Med J* 2013;89:617-620.

Lefebvre H, Thomas M, Duparc C, Bertherat J, Louiset E. Role of ACTH in the Interactive/Paracrine Regulation of Adrenal Steroid Secretion in Physiological and Pathophysiological Conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:98.

Linder B L, Esteban N V, Yergey A L, Winterer J C, Loriaux D L, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr* 1990;117:892-896.

Lotfi C F P, Kremer J L, Dos Santos Passaia B, Cavalcante I P. The human adrenal cortex: growth control and disorders. *Clinics (Sao Paulo)* 2018;73:473.

Løvås K, Loge J H, Husebye E S. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:581-588.

Mah P M, Jenkins R C, Rostami-Hodjegan A, Newell-Price J, Doane A, Ibbotson V, Tucker G T, R J Ross. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;6:367-375.

Martin-Grace J, Dineen R, Sherlock M, Thompson C J. Adrenal insufficiency: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. *Clin Chim Acta* 2020;505:78-91.

Mealy K, van Lanschot J J, Robinson B G, Rounds J, Wilmore D W. Are the catabolic effects of tumor necrosis factor mediated by glucocorticoids? *Arch Surg* 1990;125:42-48.

Meyer G, Hackemann A, Penna-Martinez M, Badenhoop K. What affects the quality of life in autoimmune Addison's disease? *Horm Metab Res* 2013;45:92-95.

Meyer G, Badenhoop K, Linder R. Addison's disease with polyglandular autoimmunity carries a more than 2-5-fold risk for adrenal crises: German Health insurance data 2010-2013. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85:347-353.

Meyer G, Neumann K, Badenhoop 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 W L, Auchus R J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011;32:81-151.

- Mitchell A L, Pearce S H S. Autoimmune Addison disease: pathophysiology and genetic complexity. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:306-316.
- Mitty H A. Embryology, anatomy, and anomalies of the adrenal gland. *Semin Roentgenol* 1988;23:271-279.
- Munro Neville A, O'Hare M J. Histopathology of the human adrenal cortex. *Clin Endocrinol Metab* 1985;14:791-820.
- Norris S L, Engelgau M M, Narayan K M. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001;24:561-587.
- Nussey S S, Soo S C, Gibson S, Gout I, White A, Bain M, Johnstone A P. Isolated congenital ACTH deficiency: a cleavage enzyme defect? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:381-385.
- Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:1206-1212.
- Orth D N. Corticotropin-releasing hormone in humans. *Endocr Rev* 1992;13:164-191.
- Pazderska A, Pearce S H. Adrenal insufficiency - recognition and management. *Clin Med (Lond)* 2017;17:258-262.
- Petersenn S, Honegger J, Quinkler M. National German Audit of Diagnosis, Treatment, and Teaching in Secondary Adrenal Insufficiency. *Horm Metab Res* 2017;49:580-588.
- Pignatti E, Leng S, Carlone D L, Breault D T. Regulation of zonation and homeostasis in the adrenal cortex. *Mol Cell Endocrinol* 2017;441:146-155.
- Powrie J K, Powell M, Ayers A B, Lowy C, Sönksen P H. Lymphocytic adenohypophysitis: magnetic resonance imaging features of two new cases and a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:315-322.
- Quinkler M. Morbus Addison. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2012;107:454-459.
- Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, Meyer G, Schöfl C, Stalla G K. Nebennierenrinden-Insuffizienz. *Medizin studieren* 2014;2:26-28.
- Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, Meyer G, Schöfl C, Stalla G K. Adrenal cortical insufficiency--a life threatening illness with multiple etiologies. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:882-888.
- Rege J, Nakamura Y, Satoh F, Morimoto R, Kennedy M R, Layman L C, Honma S, Sasano H, Rainey W E. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of human adrenal vein 19-carbon steroids before and after ACTH stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1182-1188.
- Reisch N, Willige M, Kohn D, Schwarz H-P, Allolio B, Reincke M, Quinkler M, Hahner S, Beuschlein F. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012;167:35-42.

- Repping-Wuts H J W J, Stikkelbroeck N M M L, Noordzij A, Kerstens M, Hermus A R M M. A glucocorticoid education group meeting: an effective strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis. *Eur J Endocrinol* 2013;169:17-22.
- Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;3:751-778.
- Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider H J, Schopohl J, Reincke M. Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3939-3948.
- Rudman D, Moffitt S D, Fernhoff P M, Blackston R D, Faraj B A. Epinephrine deficiency in hypocorticotropic hypopituitary children. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:722-729.
- Schmidt I L, 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.
- Silverman M L, Lee A K. Anatomy and pathology of the adrenal glands. *Urol Clin North Am* 1989;16:417-432.
- Smans L C C J, van der Valk E S, Hermus A R M M, Zelissen P M J. Incidence of adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:17-22.
- Sun N, Wu Y, Nanba K, Sbiera S, Kircher S, Kunzke T, Aichler M, Berezowska S, Reibetanz J, Rainey W E, Fassnacht M, Walch A, Kroiss M. High-Resolution Tissue Mass Spectrometry Imaging Reveals a Refined Functional Anatomy of the Human Adult Adrenal Gland. *Endocrinology* 2018;159:1511-1524.
- Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2909-2922.
- Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-Renal Capsules. *Br Foreign Med Chir Rev* 1856;18:404-413.
- Wass J A H, Arlt W. How to avoid precipitating an acute adrenal crisis. *BMJ* 2012;345:e6333.
- Watts N B, Tindall G T. Rapid assessment of corticotropin reserve after pituitary surgery. *JAMA* 1988;259:708-711.
- White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol* 2010;162:115-120.
- Willis A C, Vince F P. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J* 1997;73:286-288.
- Xing Y, Lerario A M, Rainey W, Hammer G D. Development of adrenal cortex zonation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44:243-274.

7.2 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzyme
ACTH	adrenokortikotropes Hormon
AT1	Angiotensin I
AT2	Angiotensin II
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
DHEA	Dehydroepiandrosteron
GC	Glukokortikoid
HC	Hydrocortison
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
MC	Mineralkortikoid
MSH	Melanozyten stimulierendes Hormon
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
NNRI	Nebennierenrindeninsuffizienz
POMC	Proopiomelanocortin
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
T1	erster Zeitpunkt, vor der Schulung
T2	zweiter Zeitpunkt, unmittelbar nach der Schulung
T3	dritter Zeitpunkt, 6-9 Monate nach der Schulung
zF	<i>Zona fasciculata</i>
zG	<i>Zona glomerulosa</i>
zR	<i>Zona reticularis</i>

7.3 Tabellenverzeichnis und Abbildungsverzeichnis

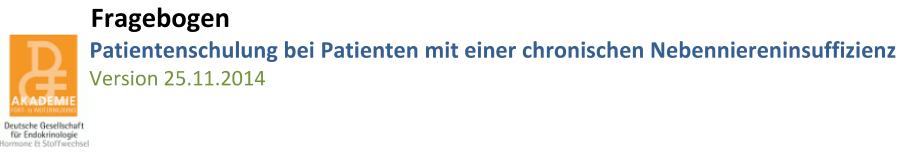
Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen der primären Nebenniereninsuffizienz.....	8
Tabelle 2: Ursachen der sekundären Nebenniereninsuffizienz.....	9
Tabelle 3: Symptome, die bei einem Defekt der HPA-Achse auftreten und auf Grund eines Hormonmangels entstehen.....	11
Tabelle 4: Testverfahren zum Bestimmen einer NNRI.....	13
Tabelle 5: Dosisanpassung der Hydrocortisontherapie in besonderen Situationen.....	18
Tabelle 6: Charakterisierung der Patientenkohorte unterteilt nach Gruppen, die an der Patientenschulung für Betroffene mit NNRI von März 2015 bis Dezember 2021 teilgenommen haben.....	24
Tabelle 7: Vergleich von Wissensständen anhand von Gesamtpunktzahlen des Fragebogen 1 der Patientenschulung für Betroffene mit NNRI unterteilt in 3 Gruppen.....	25
Tabelle 8: Vergleich von Wissenszuwachs durch die Patientenschulung für Betroffene mit NNRI anhand der Differenzen der Gesamtpunktzahlen des Fragebogens 1 vor der Schulung und des Fragebogen 1 unmittelbar danach.....	26
Tabelle 9: Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Gesamtpunktzahl vor der Patientenschulung und dem Wissenszuwachs direkt nach der Schulung bzw. dem Wissensverlust sechs bis neun Monate nach der Schulung.....	28

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tagesprofil der physiologischen Cortisolausschüttung eines gesunden Erwachsenen und Nachahmung dessen mittels HC-Substitution.....	14
Abbildung 2: Boxplot zur Darstellung der Verteilung der Gesamtpunktzahlen im Fragebogen 1 vor der Patientenschulung unterteilt in 3 Gruppen.....	29
Abbildung 3: Boxplot zur Darstellung der Verteilung der Gesamtpunktzahlen im Fragebogen 1 unmittelbar nach der Patientenschulung unterteilt in 3 Gruppen.....	30
Abbildung 4: Boxplot zur Darstellung der Verteilung der Gesamtpunktzahlen im Fragebogen 1 sechs bis neun Monate nach der Patientenschulung unterteilt in 3 Gruppen.....	31

7.4 Fragebogen und Anschreiben



FRAGEBOGEN

Schulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz
zur Prävention von Nebennierenkrisen

Vom Arzt vorab auszufüllen:

Patienten-ID: _____

Geburtsjahr: _____

Geschlecht: männlich weiblich

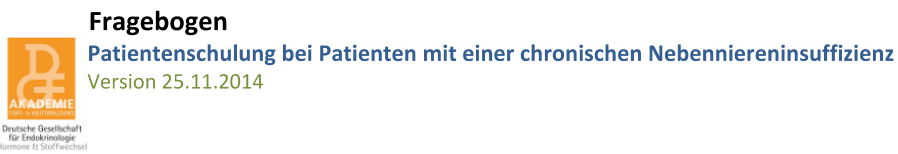
Nebenniereninsuffizienz : primär sekundär

Erstdiagnose (Jahr): _____

Datum der Erhebung: _____

Gruppenschulung am _____ in _____ durch _____

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



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

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

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

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

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

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

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

4. Besitzen Sie einen Notfallausweis?

O ja O nein

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

O ja O nein

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

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


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

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

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

O ja O nein

Fragebogen
Patientenschulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz
 Version 25.11.2014



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

ja nein

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

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

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

Sehr sicher _____ unsicher
 1 2 3 4 5

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

noch nie einmal
 zweimal dreimal
 viermal häufiger, bitte angeben _____

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

ja nein
 Wenn ja, wie oft? _____

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

ja nein

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

Sehr gut _____ sehr schlecht
 1 2 3 4 5

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

ja nein
 Wenn ja, wie oft? _____

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

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



Fragebogen

Patientenschulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz

Version 25.11.2014

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

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

- Unfall
- Fieber / Infekte
- beruflicher Stress
- O nie, Cortisol wird dauerhaft und nicht vermehrt in Belastungssituationen ausgeschüttet
- O privater Stress
- O Operationen
- O sportlicher Betätigung

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

- O Gewichtsverlust
- O Gewichtszunahme
- O Abgeschlagenheit/ Müdigkeit
- O niedriger Blutdruck
- O zu hoher Blutdruck
- O Appetitlosigkeit/Übelkeit
- O Unruhegefühl/schlechter Schlaf
- O erhöhte Blutzuckerspiegel/Diabetes

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

→ ..eine längere Bergwanderung unternehmen?

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


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

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

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


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

Fragebogen
Patientenschulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz
Version 25.11.2014



- ..sie eine geplante Operation durchführen lassen?
- gar nicht
 - um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
 - mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)
 - Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
 - Herstellung eines Arztkontaktes, um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten
- ..sie an einer schweren Magen-Darm-Virus-Infektion erkrankt sind?
- gar nicht
 - um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
 - mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)
 - Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
 - Herstellung eines Arztkontaktes um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten
- ..beruflichen Stress haben?
- gar nicht
 - um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
 - mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)
 - Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
 - Herstellung eines Arztkontaktes um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten
- ..einen gemütlichen Spaziergang unternehmen?
- gar nicht
 - um 5-10mg, je nach Belastungssituation (Tablette)
 - mindestens Verdopplung der normalen Tagesdosis (Tablette)
 - Eigeninjektion von 100 mg Hydrocortison (i.m. oder s.c.)
 - Herstellung eines Arztkontaktes um intravenöse Gabe von Hydrocortison (Infusion) zu gewährleisten
- 4. In welchen Situationen ist es „in Ordnung“ Hydrocortison ganztägig komplett zu pausieren? (bitte zutreffende Antwort ankreuzen)**
- nie
 - wenn es ärztlich angeordnet wird
 - wenn ein Tag zuvor die doppelte Dosis eingenommen wurde
 - wenn z.B. an einem Sonntag kein Stress besteht
- 5. Wenn Sie sich bezüglich der Dosisanpassung von Hydrocortison in akuten Belastungssituationen unsicher sind,... (bitte eine zutreffende Antwort ankreuzen)**
- ..würde ich tendenziell eher kein zusätzliches Hydrocortison einnehmen, um die Gefahr der Übersubstitution zu vermeiden.
 - ..würde ich im Zweifelsfall eher zusätzlich Hydrocortison einnehmen.

Fragebogen
Patientenschulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz
Version 25.11.2014



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Fragebogen

Patientenschulung bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz

Version 25.11.2014

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

Gesamtpunktzahl:

/29

Frau
M. Mustermann
Musterstraße 123
12345 Musterstadt

TT.MM.JJJJ

Schulungsprogramm zur Nebennierenrindeninsuffizienz

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

vielen Dank für Ihre Teilnahme am Schulungsprogramm zur Nebennierenrindenunterfunktion bzw. Glukokortikoidtherapie (»Cortisontherapie«).

Bitte finden Sie in der Anlage die Bögen, von denen ich Ihnen bereits berichtet habe. Wir möchten Sie herzlich bitten, diese ebenfalls auszufüllen und uns zukommen zu lassen bzw. diese bei Ihrem nächsten Besuch in unserer Sprechstunde mitzubringen.

Außerdem finden Sie wiederum eine Aufklärung zum Sinn und Zweck der Umfragen. Auch hier möchten wir Sie bitten, diese zu unterzeichnen und uns zukommen zu lassen.

Herzlichen Dank für Ihre Mühe!

Wir bedanken uns bei Ihnen für Ihr Vertrauen und verbleiben mit besten Wünschen für Ihre Gesundheit.

Ihr

Prof. Dr. med. H. S. Willenberg, Leiter der Sektion, und das Endokrinologie-Team der Universitätsmedizin Rostock

Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten

im Zentrum für Innere Medizin
Ernst-Heydemann-Str. 6 · 18057 Rostock

Leiter

Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg
Telefon: +49 381 494-7520
Fax: +49 381 494-7522
Holger.Willenberg@uni-rostock.de

Chefsekretariat

Frau Kreusch
Telefon: +49 381 494-7521
Fax: +49 381 494-7522
endokrinologie@med.uni-rostock.de

Leitender Oberarzt

Dr. med. Andreas Knauerhase
Telefon: +49 381 494-7529
Andreas.Knauerhase@uni-rostock.de

Station 12

Schw. Christin Kollwitz
Telefon: +49 381 494-7525
Fax: +49 381 494-7559
Christin.Kollwitz@med.uni-rostock.de

Ambulanz

Schw. Christiane, Schw. Doreen
Telefon: +49 381 494-7599
Fax: +49 381 494-7588

Sonographie, klin. Studien

Frau Kletetschka
Telefon: +49 381 494-7599
Fax: +49 381 494-7588

Forschungslabor

MTA Frau C. Winkelmann
Telefon: +49 381 494-7048
Fax: +49 381 494-7522

PATIENTENINFORMATION

Nationales Schulungsprogramm für Patienten mit chronischer Nebenniereninsuffizienz

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie einladen, an der nachfolgend beschriebenen Studie **zur Evaluation (fachgerechte Bewertung) eines Schulungsprogramms zur chronischen Nebenniereninsuffizienz (Unterfunktion der Nebennieren)** teilzunehmen.

Ziel ist es, ein standardisiertes Schulungsprogramm für Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz zu etablieren und im Rahmen dieser Studie in Form einer Patientenbefragung zu evaluieren.

Das Schulungsprogramm soll dazu dienen, Patienten mit einer Unterfunktion der Nebennieren (Nebenniereninsuffizienz) in regelmäßigen Abständen so gut wie möglich über ihre Erkrankung und die entsprechende Therapie zu informieren. Wichtig ist hierbei insbesondere auch die Vorbeugung von Komplikationen wie z.B. Nebennierenkrisen.

Dieses standardisierte Schulungsprogramm soll an mehreren endokrinologischen Zentren stattfinden. Um die Nützlichkeit eines solchen Programms zu überprüfen, möchten wir vor und nach erfolgter Schulung eine Patientenbefragung durchführen.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. **Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile. Am Schulungsprogramm können Sie selbstverständlich vollumfänglich auch teilnehmen, wenn Sie nicht an der zusätzlichen Patientenbefragung teilnehmen möchten.**

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf genauer erläutern. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind.

1. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Die Nebenniereninsuffizienz ist eine Erkrankung, bei der die Hormonproduktion (Produktion von Cortisol, manchmal auch Aldosteron) der Nebenniere nicht mehr ausreichend funktioniert. Durch den Mangel an Glucocorticoiden (u.a. dem Nebennieren-Hormon Cortisol) ist eine lebenslange Hormonersatztherapie (Substitutionstherapie) mit Hydrocortison von Nöten. Eine situationsangepasste Steigerung der Cortisolausschüttung durch die gesunde Nebenniere spielt eine wichtige Rolle in der Anpassung des Körpers an verschiedene Stresssituationen, wie zum Beispiel Infektionskrankheiten, Operationen, Unfälle, starke körperliche oder psychische Belastungen. Durch eine gestörte Funktion der Nebenniere ist diese Anpassung nicht möglich und die Patienten müssen den zusätzlichen Bedarf an Hydrocortison selbst ausgleichen. In Notfallsituationen, wie z.B. im Rahmen von Unfällen oder bei Erbrechen, sind die Patienten darauf angewiesen, Hydrocortison durch einen Arzt intravenös verabreicht zu bekommen. Oftmals kommt es aber zu einer sehr schnellen Ausprägung der Beschwerden, sodass rasch gehandelt werden muss oder ein Arzt nicht schnell genug erreichbar ist, z. B. auf Urlaubsreisen. Wir haben wiederholt die Erfahrung gemacht, dass es aus verschiedenen Gründen zu Verzögerungen einer notwendigen Hydrocortisongabe kommt. Manchmal hat der kontaktierte Arzt, aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, wenig Erfahrung mit der

spezifischen Behandlung von Nebenniereninsuffizienten Patienten. Einige Patienten mit der Erkrankung scheuen sich davor, z.B. am Wochenende den Arzt zu kontaktieren. Andere Patienten unternehmen keine größeren Reisen mehr aus Sorge davor, keine rasche Hilfe im Fall einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu erhalten. Darüber hinaus zeigen neuere Daten, dass bei Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz eine erhöhte Sterblichkeit vorliegt, was unter anderem auf das Auftreten von Nebennierenkrisen zurückzuführen ist.

Um Patienten mit einer Nebenniereninsuffizienz in oben beschriebenen Situationen ein höheres Maß an Sicherheit und Unabhängigkeit zu ermöglichen und eine bestmögliche Vorbeugung von komplizierten Krankheitsverläufen zu gewährleisten ist eine ausführliche und wiederholte Patientenschulung unserer Ansicht nach essentiell wichtig. Zudem ergeben sich bei dieser chronischen Erkrankung viele Fragen, die nicht immer vollständig im Rahmen des Routine-Arztbesuches geklärt werden können. Bisher werden deutschlandweit individuell, je nach Zentrum, unterschiedliche Schulungen durchgeführt. Ziel ist es daher, ein einheitliches nationales Schulungsprogramm für Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz zu etablieren und somit die Patientenschulung zu verbessern. Diese Studie hat das Ziel, dieses Schulungsprogramm mittels Fragebögen, die von Ihnen ausgefüllt werden, zu überprüfen.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Die Studie umfasst ausschließlich die Beantwortung von Fragebögen vor einer Patientenschulung, sowie im unmittelbaren Anschluss und nach ca. 6-9 Monaten.

Allgemeines:

Sie nehmen an einer ca. 90-minütigen Schulung (deutschlandweit einheitliches Schulungsprogramm) für Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz teil. Hierbei werden Sie ausführliche Informationen zu Ursache, Besonderheiten und Therapie der Nebenniereninsuffizienz sowie zur Vorbeugung von Nebennierenkrisen erhalten und es besteht die Möglichkeit offene Fragen zu klären.

Fragebogen:

Anhand eines Fragebogens zu ihrer Erkrankung und den besprochenen Sachverhalten zur Erkrankung „Nebenniereninsuffizienz“ soll der Erfolg der Schulung evaluiert werden. Hierbei soll ein Fragebogen direkt vor sowie direkt nach der Schulung und 6-9 Monate nach Schulung ausgefüllt werden. Der Fragebogen, der nach 6-9 Monaten ausgefüllt werden soll, wird Ihnen per Post zugesandt werden.

Der damit verbundene Zeitaufwand liegt bei ca. 15-30 min pro Fragebogen.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Ein direkter Nutzen für Sie persönlich durch die Teilnahme an der Befragung kann nicht garantiert werden. Durch das Ausfüllen der Fragebögen haben Sie jedoch die Möglichkeit, einen Teil der zuvor besprochenen Themen zu reflektieren, zu wiederholen und damit dauerhaft zu vertiefen. Sie haben darüber hinaus eine direkte Lernerfolgskontrolle und können ggf. auffallende Unklarheiten nochmals im Anschluss klären.

4. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser Studie dürfen Patienten mit einer diagnostizierten Nebenniereninsuffizienz unter einer Standardsubstitutionstherapie teilnehmen. Eine Einwilligungsfähigkeit und eine Volljährigkeit müssen vorliegen.

Folgende Einschlusskriterien müssen erfüllt sein:

- Volljährigkeit
- Schriftliche Einverständniserklärung bei einwilligungsfähigem Probanden
- Chronische primäre oder sekundäre Nebenniereninsuffizienz unter etablierter Hormonersatztherapie mit Hydrocortison oder einem anderen Glucocorticoid
- Vollständige Teilnahme an einer 90 minütigen standardisierten Gruppenschulung

5. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen finanziellen Kosten.

6. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

7. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert (ca. 5 Jahre), ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben bzw. veröffentlicht (z.B. an autorisierte Aufsichtsbehörden). Da es sich bei dieser Studie um eine multizentrische Studie handelt, werden alle Daten zusätzlich an die zentrale Sammelstelle (Universitätsklinikum Würzburg, Endokrinologie) weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und Buchstabencode.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Zugriff hat lediglich das an der Studie beteiligte Personal. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über Ihre Gesundheit ist widerruflich. Die Teilnahme an der Studie können Sie jederzeit beenden. Bei einem Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme werden die bereits erhobenen Daten nicht weiterhin verwendet werden.

Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

9. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit Ihren behandelnden Endokrinologen/Endokrinologinnen.

Kontakt:

Dr. Stephanie Burger-Stritt, Medizinische Klinik I, Endokrinologie und Diabetologie
Universitätsklinikum Würzburg, Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg
(telefonischer Kontakt über 0931-201-0)

Dr. Michael Droste, Praxis für Endokrinologie und Diabetologie Oldenburg, Eisenstraße
12, 26122 Oldenburg

Prof. Dr. Stefanie Hahner, Medizinische Klinik I, Endokrinologie und Diabetologie
Universitätsklinikum Würzburg, Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg
(telefonischer Kontakt über 0931-201-0)

Dr. med. Tina Kienitz, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m. S.
Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Prof. Johannes Klein, Zentrum Endokrine Medizin, Wakenitzstr. 61, 23564 Lübeck

Dr. Gesine Meyer, Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik I, Theodor-Stern-
Kai 7, 60590 Frankfurt am Main

Prof. Dr. Marcus Quinkler, Praxis für Endokrinologie, Stuttgarter Platz 1, 10627 Berlin

PD Dr. Nicole Reisch, LMU München, Ziemssenstr. 1, D-80336 München

Prof. Dr. Holger Willenberg, Zentrum für Innere Medizin, Abteilung für
Gastroenterologie, Endokrinologie, Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten,
Ernst-Heydemann-Str. 6, D-18057 Rostock

**Nationales Schulungsprogramm
für Patienten mit chronischer Nebenniereninsuffizienz**

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am

Teilnehmer-Nr.

In der beiliegenden Patienteninformation wurde ich für mich ausreichend über Inhalte und Bedeutung der **Evaluation (fachgerechte Bewertung) des nationalen Schulungsprogramms für Patienten mit einer chronischen Nebenniereninsuffizienz** sowie die im Rahmen dessen auszufüllenden Fragebögen aufgeklärt. Ich habe die Patienteninformation und Einwilligungserklärung gelesen und verstanden. Bei Fragen hatte ich die Möglichkeit die zuständigen Mitarbeiter der Studie zu kontaktieren und diese wurden gegebenenfalls zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich bin damit einverstanden, die im Rahmen der Studie ausgehändigten/zugesandten Fragebögen auszufüllen und die darin enthaltenen Daten für die Studie bereitzustellen.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten (Krankengeschichte, Arztbriefe, Fragebögen, etc.), die im Rahmen der Studie erhoben werden, gemäß den Angaben in der Patienteninformation und den geltenden Datenschutzbestimmungen aufgezeichnet, analysiert und in einer zentralen Datenbank in pseudonymisierter Form, das heißt ohne Angabe von Namen oder Initialen, gespeichert werden.

Ja Nein

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Ich bin damit einverstanden, dass meine Krankheitsdaten analysiert und pseudonymisiert langjährig in einer zentralen Datenbank gespeichert werden. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Ich bin damit einverstanden, dass mein behandelnder Arzt für die Einholung weiterer Daten kontaktiert werden darf. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Ich möchte über relevante Ergebnisse aus diesen Analysen informiert werden. Änderungen meiner Kontaktadresse werde ich dem Studienzentrum mitteilen. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Mein Hausarzt soll über die Studie informiert werden. |

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen (mündlich oder schriftlich), ohne dass Ihnen daraus Nachteile für Ihre medizinische Behandlung entstehen. Auch bei einer Ablehnung der Teilnahme erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Ich hatte ausreichend Zeit, mir über die Teilnahme an der Studie Gedanken zu machen.

Ich erkläre mich bereit, an der Studie zur Evaluation eines
**Nationalen Schulungsprogramms für Patienten mit chronischer
Nebenniereninsuffizienz**
teilzunehmen.

Ein Exemplar der Einwilligungserklärung sowie der Patienteninformation habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....
Datum

.....
Unterschrift des **Patienten**

.....
Name des aufklärenden Arztes



.....
Datum

.....
Unterschrift des **Arztes**

7.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich auf meinem Weg zu dieser Arbeit unterstützt haben.

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Prof. Dr. Willenberg. Ich danke ihm für die Überlassung des Themas und seine persönliche Betreuung. Für jede meiner Fragen fand ich bei ihm ein offenes Ohr, dafür möchte ich mich recht herzlich bedanken.

Mein Dank geht auch an die Sekretärin der Abteilung für Endokrinologie: Frau Kreusch. Sie unterstützte mich bei der Arbeit im Büro, wo es nur ging. Auch bei dem gesamten Team der Endokrinologie möchte ich mich bedanken, sowie den Teilnehmern der Patientenschulungen.

Abschließend möchte ich auch meinen Eltern danken, die stets ein offenes Ohr für mich haben und mich immer unterstützen, wo sie nur können.

7.6 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Alexandra Hubert, erkläre hiermit diese Promotionsschrift ohne Hilfe Dritter und ohne Verwendung anderer Quellen, als hier angegeben, verfasst zu haben. Informationen, die einer Quelle entnommen wurden und zitiert oder sinngemäß wiedergegeben worden sind, sind als solche kenntlich gemacht worden.

Diese Arbeit ist bislang nicht veröffentlicht oder einer anderen Prüfungsinstitution vorgelegt worden.

Den rechtlichen Konsequenzen einer falschen Erklärung an Eides statt bin ich mir bewusst.

Ort, Datum, Unterschrift