

Aus der Medizinischen Klinik II des Zentrums für Innere Medizin der  
Universitätsmedizin Rostock

Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten

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

# Die adrenale Östrogensynthese bei postmeno- pausalen Patientinnen und Auswirkungen einer Schwangerschaft auf die Nebennierenrinden- funktion – Nebennieren-Ovar-Interaktionen im Modell des Morbus Addisons

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der

Universitätsmedizin Rostock

Vorgelegt von

Katharina M. Werhahn | geb. 19.01.1997 in Garmisch-Partenkirchen

Aus Hamburg

Rostock | 2024

[https://doi.org/10.18453/rosdok\\_id00005461](https://doi.org/10.18453/rosdok_id00005461)



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

## **Gutachter**

Prof. Dr. med. Holger Sven Willenberg, Universitätsmedizin Rostock,  
Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten

Prof. Dr. med. Bernd Gerber, Klinikum Südstadt Rostock,  
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik

PD Dr. med. Christof Kloos, Universitätsklinikum Jena,  
Klinik für Innere Medizin III

**Jahr der Einreichung:** 2024

**Jahr der Verteidigung:** 2025

	Seite
<b>1 Einleitung</b>	
1.1 Aufbau, Physiologie und Hormone der Nebennieren und des Ovars	1
1.2 Physiologie der Schwangerschaft und des Klimakteriums	6
1.3 Primäre Nebenniereninsuffizienz	9
1.4 Fragestellung	13
<b>2 Patienten und Methoden</b>	
2.1 Studiendesign	14
2.2 Datenerhebung	15
2.3 Statistische Analyse	15
<b>3 Ergebnisse</b>	
3.1 Klinische und laborchemische Charakteristika	17
3.2 Morbus Addison-Patientinnen in der besonderen Situation der Schwangerschaft	21
<b>4 Diskussion</b>	24
<b>5 Zusammenfassung</b>	32
<b>6 Thesen der Dissertation</b>	33
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	34
<b>8 Abkürzungsverzeichnis</b>	38
<b>9 Abbildungs-, Formel- und Tabellenverzeichnis</b>	39
<b>10 Lebenslauf</b>	40
<b>11 Danksagung</b>	42
<b>12 Eidesstattliche Versicherung</b>	43

---



# 1 EINLEITUNG

---

## 1.1 AUFBAU, PHYSIOLOGIE UND HORMONE DER NEBENNIEREN UND DES OVARS

---

Die paarig angelegten Nebennieren synthetisieren Hormone zur Anpassung bei Stress, zur Kontrolle von Funktionen des Immunsystems und des Glukosestoffwechsels sowie zur Elektrolyt-, Wasser-, Volumen- und Blutdruckregulation. Die Nebenniere besteht aus einer Rinde und dem Mark. Die Rinde wird funktionell in drei Zonen aufgeteilt, welche spezifische Enzyme exprimieren und aus Cholesterin über Pregnenolon verschiedene Hormone synthetisieren: die äußere Zone (*Zona glomerulosa*) Aldosteron zur Salz-, Flüssigkeits- und Blutdruckregulation, die mittlere Zone (*Zona fasciculata*) Cortisol zur Kontrolle des Kohlenhydratmetabolismus, der Immunfunktion sowie zur Osmo-, Katecholamin- und Blutdruckregulation. Die innere Zone (*Zona reticularis*) liefert Androgenvorläufer wie Dihydroepiandrosteron (DHEA) für die Reproduktion und die neuroendokrinen Zellen des Nebennierenmarks synthetisieren die Katecholamine (Ghayee HK *et al.* 2007, Miller WL *et al.* 2011, Slapa RZ *et al.* 2015).

Aus Pregnenolon über Progesteron wird über weitere Zwischenschritte Aldosteron gebildet, zudem katalysiert die  $17\alpha$ -Hydroxylase die Konversion zu 17-OH-Pregnenolon bzw. 17-OH-Progesteron. Daraus entsteht über das Schlüsselenzym 21-Hydroxylase 11-Desoxycortisol und schließlich Cortisol. Die  $17,20$ -Lyase wandelt 17-OH-Pregnenolon zu DHEA und die  $3\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 DHEA zu Androstendion um. Sie sind Hormonvorstufen für die Umsetzung zu Androgenen wie Androstendiol und Testosteron sowie zu Östrogenen (Miller WL *et al.* 2011). DHEA, Androstendiol (Adiol) und ihre sulfatierten Moleküle DHEA-Sulfat (DHEAS) und Adiol-Sulfat sind bei Frauen und Kindern in höheren Konzentrationen vorhanden als Testosteron selbst. Dihydrotestosteron ist das potenteste Androgen und wird peripher unter anderem in der Haut durch eine  $5\alpha$ -Reduktion aus Testosteron synthetisiert (Turcu AF *et al.* 2018).

Auch die 11-Oxyandrogene werden in der Nebenniere gebildet und sind wichtige bioaktive Androgene. Die Synthese aller an C11-hydroxylierten und -oxygenierten Androgene beruht auf der Aktivität der adrenalen Cytochrom P450  $11\beta$ -Hydroxylase (CYP11B1) und der  $11\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase. CYP11B1 wird in der *Zona fasciculata* und *Zona reticularis* der Nebennierenrinde exprimiert und katalysiert den letzten Schritt der Cortisolsynthese unter der Regulation vom adrenocorticotropen Hormon (ACTH). CYP11B1 kann aber auch Androstendion und Testosteron als Substrate nutzen und zu  $11\beta$ -Hydroxyandrostendion bzw. zu  $11\beta$ -Hydroxytestosteron umsetzen. Diese können dann durch das Enzym  $11\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 zu 11-Ketoandrostendion bzw. zu 11-Ketotestosteron oxidiert werden – sowohl in der Nebenniere als auch in der Peripherie. Außerdem wird 11-Ketoandrostendion in der *Zona reticularis* oder auch in vielen peripheren Geweben über die  $17\beta$ -

Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 5 oder die Aldo-Ketoreduktase-1C3 zu 11-Ketotestosteron reduziert. 11 $\beta$ -Hydroxyandrostendion gilt als Hauptprodukt der Nebenniere und 11-Ketotestosteron als dominierender aktiver Androgenmetabolit dessen. 11-Ketotestosteron und sein 5 $\alpha$ -reduzierter Metabolit 11-Ketodihydrotestosteron sind potente und klinisch relevante Agonisten am Androgen-Rezeptor (Turcu AF *et al.* 2018, Rege J *et al.* 2018).

Die magnozellularen Neurone im *Nucleus supraopticus* und *Nucleus paraventricularis* des Hypothalamus produzieren die Nonapeptide Oxytocin und Vasopressin (ADH, Antidiuretisches Hormon), welche über lange Axone bis in die Nervenendigungen des Hypophysenhinterlappens (HHL, Neurohypophyse) transportiert und dort freigesetzt werden. ADH stimuliert außerdem zusammen mit Corticorelin (CRH, Corticotropin-*releasing* Hormon) die Synthese von ACTH im Hypophysenvorderlappen (HVL, Adenohypophyse).

Die parvizellulären Neurone in verschiedenen hypothalamischen Kerngebieten synthetisieren die Liberine oder *releasing*-Hormone CRH, Thyreoliberin, Gonadorelin (GnRH, Gonadotropin-*releasing*-Hormon), Somatorelin und die *release-inibiting*-Hormone Somatostatin und Dopamin. KNDy-Neurone im *Nucleus präopticus* des Hypothalamus koexprimieren die Neuropeptide Kisspeptin, Neurokinin B und Dynorphin – KNDy ist das Akronym der Anfangsbuchstaben dieser Peptide. Kisspeptin wird pulsatil freigesetzt und stimuliert die Synthese und Freisetzung von GnRH. Neurokinin B wirkt fördernd, Dynorphin als endogenes Opioid hemmend auf die GnRH-Ausschüttung. Im HVL werden die glandotropen Hormone ACTH, Thyreotropin (TSH, *Thyreoidea*-stimulierendes Hormon), Lutreotropin (LH), Follitropin (FSH) und die nicht-glandotropen Hormone Prolaktin und das Wachstumshormon in den peripheren Blutkreislauf freigesetzt (Cocco C *et al.* 2017, Plant TM. 2015).

Die adrenale Steroidbiosynthese wird zum einen von der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse, *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*) und zum anderen vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) reguliert (Dringenberg T *et al.* 2013). ACTH stimuliert in der Nebennierenrinde die Synthese von Glucocorticoiden, vor allem Cortisol sowie Corticosteron, und zudem geringer Mengen an DHEA (Miller WL *et al.* 2011). Glucocorticoide üben eine negative Rückkopplung auf den Hypothalamus und die Hypophyse aus: die Synthese von CRH, ACTH, aber auch von GnRH und LH wird supprimiert. Darüber hinaus hemmen CRH und ACTH die GnRH-induzierte LH-Sekretion (Valsamakis G *et al.* 2018, Phumsattitpong C *et al.* 2021). Die ACTH-Synthese wird außerdem vom Vasopressor ADH beeinflusst, dessen Ausschüttung wiederum von der Serumsmolalität, dem Blutdruck sowie dem Feedback der Glucocorticoide abhängt (Dringenberg T *et al.* 2013).

Der erste Schritt im RAAS ist die Synthese von Angiotensinogen in der Leber. Angiotensinogen wird anschließend von Renin zu Angiotensin I umgewandelt. Die Reninsynthese wird in der Nierenrinde stimuliert je niedriger der Blutdruck und die Natriumchlorid-Konzentration

sinken, welche über Barorezeptoren der Niere bzw. in der *Macula densa* des juxtaglomerulären Apparats detektiert werden. Das über Renin gebildete Angiotensin I wird darauffolgend vom *Angiotensin converting enzyme* (ACE) in unter anderem Endothelzellen umgesetzt zu Angiotensin II. Anschließend bindet Angiotensin II an den Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 in der *Zona glomerulosa* der Nebennierenrinde und die Aldosteronsynthese wird stimuliert. Aldosteron wiederum bindet mitunter an den Mineralocorticoidrezeptor in der Niere. Dabei kann dieser Rezeptor nicht nur von Aldosteron, sondern auch von Glucocorticoiden aktiviert werden, da diese eine ähnliche Bindungsaffinität aufweisen. Dort wird durch den Einbau von unter anderem luminalen epithelialen Natriumkanälen, Kaliumkanälen und Natrium-Kalium-ATPasen vermehrt Kalium über die Niere ausgeschieden; Natrium und Wasser, das dem osmotischen transzellulären Gradienten folgt, werden vermehrt resorbiert. Der Blutdruck steigt (Gao X *et al.* 2021). Außerdem führt die Natrium-Konzentration und die damit verbundene Osmolarität zur Steigerung des Durstgefühls sowie zur Ausschüttung von ADH und damit zu einer vermehrten Wasseraufnahme (Dringenberg T *et al.* 2013).

TSH, LH und FSH sind  $\alpha/\beta$ -heterodimere Glykoproteohormone und ähnlich aufgebaut; sie besitzen eine identische  $\alpha$ -Untereinheit und jeweils eine spezifische  $\beta$ -Untereinheit. Die Synthese der  $\beta$ -Untereinheit wird dabei unterschiedlich reguliert: nur die Expression von  $\beta$ -FSH steht unter der hemmenden Kontrolle von Inhibin, welches entsprechend seiner inhibitorischen Funktion benannt wurde (Mihm M *et al.* 2011). Inhibin ist ein  $\alpha/\beta$ -heterodimeres Glykoproteohormon aus der *transforming growth factor*  $\beta$ -Familie. Inhibin prä $\alpha$ -C ist der Vorläufer der Inhibin  $\alpha$ -Untereinheit. Inhibin A besteht aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ A-Untereinheit, Inhibin B aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ B-Untereinheit.  $\beta$ -Untereinheiten werden ubiquitär exprimiert,  $\alpha$ -Untereinheiten nur im Ovar, den Hoden, der Plazenta und in der Nebennierenrinde. Das zirkulierende Inhibin B stammt aus den Gonaden: es ist der Hauptfaktor der negativen Rückkopplung von FSH (Espiard S *et al.* 2017).

Das Ovar besitzt nur geringe Kapazitäten zur Produktion von Aldosteron oder Cortisol. Stattdessen werden hier Progesteron, Androgene und Östrogene synthetisiert (Ghayee HK *et al.* 2007). In der Nebennierenrinde wird durch den zentripetalen Blutfluss ein Glucocorticoidgradient und damit ein morphogenetisches Feld erzeugt, entlang dessen die Zellen unterschiedliche Funktionszustände annehmen, was zur typischen Zonierung der Rinde führt (Dringenberg T *et al.* 2013). Im Ovar hängt die Steroidhormonsynthese dagegen vom Zeitpunkt des Menstruationszyklus sowie von den Zelltypen ab, welche jeweils spezifische Enzyme exprimieren. Ein Follikel besteht aus einer zentralen Eizelle, umgeben von Granulosa- und Thekazellen. LH stimuliert in den Granulosazellen die Synthese von Pregnenolon und Progesteron, welche in die Thekazellen diffundieren. Dort können sie über DHEA zu Androstendion umgesetzt werden, da *Theca interna*-Zellen die Enzyme  $17\alpha$ -Hydroxylase,  $17,20$ -Lyase und  $3\beta$ -

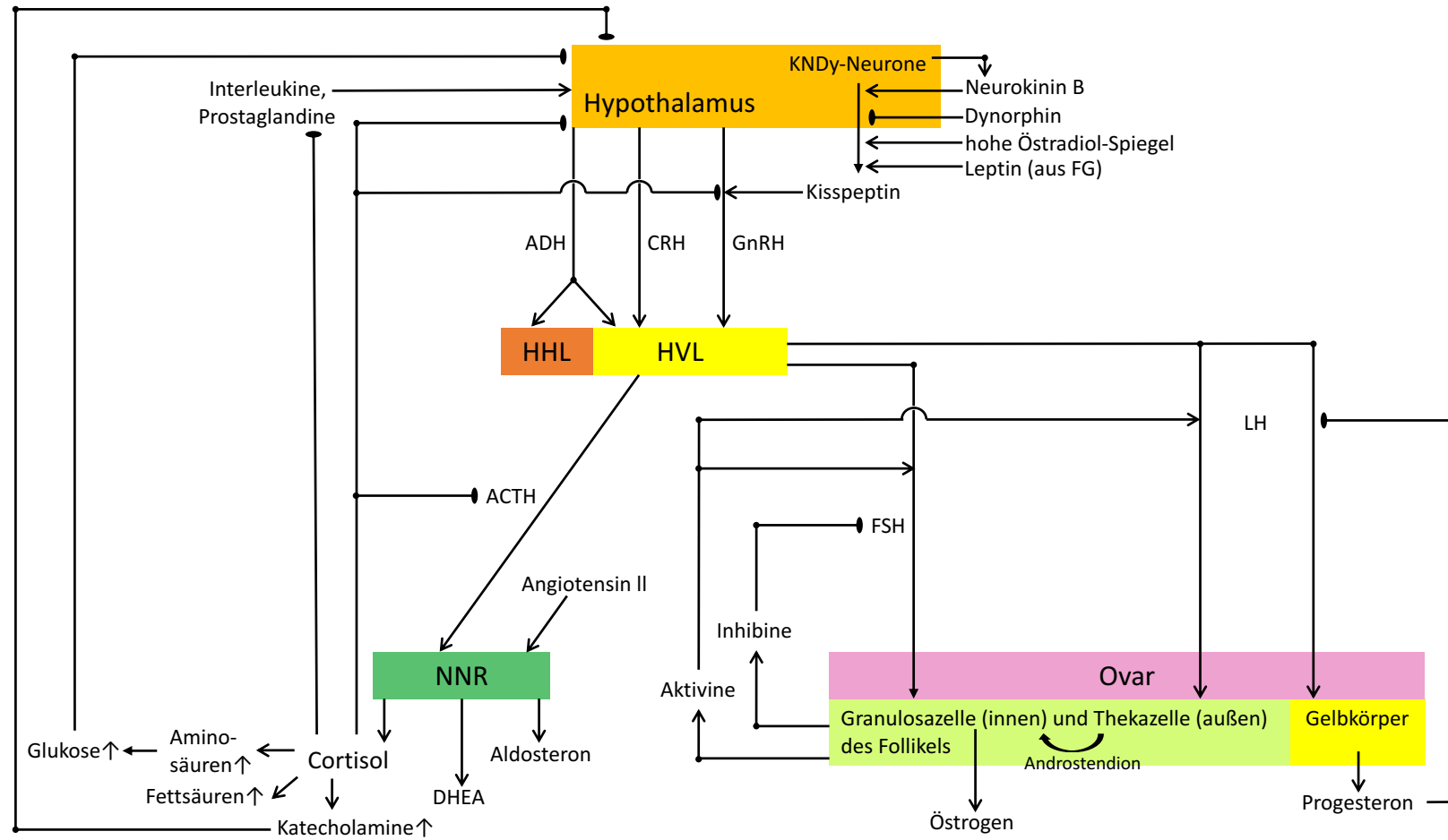
Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 aufweisen. Androstendion wird wiederum parakrin den benachbarten Granulosazellen zur Verfügung gestellt, in denen es unter dem Einfluss von FSH größtenteils durch die Aromatase in Östron und zusätzlich durch die 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 in Östradiol überführt wird (Miller WL *et al.* 2011).

Unabdingbare Voraussetzung für die Fertilität der Frau ist eine pulsatile Sekretion von GnRH, denn eine kontinuierliche GnRH-Präsenz führt zu einer Down-Regulation hypophysärer Gonadotropin-Aktivität und konsekutiv zur Infertilität. Eine hohe GnRH-Pulsrate stimuliert die LH-Synthese und -Sekretion, eine niedrige GnRH-Pulsrate hingegen begünstigt die Bildung und Ausschüttung von FSH (Christian CA *et al.* 2010).

Der Menstruationszyklus der Frau reguliert die Follikelentwicklung, Ovulation, Gelbkörperentwicklung und -abbau sowie den Umbau des Endometriums und wird von auto-, para- und endokrinen Faktoren streng kontrolliert (Mihm M *et al.* 2011). Er findet zwischen Pubertät und Menopause statt, dauert bei den meisten Frauen im Durchschnitt 28 Tage an und beginnt mit der Abstoßung der Uterusschleimhaut, der Monatsblutung. In der ersten Phase des Zyklus, der Follikelphase, stimuliert FSH dabei das Follikelwachstum und die Inhibin B-Sekretion. Ab der Mitte der Follikelphase sezerniert der selektierte dominante Follikel bis zum Eisprung Östradiol, welches die Proliferation des Endometriums stimuliert, und Inhibin A (Mihm M *et al.* 2011, Chabbert-Buffet N *et al.* 2002).

Am 14. Tag folgt der Eisprung: Er wird durch einen LH-Peak infolge einer vorangegangenen höchsten GnRH-Pulsrate im Zyklus ausgelöst. Die hohe GnRH-Pulsrate wird durch die ansteigende Östradiolsynthese des dominanten Follikels provoziert, welche ab einem kritischen Punkt in einem positiven Feedback der GnRH-Sekretion mündet. Diese positive Östradiol-Rückkopplung wird durch verschiedene Faktoren wie unter anderem zirkadianer Rhythmus,  $\gamma$ -Aminobuttersäure, Glutamat, dem vasoaktivem intestinalen Peptid und Kisspeptin beeinflusst. Zusammenfassend wird durch Hemmung der inhibitorischen und Förderung der exzitatorischen Wirkung auf GnRH-Neurone im Hypothalamus die Aktivität der GnRH-Neurone und damit die GnRH-Produktion gefördert und mündet in einem LH-Peak (Christian CA *et al.* 2010, Thornton K *et al.* 2015). Beim Eisprung wird die Oozyte vom Ovar freigesetzt, das *Corpus luteum* entsteht und die sekretorische Phase beginnt. Durch LH gesteuert dominiert in dieser Lutealphase der Gelbkörper mit der Synthese von Progesteron, aber auch Östradiol und Inhibin A (Mihm M *et al.* 2011, Chabbert-Buffet N *et al.* 2002). Von Progesteron stimuliert wandeln sich epitheliale Zellen des Endometriums in sekretorische Zellen und Stromazellen in Präde-ziduazellen um. Bei einer Schwangerschaft hält das humane Choriongonadotropin (hCG) aus dem Trophoblasten den Gelbkörper ab dem achten Tag nach Kontrazeption aufrecht. Bei Abwesenheit einer Schwangerschaft geht er bei fehlendem hCG am Ende der Lutealphase unter, es folgt ein Progesteronabfall mit konsekutiver Abstoßung des Endometriums, FSH steigt und ein neuer Zyklus beginnt (Chabbert-Buffet N *et al.* 2002).

Abbildung 1 – Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- und -Ovar-Achse mit Feedbackschleife



Die Abbildung zeigt den kortikotropen und gonadotropen (ovariellen) Regelkreis mit Feedback-Regulationen. Schematisch dargestellt.

Abkürzungen: ↑ = Konzentrationsveränderung, ●→ = Stimulation, ●— = Hemmung, FG = Fettgewebe, NNR = Nebennierenrinde.

## 1.2 PHYSIOLOGIE DER SCHWANGERSCHAFT UND DES KLIMAKTERIUMS

---

Für eine erfolgreiche Schwangerschaft ist Progesteron aus dem Gelbkörper essentiell. Es stimuliert die sekretorische Phase der Uterusschleimhaut und bereitet so die Einnistung des Embryos vor. Zudem verhindert es die Menses, hält somit den späteren Embryo am Leben, supprimiert Uteruskontraktionen und verhindert so einen spontanen Abort (Miller WL *et al.* 2011). hCG wird am Anfang der Schwangerschaft vom Synzytiotrophoblasten gebildet und ist ein sehr potenter LH-Rezeptorligand mit hoher Plasmahalbwertszeit. Durch die hCG-Synthese wird der Gelbkörper unabhängig vom mütterlichen LH, er hypertrophiert und kann so mit seiner Progesteronbildung in den ersten Wochen der Schwangerschaft aufrechterhalten werden (Mihm M *et al.* 2011). Später übernimmt die Plazenta die Kontrolle der Progesteronproduktion aus Cholesterin über Pregnenolon, und die Progesteron-Konzentration wird bis ins letzte Trimester weiter erhöht. Hierbei kann die Plazenta aufgrund der fehlenden Expression der 17 $\alpha$ -Hydroxylase bzw. 17,20 Lyase genauso wie die Granulosazelle Pregnenolon nicht zu Sexualhormonen umsetzen. Stattdessen erhält die Plazenta DHEA und DHEAS vom Fetus und setzt diese zu Östrogenen um (Miller WL *et al.* 2011).

Pränatal besitzt die Nebennierenrinde eine fetale Zone, die der definitiven Rinde innen anliegt. Bis zur Geburt wächst die fetale Zone enorm, da sie einerseits unter dem Einfluss von CRH aus der Plazenta und andererseits ACTH aus der fetalen Hypophyse steht. Die Nebenniere eines Neugeborenen ist etwa so groß wie die adulte Nebenniere und eine Zeit lang größer als Leber und Nieren. Postnatal erscheint die Nebenniere relativ verkleinert, da sich die fetale Zone umwandelt. Erst in der Pubertät erreicht sie ihre volle Größe (Miller WL *et al.* 2011).

In der frühen Schwangerschaft wird Östradiol vom *Corpus luteum* im maternalen Ovar produziert. Acht Wochen nach der Befruchtung übernimmt die fetoplazentare Einheit die Produktion der Östrogene: die fetale Zone sezerniert aus Progesteron den Androgenvorläufer DHEAS. DHEAS ist in der Mitte der Schwangerschaft das Hauptsteroid der fetalen Nebennierenrinde und wird von der Plazenta zur Synthese von Östron und Östradiol verwendet. Die fetale Leber oxidiert DHEAS zu 16 $\alpha$ -OH-DHEAS, welches in der Plazenta zu Östriol umgewandelt wird. Östriol hat nur geringe funktionelle Relevanz, ist jedoch ein Marker für die Funktion der fetoplazentaren Einheit, da es nur bei Schwangeren in hohen Dosen vorhanden ist. Östrogene bewirken ein Wachstum des Uterus und der Brustdrüse (White PC. 2006).

Fetales Cortisol wird später im Verlauf der Schwangerschaft benötigt. Es induziert die Lungenreifung und die *Surfactant*-Produktion. Dies darf jedoch nicht zu früh eintreten, da *Surfactant* im Fruchtwasser den Zeitpunkt der Geburt steuern könnte. Maternales Cortisol kann normalerweise nicht den Fetus erreichen und dieser ist somit vor einem maternalen Hypercortisolismus geschützt, da es in der Plazenta von der 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 zu dem inaktiven Cortison oxidiert wird (White PC. 2006, Langlois F *et al.* 2007). Ein geringes

Verhältnis von fetaler Cortisol- zur DHEAS-Sekretion wird durch eine verminderte Expression adrenaler 3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 gewährleistet, welches zur Cortisolsynthese benötigt wird (White PC. 2006). Nachdem die adrenocorticale Steroidbiosynthese um die siebte Schwangerschaftswoche beim Fetus beginnt und um die achte Woche herum Cortisol durch ACTH-Wirkung synthetisiert wird, vermindert sich die Expression von 3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 und somit die Cortisolsynthese in der neunten Woche. In der 14. Woche ist das Enzym schließlich abwesend. Zur gleichen Zeit produziert die fetale Nebenniere ACTH-abhängig die 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 5, welches bei männlichen Feten Androstendion zu Testosteron umsetzt und zur Virilisierung führt. Bei weiblichen Feten wird vermehrt adrenales Cortisol produziert, welches ACTH und somit die adrenale Testosteronsynthese über die 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 5 hemmt. Dadurch wird die Virilisierung des weiblichen Fetus verhindert (Miller WL *et al.* 2011).

In der Schwangerschaft synthetisiert die Plazenta CRH. Stimuliert wird die Produktion von placentarem CRH vor allem durch Cortisol (McLean M *et al.* 2001, Joseph DN *et al.* 2017). Eine schwangere Frau weist 1000- bis 10.000-fach höhere CRH-Konzentrationen im Vergleich zu Nicht-Schwangeren auf, am höchsten ist die Konzentration um die Geburt herum (Joseph DN *et al.* 2017, Kamoun M *et al.* 2014). Die maternale HPA-Achse wird während der Schwangerschaft stark beeinflusst. Im zweiten und dritten Trimester nimmt die totale Cortisol-Plasmakonzentration im Vergleich zum nicht-schwangeren Zustand um das Zwei- bis Dreifache zu. Parallel steigt östrogeninduziert Corticosteroid-bindendes-Globulin (CBG) im Plasma an, genauso wie die Cortisoldiurese und das freie Plasmacortisol aufgrund einer Hochregulation der maternalen HPA-Achse während der Schwangerschaft (Jung C *et al.* 2011, Trainer PJ. 2002, Kamoun M *et al.* 2014). Treibende Kraft für die Hochregulation ist vor allem das placentare CRH (McLean M *et al.* 2001, Joseph DN *et al.* 2017).

Placentares CRH aktiviert potentiell hilfreiche adaptive Reaktionen für einen Feten in stressigen Situationen: es beschleunigt die fetale Organentwicklung, maximiert den fetoplacentaren Blutfluss und führt, wenn der Fetus lebensbedrohlich in Gefahr ist, zu einem verfrühten Auslösen der Geburt. CRH stimuliert die ACTH-Sekretion der fetalen Hypophyse. ACTH wird auch direkt durch parakrine Stimulation von placentarem CRH in der Plazenta synthetisiert und freigesetzt. ACTH wiederum stimuliert die Synthese von Progesteron und im Fetus die des adrenalen Cortisols. Cortisol ist ein wichtiger Stimulator der fetalen Organentwicklung, vor allem der fetalen Lungenentwicklung. CRH spielt darüber hinaus eine Rolle beim Auslösen der Geburt: Hauptmerkmal dabei ist, dass placentares CRH im Gegensatz zu maternalem CRH einer positiven Rückkopplung durch Cortisol unterliegt (Langlois F *et al.* 2007, McLean M *et al.* 2001). Placentares CRH stimuliert die fetale Cortisol- und DHEAS-Synthese. Diese Steroide gelangen dann über die umbilikale Zirkulation zur Plazenta, wo Cortisol weiter die CRH-Sekretion stimuliert. Irgendwann ist diese positive Rückkopplungsschleife in einem Ausmaß

verstärkt, dass die fetoplazentare Einheit hin zur finalen fetalen Reifung und schließlich Geburt getrieben wird. Im Amnionkompartiment stimuliert CRH die Synthese und Freisetzung der Prostaglandine aus Amnion-, Chorion- und Deziduazellen. Prostaglandine bewirken eine Reifung der Zervix vor der Geburt und sind potente Uterotonika während der Geburt. Auch die Prostaglandine tragen zur positiven Rückkopplungsschleife bei und stimulieren weiter die CRH-Sekretion in der Plazenta und in den fetalen Membranen. Positive Rückkopplungsschleifen sind untypisch in physiologischen Prozessen, hingegen beim Geburtsvorgang essentiell, um den Prozess vorwärts in Richtung Geburt zu treiben. CRH hat außerdem auch einen direkten, ACTH-unabhängigen Einfluss auf die fetale Nebenniere: es stimuliert direkt die Sekretion von DHEAS aus der fetalen Zone, welches das Hauptsubstrat der plazentaren Östrogensynthese darstellt (McLean M *et al.* 2001).

Während der Schwangerschaft wird das RAAS durch Östrogen stimuliert, und führt zur konsekutiven Aldosteronsekretion, welches in der Mitte der Schwangerschaft achtfach erhöht ist, Natrium vermehrt rückresorbiert und das Volumen erhöht. Der antimineralocorticoide Effekt des Progesterons jedoch gleicht die vermehrte RAAS-Aktivierung und umgekehrt weitestgehend aus, sodass die meisten gesunden Schwangeren keine Hypokaliämie und/oder Hypertonie aufweisen (Langlois F *et al.* 2007, Kamoun M *et al.* 2014).

Die Menopause wird retrospektiv ermittelt, nachdem die Menstruation zwölf Monate lang ausblieb (Grady D. 2006). Innerhalb des fünften bis sechsten Lebensjahrzehnts sind die ovariellen Primärfollikel einer Frau allmählich verbraucht. Die damit voranschreitende Erschöpfung der Ovarialfunktion führt zum Absinken der Progesteron- und  $17\beta$ -Östradiol-(E<sub>2</sub>-)Produktion: die Frau tritt in die Menopause ein. Damit nimmt das negative Feedback des Östradiols und Progesterons zur Hemmung der LH- und FSH-Ausschüttung und die negative Rückkopplung durch Inhibin für die FSH-Freisetzung ab. Dies resultiert in einem Anstieg der Gonadotropine, wobei das FSH/LH-Verhältnis steigt, da Inhibin B der Hauptregulator der FSH-Sekretion darstellt (Kling JM *et al.* 2019, Panidis D *et al.* 2011, Espiard S *et al.* 2017). Der Androgen-Plasmaspiegel hingegen bleibt prä- wie postmenopausal relativ gesehen niedrig. Synthetisiert werden die Androgene vom Ovar sowie den Nebennieren. Abgesehen von wenigen Aromatisierungen von Testosteron zu E<sub>2</sub> bleibt der gonadale Gesamthormonspiegel niedrig und beeinflusst nicht die gesteigerte FSH- und LH-Sekretion (Kling JM *et al.* 2019).

### 1.3 PRIMÄRE NEBENNIERENINSUFFIZIENZ

---

In der Nebennierenrinde werden Glucocorticoide, Mineralocorticoide und Sexualhormone produziert. Bei der primären Nebenniereninsuffizienz (PAI, *primary adrenal insufficiency*, Morbus Addison) haben die Patienten einen Mangel an diesen Hormonen. Die Hauptursache für die PAI ist eine Autoimmunadrenatitis, wobei etwa die Hälfte der PAI-Patient:innen zusätzlich weitere Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise Vitiligo, Autoimmunthyreoiditis und *Diabetes mellitus* Typ 1 aufweisen. Die PAI ist selten: Die Prävalenz beträgt 10-15/100.000 Einwohner. Um die PAI zu diagnostizieren, sollte durch die Anamnese, die klinische Symptomatik und Testverfahren die Nebennierenrindenfunktion beurteilt werden. Passen diese Kriterien zusammen, ist eine hohe Wahrscheinlichkeit einer PAI gegeben und es sollte nach der Ätiologie gesucht werden. Zum Zeitpunkt der Diagnose ist Cortisol – relativ gesehen – inadäquat niedrig, ACTH und die Plasma-Renin-Aktivität sind erhöht, die Aldosteron- und DHEAS-Plasmaspiegel können erniedrigt sein. Die TSH-Aktivität kann erhöht sein, da der inhibitorische Effekt des Cortisols auf die TSH-Produktion abnimmt (Husebye ES *et al.* 2014).

Zum klinischen Bild einer PAI zählen unter anderem chronische Fatigue, Frieren, Konzentrationsstörungen, Gelenkschmerzen, Appetit-, Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, Übelkeit und Diarrhö. Der Mineralocorticoidmangel kann sich mit Salzunger, Hypotonie, Hyperkaliämie und Hyponatriämie zeigen. Außerdem ist für die PAI die Hyperpigmentierung der Haut und Schleimhaut typisch, da das Melanozyten-stimulierende Hormon vom demselben Vorläufermolekül Proopiomelanocortin wie ACTH abstammt und die ACTH-Synthese bei Cortisolmangel stimuliert wird. Zudem können eine Anämie, milde Eosinophilie, Lymphozytose und erhöhte Leber-Transaminasen vorliegen. Kinder – mehr vielleicht als Erwachsene – neigen aufgrund des Cortisolmangels zu relevanten Hypoglykämien (Husebye ES *et al.* 2014, Salvatori R. 2005).

Die PAI ist potentiell tödlich, kann aber medikamentös behandelt werden. Vor den 1940er Jahren galt die PAI als immer tödlich verlaufend. Kendall und Reichstein machten durch Isolation, chemische Charakterisierung sowie Synthese von Glucocorticoiden eine lebensrettende Therapie möglich. Der frühzeitige Tod durch eine adrenale Krise ist jedoch immer noch ein Problem. Die Häufigkeit adreneraler Krisen beträgt 6-8 pro 100 Patientenjahre (Husebye ES *et al.* 2014). Ursachen sind mitunter Erbrechen und/oder Diarrhö, Infektionen, Operationen, Verletzungen oder eine inadäquate Therapie. Zu den Symptomen der adrenalen Krise zählen mitunter Krankheitsgefühl, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dehydratation bis hin zur starken Hypotension, Schock und Koma. Sie erfordern eine sofortige Erkennung und lebensnotwendige Therapie. Addison-Patient:innen haben zudem ein erhöhtes Risiko, eine therapiebedingte Osteoporose und kardiovaskuläre Symptome zu entwickeln. Die Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit sind eingeschränkt. Frauen leiden außerdem vermehrt unter Infertilität, da

ein erhöhtes Risiko für eine autoimmunbedingte vorzeitige ovariale Insuffizienz und eine Sexualstörung aufgrund des Androgenmangels besteht (Husebye ES *et al.* 2014, Salvatori R. 2005).

Der initiale klinische Test bei Verdacht auf eine primäre Nebenniereninsuffizienz stellt die Messung des nicht-stimulierten Serumcortisols und Plasma-ACTHs sowie der Elektrolyte dar. Der Test wird zwischen 6.00-8.00 Uhr morgens durchgeführt, da der Cortisolspiegel am Morgen einen physiologischen Peak aufweist (Salvatori R. 2005). Zudem wird die basale Messung der Parameter Aldosteron, Renin, SHGB (sexuallhormonbindendes Globulin) und DHEAS vorgenommen (Wäscher H *et al.* 2024). ACTH und Renin sind bei der PAI dabei in der Regel auf das Drei- bis Fünffache der oberen Normgrenze erhöht, Aldosteron niedrig-normal bis erniedrigt und DHEAS meist nicht mehr nachweisbar zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Willenberg HS *et al.* 2013). Cortisol-Konzentrationen größer als 20 µg/dl bei gleichzeitig normalen ACTH-Konzentrationen weisen in der Regel auf eine normale Nebennierenfunktion hin (Wäscher H *et al.* 2024), Konzentrationen kleiner als 3 µg/dl beweisen die Nebenniereninsuffizienz. Tritt letzterer Fall ein, wird anhand der ACTH-Konzentrationen eine Differenzierung zwischen primärer (Konzentrationen über 100 pg/ml) und sekundärer oder tertiärer Nebenniereninsuffizienz (niedrige oder inadäquat niedrige bzw. „falsch normale“ Werte) vorgenommen.

Konzentrationen von Cortisol zwischen 3,1 und 17,9 µg/dl erfordern in der Regel eine dynamische Testung der Nebennierenfunktion (Salvatori R. 2005). Diese Testergebnisse wiederum werden dann zusammen im klinischen Kontext interpretiert. Es stehen der Insulin-Toleranz-Test, Metyrapon-Test, CRH-Stimulationstest, konventionelle (*high dose*) und der *low dose* ACTH-Stimulationstest zur Verfügung. Der konventionelle *high dose* ACTH-Stimulationstest sieht eine Gabe von 250 µg Synacthen vor, der *low dose* Test 1-5 µg. Cortisol im Serum über 18 µg/dl stellen bei beiden Tests formal eine normale Antwort dar (Reznik Y *et al.* 2018, Salvatori R. 2005, Willenberg HS *et al.* 2013). Bei Serumkonzentrationen unter 18 µg/dl kann die Diagnose einer adrenalen Insuffizienz ohne Durchführung weiterer Tests angenommen werden (Reznik Y *et al.* 2018), wenn das ACTH im Plasma höher als 80-100 pg/ml konzentriert ist. Da bei der PAI die eindeutig erhöhten ACTH-Plasmakonzentrationen und manchmal auch die des Renins wegweisend sind (Willenberg HS *et al.* 2013), stellt in der Diagnostik die sekundäre oder tertiäre Nebennierenrindeninsuffizienz die größere Herausforderung dar: der Mangel an CRH und/oder ACTH führt zu einer Atrophie der Nebennierenrinde, die bei Stimulation keine adäquate Cortisolausschüttung mehr leisten kann, um die Diagnose einer zentralen Nebenniereninsuffizienz zu stellen (Colao A *et al.* 2024). Zur Abklärung eines möglichen ACTH-Mangels eignen sich in besonderer Weise der Metyrapon- und Insulin-Toleranz-Test (Reznik Y *et al.* 2018). Beim Insulin-Toleranz-Test wird durch Insulingabe eine Hypoglykämie induziert und die Reaktion der HPA-Achse auf diesen Stressor untersucht; Cortisol-Konzentrationen über 25 µg/dl schließen eine Nebennierenrindeninsuffizienz aus,

Konzentrationen  $<18 \mu\text{g/dl}$  weisen diese nach. Der Test darf nur unter Beaufsichtigung durch geschultes medizinisches Personal und nach Ausschluss bestimmter Kontraindikationen wie beispielsweise koronare Herzerkrankungen durchgeführt werden (Reznik Y *et al.* 2018, Salvatore R. 2005). Der Metyrapon-Test misst mithilfe von Metyrapon als Hemmstoff der  $11\beta$ -Hydroxylase, die den letzten Schritt der Cortisolsynthese katalysiert, die Fähigkeit der HPA-Achse auf eine akute Reduktion des Serumcortisols adäquat zu reagieren. Der Cortisolspiegel sollte dabei auf unter  $5 \mu\text{g/dl}$  absinken und der 11-Desoxycortisolspiegel bei normaler Nebennierenfunktion auf über  $7 \mu\text{g/dl}$  ansteigen. Beim CRH-Stimulationstest wird CRH intravenös verabreicht, Serumcortisol steigt bei normaler Nebennierenfunktion auf über  $18,5 \mu\text{g/dl}$  an. Da CRH aktuell ohnehin nicht verfügbar ist, wird dieser Test heutzutage seltener benutzt (Salvatore R. 2005).

Nachdem die Diagnose der PAI gesichert ist, sollte nach der Ätiologie gesucht werden, da diese die Therapieentscheidungen beeinflussen kann. Als häufigste Ursache gilt eine Autoimmunität. Gemessen wird diese anhand von zirkulierenden  $21$ -Hydroxylase-Antikörpern. Andere Ursachen können zum Beispiel Infektionen, Blutungen oder genetische Faktoren sein (Husebye ES *et al.* 2014). So wie eine Hypophysenläsion mit Insuffizienz weiterer hypophysärer Achsen Hinweis geben für eine sekundäre oder eine vorausgegangene Glucocorticoidtherapie für eine tertiäre Nebennierenrindeninsuffizienz, erhöht die Präsenz anderer typischer Autoimmunerkrankungen die Eingangswahrscheinlichkeit für eine PAI (Husebye ES *et al.* 2021). PAI-Patient:innen benötigen eine lebenslange Steroidsubstitution von Glucocorticoiden und Mineralocorticoiden sowie manchmal eine Zufuhr von Androgenen und gelegentlich auch von Natriumchlorid, um den renalen Salzverlust zu kompensieren. Glucocorticoide werden pulsatil und zirkadian freigesetzt, mit einem Peak am Morgen und einem Tiefpunkt um Mitternacht. Die normale adrenale Produktion von Cortisol beträgt zwischen  $5$  und  $10 \text{ mg Cortisol pro m}^2$  Körperoberfläche pro Tag. Dies entspricht einer oralen Substitution von  $15$ - $25 \text{ mg/Tag Hydrocortison (HC)}$ , aufgeteilt auf drei Tagesdosen (Husebye ES *et al.* 2021, Oelkers WKH. 1996). Alternativ kann Cortisonacetat (in Deutschland nicht mehr verfügbar) eingesetzt werden, das einen leicht verzögerten Wirkungseintritt aufweist, da es zuerst von der hepatischen  $11\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 zu HC aktiviert werden muss. HC ist daher das Mittel der Wahl bei  $87 \%$  der europäischen Patient:innen mit primärer und sekundärer Nebenniereninsuffizienz (Husebye ES *et al.* 2021). Da Prednisolon einen geringeren mineralocorticoiden Effekt als HC aufweist (Pulzer A *et al.* 2016), wird dieses Steroid im Alter durchaus noch häufig eingesetzt, wodurch man auf den gleichzeitigen Einsatz von Hydrocortison *und* ACE-Hemmern oder AT1R-Blockern verzichten kann, wenn kardiovaskulär eine protektive Situation geschaffen werden soll.

Mineralocorticoide sind für die Blutdruckregulation und die Wasser- und Elektrolythomöostase notwendig.  $9\alpha$ -Fludrocortison (Fludrocortison) ist ein synthetisches Mineralocorticoid und das

Mittel der Wahl. Abhängig von individuellem Flüssigkeits- und Elektrolytverlust und -aufnahme werden 0,05-0,2 mg einmal täglich morgens eingenommen (Husebye ES *et al.* 2014, Quinkler M *et al.* 2015). Bindung des Fludrocortions an den humanen Mineralocorticoidrezeptor führt zur vollen mineralocorticoiden Wirkung inklusive Natrium- und Wasserretention und Kaliumausscheidung (Quinkler M *et al.* 2015).

Primäre und sekundäre Nebenniereninsuffizienz gehen zudem mit adrenalem Androgenmangel einher und führen bei Frauen zu einem Verlust der sekundären Sexualbehaarung. Mehrere randomisierte Studien untersuchten den Effekt einer DHEA-Substitution bei Nebenniereninsuffizienzen und konnten nur geringe positive Wirkungen feststellen. 10-25 mg oral verabreichtes DHEA kann hingegen die Libido sowie emotionales und mentales Wohlbefinden verbessern. Da DHEA auch zu Östrogen umgesetzt wird, geht diese Therapie mit einem nicht-quantifiziertem erhöhten Risiko für venöse Embolien und östrogensensitive Tumoren einher. Die Auswirkungen von Langzeiteinnahmen von DHEA sind bisher nicht ausreichend untersucht und werden daher von der *Endocrine Society*-Leitlinie nicht in der Routine empfohlen (Husebye ES *et al.* 2021).

Die Prävalenz von PAI-Patientinnen in der Schwangerschaft ist sehr selten und die exakte Zahl nicht bekannt (Kamoun M *et al.* 2014, Oliveira D *et al.* 2018). Frauen mit PAI weisen eine geringere Gebärfähigkeit auf. Dafür verantwortlich könnten möglicherweise begleitende Autoimmunerkrankungen und der niedrigere Androgenspiegel sein, der sich in einer verringerten Libido und sexuellen Aktivität zeigt. Somit ist eine Schwangere mit PAI ein seltenes Szenario im Klinikalltag und benötigt spezielle Betreuung. Erbrechen, Infektionen, die Geburt oder eine inadäquate Anpassung der Hormontherapie an die Besonderheiten der Schwangerschaft aufgrund von mangelnder Schulung oder Adhärenz mit insuffizientem therapeutischem *Drug-Monitoring* können eine adrenale Krise auslösen. Eine adrenale Krise stellt ein lebensbedrohliches Risiko für Mutter und Kind dar (Oliveira D *et al.* 2018). Des Weiteren können häufiger ein zu geringes Geburtsgewicht, eine intrauterine Wachstumsretardierung und Frühgeburt auftreten. Eine PAI in der Schwangerschaft steht somit im Zusammenhang mit einem höheren Risiko für maternale und fetale Komplikationen bis hin zum intrauterinen Tod (Cosimo C *et al.* 2009, Kamoun M *et al.* 2014).

Mit der Einführung der Glucocorticoidtherapie ist die Schwangerschaft für PAI-Patientinnen weniger riskant geworden. Die maternale Mortalität konnte von 45 % im Jahr 1930 auf 7 % (1948-1955) bis hin zu 0,7 % im Jahr 2000 gesenkt werden. Unerlässlich ist somit ein multidisziplinäres Management der Addison-Patientinnen in der Schwangerschaft, um erfolgreiche klinische Ergebnisse für Mutter und Kind zu gewährleisten (Cosimo C *et al.* 2009).

## 1.4 FRAGESTELLUNG

---

Mit Eintritt der Frau in die Menopause nimmt die Funktion des Ovars zur Hormonsynthese ab. Auch die Nebenniere synthetisiert mitunter Sexualhormone. Bei der primären Nebenniereninsuffizienz ist diese Funktion jedoch beschränkt.

Daraus ergibt sich demnach folgende Hypothese: FSH, LH, der FSH/LH-Quotient und der Östradiolspiegel bei funktionsgesunden im Vergleich zu funktionsgestörten Nebennieren postmenopausaler Patientinnen lassen Rückschlüsse zur Relevanz der Androgensynthese der Nebenniere zu.

Ziel dieser Dissertation ist es, durch einen Vergleich von FSH-, LH- und Östradiolspiegeln zwischen postmenopausalen PAI-Patientinnen und postmenopausalen Patientinnen ohne PAI folgende Fragestellung zu beantworten:

Produziert die NNR messbar relevant Östrogene und wird das bei der Addison-Patientin am Modell der Menopause durch einen LH-Anstieg infolge eines schwächeren negativen Feedbacks sichtbar?

Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung dieser Hypothese. Zur Beantwortung dieser Fragestellung sollen Morbus Addison-Patientinnen in der Postmenopause untersucht werden und inwieweit sich die Ergebnisse im Vergleich zu postmenopausalen Patientinnen mit funktionell gesunder Nebenniere verhalten, um somit die hormonelle Aktivität des Ovars beziehungsweise der Nebennierenrinde genauer differenzieren zu können.

Um zu erörtern, inwieweit andererseits die Östrogensynthese Auswirkungen auf die adrenale Steroidhormonbiosynthese hat, soll in dieser Arbeit eine Untersuchung schwangerer PAI-Patientinnen integriert werden. Da eine Schwangerschaft und der Morbus Addison in Kombination insgesamt eine Seltenheit darstellt, ist dieses Szenario eine Besonderheit im klinischen Alltag, die ebenfalls etwas über die eingeschränkte Kapazität der Nebennierenrinde zur Hormonproduktion bei Morbus Addison verrät. Zudem stellt eine Schwangerschaft bei PAI-Patientinnen ein erhöhtes Risiko für Komplikationen dar und macht somit eine individuell angepasste medikamentöse Therapie notwendig (Oliveira D *et al.* 2018). Es stellt sich somit folgende Frage, die als zweites Ziel dieser Arbeit beantwortet werden soll:

Welche Auswirkungen hat eine Schwangerschaft auf den Bedarf für die medikamentöse Therapie bei einer Patientin mit Morbus Addison?

## 2 PATIENTEN UND METHODEN

---

### 2.1 STUDIENDESIGN

---

Es wurde eine retrospektive Studie durchgeführt, um die Daten von postmenopausalen Frauen mit PAI zu untersuchen. Es liegt ein Ethik-Votum im Rahmen der SHIP-PAGE-Studie vor (Steroidhormone in Patienten mit pituitärer, adrenaler oder gonadaler Endokrinopathie, Nummer A216-0088).

Aus den Datenbanken der Sektion für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten wurden zwischen 2016 und 2021 postmenopausale Patientinnen mit primärer Nebennierenrindensuffizienz diagnostiziert (siehe Tabelle 1 – Patientencharakteristika und Einschlusskriterien). Eine Patientin mit polyglandulärem Autoimmunsyndrom litt schon vor Erlangen der klimakterischen Phase unter einer Ovarialinsuffizienz. Zudem stellten sich Patientinnen in der Postmenopause aufgrund anderer Probleme (siehe weitere Diagnosen in Tabelle 1) in unserer Einrichtung vor und wurden in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Einschlusskriterien der PAI-Studie waren:

- PAI
- entweder primäre Ovarialinsuffizienz durch Klimakterium bzw. primäre prämaturne Ovarialinsuffizienz
- oder Schwangerschaft
- vollständige Datensätze, einschließlich verfügbare Hormonbefunde.

Einschlusskriterien der Kontrollgruppe waren:

- primäre Ovarialinsuffizienz durch Klimakterium bzw. primäre prämaturne Ovarialinsuffizienz
- vollständige Datensätze, einschließlich verfügbare Hormonbefunde.

Ausschlusskriterien bei allen Patientengruppen waren wie folgt:

- unvollständige Befunde von Laboruntersuchungen, insbesondere LH bzw. FSH
- nachgewiesene HVL-Insuffizienz
- Funktionsstörung der Nebenniere in der Kontrollgruppe
- interferierende Umstände wie aktive maligne Erkrankung, Infektionserkrankung bzw. Glucocorticoid-Pharmakotherapie zur Immunsuppression.

Zusätzlich wurden an der Universitätsmedizin Rostock unter denselben Rahmenbedingungen schwangere Patientinnen mit Morbus Addison analysiert, die sich konsekutiv in der Endokrinologischen Ambulanz vorstellten.

Im Folgenden werden zuerst die Daten der PAI-Patientinnen und der Kontrollgruppe weiter analysiert. Anschließend werden die Ergebnisse zum Thema Schwangerschaft bei Vorliegen

einer primären Nebenniereninsuffizienz zusammengetragen und die Analysen zu diesem Thema präsentiert.

### 2.2 DATENERHEBUNG

---

Die Patientinnen wurden durch Durchschauen der Arztbriefe im klinischen Informationssystem und durch Suchanfragen im abteilungseigenen Laufwerk der Universitätsmedizin Rostock identifiziert. Es wurden folgende Charakteristika zum Zeitpunkt der Untersuchung erfasst: weibliches Geschlecht, Alter in Jahren, Diagnose(n) sowie Cortisol in  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , FSH in U/l, LH in U/l, Östradiol in  $\text{pg}/\text{ml}$ , ACTH in  $\text{ng}/\text{l}$ , Aldosteron in  $\text{ng}/\text{l}$  und Renin in  $\text{ng}/\text{l}$  aus peripheren venösen Blutentnahmen. Des Weiteren wurden der systolische (SBP, *systolic blood pressure*) und diastolische Blutdruck (DBP, *diastolic blood pressure*) in mmHg und freies Cortisol in nmol im 24-Stunden-Urin (UFC, *urinary free cortisol*) bestimmt.

Formel 1 
$$FSH/LH - \text{Quotient} = FSH \div LH$$

Aus FSH und LH wurde durch die Formel  $FSH \div LH$  der FSH/LH-Quotient gebildet (Formel 1). Für die Diskussion wurde parallel Literatur über PubMed der *National Library of Medicine*, NIH Bethesda (USA), recherchiert. Es wurden folgende Stichpunkte in Kombination hierfür verwendet: *11-ketotestosterone, 11-oxyandrogens, addison, adrenal, aldosterone, androgens, axis, cortex, corticosteroids, cortisol, cycle, estradiol, estrogens, feedback, fetal, FSH, gland, guideline, hypothalamic-pituitary-adrenal, hypothalamic-pituitary-gonadal, inhibin b, inhibition, insufficiency, LH, menstrual, negative, ovary, prednisolone, pregnancy, primary, progesterone, postmenopausal, regulation, steroid, stress, symptoms, synthesis, testosterone, treatment, women.*

### 2.3 STATISTISCHE ANALYSE

---

Die Patientendaten wurden mithilfe von Excel in Tabellen zusammengefasst und darauffolgend in SPSS (Version 27) sowie mithilfe von MedCalc für die Abbildungen statistisch ausgewertet. Um statistische Berechnungen durchführen zu können, wurden numerische Werte mit einem Kleiner-als-Zeichen (beispielsweise „<11“) auf die nächstniedrigere Zehnerstelle („10,9“) abgerundet. Die Parameter wurden jeweils für Test- und Kontrollgruppen durch den Kolmogorov-Smirnov-Test sowie durch Einschätzung von Schiefheit und Exzess auf Normalverteilung geprüft. Für die normalverteilten Parameter wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet und mittels *t*-Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Experimental- und Kontrollgruppe untersucht. Für nicht normalverteilte Daten

wurde der *Mann Whitney U-Test* herangezogen, außerdem wurden Median und der 25 %-75 % Interquartilsabstand bestimmt. Eine Signifikanz war bei  $p < 0,0458$  gegeben, wobei ursprünglich  $p < 0,5$  aufgrund der Durchführung mehrerer statistischer Tests nach *Bonferroni* korrigiert wurde. Zudem wurden jeweils zwei Parameter in beiden Gruppen auf eine signifikante Korrelation nach *Spearman* hin untersucht. Es erfolgte bei mehreren Vergleichen eine zweifaktorielle Varianzanalyse nach Friedman bei verbundenen Stichproben.

### 3 ERGEBNISSE

---

#### 3.1 KLINISCHE UND LABORCHEMISCHE CHARAKTERISTIKA

---

Zwischen 2016 und 2021 wurden 64 Patientinnen mit primärer Nebenniereninsuffizienz diagnostiziert, wovon 22 in die Studie aufgenommen werden konnten. Insgesamt wurden 85 postmenopausale Patientinnen und eine Patientin mit primärer prämaturner Ovarialinsuffizienz eingeschlossen, davon 22 mit Diagnose einer primären Nebenniereninsuffizienz und 64 Patientinnen ohne Funktionsstörung der Nebenniere (siehe Tabelle 1 – Patientencharakteristika und Einschlusskriterien). Der Einfachheit halber wird die Patientin mit primärer prämaturner Ovarialinsuffizienz in dieser Arbeit zu den klimakterischen Patientinnen gezählt.

Die Parameter für FSH, LH und die FSH/LH-Ratio waren normalverteilt. Die übrigen Werte für Alter, Cortisol, ACTH, Aldosteron, E2, UFC, Renin sowie DBP und SBP entsprachen hingegen nicht der Gauß'schen Normalverteilungskurve.

Das mittlere Alter war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar, der Großteil der Patientinnen war zwischen 51 und 61 Jahren alt. Mediane von UFC, systolischem und diastolischem Blutdruck fielen höher in der Kontrollgruppe, bei Cortisol und Renin niedriger als in der Testgruppe aus. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Testgruppen bei Alter, systolischem und diastolischem Blutdruck, UFC, Renin und Cortisol. ACTH war bei Patientinnen mit primärer Nebenniereninsuffizienz signifikant höher als bei Kontrollgruppenpatientinnen, Aldosteron hingegen signifikant niedriger (siehe Tabelle 2 – Klinische und laborchemische Charakteristika).

Die FSH/LH-Quotienten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) waren  $1,68 \pm 0,49$  in der PAI-Gruppe und  $2,04 \pm 0,61$  in der Kontrollgruppe und wiesen mit  $p = 0,017$  einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf; ebenso wie LH mit  $41,0 \pm 18,5$  U/l in der PAI-Gruppe und  $33,6 \pm 12,7$  U/l in der Kontrollgruppe ( $p = 0,041$ ). Bei FSH (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) war kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,497$ ) zwischen der PAI-Gruppe mit  $69,8 \pm 30,1$  U/l und  $65,4 \pm 24,6$  U/l in der Kontrollgruppe zu zeigen. Die E2-Aktivitäten (Median; Interquartilsabstand) waren mit Werten von 12,0; 12,3 pg/ml der PAI-Patientinnen und 25,8; 41,9 pg/ml der Kontrollen signifikant ( $p < 0,001$ ) (siehe Abbildung 2 – FSH, LH, FSH/LH-Quotienten und E2-Plasmakonzentration bei Patienten mit PAI und Kontrollen).

Zudem zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den E2-Konzentrationen und den FSH-LH-Quotienten *Spearman-r* =  $-0,406$  ( $p = 0,010$ ) bei den postmenopausalen Kontrollen und eine nichtsignifikante schwache Korrelation nach *Spearman-r* =  $-0,442$  ( $p = 0,150$ ) bei den Patientinnen mit PAI.

**Tabelle 1 – Patientencharakteristika und Einschlusskriterien**

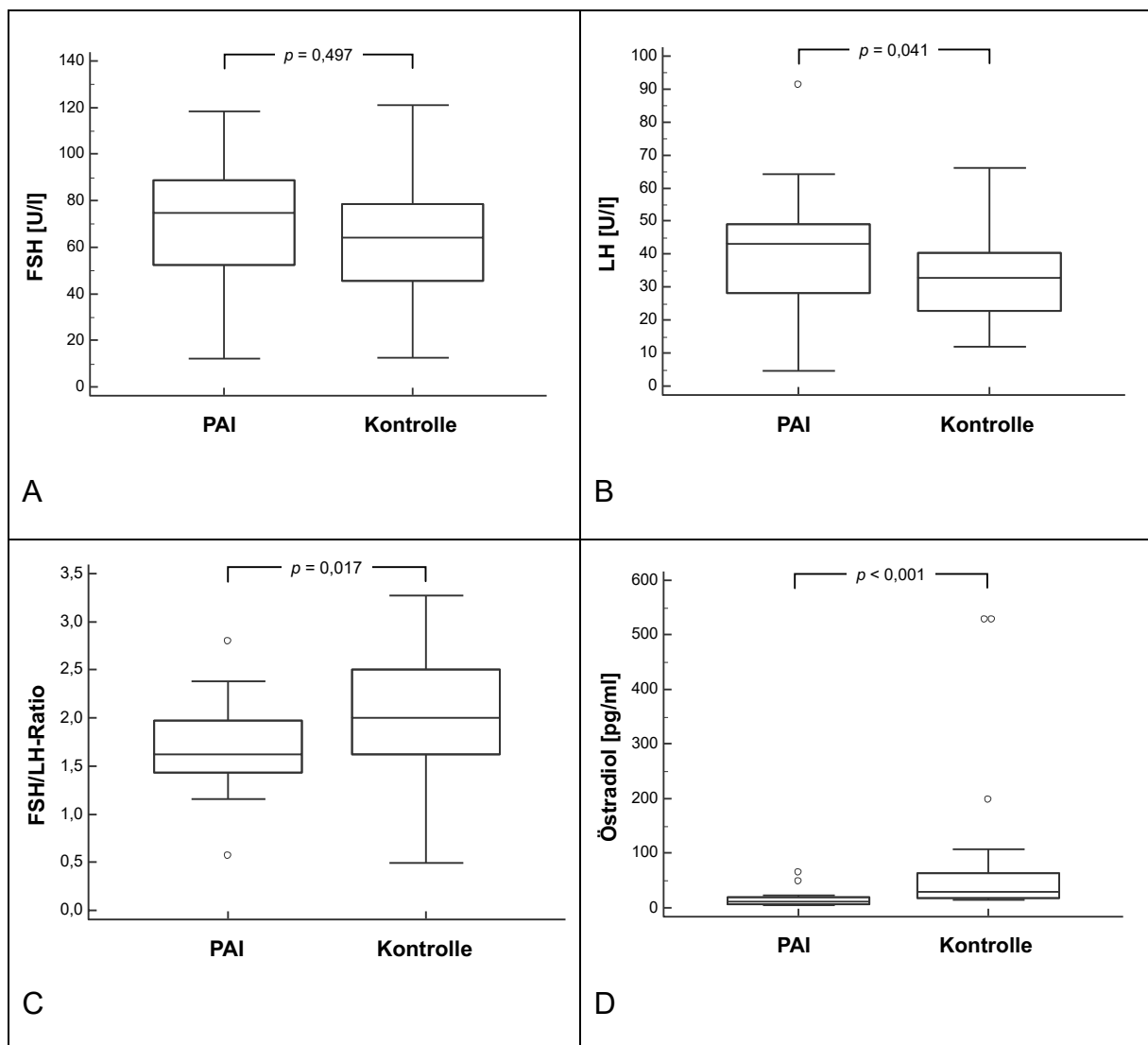
	<b>Testgruppe Anzahl, n</b>	<b>Kontrollgruppe Anzahl, n</b>
<b>gesamt</b>	22	64
<b>weibliches Geschlecht</b>	22	64
<b>PAI</b>	22	0
<b>primäre Ovarialinsuffizienz durch Klimakterium</b>	21	64
<b>primäre prämaturne Ovarialinsuffizienz</b>	1	0
<i>weitere Diagnosen:</i>		
<b>Adipositas und/oder <i>Diabetes mellitus</i></b>	10	3
<b>Schilddrüsenfunktionsstörung/<i>Struma nodosa</i></b>	18	9
<b>Osteoporose</b>	0	14
<b>weitere Diagnosen</b>	19	42

In dieser Tabelle finden sich Patientencharakteristika, Einschlusskriterien der Studie sowie weitere Diagnosen jeweils der Test- und der Kontrollgruppe mit Anzahl der Patientinnen n.

**Tabelle 2 – Klinische und laborchemische Charakteristika**

	postmenopausale Frauen		p-Wert
<b>Morbus Addison</b>	ja	nein	
<b>Patienten, n</b>	22	64	
<b>weiblich, %</b>	100	100	
<b>Alter, a</b>	53,5; 12,0	58,0; 10,2	0,114
<b>Cortisol, µg/dl</b>	13,5; 24,4	10,3; 5,2	0,445
<b>ACTH, ng/l</b>	75,0; 203,7	18,1; 15,8	< 0,001
<b>Aldosteron, ng/l</b>	17,4; 14,3	105,5; 108,7	< 0,001
<b>Renin, ng/l</b>	21,9; 38,7	14,1; 26,8	0,517
<b>UFC, nmol/24h</b>	35,0; 85,7	57,5; 25,9	0,622
<b>SBP, mmHg</b>	120,0; 22,5	130,0; 23,7	0,240
<b>DBP, mmHg</b>	76,0; 18,2	80,0; 10,3	0,285

Es sind klinische und laborchemische Charakteristika mit Median, 25 %-75 % Interquartilsabstand und p-Wert dargestellt. Patientenanzahl und Geschlecht werden in Zahlen oder Prozent angegeben.

**Abbildung 2 – FSH, LH, FSH/LH-Quotienten und E2-Plasmakonzentration bei Patientinnen mit PAI und Kontrollen**

Diese Diagramme zeigen die Mittelwerte ( $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts) von FSH in U/l (A), LH in U/l (B), des FSH/LH-Quotienten (C) sowie den Median mit Interquartilsabstand der Östradiol-Plasmakonzentration in pg/ml (D) für jeweils die Test- (PAI) und die Kontrollgruppe (Kontrolle).

#### **3.2 MORBUS ADDISON-PATIENTINNEN IN DER BESONDEREN SITUATION DER SCHWANGERSCHAFT**

---

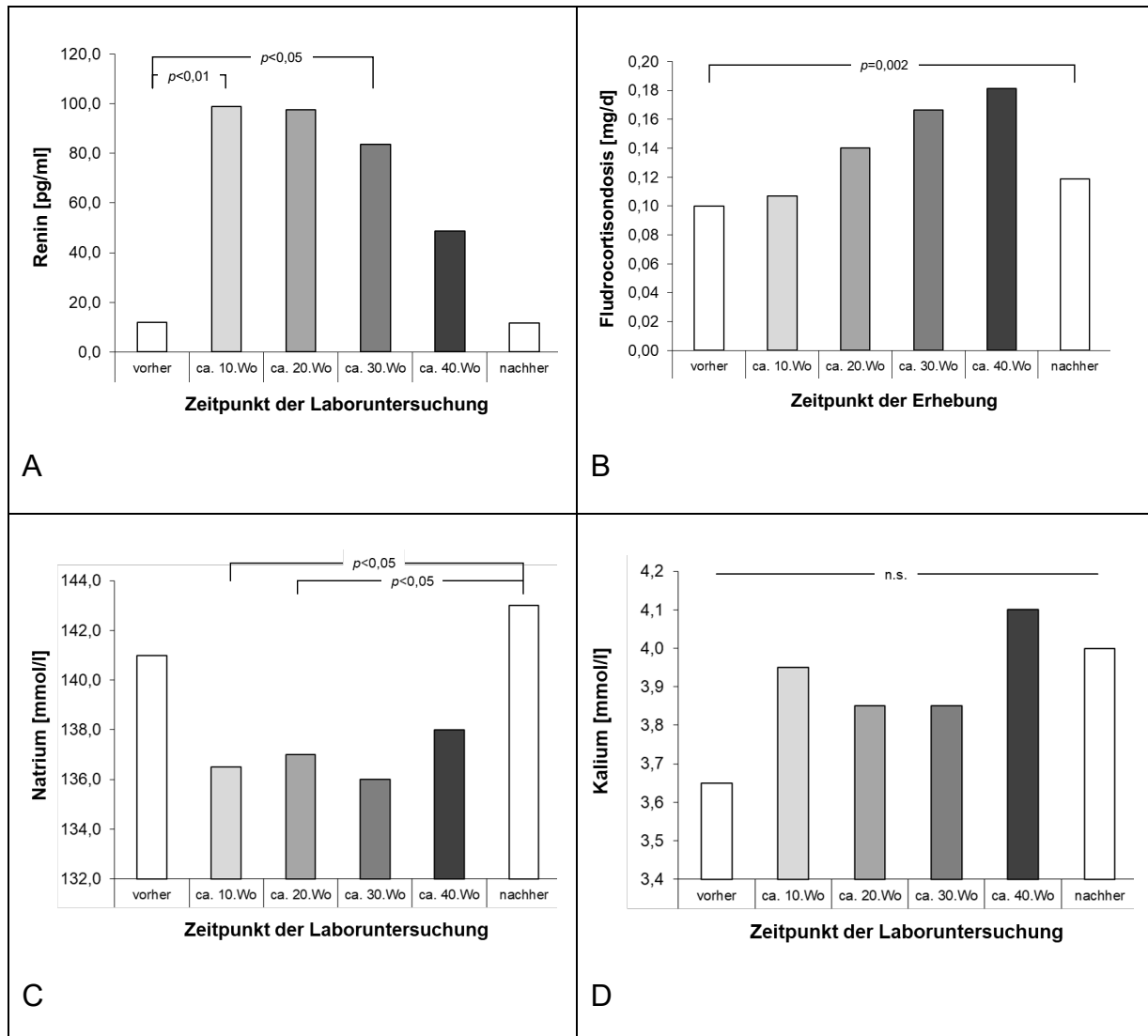
Zwischen 2016 und 2021 wurden 10 Schwangere mit PAI betreut, die im Schnitt ein Alter von 30,1 Jahren aufwiesen. Vor, im Verlauf und nach der Schwangerschaft wurden folgende Parameter erhoben: die Renin-Plasmakonzentration stieg im Mittel zu Beginn der Schwangerschaft an und sank im Verlauf wieder ab, ein signifikanter Unterschied zeigte sich jeweils vor der Schwangerschaft und der 10. Schwangerschaftswoche (SSW) sowie zwischen vorher und der 30. SSW. Die Fludrocortison dosis wurde im Mittel im Schwangerschaftsverlauf gesteigert und danach wieder reduziert, signifikant unterschieden sich die Werte zwischen vor und nach der Schwangerschaft. Die Natrium-Serumkonzentration war während der Schwangerschaft durchschnittlich niedriger, ein signifikanter Unterschied war zwischen der 10. SSW und danach sowie zwischen der 20. SSW und danach zu finden. Kalium-Serumkonzentrationen waren vor der Schwangerschaft am niedrigsten, in der 40. SSW am höchsten, die Befunde waren untereinander nicht signifikant (siehe Abbildung 3 – Verlauf der mineralocorticoiden Befunde von Renin, Natrium, Kalium und der Fludrocortison dosis bei Patientinnen mit PAI vor, während und nach der Schwangerschaft).

ACTH-Serumkonzentrationen und diastolische sowie systolische Blutdrücke waren während und nach der Schwangerschaft im Vergleich zu vorher nicht-signifikant niedriger. Die HC-Dosis wurde im Verlauf der Schwangerschaft gesteigert, die Dosisgabe zwischen vorher und der 40. SSW sowie zwischen der 10. und 40. SSW unterschieden sich dabei signifikant (siehe Abbildung 4 – Verlauf von ACTH, der Hydrocortison dosis, des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patientinnen mit PAI vor, während und nach der Schwangerschaft).

Alle Patientinnen gebären gesunden Nachwuchs und die Nettoversorgung mit Östrogenen war während der Schwangerschaft ausreichend.

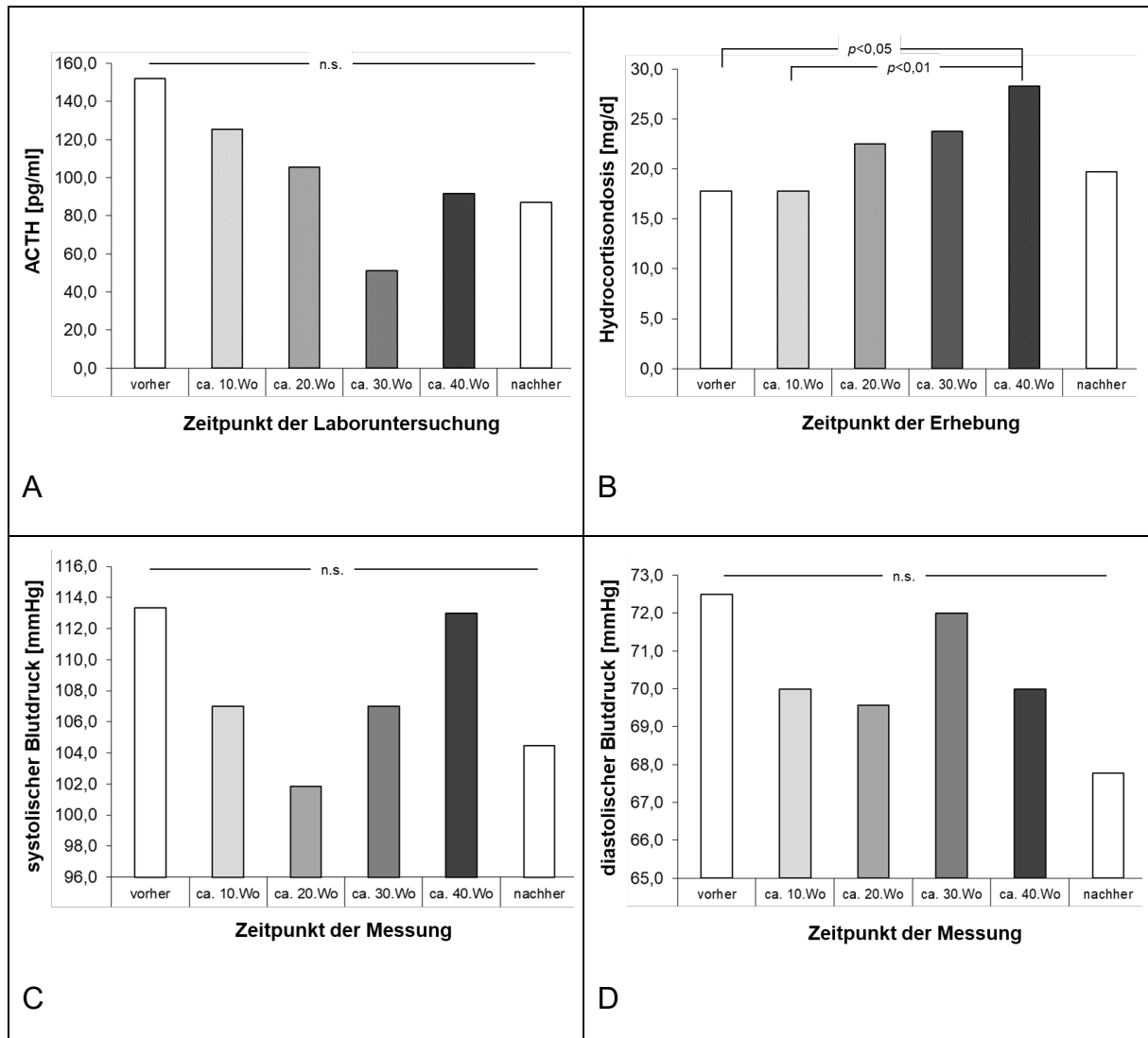
Nur bei zwei Patientinnen wurden beide Werte LH und FSH erhoben, da diese Untersuchungen nicht üblich sind. Aufgrund einer zu geringen Aussagekraft wird hier in der Schrift auf eine Darstellung dieser Befunde verzichtet.

**Abbildung 3 – Verlauf der mineralocorticoiden Befunde von Renin, Natrium, Kalium und der Fludrocortison dosis bei Patientinnen mit PAI vor, während und nach der Schwangerschaft**



Diese Diagramme zeigen die Mittelwerte von Renin in pg/ml (A), der Fludrocortison dosis in mg/d (B), von Natrium in mmol/l (C) und Kalium in mmol/l (D) jeweils vor und nach der Schwangerschaft sowie in der ca. 10., 20., 30. und 40. Woche (Wo). Außerdem ist der  $p$ -Wert dargestellt, sofern ein signifikanter Unterschied nach Friedman zwischen zwei Parametern vorliegt. Die Standardabweichungen werden zugunsten einer verbesserten Übersichtlichkeit nicht dargestellt. Abkürzung: n.s. = nicht signifikant.

**Abbildung 4 – Verlauf von ACTH, der Hydrocortisondosis, des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patientinnen mit PAI vor, während und nach der Schwangerschaft**



Diese Diagramme zeigen die Mittelwerte von ACTH in pg/ml (A), der Hydrocortisondosis in mg/d (B), des systolischen (C) und diastolischen Blutdrucks in mmHg (D) jeweils vor und nach der Schwangerschaft sowie in der ca. 10., 20., 30. und 40. Woche (Wo). Außerdem ist der  $p$ -Wert dargestellt, sofern ein signifikanter Unterschied nach Friedman zwischen zwei Parametern vorliegt. Die Standardabweichungen werden zugunsten einer verbesserten Übersichtlichkeit nicht dargestellt. Abkürzung: n.s. = nicht signifikant.

## 4 DISKUSSION

---

Die primäre Nebenniereninsuffizienz ist eine seltene, meist autoimmunbedingte Erkrankung. Betroffene leiden vor allem an den Folgen des Mangels an Glucocorticoiden und Mineralocorticoiden, welche deshalb medikamentös substituiert werden müssen (Husebye ES *et al.* 2014). Das Ovar ist ein wichtiger Syntheseort für die Hormone Östrogen und Progesteron sowie Inhibin. Tritt die Frau im rund fünften Lebensjahrzehnt in die Menopause ein, nimmt die Ovarialfunktion zunehmend ab und führt zum Absinken der Progesteron-, Inhibin- und E2-Spiegel. Der zunehmende Wegfall der negativen Rückkopplung über den Hypothalamus und die Hypophyse führt konsekutiv zum Anstieg von GnRH- und somit LH- und FSH-Konzentrationen (Kling JM *et al.* 2019).

Im Folgenden soll die eingangs betrachtete Fragestellung nach der Relevanz der Östrogensynthese in der Nebenniere im Klimakterium beantwortet und diskutiert werden. Dafür werden die in dieser Studie erhobenen Daten von Morbus Addison-Patientinnen im Klimakterium betrachtet und mit nebennierengesunden Frauen in der Postmenopause verglichen.

Anschließend wird die zweite Frage dieser Arbeit nach den Auswirkungen einer Schwangerschaft auf den Bedarf für die medikamentöse Therapie bei Morbus Addison diskutiert und die Ergebnisse der schwangeren Addison-Patientinnen vor dem Hintergrund des übergeordneten Themas diskutiert.

Bei den nebennierengesunden Patientinnen zeigten sich im Vergleich zur Testgruppe höhere Östradiolspiegel. Die LH- sowie die FSH-Aktivitäten waren in der Gruppe der PAI-Patientinnen im Mittel höher. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die Nebenniere im Klimakterium relevant Östrogene bildet, deren negatives Feedback auf die LH-Sekretion bei PAI wegfällt. Es wirken zahlreiche neuromodulatorische inhibitorische sowie exzitatorische Signale auf die Hypophyse ein. Die HPA- und die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse sind eng miteinander verknüpft. So wird die HPA-Achse beispielsweise durch Stress aktiviert. Folglich wird CRH und Cortisol vermehrt ausgeschüttet, das die GnRH- und LH-Sekretion hemmt (Roberts RE *et al.* 2020). Glucocorticoide, CRH sowie ACTH hemmen die GnRH-induzierte LH-Sekretion (Phum-satitpong C *et al.* 2021, Valsamakis G *et al.* 2018). Der Effekt von Androgenen auf die LH-Sekretion ist konzentrationsabhängig. Höhere Konzentrationen bei Erwachsenen sind mit einer niedrigeren pulsatilen LH-Sekretion assoziiert (Eagleson CA *et al.* 2000). Auch die Gabe hoher Dosen von Testosteron führt bei Frauen zu einer reduzierten LH-Pulsfrequenz (Fourman LT *et al.* 2015). Dies stimmt mit den Ergebnissen dieser Studie überein: die PAI-Patientinnen zeigten signifikant geringere Östradiol- und höhere LH-Konzentrationen im Vergleich zu den Kontrollpatientinnen. Die im Einzelnen betrachteten FSH-Aktivitäten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen, was vermuten lässt, dass die Inhibin B-

Konzentrationen bei Ovarialinsuffizienz zwischen der PAI- und Kontrollgruppe ähnlich niedrig sind und Inhibin B hauptsächlich ovariellen Ursprungs ist (Espiard S *et al.* 2017). Die aus den FSH- und LH-Konzentrationen gebildete FSH/LH-Ratio wies einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf, der im Wesentlichen durch die Höhe des LHs bestimmt wurde: der Quotient fiel bei den PAI-Patientinnen aufgrund der signifikant höheren LH-Konzentrationen niedriger aus. Die signifikante negative Korrelation zwischen den E2-Konzentrationen und den FSH/LH-Quotienten in der Kontrollgruppe belegt den inversen Zusammenhang zwischen Östradiol und LH und ist auch ein Argument dafür, dass Inhibin B eine untergeordnete Rolle für LH zu spielen scheint. Die negative Korrelation war bei den Patientinnen mit PAI nicht signifikant; die Patientinnen hatten durch die Nebenniereninsuffizienz womöglich so niedrige E2-Konzentrationen, so dass keine sinnvolle Rangordnung mehr für eine Korrelation gebildet werden konnte, was andersherum auch für die maximal stimulierten LH-Aktivitäten zutreffen mag und möglicherweise bei diesen extremen Auslenkungen auch zu analytischen Schwierigkeiten führt. Diese Hauptuntersuchungen stützen die Hypothese dieser Arbeit, dass die Nebennierenrinde eine nachweisbar relevante Menge an Östrogenen synthetisiert.

Ob und zu welchen Anteilen Androgene sowie Östrogene im Klimakterium im Ovar bzw. in der Nebennierenrinde synthetisiert werden, ist in der Literatur uneinheitlich. Einerseits wird beschrieben, dass das Ovar ein relevanter Syntheseort für Androgene im Klimakterium darstellt. Fogle RH *et al.* untersuchte Venen des Ovars bei postmenopausalen Frauen mit Zustand nach totaler Hysterektomie oder bilateraler Ovarektomie. Er verglich die Konzentration von Androgenen in den Venen des Ovars mit der im peripheren Blut. Außerdem wurden prä- und postoperative Serumkonzentrationen bestimmt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied – in den ovariellen Venen waren Vier- bis 24-fach höhere Konzentrationen an Testosteron, Androstendion, DHEA, Östron und E2 zu finden als im Serum, ohne dass eine Aussage zur anschließenden Verdünnung der Hormone im großen Kreislauf getroffen werden konnte. Allerdings waren Testosteron- und Östron-Konzentrationen postoperativ, also nach Entfernung des Ovars, im Serum um 42 % abgesunken. Die Androgen- und Östrogenproduktion im Ovar persistiere sogar bis in die späte Menopause (Fogle RH *et al.* 2007). Erickson GF *et al.* berichtet von sekundären interstitiellen Zellen als direkte Nachkommen der *Theca interna*-Zellen sowie von Hiluszellen. Diese Zellen würden unter dem permanenten Einfluss der hohen LH-Spiegel in der Postmenopause aktiviert werden und seien somit noch hinsichtlich der Androgensynthese aktiv (Erickson GF *et al.* 1985). Sohrabji F *et al.* hingegen führt auf, dass im Klimakterium 50 % des Testosterons im Ovar und 10 % in der Nebenniere synthetisiert werde. Die restlichen 40 % entstehen durch periphere Konversion aus den Vorläuferhormonen Androstendion und DHEA, die im Ovar sowie in der Nebenniere gebildet werden (Sohrabji F *et al.* 2019). Couzinat B *et al.* zeigte in ihrer Studie, dass das Ovar im Klimakterium keinen relevanten Syntheseort für Androgene darstelle. Durch den Follikelverlust folge auch ein

Verlust der Östrogenproduktion. Postmenopausale Frauen oder Patientinnen mit Zustand nach Ovariectomie mit Nebenniereninsuffizienz wurden verglichen mit jenen ohne Nebenniereninsuffizienz. Gesamt-Testosteron, SHBG-ungebundenes Testosteron und Androstendion wiesen bei allen Frauen mit Nebenniereninsuffizienz Plasmakonzentrationen nahe oder unter der Nachweisgrenze auf. Diese Hormone zeigten bei Frauen mit intakter Nebenniere hingegen Plasmaspiegel von etwa 50 % im Vergleich zu Werten von gebärfähigen Frauen auf. Die für die Synthese essentiellen Enzyme waren zudem bei postmenopausalen Frauen in den Eierstöcken kaum bis gar nicht mehr nachweisbar und LH- sowie FSH-Rezeptoren dort nicht mehr vorhanden. Diese Befunde deuten darauf hin, dass das Ovar im Klimakterium keine relevante Menge Androgene und Östrogene produziert. Androgene kommen dann vorrangig aus der Nebenniere (Couzinet B *et al.* 2001). Auch diese sind eine prinzipielle Quelle für die Konversion in östrogene Steroide.

In der Nebenniere entstehen nicht nur Androgenvorläufer, sondern auch die 11-Oxyandrogene als wichtige bioaktive Androgene durch das Nebennierenenzym CYP11B1 (Turcu AF *et al.* 2018, Rege J *et al.* 2018). Patienten mit Nebenniereninsuffizienz haben nur geringfügige Mengen an 11-Oxyandrogenen (Turcu AF *et al.* 2018). 11-Oxyandrogen-Konzentrationen wurden in Rostock nicht in der Routine mitbestimmt, was möglicherweise die Aussagekraft der Studie beeinflussen könnte.

Zu weiteren Befunden dieser Studie zählt, dass ACTH in der PAI-Gruppe signifikant höhere Konzentrationen als in der Kontrollkohorte zeigte. Diese Daten weisen darauf hin, dass die insuffiziente Nebennierenfunktion zu einer geringeren Hormonbildung in der Nebenniere sowie zu einer veränderten Substitutionssituation und damit zu einer geringeren negativen Rückkopplung führt, die ihren Ursprung auch im Rahmen des Korsetts einer Substitutionstherapie ergibt, welche einen veränderten tageszeitlichen Verlauf imitiert. Im Hypothalamus wird in den frühen Morgenstunden ungehemmt CRH ausgeschüttet, was die Synthese und Sekretion von ACTH in der Hypophyse fördert. In der Nebenniere stimuliert ACTH normalerweise dann über die Bindung an Gs-gekoppelte ACTH-Rezeptoren, MC2R, die Synthese der Glucocorticoide (Dringenberg T *et al.* 2013). Folglich ist es plausibel, dass bei den Addison-Patientinnen dieser Studie höhere ACTH-Konzentrationen als in der Kontrollgruppe messbar waren.

Hinsichtlich des Cortisols wiesen die PAI-Patientinnen leicht höhere, nicht-signifikante Konzentrationen als die Kontrollpatientinnen auf. Dies interpretierten wir im Rahmen einer Hydrocortisontherapie der Patientinnen unter dem Gesichtspunkt, dass die Bioverfügbarkeitskurven trotz guter Einnahmeschemata den physiologischen zirkadianen Konzentrationsverläufen nicht genau entsprechen.

Cortisol ist im Plasma größtenteils an CBG gebunden, während 8-10 % freies Cortisol darstellt. Freies Cortisol wird in den Nieren zum Großteil rückresorbiert, 1-5 % werden über den Urin ausgeschieden. UFC gilt bei Morbus Addison als umstrittener Indikator einer adäquaten HC-

Einnahme, da es individuell variiert und zudem abhängig vom Zeitpunkt der HC-Einnahme ist: CBG ist kurz nach der Einnahme übersättigt und die Konzentrationen von freiem Cortisol und konsekutiv UFC steigen vorübergehend (Yanase T *et al.* 2016). Das UFC war nicht-signifikant niedriger bei PAI-Patientinnen zu messen, die Patientinnen schieden somit etwas weniger Cortisol über den Urin aus, was dahingehend interpretiert werden kann, dass bei einer Nebenniereninsuffizienz nicht ausreichend Glucocorticoide gebildet werden (Husebye ES *et al.* 2014).

Bei PAI-Patientinnen sind kompensatorisch höhere Reninaktivitäten und ein niedrigerer Blutdruck zu erwarten. Der Grund dafür ist, dass beim Morbus Addison weniger Aldosteron und andere Mineralocorticoide gebildet werden. Über das RAAS wird die Reninsynthese in der Nierenrinde stimuliert je niedriger der Blutdruck und die Natriumchlorid-Konzentration sinken. Renin stimuliert über mehrere Zwischenschritte schlussendlich die Aldosteronsynthese. Dadurch werden Natrium und Wasser vermehrt rückresorbiert und der Blutdruck steigt (Gao X *et al.* 2021). Außerdem führt die Natrium-Konzentration und die damit verbundene Osmolarität zur Steigerung des Durstgefühls, zur ADH-Sekretion und damit zur Wasseraufnahme und gesteigerten Wasserrückresorption (Dringenberg T *et al.* 2013). Bei einer Nebenniereninsuffizienz jedoch wird nicht ausreichend Aldosteron gebildet, der Blutdruck sinkt und Renin wird kompensatorisch freigesetzt (Husebye ES *et al.* 2014). Die PAI-Patientinnen dieser Studie hatten jeweils nicht-signifikant höhere Renin-Aktivitäten und niedrigere systolische sowie diastolische Blutdrücke. Dass sich diese drei Messwerte zwischen den beiden Gruppen nicht-signifikant unterscheiden, könnte darauf zurückzuführen sein, dass die PAI-Patientinnen bereits medikamentös behandelt wurden und vermutlich ausreichend substituiert waren, mag aber auch mathematische Gründe wie starke Schwankungen haben. Glucocorticoid- und Mineralocorticoid-Gaben glichen den Mangel möglicherweise insoweit aus, sodass Renin-Aktivität sowie diastolischer und systolischer Blutdruck sich nicht mehr „mathematisch deutlich“ von denen der Kontrollgruppe unterscheiden. Dafür spricht unsere Beobachtung, dass in der Kohorte der schwangeren Patientinnen mit PAI das Renin bei gleichzeitigem Abfall des Serumnatriums früh in der Schwangerschaft anstieg und somit auf eine nicht intakte Aldosteronsekretion bei PAI hinweist. Wie im vorherigen Abschnitt bereits erläutert, sind bei den Addison-Patientinnen niedrigere Aldosteron-Konzentrationen zu erwarten, welche sich in der Testgruppe mit einem signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe zeigten und somit ebenfalls als plausibel erscheinen.

Somit finden sich bei unseren Patientinnen mit PAI typische Charakteristika einer solchen Patientengruppe, während die Kontrollgruppe diese Eigenschaften nicht aufwies. Dies spricht für eine sehr gute Trennschärfe der untersuchten Kohorten und damit für ein aussagekräftiges Ergebnis.

Nicht zuletzt sind folgende Limitationen der vorliegenden Dissertation zu nennen. Zum einen stellt eine mögliche Fehlerquelle die geringe Zahl der Patientinnen in der Testgruppe dar. Die Anzahl von 22 Patientinnen wurde dennoch herangezogen, da es sich bei der primären Nebenniereninsuffizienz um eine seltene Erkrankung handelt (Husebye ES *et al.* 2014) und zusätzlich das Vorhandensein der Postmenopause bzw. der primären prämenopausalen Ovarialinsuffizienz sowie verfügbare Hormonbefunde die Einschlusskriterien darstellten. Diese Faktoren schränkten das Patientenkollektiv ein und hätten bei einer Negativaussage die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen können. Das mag in unserer Untersuchung tatsächlich auf die nicht-signifikanten Ergebnisse bei den Blutdruckmessungen und den FSH-Aktivitäten der Addison-Gruppe zutreffen und in Form eines falsch negativen Ergebnisses verzerrend sein.

Zum anderen wurde für die vorliegende Studie ein retrospektives Studiendesign gewählt. Es wurden also nur Daten analysiert, die sich auf Ereignisse aus der Vergangenheit beziehen. Der Vorteil dieses Designs liegt in dem zeitlich und monetär niedrigeren Aufwand als bei prospektiven Studien. Jedoch besitzen retrospektive Arbeiten oft eine geringere Aussagekraft als prospektive, denn Informationen könnten nicht vollständig erhoben worden sein oder fehlen ganz. In dieser Studie wurde die Patientenzahl der Betroffenen mit PAI von ursprünglich 64 auf 22 reduziert, da vor allem die für die Beantwortung der Hypothese essentiellen Laborbefunde für FSH und LH nicht oder nur unvollständig erhoben worden waren. Retrospektive Arbeiten eignen sich mehr zur Generierung von Hypothesen, welche anschließend in prospektiven Studien geprüft werden können (Hess DR. 2004).

Eine weitere zu diskutierende Limitation stellen bestimmte Laborbefunde dar, die nicht messbar niedrig waren bzw. außerhalb des linearen Messbereichs von Assays liegen. Dies verhindert in solchen Fällen die Möglichkeit, exakte statistische Berechnungen vornehmen zu können und mag vorhandene signifikante Unterschiede verschleiern.

Die Frage nach der Relevanz der Östrogensynthese in der Nebenniere im Klimakterium zeigte sich trotz methodischer Schwächen deutlich, konnte aber vom Ausmaß her in dieser Arbeit sogar noch unterschätzt und deshalb nur partiell beantwortet werden. Andererseits zeigen unsere Analysen über den Anstieg von LH und die Verschiebung des FSH/LH-Verhältnisses in Richtung von LH bei PAI den Ausfall des östrogenen Feedbacks an, der über eine bloße Konzentrationsmessung einzelner östrogenen Steroide hinausgeht, weil er sowohl Bindung der Steroidhormone und Rezeptoraktivität beim negativen Feedback in der Hypophysen-Zielzelle miteinschließt. Deshalb bieten unsere Ergebnisse ein gutes Argument dafür, eine relevante Östrogensynthese durch Nebennierenrindenzellen anzunehmen und diesen Aspekt zukünftig bei Studien mitzuberücksichtigen, ggf. sogar prospektive Untersuchungen dafür zu poweren.

Im Folgenden soll auf die Fragestellung nach Beeinflussung der adrenalen Hormonsynthese durch den Zustand der Schwangerschaft als Modell des Östrogenexzesses bei Patientinnen mit Morbus Addison eingegangen werden.

Eine Schwangerschaft geht mit umfassenden hormonellen Veränderungen einher, inklusive der Hochregulierung der HPA-Achse und des RAAS, was auch unsere Ergebnisse reflektieren. Die Therapie schwangerer Patientinnen mit primärer Nebenniereninsuffizienz stellt deshalb eine Herausforderung dar, da durch den Verlust der Nebennierenfunktion bei PAI eine Anpassungsstörung wegen des Glucocorticoid-, Mineralocorticoid- und Androgenmangels vorliegt. Die Betreuung schwangerer Patientinnen mit PAI sollte deshalb multidisziplinär unter Einbeziehung endokrinologischer und gynäkologischer Fachexpertise erfolgen (Kamoun M *et al.* 2014, Langlois F *et al.* 2017).

Da während der Schwangerschaft die Cortisol-Konzentration progredient steigt, ist eine höhere HC-Gabe bei der Substitution essentiell (Oliveira D *et al.* 2018, Husebye ES *et al.* 2014). HC stellt dabei das Mittel der Wahl für den Glucocorticoid-Ersatz dar, da es physiologischer als andere Glucocorticoid-Ersatzmittel ist und von der plazentaren 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 inaktiviert werden kann. So passiert es nicht die Plazenta und erzielte Effekte bleiben auf die Mutter beschränkt (Kamoun M *et al.* 2014, Langlois F *et al.* 2017). So wurde auch bei unseren Patientinnen eine Dosiserhöhung von HC im Verlauf der Schwangerschaft vorgenommen. ACTH zeigte sich während der Schwangerschaft im Durchschnitt niedriger, was auf die erhöhten HC-Gaben und damit auf das induzierte negative Feedback auf die Sekretion von CRH im Hypothalamus und folglich ACTH in der Hypophyse zurückzuführen sein könnte.

In der Literatur sind die medikamentösen Anpassungen jedoch nicht einheitlich aufgeführt. Einerseits wird mehrfach beschrieben, dass sowohl die HC- als auch die Fludrocortison-Therapie im Verlauf der Schwangerschaft hochdosiert werden sollen (Cosimo C *et al.* 2009, Quinkler M *et al.* 2015, Husebye ES *et al.* 2014). Aufgrund des Anstiegs der Progesteron-Blutkonzentration und seiner antimineralocorticoiden Wirkung sei eine höhere Fludrocortisongabe notwendig (Oelkers WKH. 1996, Oliveira D *et al.* 2018, Cosimo C *et al.* 2009). Husebye ES *et al.* berichtet von einer Steigerung der Fludrocortison-Dosis auf bis zu 0,5 mg pro Tag. Dabei solle man sich nicht nur nach der Renin-Plasmakonzentration richten, da Renin auch physiologischerweise im Verlauf der Schwangerschaft ansteigt (Husebye ES *et al.* 2014). Cosimo C *et al.* beschreibt eine Gabe von 0,25 mg pro Tag Fludrocortison nur im ersten Trimester der Schwangerschaft aufgrund des dort vorherrschenden übermäßigen Schwangerschaftserbrechens (Cosimo C *et al.* 2009), Oelkers WKH eine Gabe von 0,3 bis ansteigend auf 0,6 mg pro Tag im Verlauf der Schwangerschaft parallel zum Anstieg der Progesteronwirkung (Oelkers WKH. 1996). Kamoun M *et al.* führt auf, dass eine Erhöhung der Fludrocortison-Gabe abhängig vom Serumnatrium sowie dem Blutdruck der Mutter sei (Kamoun M *et al.* 2014).

Andererseits entsprechen 20 mg HC in seiner mineralocorticoiden Wirkung 0,05 µg Fludrocortison, wobei diese Beziehung nicht ganz linear sei. Dies erkläre dennoch, dass eine hohe HC-Dosis bei der Geburt und auch therapeutisch bei einer adrenalen Krise den mineralocorticoiden Bedarf abdecke und die gesonderte Gabe von Fludrocortison überflüssig mache (Quinkler M *et al.* 2015). Auch Oliveira D *et al.* beschreibt, dass ausschließlich die HC-Therapie angepasst werden solle. HC wurde im dargelegten Fall in der 14. SSW von 30 auf 40 mg täglich hochdosiert, in der 30. SSW auf 50 mg. Vor der aktiven Phase der Geburt wurde ein 100 mg Bolus intravenös gegeben, gefolgt von kontinuierlichen Gaben von 200-300 mg pro Tag. Jedoch wurde kein Fludrocortison mit der Begründung verabreicht, dass die gesteigerte HC-Gabe die nötige mineralocorticoiden Wirkung bereits ausreichend abdecke. Es wurden regelmäßig Blutdruck und Elektrolyte gemessen und Kind sowie Mutter verblieben ohne Komplikationen (Oliveira D *et al.* 2018).

Da die freien Cortisol-Konzentrationen im dritten Trimenon ansteigen, solle HC um 2,5 bis 10 mg pro Tag erhöht werden (Husebye ES *et al.* 2021). Bei Beginn der Wehen solle parenteral ein Bolus 100 mg HC gegeben werden (Quinkler M *et al.* 2015, Husebye ES *et al.* 2021), anschließend alle 6 Stunden ein 50 mg Bolus oder eine kontinuierliche Infusion (Husebye ES *et al.* 2021). Cosimo C *et al.* führt eine Gabe von 1 g intravenösem Bolus vor und nach der Geburt auf (Cosimo C *et al.* 2009). Bei einer vaginalen Geburt könnten höhere Dosen notwendig sein als bei einer Kaiserschnittgeburt, um die physiologisch 1,5-fach höheren Cortisol-Konzentrationen der vaginalen Geburt im Vergleich zum Kaiserschnitt nachzuahmen (Langlois F *et al.* 2007, McLean M *et al.* 2001). Kamoun M *et al.* beschreibt eine HC-Gabe von 12 bis 15 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, die je nach klinischem Bild angepasst werde. Höhere Dosen seien bei Stressphasen und während der Geburt notwendig. 50 mg HC werde intravenös in der zweiten Phase der Wehen verabreicht und solle je nach Geburtsverlauf angepasst werden. Im Falle eines Kaiserschnitts sollen initial 100 mg HC, anschließend die Gabe alle 6 bis 8 Stunden wiederholt sowie alle 48 Stunden reduziert werden (Kamoun M *et al.* 2014).

Die *Endocrine Society* Leitlinie 2016 berichtet von einer niedrigen Evidenzlage des Therapiemanagements von Morbus Addison-Patientinnen während der Schwangerschaft. Sie empfehlen HC als Mittel der Wahl, eine Steigerung der HC-Dosis um 20-40 % ab der 24. SSW an und einen 100 mg HC-Bolus intravenös bei Beginn der aktiven Geburtsphase, gefolgt von einer Infusion von 200 mg HC je 24 Stunden. Nach der Geburt könne schnell auf ein Dosisniveau wie während der Schwangerschaft reduziert werden. Die Notwendigkeit einer Fludrocortison-Gabe während der Schwangerschaft sei schwieriger zu evaluieren, da sich unspezifische Symptome wie beispielsweise orthostatische Hypotonie mit denen einer physiologischen Schwangerschaft überlappen. In den meisten Fällen sei der Bedarf bereits durch die Glucocorticoid-Dosiserhöhung im Verlauf der Schwangerschaft abgedeckt (Bornstein SR *et al.* 2016).

Unsere Patientinnen zeigten einen Konzentrationsanstieg von Renin, gleichzeitigen Abfall von Natrium und Anstieg von Kalium im Plasma früh in der Schwangerschaft, was auf eine nicht ausreichende Aldosteronsynthese bei PAI hinweist. Sie erhielten eine Dosiserhöhung von Fludrocortison, worunter sich die Natrium-Serumkonzentration sowie der Blutdruck allerdings nicht veränderten.

Der Östrogenbedarf unserer Patientinnen mit PAI war während der Schwangerschaft offenbar ausreichend gedeckt, der Mangel an adrenalen Östrogenen kann also vor der Menopause durch die Steigerung der ovariellen Östrogensynthese gedeckt werden. Nuancen konnten wir in unserem Studiendesign mit einer kleinen Anzahl an Patientinnen nicht herausarbeiten.

Es lässt sich zusammenfassen, dass die korrekte Therapie schwangerer und gebärender Patientinnen mit primärer Nebenniereninsuffizienz eine besondere Herausforderung darstellt. Um fetale sowie maternale Komplikationen möglichst zu verhindern, sollte die Schwangere unter multidisziplinärem Management betreut und je nach Schwangerschaftsverlauf und individuellem klinischen Zustand adäquat therapiert werden. Die nötigen Anpassungen der Steroidhormontherapie zeigen, wie sich die adrenale Hormonbiosynthese ändert, wenn andere Regulatoren in einer Schwangerschaft hinzukommen.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

---

Die primäre Nebenniereninsuffizienz stellt eine seltene, meist autoimmunbedingte und potentiell tödliche Erkrankung dar. Dabei ist die Nebennierenrinde nicht in der Lage, ausreichend Glucocorticoide, Mineralocorticoide sowie Androgenvorläufer zu synthetisieren. Das Ovar produziert für die Fertilität der Frau essentielle Hormone wie Östrogen, Progesteron und Inhibin. Tritt die Frau in die Menopause ein, nimmt die ovarielle Funktion ab und die Sexualhormon-Spiegel sinken. Die Literatur zeigt Unterschiede hinsichtlich der Herkunft der Androgene und Östrogene aus der Nebennierenrinde beziehungsweise dem Ovar im Klimakterium. Ein Ziel dieser Arbeit war, im Modell der Nebennierenrindeninsuffizienz und Postmenopause bei PAI-Patientinnen die Relevanz der adrenalen Östrogensynthese zu hinterfragen und jenseits von Plasmaspiegelmessungen eine relevante Abnahme adrenaler Östrogensynthese zu charakterisieren. Dafür wurden retrospektiv die Befunde für FSH, LH, das FSH/LH-Verhältnis, Östradiol, Cortisol, Alter, Aldosteron, Renin, UFC und systolische sowie diastolische Blutdrücke bei 22 postmenopausalen Frauen mit primärer Nebenniereninsuffizienz mit Werten von 64 postmenopausalen Kontrollpatientinnen verglichen, die eine intakte Nebennierenfunktion aufwiesen.

Es zeigten sich statistisch signifikant geringere Östradiol-Konzentrationen und auch FSH/LH-Ratios bei den PAI-Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Nebennierenrinde im Klimakterium eine relevante Androgen- und Östrogensynthese betreibt, denn Glucocorticoide und Östrogene üben eine negative Rückkopplung auf die hypophysäre LH-Sekretion aus. Dadurch dass beim Morbus Addison die Nebenniere nicht in der Lage ist, genug Glucocorticoide, Mineralocorticoide und Sexualhormone zu bilden, nimmt die negative Rückkopplung auf den Hypothalamus und die Hypophyse ab. Folglich erscheint es plausibel, dass die PAI-Patientinnen geringe Östradiol- und höhere LH-Aktivitäten aufwiesen sowie die FSH/LH-Ratio kleiner war als bei den Kontrollpatientinnen. Anhand dieser Rückkopplungsmechanismen konnte in dieser Studie somit die Hypothese dieser Arbeit partiell beantwortet werden. Die geringe Patientenzahl von 22 PAI-Frauen in der Testgruppe sowie die Wahl eines retrospektiven Studiendesigns schränkte die Aussagekraft ein.

Andererseits konnte gezeigt werden, dass die ovarielle Östrogensynthese auch unter den Bedingungen der Schwangerschaft bei PAI askömmlich zu sein scheint. Allerdings hat die veränderte Steroidbiosynthese während der Schwangerschaft relevante Auswirkungen auf die Nebennierenrindenfunktion, dem bei einer PAI nur durch Steigerung der Substitutionsdosen von Glucocorticoiden und Mineralocorticoiden begegnet werden kann.

## 6 THESEN DER DISSERTATION

---

1. Die primäre Nebenniereninsuffizienz ist eine seltene, meist autoimmun bedingte Erkrankung.
2. Die Nebennierenrinde produziert die lebenswichtigen Hormone Mineralocorticoide, Glucocorticoide und Sexualhormone bzw. deren Vorstufen.
3. Das Ovar synthetisiert für den Menstruationszyklus und somit die Gebärfähigkeit einer Frau essentielle Sexualhormone wie Östradiol, Progesteron und Inhibin.
4. Die Hormonsynthese des Ovars und der Nebenniere unterliegen einem hypothalamischen und hypophysären Feedbackmechanismus.
5. Die ovarielle Funktion nimmt mit Eintritt in die Menopause einer Frau immer weiter ab.
6. Dies führt zu einem Abfall des Östradiols und Progesterons und konsekutiv zu einem Anstieg der Hormone LH und FSH über GnRH, die geringeren Inhibin-Spiegel bedingen einen größeren Anstieg von FSH.
7. Der Mangel an Nebennierenhormonen beim Morbus Addison führt durch Wegfall des negativen Feedbacks zu einem Anstieg von LH.
8. Somit sind die LH-Spiegel bei Patientinnen mit Morbus Addison in der Postmenopause höher als in einer Kontrollgruppe.
9. Außerdem weisen Patientinnen mit Morbus Addison geringere Östradiolspiegel als Frauen in der Postmenopause der Kontrollgruppe auf.
10. Die Nebenniere produziert im Klimakterium relevant Östrogene und wohl auch Androgene.
11. Die ovarielle Östrogensynthese scheint auch unter den Bedingungen der Schwangerschaft bei Patientinnen mit Morbus Addison auskömmlich zu sein.
12. Eine Schwangerschaft führt zu veränderter Steroidhormonbiosynthese, die auch die Nebennierenrinde betrifft, weshalb die Substitutionsdosen an Glucocorticoiden und Mineralocorticoiden bei Frauen mit Morbus Addison erhöht werden müssen.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

---

- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Hassan Murad M, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:364-389.
- Chabbert-Buffet N, Bouchard P. The Normal Human Menstrual Cycle. *Rev Endocr Metab Disord* 2002;3:173-183.
- Christian CA, Moenter SM. The neurobiology of preovulatory and estradiol-induced gonadotropin-releasing hormone surges. *Endocr Rev* 2010;31:544–577.
- Cocco C, Brancia C, Corda G, Ferri G. The hypothalamic-pituitary axis and autoantibody related disorders. *Int J Mol Sci* 2017;18:2322.
- Colao A, Scaroni C, Mezösi E, Saiegh L, Puig-Dimingo M, Marques P, Deutschbein T. ESE Recommendation of CRH Shortage: scope of the problem and how to address it. *European Society of Endocrinology* 2024;www.ese-hormones.org (letzter Zugriff Juni 2024).
- Cosimo C, Franco C. Addison's disease and pregnancy: case report. *J Prenat Med* 2009;3:53-54.
- Couzinet B, Meduri G, Lecce MG, Young J, Brailly S, Loosfelt H, Milgrom E, Schaison G. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86:5060-5066.
- Dringenberg T, Schwitalla M, Haase M, Scherbaum WA, Willenberg HS. Control of CYP11B2/CYP11B1 expression ratio and consequences for the zonation of the adrenal cortex. *Horm Metab Res* 2013;45:81-85.
- Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4047-52.
- Erickson GF, Magoffin DA, Dyer C, Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. *Endocr Rev* 1985;6:371-398.
- Espiard S, Lahlou N, Sibony M, Louiset E, Bienvenu M, Bertherat J, Dousset B, Groussin L, Libe R. Reversal of a blunted follicle-stimulating hormone by chemotherapy in an inhibin B-secreting adrenocortical carcinoma. *J Endocr Soc* 2017;1:46–50.
- Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson RJ. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3040-3043.

- Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea – an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:812-24.
- Gao X, Yamazaki Y, Tezuka Y, Omata K, Ono Y, Morimoto R, Nakamura Y, Suzuki T, Satoh F, Sasano H. Pathology of aldosterone biosynthesis and its action. *Tohoku J Exp Med* 2021;254:1-15.
- Ghayee HK, Auchus RJ. Basic concepts and recent developments in human steroid hormone biosynthesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8:289–300.
- Grady D. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med* 2006;355:2338-47.
- Hess DR. Retrospective studies and chart reviews. *Respir Care* 2004;49:1171-4.
- Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, Falorni A, Gan EH, Hulting AL, Kasperlik-Zaluska A, Kämpe O, Lovas K, Meyer G, Pearce SH. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014;275:104-15.
- Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2021;397:P613-629.
- Joseph DN, Whirledge S. Stress and the HPA axis: balancing homeostasis and fertility. *Int J Mol Sci* 2017;18:2224.
- Jung C, Ho JT, Torpy DJ, Rogers A, Doogue M, Lewis JG, Czajko RJ, Inder WJ. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1533-1540.
- Kamoun M, Mnif M, Charfi N, Kacem F, Naceur B, Mnif F, Dammak M, Rekik N, Abid M. Adrenal diseases during pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management strategies. *Am J Med Sci* 2014;247:64-73.
- Kling JM, Dowling NM, Bimonte-Nelson HA, Gleason CE, Kantarci K, Manson JE, Taylor HS, Brinton EA, Lobo RA, Cedars MI, Pal L, Neal-Perry G, Naftolin F, Harman SM, Miller VM. Impact of menopausal hormone formulations on pituitary-ovarian regulatory feedback. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2019;317:R912-R920.
- Langlois F, Lim DST, Fleseriu M. Update on adrenal insufficiency: diagnosis and management in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017;24:184-192.
- McLean M, Smith R. Corticotropin-releasing hormone in human pregnancy and parturition. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10:174-178.
- Mihm M, Gongooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci* 2011;124:229-236.

- Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011;32:81-151.
- Oelkers WKH. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996;61:166-171.
- Oliveira D, Lages A, Paiva S, Carrilho F. Treatment of Addison's disease during pregnancy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2018;2018:17-0179.
- Panidis D, Katsikis I, Karkanaki A, Piouka A, Armeni AK, Georgopoulos NA. Serum Anti-Müllerian hormone (AMH) levels are differentially modulated by both serum gonadotropins and not only by serum Follicle Stimulating Hormone (FSH) levels. *Med Hypotheses* 2011;77:649-653.
- Phumsatitpong C, Wagenmaker ER, Moenter SM. Neuroendocrine interactions of the stress and reproductive axes. *Front Neuroendocrinol* 2021;63:100928.
- Plant TM. The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *J Endocrinol* 2015;226:T41-54.
- Pulzer A, Burger-Stritt S, Hahner S. Addison's disease: Primary adrenal insufficiency. *Internist (Berl)* 2016;57:457-69.
- Quinkler M, Oelkers W, Remde H, Allolio B. Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:17-24.
- Rege J, Turcu AF, Kasa-Vubu JZ, Lerario AM, Auchus GC, Auchus RJ, Smith JM, White PC, Rainey WE. 11-Ketotestosterone is the dominant circulating bioactive androgen during normal and premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:4589-4598.
- Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, Chanson P, Cortet C, Delemer B, Goichot B, Gruson D, Guignat L, Proust-Lemoine E, Sanson ML, Reynaud R, Boustani DS, Simon D, Tabarin A, Zenaty D. SFE/SFEDP adrenal insufficiency french consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol* 2018;79:1-22.
- Roberts RE, Farahani L, Webber L, Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2020;11:1-12.
- Salvatori R. Adrenal insufficiency. *JAMA* 2005;294:2481-8.
- Slapa RZ, Jakubowski WS, Dobruch-Sobczak K, Kasperlik-Zaluska AA. Standards of ultrasound imaging of the adrenal glands. *J Ultrason* 2015;15:377-387.
- Sohrabji F, Okoreeh A, Panta A. Sex hormones and strokes: beyond estrogens. *Horm Behav* 2019;111:87-95.
- Thornton K, Chervenak J, Neal-Perry G. Menopause and sexuality. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44:649-661.

Trainer PJ. Corticosteroids and pregnancy. *Semin Reprod Med* 2002;20:375-80.

Turcu AF, Nanba AT, Auchus RJ. The rise, fall, and resurrection of 11-oxygenated androgens in human physiology and disease. *Horm Res Paediatr* 2018;89:284-291.

Valsamakis G, Chrousos G, Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology* 2019;100:48-57.

Wäscher H, Knauerhase A, Klar B, Postrach T, Weber MA, Willenberg HS. On primary adrenal insufficiency with normal concentrations of cortisol – early manifestation of Addison’s disease. *Horm Metab Res* 2024;56:16-19.

White PC. Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls. *J Clin Invest* 2006;116:872-874.

Willenberg HS, Quinkler M, Fassnacht M. Ohne Synacthen gibt es zurzeit keine ACTH-Tests... Vorschläge für Alternativen von der Sektion Nebenniere der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE). *Endokrinologie Informationen* 2013;4:60-62.

Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline. *Endocr J* 2016;63:765-784.

**8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

---

ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon, Vasopressin
AT1R	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1, <i>angiotensin II type 1 receptor</i>
CBG	Corticosteroid-bindendes-Globulin
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CYP11B1	Cytochrom P450 11 $\beta$ -Hydroxylase
DBP	diastolischer Blutdruck, <i>diastolic blood pressure</i>
DHEA	Dihydroepiandrosteron
DHEAS	Dihydroepiandrosteronsulfat
E2	17 $\beta$ -Östradiol
FG	Fettgewebe
FSH	Follitropin
GnRH	Gonadorelin, Gonadotropin-releasing-Hormon
HC	Hydrocortison
hCG	humanes Choriongonadotropin
HHL	Hypophysenhinterlappen, Neurohypophyse
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, <i>hypothalamic-pituitary-adrenal axis</i>
HVL	Hypophysenvorderlappen, Adenohypophyse
LH	Lutrotropin
n.s.	nicht signifikant
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NNR	Nebennierenrinde
PAI	Primäre Nebenniereninsuffizienz, <i>primary adrenal insufficiency</i> , Morbus Addison
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SBP	systolischer Blutdruck, <i>systolic blood pressure</i>
SHGB	Sexualhormonbindendes Globulin
SHIP-PAGE	Steroidhormone in Patienten mit pituitärer, adrener oder gonadaler Endokrinopathie
SSW	Schwangerschaftswoche
TSH	Thyreotropin, <i>Thyreoidea</i> -stimulierendes Hormon
UFC	<i>urinary free cortisol</i> , freies Cortisol im Urin
Wo	Woche

**9 ABBILDUNGS-, FORMEL- UND TABELLENVERZEICHNIS**

---

<b>Abbildung</b>		<b>Seite</b>
1	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- und -Ovar-Achse mit Feedbackschleife	5
2	FSH, LH, FSH/LH-Quotienten und E2-Plasmakonzentrationen bei Patientinnen mit PAI und Kontrollen	20
3	Verlauf der mineralocorticoiden Befunde von Renin, Natrium, Kalium und der Fludrocortison dosis bei Patientinnen mit PAI vor, während und nach der Schwangerschaft	22
4	Verlauf von ACTH, der Hydrocortison dosis, des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patientinnen mit PAI vor, während und nach der Schwangerschaft	23
<b>Formel</b>		<b>Seite</b>
1	FSH/LH-Quotient	15
<b>Tabelle</b>		<b>Seite</b>
1	Patientencharakteristika und Einschlusskriterien	18
2	Klinische und laborchemische Charakteristika	19

## 10 LEBENS LAUF

---

Name: Katharina M. Werhahn  
Geburtsdatum, -ort: 19.01.1997 in Garmisch-Partenkirchen

### Ausbildung

---

10/2017 – 01/2024 Studium der Humanmedizin, Universität Rostock  
3. Staatsexamen: 12/2023  
2. Staatsexamen: 10/2022  
1. Staatsexamen: 09/2019

10/2016 – 09/2017 Studium der Molekularen Medizin, 2 Semester, Universität Ulm

09/2007-07/2015 Allgemeine Hochschulreife, Werdenfels-Gymnasium Garmisch-Partenkirchen

### Berufliche Tätigkeit, Praktisches Jahr (PJ), Famulaturen und Praktika

---

01/2025 – heute Assistenzärztin der Abt. für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin im AK Wandsbek, Hamburg

07/2023 – 10/2023 3. PJ-Tertial: Chirurgie, Israelitisches Krankenhaus Hamburg

03/2023 – 06/2023 2. PJ-Tertial: Anästhesie u. Intensivmedizin, Israelitisches Krankenhaus Hamburg

11/2022 – 03/2023 1. PJ-Tertial: Innere Medizin, Stadtspital Waid Zürich, Schweiz

02/2021 Famulatur: Gynäkologie, Frauenklinik an der Elbe, Hamburg

08/2021 – 09/2021 Famulatur: Radiologie, Schön-Klinik Hamburg-Eilbek

02/2021 Famulatur: Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Grenzner, Dr. Grönler, Ulm

08/2021 Famulatur: Innere Medizin, Praxis Dr. Moazami-Benab, Hamburg

07/2020 – 08/2020 Famulatur: Allgemeinchirurgie, Donauklinik, Neu-Ulm

02/2020 – 03/2020 Famulatur: Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Ulm

11/2015 – 12/2015 Pflegepraktikum: Kardiologie, Klinikum Harlaching, München

02/2016 – 04/2016 Pflegepraktikum: Unfallchirurgie, Klinikum Garmisch-Partenkirchen

### **Promotion**

---

11/2020 – 07/2025 Promotion am Zentrum für Innere Medizin der Universitätsmedizin Rostock, Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg mit dem Thema „Die adrenale Östrogensynthese bei postmenopausalen Patientinnen und Auswirkungen einer Schwangerschaft auf die Nebennierenrindenfunktion – Nebennieren-Ovar-Interaktionen im Modell des Morbus Addisons“

### **Ehrenamt**

---

11/2024 – 12/2024 Ehrenamtliche Arbeit in der Neurogeriatrie AK Wandsbek, Hamburg

10/2019 – 09/2020 Mitglied des Projekts „Tommy Nicht Allein – Kliniknannys Rostock“

### **Sprachkenntnisse**

---

Englisch, fließend

Französisch, Delf B1 und B2

Latinum

## **11 DANKSAGUNG**

---

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

## **12 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG**

---

Die eidesstattliche Versicherung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.