

Aus der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und
Rheumatologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. Werner A. Scherbaum

**Auswirkung der Hydrocortisonmedikation auf das
Langzeitblutdruckverhalten bei Patienten mit
Nebennierenrindeninsuffizienz**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Julia Hammes
2010

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Privatdozent Dr. med. Joachim Feldkamp

Koreferent: Prof. Dr. med. Katrin Ivens

Meinen Eltern Silvia und Johann Lüttke
und meinem Mann Dirk
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie und Ätiologie	1
1.2	Kurzer historischer Überblick	2
1.3	Anatomie und Topografie der Nebenniere	2
1.4	Physiologie und Pathophysiologie der Nebenniere	3
1.5	Pathogenese	7
1.6	Klinik	9
1.7	Diagnostik	11
1.8	Therapie und Prognose	13
2.	Fragestellung	16
3.	Material und Methoden	17
3.1	Auswahl des Patientenguts	17
3.2	Vorgehensweise	17
3.3.	Untersuchungsparameter	18
3.3.1	Body-Mass-Index	18
3.3.2	Langzeitblutdruckmessung	18
3.3.3	Labor	19
3.3.4	Echokardiografie	22
3.3.5	Medikamentenanalyse	23
3.3.6	Erkrankungsursache im Untersuchungskollektiv	23
3.4.	Statistische Erhebung und Ergebnisdarstellung	23
4.	Ergebnisse	24
4.1	Alter und Geschlechterverteilung	24
4.2	Erkrankungsursache im Untersuchungskollektiv	26
4.3	Erkrankungsdauer	28

4.4	Body-Mass-Index	29
4.5	Nebendiagnosen	31
4.6	Langzeitblutdruckmessung	32
4.6.1	Vergleich der Gesamtgruppe mit der gesunden Kontrollgruppe	33
4.7	Laborchemische Parameter	43
4.7.1	Vergleich der Langzeitblutdruckergebnisse aufgrund des Cortisolspiegels	49
4.8	Medikamentendosierung	59
4.8.1	Vergleich der Langzeitblutdruckergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Hydrocortisonmedikation für die Gesamtgruppe	61
4.8.2	Vergleich der Langzeitblutdruckergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Hydrocortisonmedikation für die Frauengruppe	71
4.8.3	Vergleich der Langzeitblutdruckergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Hydrocortisonmedikation für die Gesamtgruppe	81
4.9	Echokardiografie	91
4.10	Vergleich	98
5.	Diskussion	100
5.1	Einleitung	100
5.2	Langzeitblutdruckmessung	100
5.3	Laborparameter	103
5.4	Echokardiografie	104
5.5	Interpretation der Befunde	105
6.	Zusammenfassung	107
7.	Literatur	109
	Danksagung	111
	Lebenslauf	112
	Abstract	113

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Geschlechterverteilung
- Abbildung 2: Altersmittelwert der Frauen- und Männergruppe
- Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten
- Abbildung 4: Ätiologie der Nebenniereninsuffizienz im Untersuchungskollektiv
- Abbildung 5: Ätiologie nach Geschlechterverteilung
- Abbildung 6: Mittlere Erkrankungsdauer
- Abbildung 7: Mittelwert Body-Mass-Index
- Abbildung 8: BMI-Verteilung der Frauen
- Abbildung 9: BMI-Verteilung der Männer
- Abbildung 10: Nebendiagnosen
- Abbildung 11: 24-Stundenmittelwert systolisch - Gesamtgruppe
- Abbildung 12: 24-Stundenmittelwert diastolisch - Gesamtgruppe
- Abbildung 13: Anteil der Messdaten über 135 mmHg systolisch - Gesamtgruppe
- Abbildung 14: Anteil der Messdaten über 85 mmHg diastolisch - Gesamtgruppe
- Abbildung 15: Tagesmittelwert systolisch - Gesamtgruppe
- Abbildung 16: Tagesmittelwert diastolisch - Gesamtgruppe
- Abbildung 17: Nachtmittelwert systolisch - Gesamtgruppe
- Abbildung 18: Nachtmittelwert diastolisch - Gesamtgruppe
- Abbildung 19: Prozentuale Tag/Nacht-Absenkung systolisch - Gesamtgruppe
- Abbildung 20: Prozentuale Tag/Nacht-Absenkung diastolisch - Gesamtgruppe
- Abbildung 21: Natrium-Spiegel
- Abbildung 22: Kalium-Spiegel
- Abbildung 23: Cortisol-Spiegel
- Abbildung 24: ACTH-Spiegel
- Abbildung 25: Renin-Spiegel
- Abbildung 26: Aldosteron-Spiegel
- Abbildung 27: 24-Stundenmittelwert systolisch – normaler/ niedriger Cortisolspiegel
- Abbildung 28: 24-Stundenmittelwert diastolisch – normaler/ niedriger Cortisolspiegel
- Abbildung 29: Systolisch über 135mmHg – normaler/ niedriger Cortisolspiegel
- Abbildung 30: Diastolisch über 85mmHg – normaler/ niedriger Cortisolspiegel
- Abbildung 31: Tagesmittelwert systolisch – normaler/ niedriger Cortisolspiegel

Abbildung 32: Tagesmittelwert diastolisch – normaler/ niedriger Cortisolspiegel

Abbildung 33: Nachtmittelwert systolisch – normaler/ niedriger Cortisolspiegel

Abbildung 34: Nachtmittelwert diastolisch – normaler/ niedriger Cortisolspiegel

Abbildung 35: Prozentuale Tag/Nacht-Absenkung systolisch – normaler/ niedriger
Cortisolspiegel

Abbildung 36: Prozentuale Tag/Nacht-Absenkung diastolisch – normaler/ niedriger
Cortisolspiegel

Abbildung 37: Durchschnittliche Hydrocortisondosis und tageszeitliche Verteilung

Abbildung 38: Verteilung der Hydrocortisondosis/Tag

Abbildung 39: 24-Stundenmittelwert systolisch – mit und ohne abendliche HC-Dosis

Abbildung 40: 24-Stundenmittelwert diastolisch – mit und ohne abendliche HC-Dosis

Abbildung 41: Systolisch über 135mmHg – mit und ohne abendliche HC-Dosis

Abbildung 42: Diastolisch über 85mmHg – mit und ohne abendliche HC-Dosis

Abbildung 43: Tagesmittelwert systolisch – mit und ohne abendliche HC-Dosis

Abbildung 44: Tagesmittelwert diastolisch – mit und ohne abendliche HC-Dosis

Abbildung 45: Nachtmittelwert systolisch – mit und ohne abendliche HC-Dosis

Abbildung 46: Nachtmittelwert diastolisch – mit und ohne abendliche HC-Dosis

Abbildung 47: Prozentuale Tag/Nacht-Absenkung systolisch – mit und ohne
abendliche HC-Dosis

Abbildung 48: Prozentuale Tag/Nacht-Absenkung diastolisch– mit und ohne
abendliche HC-Dosis

Abbildung 49: 24-Stundenmittelwert systolisch - Frauengruppe

Abbildung 50: 24-Stundenmittelwert diastolisch - Frauengruppe

Abbildung 51: Systolisch über 135mmHg - Frauengruppe

Abbildung 52: Diastolisch über 85mmHg – Frauengruppe

Abbildung 53: Tagesmittelwert systolisch – Frauengruppe

Abbildung 54: Tagesmittelwert diastolisch – Frauengruppe

Abbildung 55: Nachtmittelwert systolisch – Frauengruppe

Abbildung 56: Nachtmittelwert diastolisch – Frauengruppe

Abbildung 57: Prozentuale Tag/Nacht-Absenkung systolisch – Frauengruppe

Abbildung 58: Prozentuale Tag/Nacht-Absenkung diastolisch - Frauengruppe

Abbildung 59: 24-Stundenmittelwert systolisch - Männergruppe

Abbildung 60: 24-Stundenmittelwert diastolisch - Männergruppe

Abbildung 61: Systolisch über 135mmHg - Männergruppe

Abbildung 62: Diastolisch über 85mmHg - Männergruppe

Abbildung 63: Tagesmittelwert systolisch - Männergruppe

Abbildung 64: Tagesmittelwert diastolisch - Männergruppe

Abbildung 65: Nachtmittelwert systolisch - Männergruppe

Abbildung 66: Nachtmittelwert diastolisch - Männergruppe

Abbildung 67: Prozentuale Tag/Nacht-Absenkung systolisch - Männergruppe

Abbildung 68: Prozentuale Tag/Nacht-Absenkung diastolisch - Männergruppe

Abbildung 69: Ergebnis der Echokardiografie

Abbildung 70: frühdiastolische Flußgeschwindigkeit in m/s

Abbildung 71: spätdiastolische Flußgeschwindigkeit in m/s

Abbildung 72: E/A Ratio

Abbildung 73: Akzelerationszeit

Abbildung 74: Dezelerationszeit in ms

Abbildung 75: Isovolumetrische Relaxationszeit in ms

Abbildung 76: Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie und Ätiologie

Die Nebennierenrindeninsuffizienz ist eine seltene Stoffwechselerkrankung, bei der durch eine Störung der Nebennierenrindenfunktion eine unzureichende Sekretion von Cortisol und Aldosteron resultiert. Ursache für den Cortisolmangel im Sinne einer Insuffizienz können Veränderungen auf allen Abschnitten der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse sein.

Morbus Addison

In den Industriestaaten wird in 80% der Fälle eine Autoimmunerkrankung als Ursache der Funktionsstörung eruiert, die nach ihrem Entdecker Morbus Addison genannt wird. Die Inzidenz beträgt 5-6 Fälle/1.000.000. Die Prävalenz beträgt 8-10 auf 100.000 Einwohner. Frauen werden im Vergleich zu Männern dabei zweimal häufiger betroffen. Die Diagnosestellung erfolgt meist im 30.-50. Lebensjahr.

Die übrigen Fälle einer Nebennierenrindeninsuffizienz entstehen durch Tumore, Erkrankungen oder Verletzungen, die zum Untergang des Organs führen.

In den Entwicklungsländern ist die Tuberkulose noch mit 20-50% Ursache einer Nebennierenrindeninsuffizienz.

Man unterscheidet entsprechend dem Ort der Entstehung eine primäre von einer sekundären und tertiären Nebennierenrindeninsuffizienz.

Die primäre Form der Nebennierenrindeninsuffizienz beruht auf einer Schädigung des Endorgans, der Nebenniere durch unterschiedlichste Faktoren. In den Industriestaaten ist in 80% der Fälle eine Autoimmunadrenalitis hierfür die Ursache.

Die sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz entsteht bei hypophysären Erkrankungen durch Ausfall der ACTH-Sekretion. Die Klinik ist wegen der erhaltenen Basalsekretion der Nebennierenrinde schwächer ausgeprägt.

Die tertiäre Form ist gekennzeichnet durch den Ausfall der hypothalamischen Regulation, z.B. iatrogen verursacht nach Absetzen einer Glucocorticoid-Therapie.

1.2. Kurzer historischer Überblick

Erstbeschreiber der Addison-Krankheit ist der Londoner Arzt Dr. Thomas Addison, der 1855 eine Arbeit mit dem Titel „On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules“ veröffentlichte. Er hatte ein großes Interesse an Hautkrankheiten und beschrieb die, im Rahmen der Addison-Krankheit auftretenden, typischen Hautveränderungen, die er bei 11 Patienten beobachtete und in Zusammenhang zu den weiteren typischen Symptomen stellte. Aufgrund der fehlenden therapeutischen Beeinflussbarkeit verstarben alle Patienten an der stärker werdenden Schwäche und wurden von Addison obduziert. Dabei stellte er bei allen Patienten vergleichbare Veränderungen der Nebennieren fest.

Der Entdecker der Nebennieren war Bartholomeus Eustachius im Jahre 1563. Ihre Funktion blieb 292 Jahre unklar.

1.3. Anatomie und Topographie der Nebenniere

Die Nebennieren liegen etwa in Höhe des 1. Lendenwirbels und bedecken die oberen Pole beider Nieren. Beide Organe wiegen zusammen ca. 8-11g, sie sind bei Männern etwa 30% schwerer als bei Frauen. Die rechte Nebenniere liegt etwas tiefer als die linke. Der untere Pol der linken Nebenniere kann in seltenen Fällen bis zum Hilus der linken Nierenarterie reichen. Die Nebenniere wird unterteilt in Mark und Rinde. Im Mark werden Katecholamine produziert, deren Ausschüttung neuronal geregelt wird. Die Rinde setzt sich aus großen lipidbeladenen, epithelialen Zellen zusammen (sogenannten Schaumzellen), die in unregelmäßigen Strängen um Sinusoide angeordnet sind. Drei Schichten können unterschieden werden: Die äußere Schicht ist die Zona glomerulosa, die direkt unter der Kapsel liegt, die Zona fasciculata, die mittlere

und größte Schicht, und die Zona reticularis, an die sich das Nebennierenmark anschließt. Die Zona glomerulosa, die schmalste der drei Zonen, enthält Zellen, die in geschlängelten bzw. hakenförmigen Strängen angeordnet sind; sie vereinigen sich mit den geraden, fast parallel verlaufenden Säulen der Zona fasciculata (der breitesten Zone innerhalb der Rinde). Ihre Zellen zeichnen sich durch einen hohen Lipidgehalt aus. Die Zona reticularis ist durch die mehr netzförmige Anordnung ihrer Zellen charakterisiert. Diese Zone ist bei Männern breiter als bei Frauen. Die Mitoseaktivität ist in der Zona glomerulosa am größten und nimmt in Richtung auf die Zona reticularis ab. Regenerations- und Wachstumsvorgänge finden fast ausschließlich in der Zona glomerulosa statt. Die Zellen nehmen in Richtung Mark an Größe zu. Im inaktiven Zustand herrschen vakuolisierte Zellen vor. Im Zustand gesteigerter Sekretion sehen sie durch die Abgabe gespeicherten Lipids und des Cholesterins kompakter aus.

1.4. Physiologie und Pathophysiologie der Nebenniere

Physiologie

Der morphologischen Unterteilung der Nebennierenrinde entsprechen weitgehend die funktionellen Unterschiede zwischen den drei Zonen. Die Zona glomerulosa produziert fast ausschließlich Mineralocorticoide (pro Tag ca. 150 ng Aldosteron) und wird nur z.T. durch ACTH beeinflusst. Die inneren Schichten bilden dagegen vor allem Glucocorticoide, Androgene und Östrogene. Sie sind hinsichtlich des Wachstums und der sekretorischen Stimulation auf ACTH angewiesen. In der mittleren Schicht, der Zona fasciculata, werden die Glucocorticoide (ca. 20mg/Tag) produziert. In der inneren Schicht, der Zona reticularis, werden die Sexualhormone (pro Tag ca. 30 mg Androgene) produziert. Die Hormonproduktion unterliegt dem Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Regelkreis. Im Nucleus tubero-infundibularis und der Eminentia media des Hypothalamus wird ein Neurohormon mit Polypeptidcharakter, das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) freigesetzt, das die Ausschüttung des Adrenocorticotropen Hormons

(ACTH) in der Hypophyse stimuliert. CRH ist in ein Reglersystem eingeschaltet, das vorwiegend auf die periphere Konzentration von Kortison und Cortisol reagiert. Abfall des unkonjugierten Cortisols führt zu einer Steigerung, Zunahme zu einem Rückgang der ACTH-Abgabe. Durch diesen Regelmechanismus bleibt die Cortisolkonzentration in relativ engen Grenzen konstant. Neben Cortisol übt nur noch Aldosteron zu einem gewissen Grade eine hemmende Wirkung auf die ACTH-Sekretion aus.

Wichtigster Stimulus zur Ausschüttung von CRH, ACTH und Cortisol sind Streß, Adrenalin, Blutzuckerabfall, antidiuretisches Hormon, Histamin, Pyrogene und Schmerzen. Durch Morphine wird die Ausschüttung gehemmt. Die Zona fasciculata und reticularis stehen beide unter der Kontrolle von ACTH. Die Zona fasciculata ist verantwortlich für die Sekretion der Glucocorticoide, vor allem Cortisol, die Zona reticularis sezerniert dagegen in erster Linie die Sexualhormone. Neben seiner Wirkung auf die Steroidproduktion beeinflusst ACTH gleichzeitig das Wachstum der verschiedenen Nebennierenrindenzonen.

Circadianer Rhythmus der Nebennierenrindenaktivität

Die Plasmakonzentration der Nebennierensteroiden zeigt einen 24-Stunden-Rhythmus. Die höchsten Cortisolwerte im Plasma und Urin finden sich am Morgen zwischen 2-8 Uhr, die niedrigsten abends zwischen 16-24 Uhr. Diesen Änderungen in der Cortisolsekretion gehen entsprechende Änderungen in der ACTH-Aktivität voraus. Der circadiane Rhythmus der adrenocorticalen Aktivität ist unabhängig vom Schlaf sowie von Helligkeit oder Dunkelheit. Er ist unter Streßbedingungen, bei verschiedenen cerebralen Läsionen und solchen Formen von Cushing-Syndrom, die durch ein autonomes Adenom der Nebennierenrinden bedingt sind, aufgehoben.

Das wichtigste Glucocorticoid ist das Cortisol.

Folgende Hauptwirkungen von Cortisol sind bekannt:

Stoffwechsel:

Steigerung der Gluconeogenese durch Neubildung von Glucose aus Aminosäuren

Bereitstellung von Aminosäuren durch Proteinolyse

Speicherung der Glucose einerseits als Energiereserve in Form von Leberglycogen und andererseits Verwendung zur Steigerung des Blutzuckerspiegels

Hemmung der Glucose-Aufnahme in die Fettzellen

Nervensystem:

Stimulation der Noradrenalinfreisetzung

Steigerung der Erregbarkeit

Verstärkung der lipolytischen Wirkung der Katecholamine am Fettgewebe und Steigerung der Konzentration von Fettsäuren und Lipoproteine im Blut

Blutzellen: Die Bildung von Erythrozyten, Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten wird gesteigert

Hemmung der Bildung von Lymphozyten, Monozyten, eosinophilen und basophilen Granulozyten

Hemmung der Ausschüttung von Histamin, Interleukinen und Lymphokinen

Dadurch Unterdrückung der Bildung von Lipocortin und Vasocortin

Hemmung der Phospholipase A2 und Unterdrückung der Bildung von Prostaglandinen und Leukotrienen

Hemmung der Antikörperbildung

Skelett: Hemmung der Calcitriolbildung mit nachfolgendem Absinken der Calcium- und Phosphatspiegel

Abbau von Knochensubstanz führt zu Osteoporose

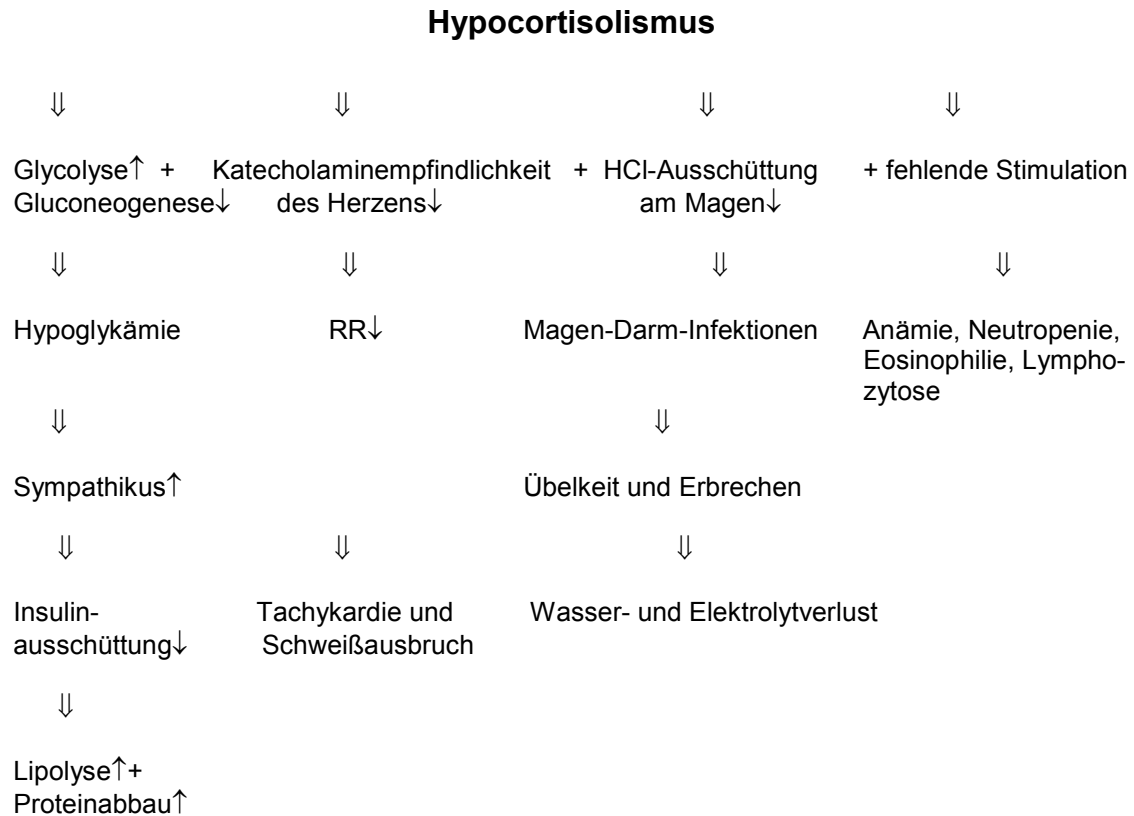
Bindegewebe: Antiphlogistische Wirkung durch Hemmung der Bindegewebsproliferation, Kollagensynthese und Reparation werden partiell gehemmt

Magen-Darm-Trakt: Stimulation der Sekretion von Säure und Pepsin

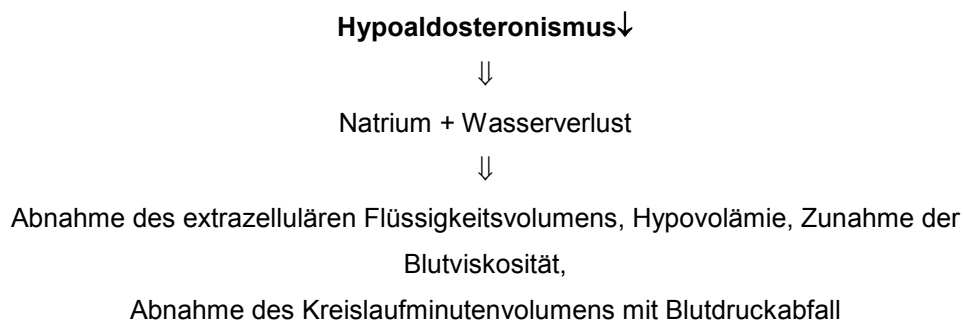
Hemmung der Schleimproduktion

Pathophysiologie

In der folgenden Darstellung sind die wichtigsten Folgen eines Cortisolmangels dargestellt



Durch die negative Rückkopplung des Cortisols entsteht mehr Proopiomelanocortin, eine Vorstufe des ACTH. Dadurch kommt es einerseits zu einer gesteigerten Produktion von ACTH, andererseits von alpha-Melanotropin, das die typische Braunfärbung der Haut bei der Nebennierenrindeninsuffizienz bewirkt.



1.5. Pathogenese

Ursächlich für den Hypokortisolismus ist die Destruktion der Nebennierenrinde durch unterschiedlichste Erkrankungen entweder isoliert lokal oder in Zusammenhang mit Systemerkrankungen.

Bei der Autoimmunadrenatitis kommt es zur Bildung von drei zirkulierenden Autoantikörpern gegen intrazelluläre Antigene aller Schichten der Nebennierenrinde. Diese richten sich insbesondere gegen Antigene von Mikrosomen und Plasmamembranen der adrenalen Zellen. Erstes Zeichen der Zerstörung ist ein Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität als Ausdruck abnehmender Aldosteron-Produktion der Zona glomerulosa. Später folgt dann als Zeichen der Zerstörung der Zona fasciculata ein Anstieg des ACTH-Spiegels bei fallendem Cortisol-Spiegel. Makroskopisch zeigt sich eine deutliche Atrophie der Nebennierenrinde bei zumeist unauffälligem Nebennierenmark. Mit zunehmender Zerstörung der Rinde fallen die Antikörpertiter wieder. Histologisch findet sich neben einer Atrophie und Fibrose eine lymphozytäre Infiltration der Nebennierenrinde. Die Autoimmunadrenatitis tritt meist isoliert auf. Häufig finden sich jedoch auch Antikörper gegen andere endokrine Gewebe des Körpers. 40-50% der Patienten erkranken im Rahmen einer polyglandulären Insuffizienz an weiteren Autoimmunerkrankungen,

z.B. bei der Polyglandulären Insuffizienz Typ I, bei der Morbus Addison mit einem Hypoparathyreoidismus und /oder einer chronischen mukokutanen Kandidiasis auftreten kann. Am häufigsten ist das gleichzeitige Auftreten mit einer Vitiligo oder einer Autoimmunthyreoiditis.

Weitere Erkrankungen, die zur Schädigung oder völliger Zerstörung des Organs führen können, sind Tuberkulose, AIDS, Pilzerkrankungen, Amyloidose, Sarkoidose, Zytomegalie, Hämochromatose und Tumormetastasen oder leukämische Infiltrationen. Die bilaterale Adrenalektomie aufgrund von Tumoren der Nebennieren führt zur vollständigen Nebenniereninsuffizienz. HIV-positive-Patienten haben eine erhöhte Inzidenz nekrotisierender Adrenatitis im Zusammenhang mit Infektionen mit Cytomegalie-Virus, Mycobakterien und Kryptokokken. Sie sind daher potentiell immer gefährdet, eine Nebenniereninsuffizienz zu entwickeln.

Hämorrhagische Nekrosen z.B. im Rahmen eines Waterhouse-Friderichsen-Syndroms bei Meningokokkensepsis, unter Marcumartherapie oder bei Neugeborenen sind seltenere Ursachen, die zu akuter schwerer Insuffizienz führen können.

Metastasen in der Nebennierenrinde können in absteigender Häufigkeit bei malignen Tumoren des Gastrointestinaltrakts, sowie von Lunge und Brust auftreten. Da das verbleibende Gewebe für eine suffiziente Hormonproduktion noch ausreicht, stehen hier eher die Symptome der Grunderkrankung im Vordergrund.

Die iatrogene primäre Nebenniereninsuffizienz tritt nach Behandlung mit Medikamenten auf, die eine inhibitorische Wirkung auf Enzyme der Steroidbiosynthese besitzen, wie z.B. das Kurzzeitnarkotikum Etomidate (7) und das Antimykotikum Ketokonazol. Patienten mit bislang klinisch symptomloser Nebenniereninsuffizienz können hier eine manifeste Niereninsuffizienz entwickeln.

Rifampicin hingegen senkt durch Leberenzyminduktion die Halbwertszeit von Hydrocortison. Deren Dosis sollte für die Zeit der Anwendung von Rifampicin verdoppelt oder verdreifacht werden (21).

Genetische Erkrankungen, die ebenfalls zu unterschiedlich ausgeprägter Nebenniereninsuffizienz führen können sind Adrenoleukodystrophie, angeborene Nebennierenhypoplasie, familiärer Glucocorticoid-Mangel und Krankheitsbilder mit Störungen des Cholesterin-Metabolismus.

Symptomatisch werden die Patienten erst, wenn mehr als 90% des Organs zerstört sind. Durch den Untergang des Organs kommt es zum Ausfall aller Corticosteroide. Für die sekundäre und tertiäre Insuffizienz können Tumoren (Hypophysenadenome, Kraniopharyngeome) oder Infektionserkrankungen wie Tuberkulose und lymphozytäre Hypophysitis der hypothalamo-hypophysären Region verantwortlich sein. Durch verdrängendes Wachstum, Operationen oder Bestrahlung wird der Regelkreis gestört und führt zur Nebenniereninsuffizienz. Seltener Ursachen sind Hirnblutungen, große intrakranielle Aneurysmen, hämorrhagische Infarkte, wie z.B. das Sheehan-Syndrom im Wochenbett oder Schädel-Hirn-Traumata. Die tertiäre Insuffizienz wird am häufigsten durch exogene Glucocorticoid-Zufuhr hervorgerufen, die

zur Suppression der gesamten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse führt.

1.6. Klinik

Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Bei meist langsamem Verlauf kommt es zunächst zum Glucocorticoid-Mangel vornehmlich in Stresssituationen, gefolgt von einem Mineralocorticoid-Mangel, der sich zunächst als leichter Hypotonus darstellt.

Leitsymptom des M. Addison sind allgemeine Schwäche und schnelle Ermüdbarkeit, die bei allen Patienten zu finden ist. Während die Patienten morgens nach dem Aufwachen noch am kräftigsten sind, nimmt die Leistungsfähigkeit im Laufe des Tages immer mehr ab. Das Ausmaß der Schwäche ist proportional zum Grad der Nebenniereninsuffizienz.

Immer findet sich eine verstärkte Pigmentierung von Haut und Schleimhäuten durch gesteigerte Ablagerung von Melanin. Dies ist eine Folge der gegenregulatorisch gesteigerten Proopiomelanocortin-Ausschüttung, die die Melanozyten stimuliert und zu gesteigerter Melaninproduktion führt. An lichtexponierten und mechanisch besonders beanspruchten Stellen fällt dies zuerst ins Auge. Im Verlauf der Erkrankung nimmt die Braunfärbung der Haut auch ohne weitere Sonnenbestrahlung zu. Bei der sekundären Nebenniereninsuffizienz fehlt die Hyperpigmentierung aufgrund einer unzureichenden Stimulation durch den Hypophysenvorderlappen. Diagnostisch hilfreich sind Pigmentablagerungen an Mundschleimhaut, Areolen, Axillae, Ellenbeugen, Fingerknöchel, Handflächen, perianaler und perivaginaler Region.

Hinweisend ist auch die Gewichtsabnahme bis hin zur Kachexie. Dies ist einerseits bedingt durch die gestörte gastrointestinale Funktion (Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfall), andererseits durch die Dehydratation infolge des gesteigerten Verlustes von Salz und Wasser über die Niere. Die vermehrte Natriuresis und verminderte Kaliumexkretion führt zu Hyponatriämie und Hyperkaliämie.

Durch den Flüssigkeitsverlust kann es zum Anstieg der Retentionsparameter kommen im Sinne eines prärenalen Nierenversagens.

Der Blutdruck ist oft niedrig, was mit Schwindel, Tachykardie, kardialen Palpitationen und Neigung zu Ohnmachten vergesellschaftet ist.

Dies liegt zum einen am Natrium- und Flüssigkeitsverlust durch den Aldosteronmangel und zum anderen an der Verminderung der striktorischen Noradrenalinwirkung durch Fehlen der Glucocorticoide (33).

Viele Patienten beklagen eine vermehrte Reizbarkeit, Gleichgültigkeit oder Nervosität, Depression und Gefühlsinstabilität. Eher unspezifische Symptome sind Übelkeit, diffuse Bauchschmerzen und Fieber. Aufgrund der gestörten Gluconeogenese entwickeln manche Patienten Hypoglykämiesymptome. Durch den Androgenmangel kommt es bei vielen Frauen zu einem Verlust der Sekundärbehaarung, Libidoverlust und trockener Haut, sowie zu verminderter seelischer Belastbarkeit und vermehrter Reizbarkeit. Bei Männern überwiegt die testikuläre Androgenproduktion, so daß ein Ausfall der Zona reticularis hier nicht ins Gewicht fällt. Selten entwickeln sich bei langandauernder Erkrankung Kalzifikationen der Ohrläppchen.

Lebensgefährlich ist die akute Nebenniereninsuffizienz, die sich häufig als Schock präsentiert und unspezifische Symptome bietet. Abdominelle Schmerzen, Fieber, Erbrechen und Übelkeit und zunehmende Somnolenz lassen eine ganze Reihe differentialdiagnostischer Überlegungen zu, so dass die Diagnose der Nebenniereninsuffizienz häufig erst über die Anamnese getroffen wird. Zu akuter Nebenniereninsuffizienz kann es beispielsweise im Rahmen gastrointestinaler Infekte bei unzureichender Aufnahme der Substitutionstherapie kommen. Schwieriger wird die Diagnosefindung bei bislang unbehandelten und daher unbekannten Nebenniereninsuffizienzen.

Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Die Symptome der sekundären Nebenniereninsuffizienz ähneln denen der primären Nebenniereninsuffizienz. Da das Endorgan intakt ist, ist es in der Lage, auf die Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems mit Ausschüttung von Aldosteron zu reagieren. Die Hypotonie bei der sekundären

Nebenniereninsuffizienz resultiert aus dem Cortisolmangel, der zu vermehrter Ausschüttung von Vasopressin mit konsekutiver Hyponatriämie und verminderter β -adrenerger Stimulierbarkeit des vaskulären Tonus führt. Abdominelle Beschwerden sind bei der sekundären und tertiären Insuffizienz selten zu beobachten, so daß man bei diesem Symptom einen Zusammenhang zum Aldosteron-Mangel vermutet, der hier nicht besteht.

Durch den Wegfall der Melanozyten-Stimulation haben Patienten mit sekundärer Nebenniereninsuffizienz ein eher blasses Hautkolorit. Schäden der Hypophyse können aber auch noch andere Regulationszentren betreffen, so daß die sekundäre Nebenniereninsuffizienz oft mit anderen Erkrankungen, wie sekundäre Hypothyreose, sekundärem Hypogonadismus oder Wachstumshormonmangel auftreten kann. Ist ein Tumor die Ursache der Symptome, kann er über verdrängendes Wachstum zu Kopfschmerzen führen. Bei Druck auf das Chiasma opticum kann eine bilaterale Hemianopsie resultieren.

1.7. Diagnostik

Die Anamnese und klinische Untersuchung ist bei der Diagnostik der Nebennierenrindeninsuffizienz ein wichtiger Faktor, der die radiologischen und laborchemischen Untersuchungen ergänzt und in der Diagnosestellung unterstützt. Da es einige Zeit dauert bis sich das Vollbild der Erkrankung entwickelt, berichtet der Patient anfangs von eher unspezifischen Symptomen wie diffuse Bauchschmerzen, Abnahme der Leistungsfähigkeit und Antriebsarmut. Differentialdiagnostisch müssen daher vor der Diagnosestellung andere Krankheiten, wie Infektionen, andere Autoimmunerkrankungen, Gerinnungsstörungen, Depression oder Sekundärsymptome von Tumorerkrankungen ausgeschlossen werden.

Laborchemisch zeigt sich bei der Nebennierenrindeninsuffizienz in 80% der Fälle eine Hyponatriämie als Ausdruck eines zentral gesteigerten Vasopressin-Spiegels bei Glucocorticoid-Mangel mit entsprechender Überwässerung und verminderter glomerulärer Filtrationsrate. Bei über 60% der Patienten wird eine Hyperkaliämie aufgrund des Aldosteronmangels

festgestellt. Durch den Aldosteronmangel ist der Plasma-Renin-Spiegel und infolgedessen der Angiotensin-II-Spiegel erhöht.

Die Bestimmung der Cortisol-Spiegel im Serum oder 24-H-Sammelurin zeigen erniedrigte oder niedrig normale Werte. Ist der normalerweise hohe Serumkortisolspiegel um 8 Uhr morgens kleiner als 10 µg/dl spricht dies für eine Nebenniereninsuffizienz. Werte über 20 µg/dl schließen die Diagnose allerdings aus. Aldosteron, DHEA und DHEAS sind entsprechend dem Stadium der Destruktion erniedrigt.

Bei Verdacht auf einen Hypokortisolismus sollte ein ACTH-Kurztest durchgeführt werden. Dabei wird dem Patienten eine festgelegte Menge ACTH venös verabreicht und vor sowie 60 Minuten nach Applikation der Serumkortisolspiegel bestimmt. Im Gegensatz zum Gesunden ($>20\mu\text{g/dl}$) kommt es nicht zum Anstieg des Serumkortisolspiegels. Zur Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz dient der ACTH-Plasma-Spiegel. Bei primärer Insuffizienz ist der Wert deutlich erhöht. Bei der sekundären Form erniedrigt bzw. niedrig normal und steigt nach Gabe von CRH nicht an.

Der ACTH-Langtest kann zur Klärung beitragen, falls die basale ACTH-Bestimmung keine definitive Aussage zulässt. Unter längerer hoher ACTH-Stimulierung können sich die atrophischen Nebennierenzellen bei sekundärer Nebenniereninsuffizienz erholen. Bei primärer Insuffizienz mit zerstörten Zellen kann es nicht zu einem Anstieg des Cortisol-Spiegels kommen.

Zur Diagnostik einer tertiären Nebenniereninsuffizienz dient der Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT). Dabei soll durch Gabe von 0,1IE Alt-Insulin/kg Körpergewicht eine Hypoglykämie provoziert werden, die ein starker Reiz für die Ausschüttung von CRH ist. Ein weiterer Test ist der Metyraponkurztest. Durch die Gabe von Metyrapon (30mg/kg Körpergewicht) wird die 11 β -Hydroxylase gehemmt und damit die Umwandlung von 11-Desoxycortisol zu Cortisol. Die hieraus resultierende Hypocortisolämie stellt einen Reiz für den Hypothalamus für die Ausschüttung von CRH dar.

Die Bestimmung des TSH-Spiegels kann bei der Diagnosestellung ebenfalls hilfreich sein. Durch den Cortisolmangel fehlt die suppressive Wirkung von Cortisol auf die Thyreotropinsekretion, so daß reaktiv die TSH- Ausschüttung gesteigert wird. Ist der TSH-Wert $>8\text{mU/l}$ und/oder bei erniedrigten peripheren

Werten muß an eine Hashimoto-Thyreoiditis im Rahmen einer polyglandulären Insuffizienz gedacht werden, die sich durch erweiterte Diagnostik klären läßt. Zur Klärung der Ätiologie dient der Nachweis von Autoantikörpern im Blut. Bestimmt werden Autoantikörper gegen Nebennierenzellen (ACA = adrenocortical auto-antibodies) und gegen Steroidproduzierende Zellen (StCA = steroid producing cell auto-antibodies). Das Vorliegen dieser Antikörper ist beweisend für eine primäre Nebennierenrindeninsuffizienz. Ein negativer Nachweis schließt sie allerdings nicht aus. Die Bestimmung von Calcium- und Phosphatspiegeln, Glucosekonzentrationen und Schilddrüsenhormonen können Hinweise auf komplexe Autoimmunerkrankungen geben.

Die bildgebende Diagnostik wie CT oder Sonografie kann Nebennierentumoren darstellen, oder wie im Fall der Tuberkulose eine verkalkte Nebenniere in der Röntgenleeraufnahme bzw. Computertomographie des Abdomens zeigen. Bei Verdacht auf Tuberkulose im Sinne einer tuberkulösen Adrenalitis empfiehlt sich außerdem ein Röntgen-Thorax und ein Tuberkulin-Test. Eine CT-gesteuerte Feinnadel-Aspiration kann bei Nebennierentumoren, insbesondere bei Verdacht auf Metastasen hilfreich sein. Vor der Punktion sollte ein Phäochromozytom jedoch laborchemisch ausgeschlossen sein.

Bei der sekundären und tertiären N. dient die Kernspintomographie der Diagnostik interventionsbedürftiger Tumoren.

1.8. Therapie und Prognose

Die akute adrenale Krise ist eine lebensgefährliche Situation die schnellstmöglich behandelt werden muß. Die Hauptsymptome sind die Hypovolämie, die Elektrolytentgleisung und der Glucocorticoid-Mangel. Die Behandlung besteht in zügiger Infusion von 2-3 Litern physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger-Glukoselösung und intravenöse Injektion von Glucocorticoiden wie Hydrocortison, Prednisolon oder Dexamethason. Wenn die Lebensgefahr gebannt ist, kann mit der Diagnostik begonnen werden. Die Elektrolytstörung wird meist durch die Infusionstherapie behoben. Die Gabe von Mineralocorticoiden führt erst nach Tagen zu einem sichtbaren Erfolg.

Die Therapie der primären Nebennierenrindeninsuffizienz besteht in der dauerhaften Substitution von Cortisol und Aldosteron. Es werden ca. 15-20mg Hydrocortison gegeben, wobei die zirkadiane Rhythmik der Cortisolausschüttung imitiert werden sollte. Die ergänzende Gabe von Fludrocortison ist nur bei anhaltenden Beschwerden wie niedriger Blutdruck und Kreislaufbeschwerden indiziert, da Hydrocortison auch schon über eine gewisse mineralocorticoide Wirkung verfügt(12).

Der Aldosteronmangel wird durch die Gabe von Fludrocortison in Höhe von 0,05-0,2mg/tag kompensiert. Die Höhe der Fludrocortison-Dosis richtet sich nach subjektiver und objektiver Kreislaufbeobachtung, sowie nach den laborchemischen Kalium- und Reninplasmaspiegeln. Hypertonus, Ödeme und Hypokaliämie weisen auf eine Überdosierung hin.

Wichtig ist die Schulung des Patienten und seiner Angehörigen über die Dosisanpassung in Streßsituationen wie Krankheit oder Operation und die Aushändigung eines Glucocorticoid-Notfallausweises.

Bei Fieber und beispielsweise viralen Infekten muß die Cortison-Dosis bis zur Gesundung verdoppelt werden. Bei Erbrechen und Durchfall muß sie gegebenenfalls intravenös verabreicht werden.

Vor anstrengenden Tätigkeiten wie Ausdauersport oder Prüfungen empfiehlt sich ebenfalls eine einmalige Erhöhung der Hydrocortison-Dosis unmittelbar vor dem Ereignis. Werden dabei mehr als 50mg Hydrocortison verabreicht, kann auf die Gabe von Fludrocortison aufgrund der ausreichenden mineralocorticoiden Wirkung von Hydrocortison verzichtet werden.

Bei der Behandlung einer tuberkulösen Adrenalitis muß bedacht werden, daß die Tuberkulostatika durch hepatische Enzyminduktion die Halbwertszeit von Hydrocortison herabsetzen und daher eine Dosiserhöhung für die Dauer der TBC-Therapie erforderlich ist.

Bei der sekundären und tertiären Nebenniereninsuffizienz reicht die Substitution von Hydrocortison aus, da die Nebenniere aufgrund der Stimulation durch das Renin-Angiotensin-System noch in der Lage ist, Aldosteron zu produzieren.

Unter suffizienter Therapie mit Glucocorticoiden ist die Lebenserwartung eines Patienten mit primärer Nebenniereninsuffizienz vermutlich nicht wesentlich eingeschränkt.

Studien zur Langzeitmortalität der Nebennierenrindeninsuffizienz fehlen bisher.

2. Fragestellung

Ziel dieser Studie ist aufzudecken, ob es einen Zusammenhang zwischen der Nebenniereninsuffizienz und der kardialen Funktion gibt. Bisher existieren keine Daten zur Mortalität und Langzeitprognose von Patienten mit Nebenniereninsuffizienz.

Da die Glucocorticoidsubstitution auch das Blutdruckverhalten beeinflusst, stellt sich die Frage, inwieweit Patienten mit einer Nebenniereninsuffizienz ein normales Blutdruckprofil aufweisen und ob dieses Blutdruckprofil mit der Art der Substitutionsbehandlung zusammenhängt. Unmittelbar damit zusammenhängend ist die kardiale Pumpleistung. Es ist bisher nicht bekannt, ob die Herzmuskelfunktion von Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz eingeschränkt ist und ob eine Beeinflussung durch die Substitutionsbehandlung vorliegt.

3. Material und Methoden

3.1. Auswahl des Patientengutes

Im Rahmen der Studie wurden von Juli 2000 bis Dezember 2001 30 Patienten mit Nebenniereninsuffizienz untersucht. Die untersuchten Personen entstammen dem Patientengut der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf. Im Rahmen ihrer regelmäßigen Kontrolluntersuchungen wurden die Patienten auf diese Studie angesprochen und erklärten sich zur Teilnahme bereit.

3.2. Vorgehensweise

Für diese klinische Untersuchung wurde im Archiv der Endokrinologischen Abteilung der MNR-Klinik der Heinrich-Heine-Universitätsklinik Düsseldorf in die Patientenakten der aufgrund der Symptomatik einer Nebenniereninsuffizienz betreuten Patienten, die sich zuvor zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt hatten, Einblick genommen. Außer den allgemeinen Patientendaten wurde besonderes Augenmerk auf die Größe und das Gewicht, die Krankheitsursache und -Dauer, Laborwerte und Medikamentenanamnese gerichtet.

Es wurde das Blutdruckverhalten per 24-Stunden-Messung erfaßt und eine echokardiografische Darstellung der kardialen Pumpfunktion durchgeführt.

Die Daten der beiden Untersuchungen wurden mit Normwerten verglichen, die bei gesunden Vergleichspersonen erfaßt wurden. Jedem Patienten wurde mindestens eine Kontrollperson mit gleichem Alter und BMI zugeordnet. Bei den untersuchten Patienten wurde das Alter, die Erkrankungsdauer, der Body-Maß-Index, die Dosierung der Hydrocortison-Dosis, Laborparameter (Natrium, Kalium, ACTH, Cortisol, Renin und Angiotensin) und begleitende Erkrankungen erfaßt. Wir möchten mit dieser Studie herausfinden, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Langzeitblutdruckverhalten und der Hydrocortison-Medikation, sowie der echokardiografischen Untersuchung gibt. Nachfolgend werden die untersuchten Parameter näher erläutert:

3.3. Untersuchungsparameter

3.3.1 Body-Mass-Index

Dieser international gebräuchliche Größe-Gewicht-Index dient der Beurteilung von Größe und Gewicht im Hinblick auf eine Einteilung der Adipositas und Risikoklassifizierung. Die Berechnung erfolgt durch die Formel: Körpergewicht (kg) / Körpergröße (m) zum Quadrat.

Nach der Gewichtsklassifikation der WHO gilt ein Body-Mass-Index von 18,5 bis 24,9 als normwertig. Übergewicht liegt bei einem Wert von 25 bis 29,9 vor und von Adipositas spricht man ab einem Wert von 30. Dabei wird die Adipositas noch einmal in 3 Grade eingeteilt. Grad 1 30-34,9, Grad 2 35-39,9 und Grad 3 ≥ 40 . Hier spricht man auch von extremer Adipositas.

3.3.2 Langzeitblutdruckmessung

Mit dieser Messung werden Blutdruckwerte in 15-30 Minuten-Abständen am normal tätigen Patienten über 24 Stunden ambulant erhoben. Im Normalfall wird eine zirkadiane Rhythmik mit tieferen Nachtwerten und einem Blutdruckanstieg in den frühen Morgenstunden beobachtet. Das fehlende Absinken des nächtlichen Blutdrucks geht mit einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität einher. Diese Patienten werden Non-Dipper genannt. Im Gegensatz dazu werden Patienten mit normwertiger Absenkung der nächtlichen gegenüber den Blutdruckwerten tagsüber als Dipper bezeichnet. Die ambulant erfassten Blutdruckwerte liegen in der Regel unter den in der Praxis gemessenen Werten.

Bei 30 Patienten wurde eine ambulante 24h-Blutdruck-Messung mittels eines tragbaren automatischen Geräts durchgeführt. Es wurde ein Langzeit-Blutdruckgerät von GE marquette Hellige mit der Bezeichnung CardioSoft Version 4.14 verwendet (Freiburg, Deutschland). Tagsüber wurde der Blutdruck in Abhängigkeit von der persönlichen Wachzeit alle 30 Minuten und nachts wiederum abhängig vom persönlichen Rhythmus alle 40 Minuten gemessen. Es wurden folgende Daten erhoben: 24-Stunden-Mittelwert

systolisch und diastolisch, Tagesmittelwert systolisch und diastolisch, Nachtmittelwert systolisch und diastolisch, prozentualer Anteil der Werte die systolisch über 135 mmHg und diastolisch über 85 mmHG liegen und die prozentuale Absenkung der Nachtwerte im Vergleich zu den Tagwerten.

Die Patientendaten wurden anhand des Alters und Body-Maß-Indexes mit Daten gesunder Personen gleichen Alters und Body-Maß-Indexes verglichen. Die Auswahl der Kontrollpersonen erfolgte im Bekanntenkreis, sowie in der allgemeinmedizinischen und internistischen Praxis von Dr. Leclaire in Solingen. Auswahlkriterium war eine leere Anamnese im Hinblick auf mögliche Bluthochdruck- und Herzerkrankungen, und der Ausschluß einer akuten Erkrankung, die einen Bluthochdruck bedingen könnte. Die Kontrollpersonen, die dem Patientengut der Praxis von Dr. Leclaire entstammen, unterzogen sich einer Langzeitblutdruckuntersuchung ohne Bluthochdruckverdacht, sondern im Rahmen eines Gesundheitschecks oder einer Sportuntersuchung.

3.3.3 Labor

Laborchemisch wurden die Elektrolyte Natrium und Kalium, sowie Cortisol, ACTH, Renin und Angiotensin im Serum bestimmt. Hierbei gelten als physiologische Referenzwerte im Zentrallabor der Medizinischen Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität:

- Natrium 135-145 mmol/l
- Kalium 3,5-5,0 mmol/l
- Cortisol 80-280 ng/ml
- ACTH 20-80 pg/ml
- Renin 5-25 pg/ml
- Aldosteron 10-160 pg/ml

Die Blutabnahmen erfolgten im Rahmen der allgemeinen Kontrolluntersuchungen in der Ambulanz. Bei einer Patientin konnte aus der Aktenlage keine Reninbestimmung erhoben werden, bei drei Patienten fehlte die Bestimmung des Aldosteronwertes.

Cortisol:

Durch die Störung der Cortisolsynthese bzw. Bereitstellung von Cortisol kommt es zu vielfältigen Laborveränderungen. Der Mangel an Cortisol führt zu einem Missverhältnis zwischen Glykolyse und Gluconeogenese, so daß es häufig zu Hypoglykämien kommt. Die Hypoglykämie aktiviert den Sympathikus und führt zu einer gesteigerten Adrenalinausschüttung und verminderten Insulinproduktion. Dadurch kommt es zu vermehrter Lipolyse und Proteinabbau. Je nach Ursache der Addisonsymptomatik kommt es zu einem Anstieg der im Regelkreis vorgeschalteten Hormone. Bei der primären Nebenniereninsuffizienz kommt es zum reflektorischen Anstieg der ACTH-Konzentration. Eine Studie von Whitworth et al. zeigte, daß die alleinige Gabe von ACTH bei Patienten mit primärer Nebenniereninsuffizienz keinerlei blutdruckändernden Effekt brachte. (34) Bei der sekundären Insuffizienz mit Mangel an ACTH steigt reflektorisch der CRH-Spiegel an. Der verstärkte Fett- und Muskelabbau und die Hypovolämie bewirken den Gewichtsverlust und die arterielle Hypotonie. Durch den Cortisolmangel kommt es darüber hinaus zu Anämie, Neutropenie, Eosinophilie und Lymphozytose.

Aldosteron:

Durch die Nebenniereninsuffizienz ist nicht nur die Cortisol- sondern auch die Aldosteronsynthese betroffen. Der wichtigste Stimulus für die Sekretion von Aldosteron ist das Renin-Angiotensin-System, gefolgt von der Hyperkaliämie und weniger auch durch ACTH. Durch den Mangel an Mineralokortikoiden kommt es zu verstärkter renaler Exkretion von Natrium und Retention von Kalium, Magnesium und Wasserstoff. Der Natrium-Kalium-Quotient ist <30 . Auch die Natriumresorption in Speichel-, Schweißdrüsen und Darm ist beeinträchtigt. Dies führt zu Kochsalzmangel mit hypotoner Dehydratation, Hypovolämie, Blutdruckabfall und Zunahme des intrazellulären Volumens. Durch die eingeschränkte Nierenperfusion kommt es zum Anstieg des Reninspiegels und in der Folge von Angiotensin I und II. Angiotension II wirkt direkt auf die Nebennierenrinde und soll die Ausschüttung von Aldosteron bewirken. Der vasopressorische Effekt von Angiotensin wird durch die Anwesenheit von Aldosteron noch gesteigert. Umgekehrt können Aldosteron-

Antagonisten den Pressoreffekt von Angiotensin akut vermindern. (18) Ein Hyperaldosteronismus bzw. eine zu hohe Substituierung mit Fludrocortison kann zu Hypertonie und Ödemen führen. Die Bestimmung des Plasma-Reninspiegels kann hier zur Bestimmung der Effektivität der medikamentösen Therapie herangezogen werden (15).

Renin:

Renin wird bei Hypotonie oder Mangeldurchblutung der Niere anderer Genese im juxtaglomerulären Apparat der Niere freigesetzt (23). Bei hohem Renin-Plasmaspiegel ist hier eine vermehrte Granulierung zu beobachten (1). Der hohe Reninspiegel geht einher mit hohen Spiegeln von antidiuretischem Hormon (10).

Die Renin-Ausschüttung ist gesteigert, wenn das Plasmavolumen verringert ist, oder der hemmende Einfluß der Mineralocorticoide fehlt (10). Dies ist bei Patienten mit einem unbehandelten Mineralocorticoid-Mangel regelmäßig zu beobachten (6). So soll ein Reninanstieg eine Hypovolämie bestätigen. Eine Studie von Jadoul et al. zeigte allerdings, daß in den meisten Fällen einer Addisonerkrankung das Plasmavolumen verringert und die Plasma-Renin-Aktivität gesteigert ist, ohne daß die Patienten klinische Symptome bieten. Es wurde dargelegt, daß der Blutdruck nicht nur von der Hypovolämie, sondern auch von der Reagibilität des Gefäßsystems und vielen vasoaktiven Substanzen abhängt. Die Patienten der Studie von Jadoul et al. hatten trotz erhöhter Plasma-Renin-Spiegel zum Teil erhöhte Blutdruckwerte, so daß eine Erhöhung der Fludrocortison-Dosis hier nicht indiziert war.

Der Reninspiegel sinkt wieder in normale Bereiche, wenn sowohl der Salzhaushalt ausgeglichen, als auch das Plasmavolumen normwertig wird (32). Im Fall der Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz geschieht dies unter der Therapie mit Hydro- und Fludrocortison.

Eine Studie von Oelkers und L'age (25) zeigte eine enge Korrelation für die Plasma-Renin-Aktivität und den Angiotensin-II-Spiegel, so daß die Reninbestimmung Hinweise auf den AT-II-Spiegel liefern kann. Das ist von Vorteil, da so die Plasma-Renin-Bestimmung Auskunft geben kann über die Suffizienz der Mineralocorticoidtherapie, da die Bestimmung von AT-II

technisch sehr viel aufwendiger ist. Die Wichtigkeit des Renin-Angiotensin-Systems für den Erhalt des Blutdrucks bei Nebenniereninsuffizienz zeigten Elijovich et al.

ANF:

Der atriale natriuretische Faktor dient der Regulierung des intravasalen Volumens. Bei erhöhtem intravasalen Volumen wird er ausgeschüttet und hemmt die Aldosteron-Sekretion. Eine Studie von Cappuccio et al. hat allerdings gezeigt, daß Patienten mit einer Nebennierenrindeninsuffizienz erhöhte ANP-Werte aufweisen. Eine mögliche Erklärung soll eine hemmende Wirkung der Nebennierenrinde auf die ANP-Synthese sein, die im Fall der Nebenniereninsuffizienz aufgehoben ist. Beim Morbus Cushing hemmt ANF die basale Cortisol und Aldosteron-Sekretion, hat aber keinen Effekt auf die basale oder CRH-stimulierte ACTH-Sekretion bei CRH-Hypersekretion (2)

Eine Studie von Cohen et al. hat gezeigt, daß ANF ein sensibler Marker für eine mögliche Überdosierung von Fludrocortison ist, während der Plasma-Reninspiegel der sensiblere Marker für die Unterversorgung mit Fludrocortison ist (9).

3.3.4 Echokardiografie

Die Echokardiografie ist zur Zeit das wichtigste nichtinvasive bildgebende Verfahren zur Darstellung der Herzhöhlen, der Herzklappen und der großen thorakalen Gefäße. Neben der bildlichen Darstellung ist eine Funktionsbeurteilung der Herzkammern und der Herzklappen möglich.

Bei 23 Patienten wurde eine Echokardiographie durchgeführt mit dem Gerät Power Vision von Toshiba (Neuss/Langenfeld, Deutschland). Diese Untersuchung wurde bei allen untersuchten Patienten von der gleichen Ärztin durchgeführt und ausgewertet. Unter Verwendung der M-Mode (time motion) Echokardiographie wurden folgende morphologischen Parameter und Zeitintervalle untersucht:

- frühdiastolische Flußgeschwindigkeit (VE)

- spätdiastolische Flußgeschwindigkeit (VA)
- E/A Ratio
- Akzelerationszeit (AT)
- Dezelerationszeit (DT)
- isovolumetrische Relaxationszeit.

3.3.5 Medikamentenanalyse

Es wurde sowohl Art und Stärke, als auch der Einnahmemodus dokumentiert. Darüber hinaus wurden alle weiteren Medikamente sowie ihre Indikation erfasst.

3.3.6 Erkrankungsursache im Untersuchungskollektiv

Anhand der Ursache bzw. Entstehung der Nebenniereninsuffizienz, sowie der Nebendiagnosen konnte die Patientengruppe nochmals unterteilt werden, um auch diesen Aspekt bei der Bewertung der Untersuchungsdaten berücksichtigen zu können.

3.4. Statistische Erhebung und Ergebnisdarstellung

Für die Berechnungen und statistischen Auswertungen wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2003 und das Textverarbeitungsprogramm Microsoft Office Word 2003 verwendet.

In der Regel wurden die ermittelten Werte als Durchschnittsergebnisse plus/minus Standardabweichung angegeben.

4. Ergebnisse

4.1. Alter und Geschlechterverteilung

In dieser Studie wurden 30 Patienten untersucht, die alle an einer Nebenniereninsuffizienz erkrankt sind. Die Gruppe setzt sich aus 19 Frauen (63,33%) und 11 Männern (36,66%) im Alter von 20 bis 81 Jahren zusammen (siehe Abbildung 1). Das Durchschnittsalter der Gruppe beträgt 54,03 Jahre. In der Frauengruppe ist es 54,8 Jahre und in der Männergruppe 52,7 Jahre (siehe Abbildung 2). Die Altersbreite bei den Frauen reicht von 20 bis 81 Jahren, bei den Männern von 25 bis 71 Jahren (siehe Abbildung 3).

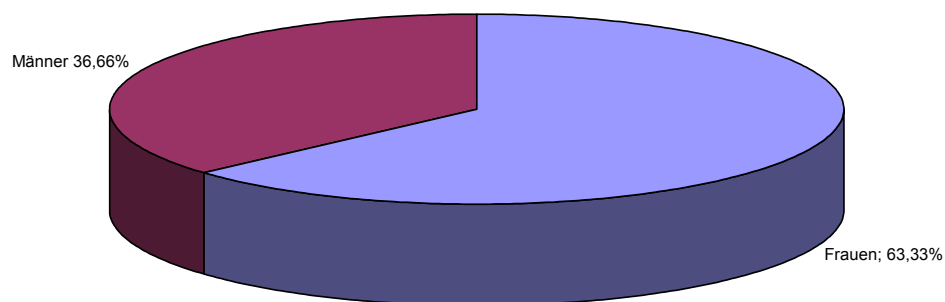


Abbildung 1: Geschlechterverteilung

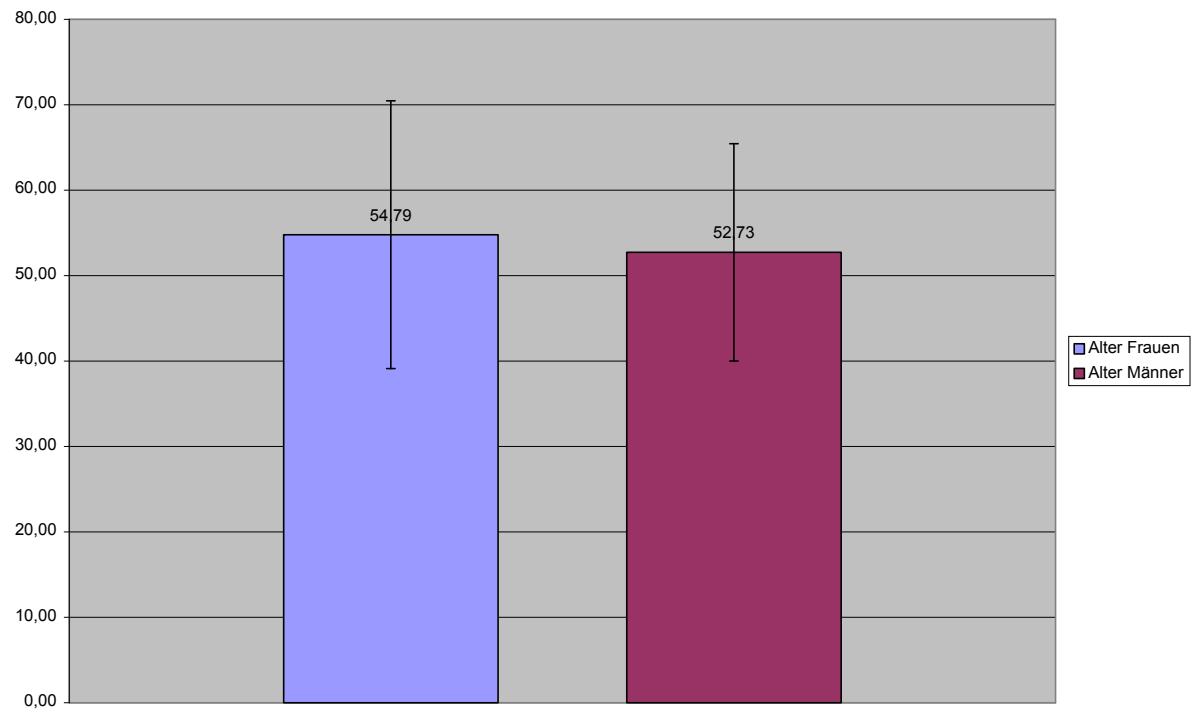


Abbildung 2: Altersmittelwert der Frauen- und Männergruppe

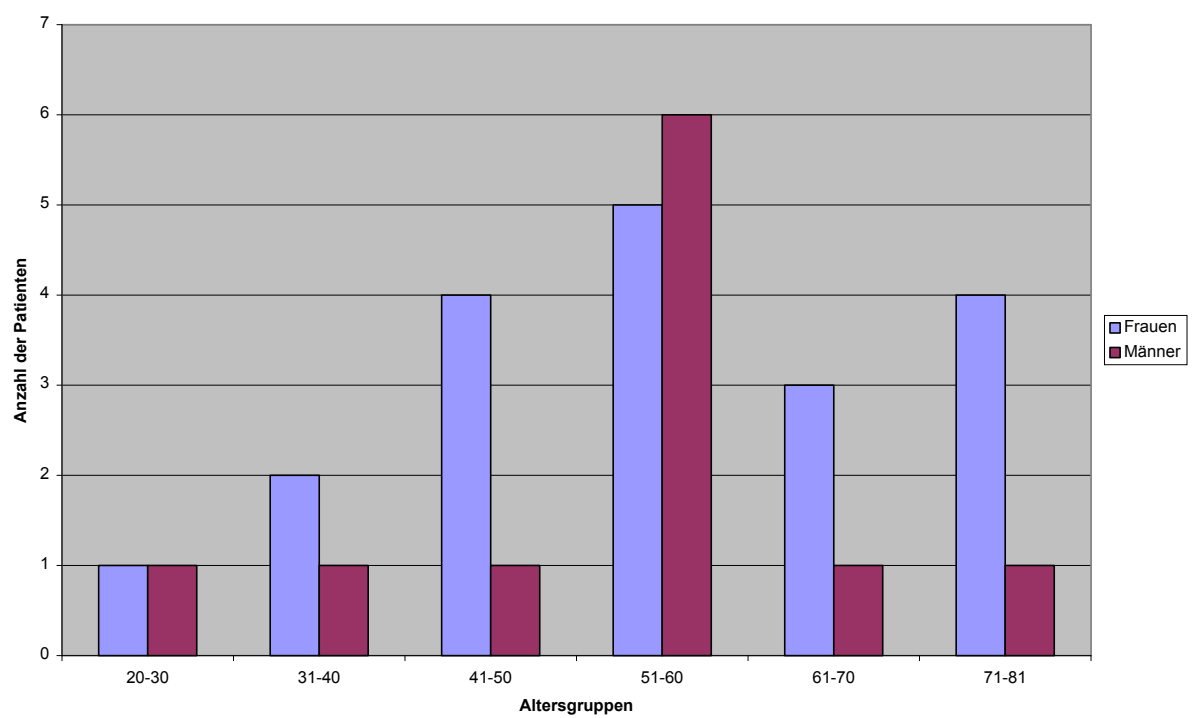


Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten

4.2. Erkrankungursache im Untersuchungskollektiv

Die Ursache für die Nebennierenrindeninsuffizienz liegt bei 26 Patienten in einer Autoimmunerkrankung (17 Frauen, neun Männer) und bei fünf Patienten als Folge des Verlustes des Organs (siehe Abbildung 4). Diese fünf Patienten entwickelten die Symptomatik in drei Fällen nach bilateraler Adrenalectomie bei Hyperkortisolismus (eine Frau, zwei Männer) und in zwei Fällen nach paracavaler Lymphknoten- bzw. Nebennieren-Tuberkulose (eine Frau, ein Mann) (siehe Abbildung 5).

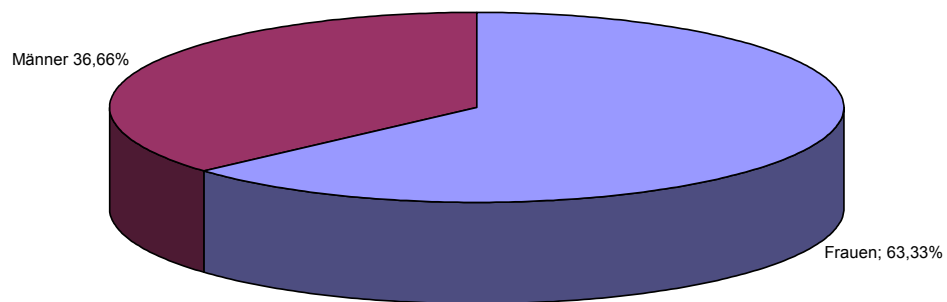


Abbildung 4: Ätiologie der Nebenniereninsuffizienz im Untersuchungskollektiv

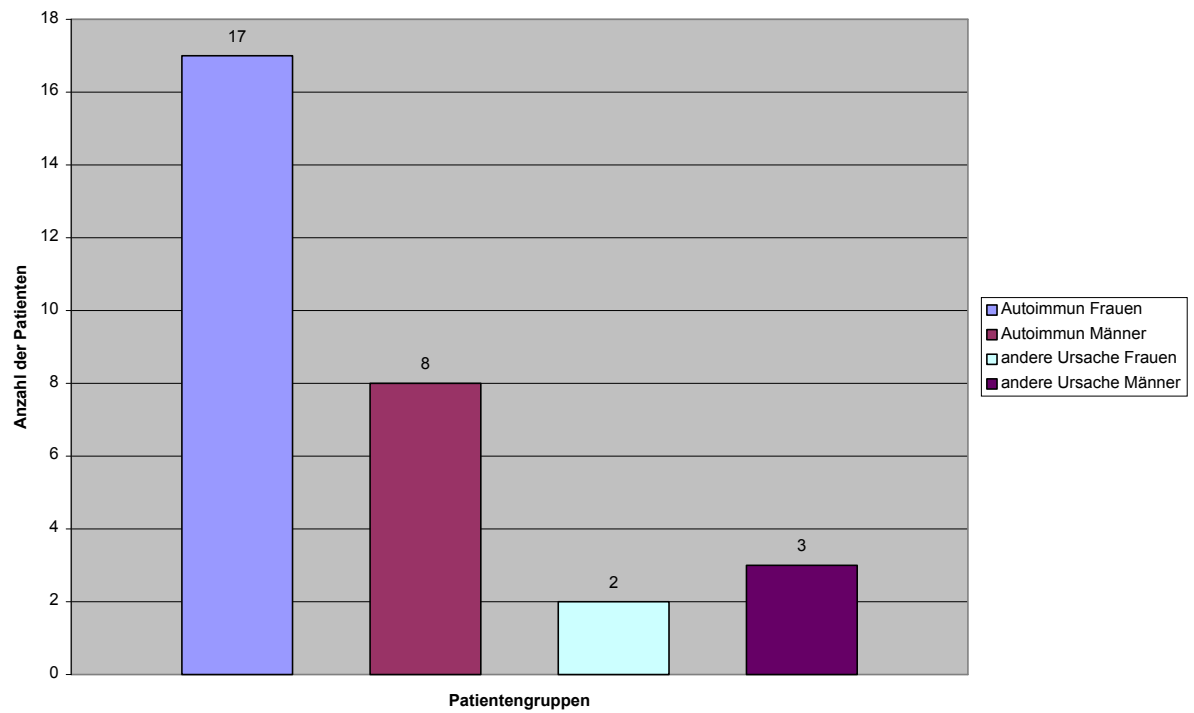


Abbildung 5: Ätiologie nach Geschlechterverteilung

4.3. Erkrankungsdauer

Die mittlere Erkrankungsdauer der Gesamtgruppe beträgt 16,9 Jahre. Dabei konnten nur 28 der 30 Patienten ausgewertet werden, da bei 2 Patienten der Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht mehr sicher zu eruieren war. In der Frauengruppe sind dies 14,9 +/- 9,42 Jahre (Minimum 2 Jahre, Maximum 28 Jahre) bei 17 von 19 berücksichtigten Patientinnen. In der Männergruppe beträgt dieser Wert 18,8 +/- 14,99 Jahre (Minimum 1 Jahr, Maximum 44 Jahre) bei 11 von 11 berücksichtigten Patienten (siehe Abbildung 6).

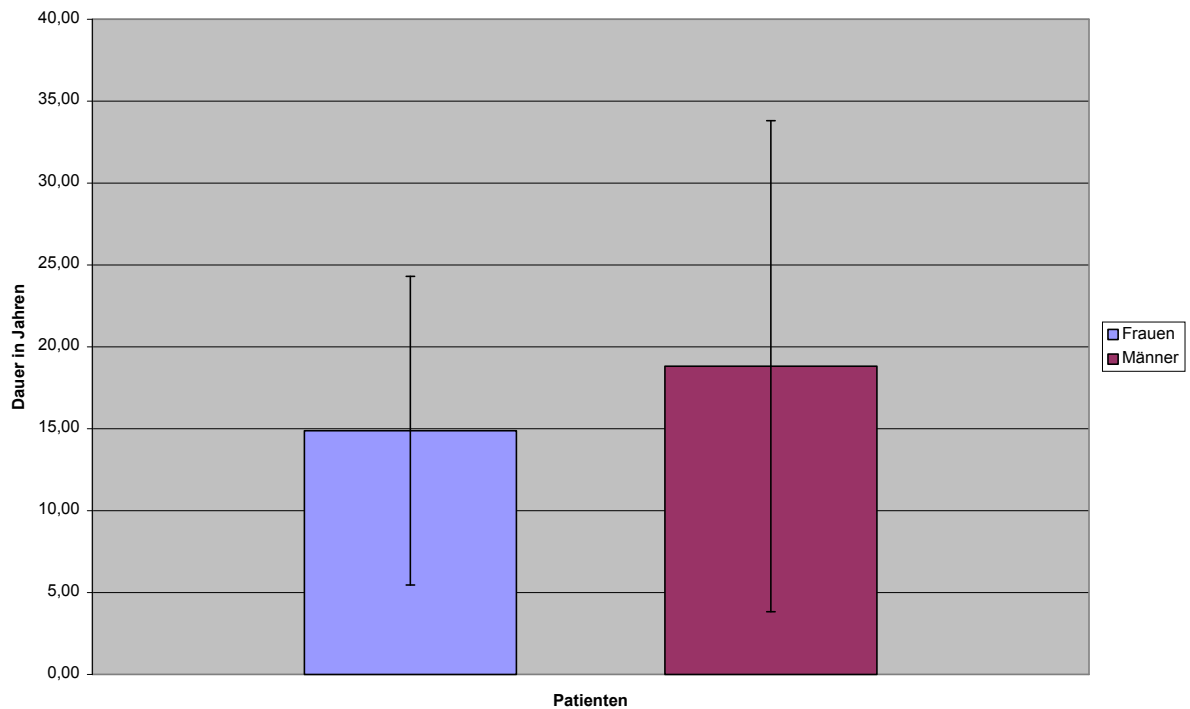


Abbildung 6: Mittlere Erkrankungsdauer

4.4. Body-Mass-Index

Der mittlere Body-Mass-Index beträgt in der Patientengruppe 24,98. In der Frauengruppe 24,71 +/- 2,33. Dabei variiert der Wert von 19,7 bis 29,1. In der Männergruppe beträgt der Durchschnitts-Body-Mass-Index 25,33 +/- 3,37. Hier variiert der Wert von einem Minimum bei 20,2 bis zu einem Maximum von 31,1 (siehe Abbildung 7).

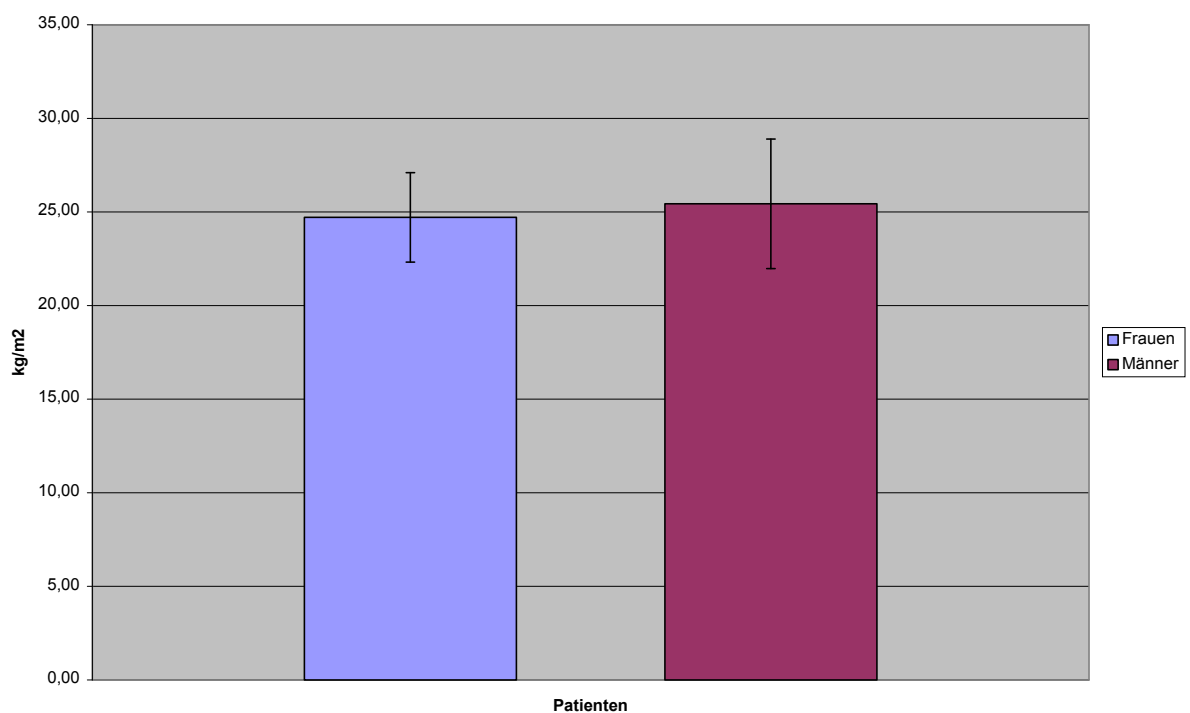


Abbildung 7: Mittelwert Body-Mass-Index

In der Frauengruppe haben 10 von 19 Frauen einen BMI unter 24,9 und neun Frauen einen BMI zwischen 25 und 29,9 (siehe Abbildung 8).

In der Männergruppe haben fünf einen BMI unter 24,9, fünf einen BMI zwischen 25 und 29,9 und einer liegt mit seinem BMI zwischen 30 und 34,9 (siehe Abbildung 9).

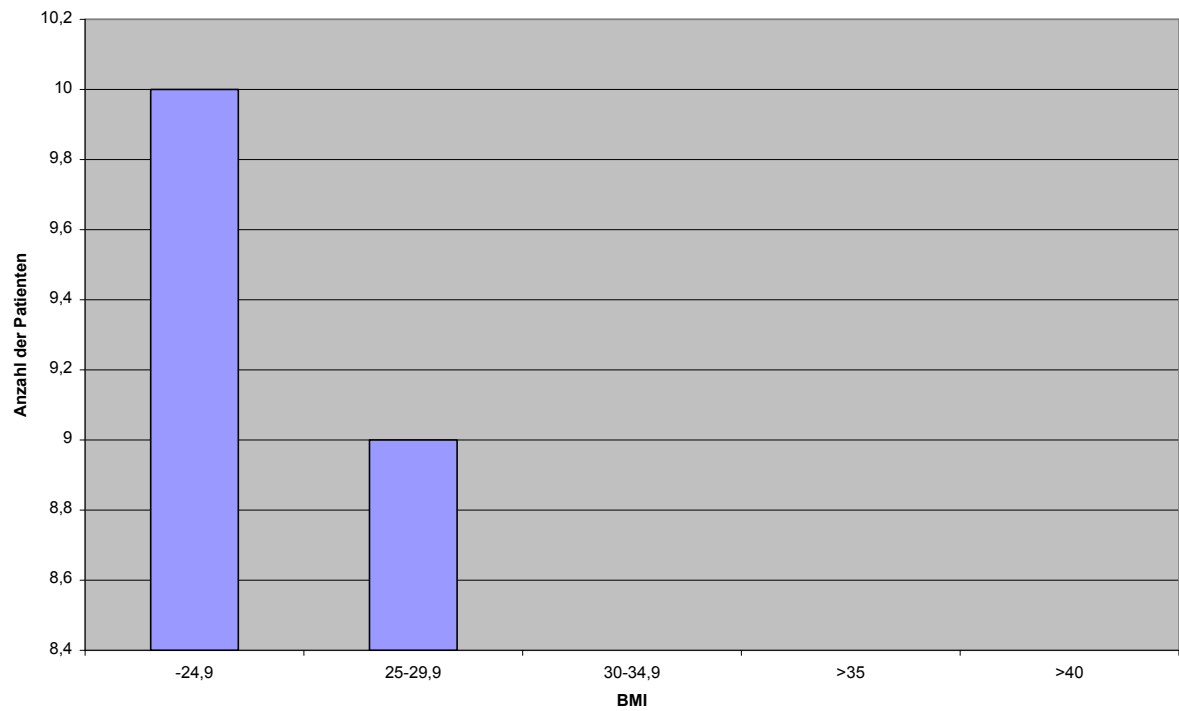


Abbildung 8: BMI-Verteilung der Frauen

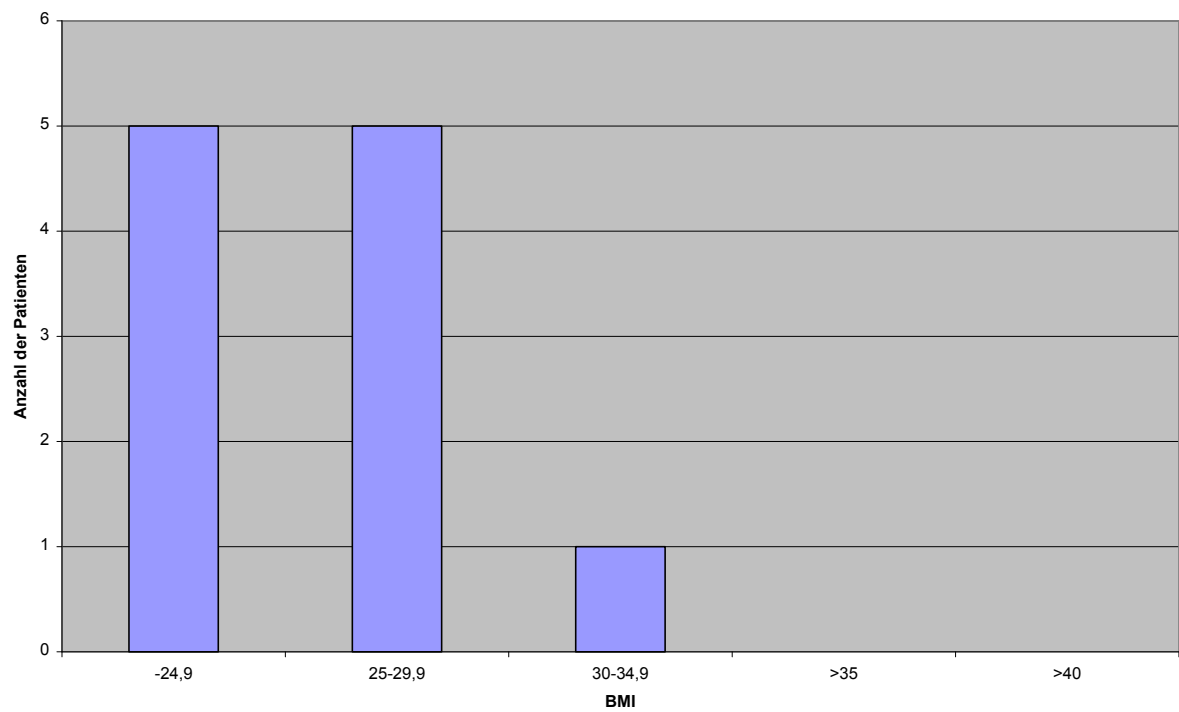


Abbildung 9: BMI-Verteilung der Männer

4.5. Nebendiagnosen

Aus der Aktenlage wurden folgende Nebendiagnosen erfasst: Acht Patienten haben eine Autoimmunthyreoiditis, je drei einen Bluthochdruck und Osteoporose. Vier Patienten haben eine Struma nodosa, je ein Patient hat einen sekundären Hyperparathyreoidismus, eine Struma diffusa und eine Hypothyreose. Zwei Patienten haben eine kompensierte Niereninsuffizienz, einer leidet an primärem Hypogonadismus, einer hat einen Diabetes mellitus Typ I und drei einen Diabetes mellitus Typ II (siehe Abbildung 10).

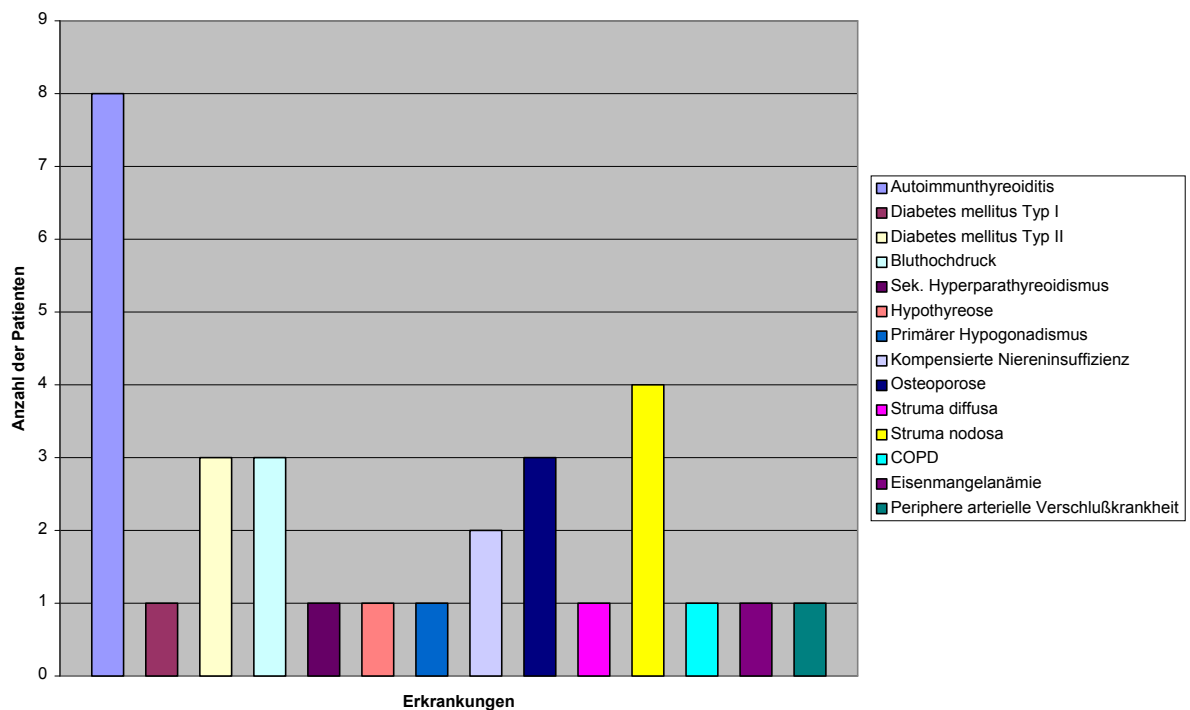


Abbildung 10: Nebendiagnosen

4.6. Langzeitblutdruckmessung

In der Langzeitblutdruckmessung wurden verschiedene Werte erfasst und die Mittelwerte für die jeweiligen Gruppenkonstellationen berechnet.

Der Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe wurde zum einen für die Gesamtgruppe und für Männer und Frauen getrennt vorgenommen. Des weiteren wurde die Gesamtgruppe aufgrund der Blutergebnisse für den Cortisolspiegel in eine Gruppe mit normwertigem Spiegel und zu niedrigem Spiegel unterteilt. Eine weitere Unterteilung der Gesamtgruppe wurde anhand des Medikamenteneinnahmemodus für Hydrocortison vorgenommen und die Langzeitblutdruckergebnisse der Männer- und Frauengruppe getrennt verglichen.

4.6.1 Vergleich der Gesamtgruppe mit der gesunden Kontrollgruppe

24-Stundenmittelwert systolisch

Der durchschnittliche Blutdruck der gesamten Patientengruppe lag systolisch bei 118,65 +/- 9,75mmHg. Bei den Frauen lagen die Werte mit 116,55 +/- 9,48mmHg (Minimum 97,3mmHg und Maximum 139,2mmHg) etwas niedriger als bei den Männern mit 122,29 +/-9,12mmHg (Minimum 109,7mmHg und Maximum 140,3mmHg).

Der Durchschnittswert der gesamten Kontrollgruppe lag bei 124,15 +/- 10,84mmHg. Auch hier zeigten die Frauen mit 123,04 +/- 12,45mmHg (Minimum 101,7mmHg und Maximum 143,9mmHg) niedrigere Werte als die Männer mit 126,06 +/-6,83mmHg (Minimum 114mmHg und Maximum 136,2mmHg). Der hier durchgeführte Student'sche Test zeigt für die Gesamtgruppe einen signifikanten Unterschied mit 0,05. In der Männer- und Frauengruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied. (siehe Abbildung 11)

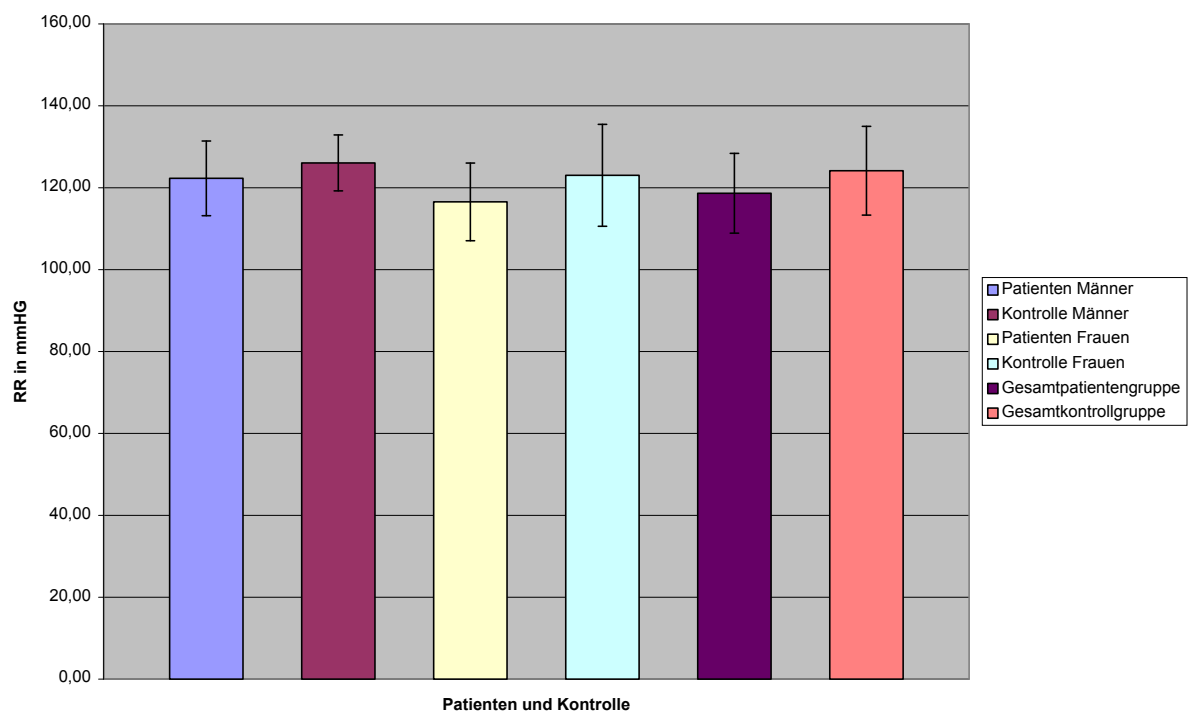


Abbildung 11: 24-Stundenmittelwert systolisch

24-Stundenmittelwert diastolisch

In der gesamten Patientengruppe lag der diastolische Wert bei 75,67 +/- 7,73mmHg. In der Frauengruppe wurde 73,11 +/- 7,24mmHg (Minimum 61,5mmHg und Maximum 89,1mmHg) und in der Männergruppe 80,11 +/- 6,41mmHg (Minimum 70,1mmHg und Maximum 90,1mmHg) erfasst.

In der gesamten Kontrollgruppe wurde ein Wert von 78,33 +/- 6,12mmHg ermittelt.

In der Frauengruppe war es 77,11 +/- 6,24mmHg (Minimum 66,5mmHg und Maximum 87,2mmHg) und in der Männergruppe 80,44 +/- 5,26mmHg (Minimum 67mmHg und Maximum 88mmHg). Die Student'schen Tests der einzelnen Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 12)

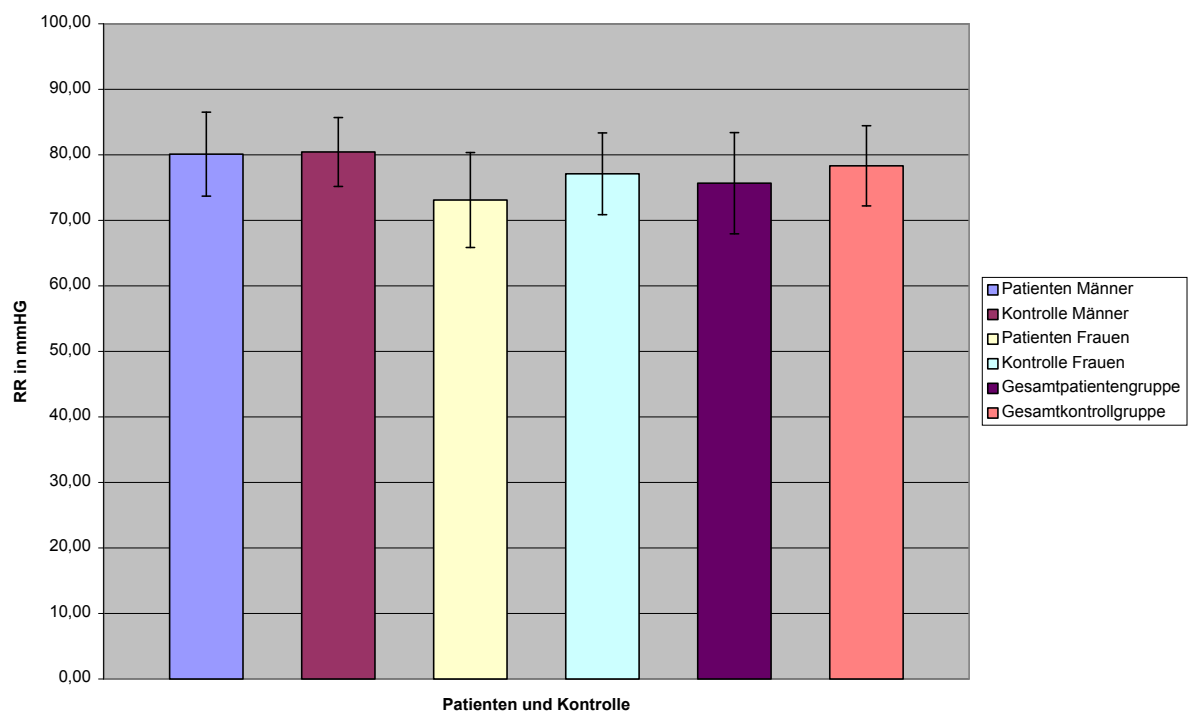


Abbildung 12: 24-Stundenmittelwert diastolisch

Prozentualer Anteil der Messdaten über 135mmHg systolisch

In der Patientengruppe wurde ein Wert von 19,45% erfaßt. In der Frauengruppe wurden mit 16,57% (Minimum 0 und Maximum 52,3%) viel niedrigere Werte erfaßt, als in der Männergruppe mit 24,42% (Minimum 0 und Maximum 65,7%).

In der Kontrollgruppe wurden höhere Werte mit 27,51% gemessen. Hier liegen die Frauengruppe mit 26,62% (Minimum 1% und Maximum 69,2%) und die Männergruppe mit 28,10% (Minimum 5% und Maximum 58,6%) ähnlich. Die Student'schen Tests der einzelnen Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 13)

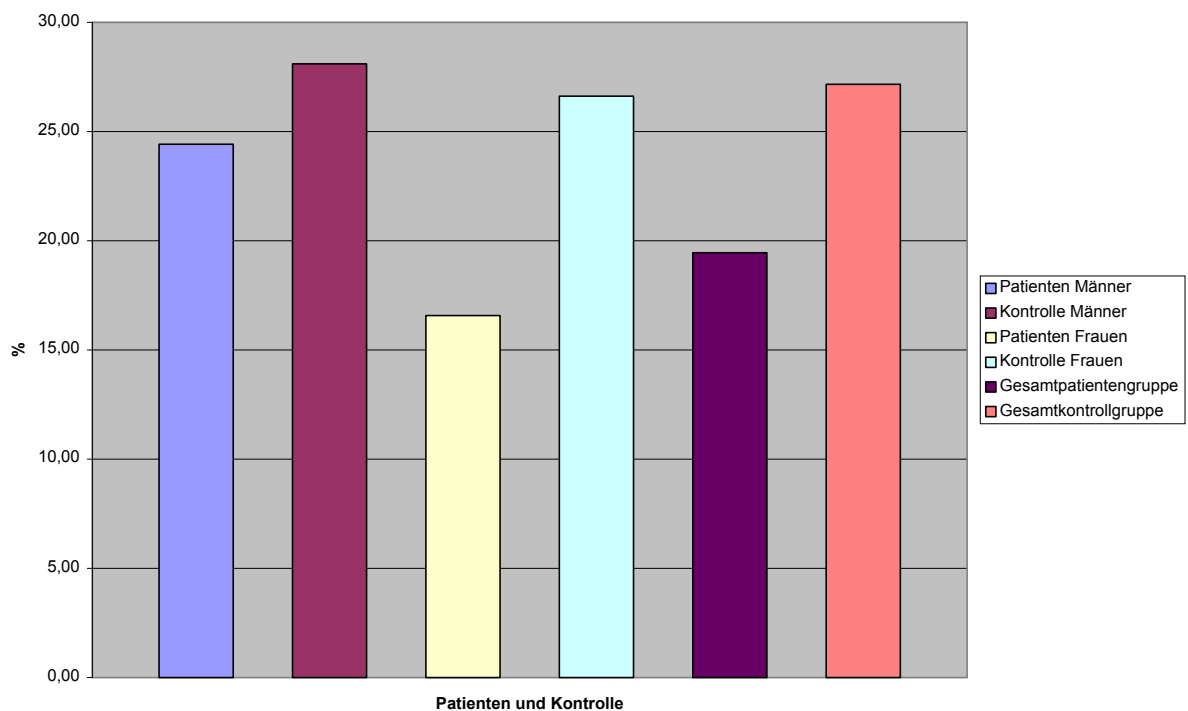


Abbildung 13: Anteil der Messdaten über 135 mmHg systolisch

Prozentualer Anteil der Messdaten über 85mmHg diastolisch

In der Patientengruppe lag der durchschnittliche Wert bei 22,37%. In der Frauengruppe lag der Wert deutlich niedriger mit 16,01% (Minimum 1,9% und Maximum 57,6%) als in der Männergruppe mit 33,37% (Minimum 8% und Maximum 67,4%)

In der Kontrollgruppe lag der durchschnittliche Wert höher mit 29,37%.

Auch hier liegen die Werte der Frauengruppe mit 25,37% (Minimum 0% und Maximum 62,5%) niedriger als in der Männergruppe mit 36,28% (Minimum 4,2% und Maximum 62,5%). Die Student'schen Tests der einzelnen Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 14)

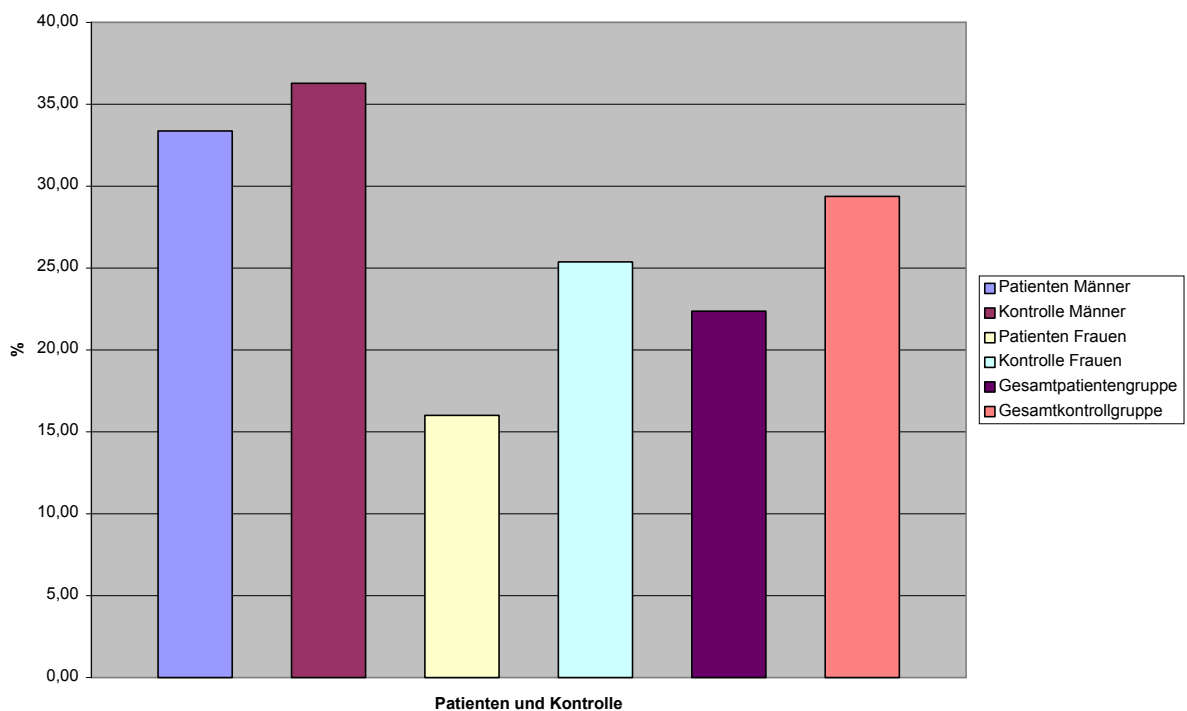


Abbildung 14: Anteil der Messdaten über 85 mmHg diastolisch

Tagesmittelwert systolisch

Der durchschnittliche systolische Tagesmittelwert lag in der Patientengruppe bei 121,37 $\pm$ 9,49mmHg. In der Frauengruppe wurde ein durchschnittlicher Wert von 119,36 $\pm$ 9,33mmHg (Minimum 97,4mmHg und Maximum 135,6mmHg) ermittelt. In der Männergruppe lag der Durchschnittswert mit 124,84 $\pm$ 8,72mmHg (Minimum 112,8mmHg und Maximum 140,3mmHg) etwas höher.

In der Kontrollgruppe lag der Durchschnittswert bei 128,42 $\pm$ 10,69mmHg.

Bei den Frauen wurde ein Wert von 127,02 $\pm$ 12,37mmHg (Minimum 101,6mmHg und Maximum 145mmHg) und bei den Männern ein Wert von 130,85 $\pm$ 6,15mmHg (Minimum 119mmHg und Maximum 139mmHg) ermittelt (siehe Abbildung 15).

Der Student'sche Test der Gesamtgruppe zeigt einen signifikanten Unterschied mit 0,01. Der Test der Frauengruppe beträgt 0,04. In der Männergruppe zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

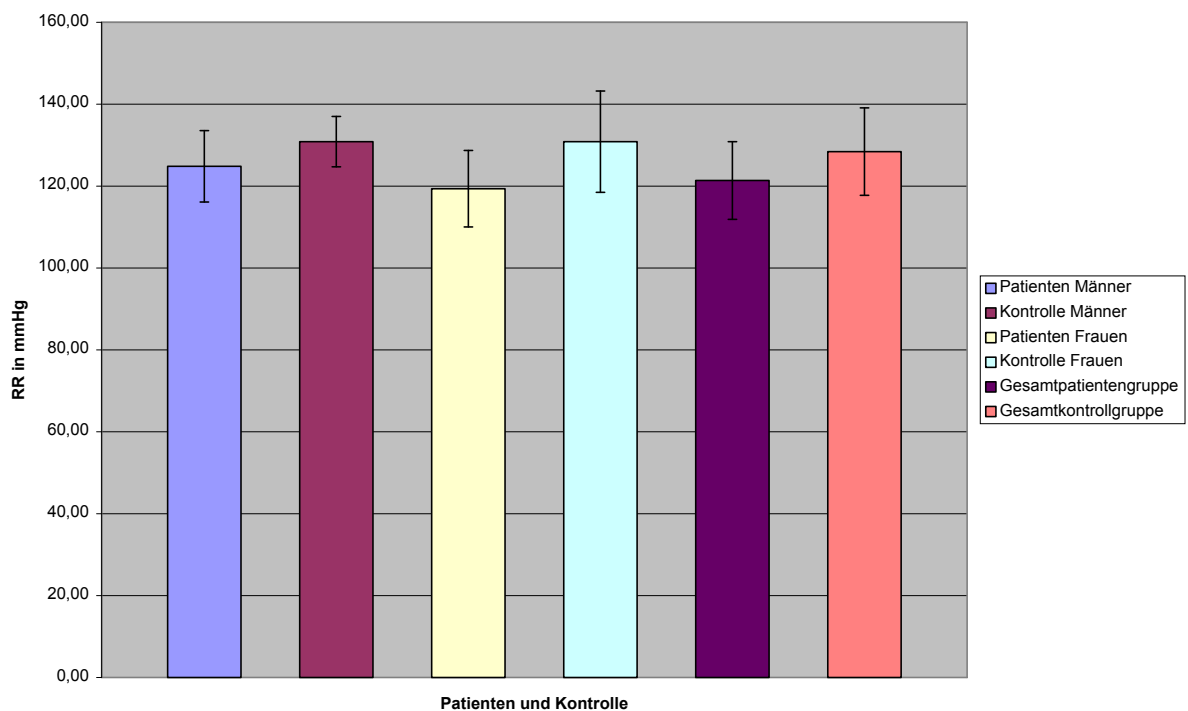


Abbildung 15: Tagesmittelwert systolisch

Tagesmittelwert diastolisch

Der durchschnittliche Wert lag in der Patientengruppe bei 77,27 $\pm$ 7,54 mmHg. Bei den Frauen wurde ein deutlich niedrigerer Wert mit 74,66 $\pm$ 6,89 mmHg (Minimum 62,5 mmHg und Maximum 88,9 mmHg) als bei den Männern mit 81,78 $\pm$ 6,39 mmHg (Minimum 71,6 mmHg und Maximum 92,8 mmHg).

In der Kontrollgruppe lag der Durchschnittswert bei 82,28 $\pm$ 6,67 mmHg. Hier lagen die Frauengruppe mit 81,04 $\pm$ 7,19 mmHg (Minimum 66,8 mmHg und Maximum 94 mmHg) und die Männergruppe mit 84,43 $\pm$ 4,98 mmHg (Minimum 80,1 mmHg und Maximum 92 mmHg) näher beieinander. Der Student'sche Test ist signifikant mit 0,009 für die Gesamtgruppe und 0,01 für die Frauengruppe. In der Männergruppe zeigt sich kein signifikanter Unterschied. (siehe Abbildung 16)

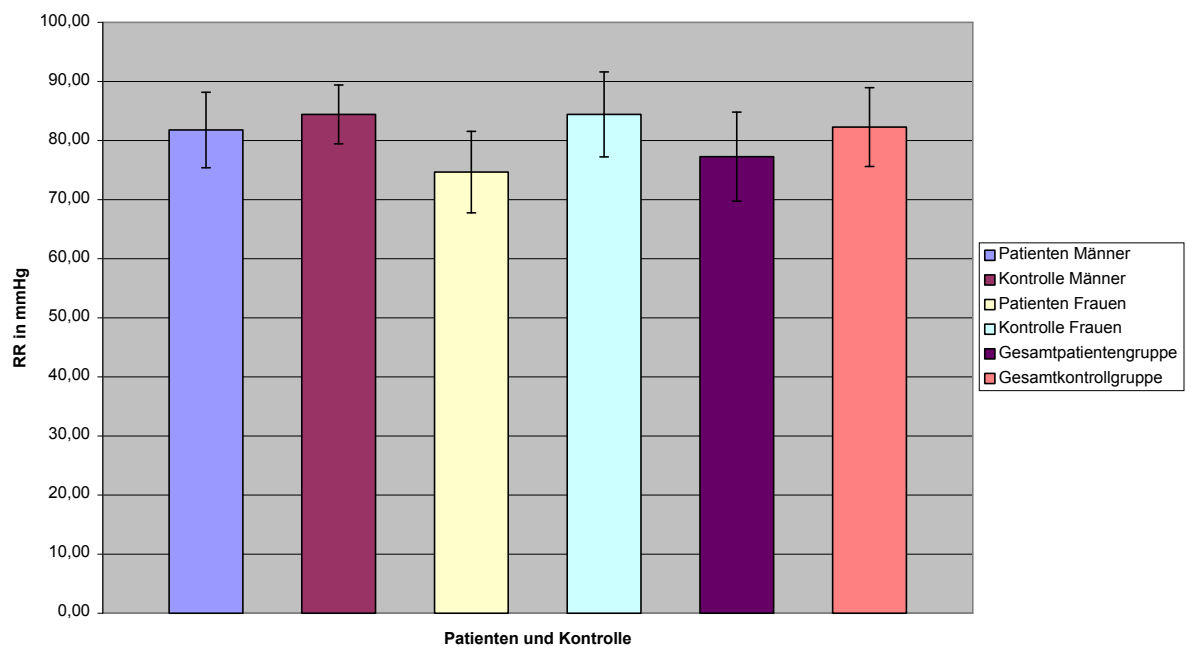


Abbildung 16: Tagesmittelwert diastolisch

Nachtmittelwert systolisch

In der Patientengruppe lag der durchschnittliche Wert bei 112,48 +/- 13,50mmHg.

In der Frauengruppe wurde ein niedrigerer Wert mit 110,56 +/-13,32mmHg (Minimum 95,7mmHg und Maximum 153,7mmHg) erfaßt als in der Männergruppe mit 115,81 +/-13,18mmHg (Minimum 93,7mmHg und Maximum 140,2mmHg)

In der Kontrollgruppe lag der durchschnittliche Wert bei 113,05 +/- 14,14mmHg. Hier zeigte die Frauengruppe wieder einen niedrigeren Durchschnittswert mit 112,44 +/-15,17mmHg (Minimum 95,7mmHg und Maximum 150,7mmHg) als die Männergruppe mit 114,11 +/-12,08mmHg (Minimum 94,9mmHg und Maximum 138,8mmHg). Die Student'schen Tests der einzelnen Gruppen zeigen keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 17)

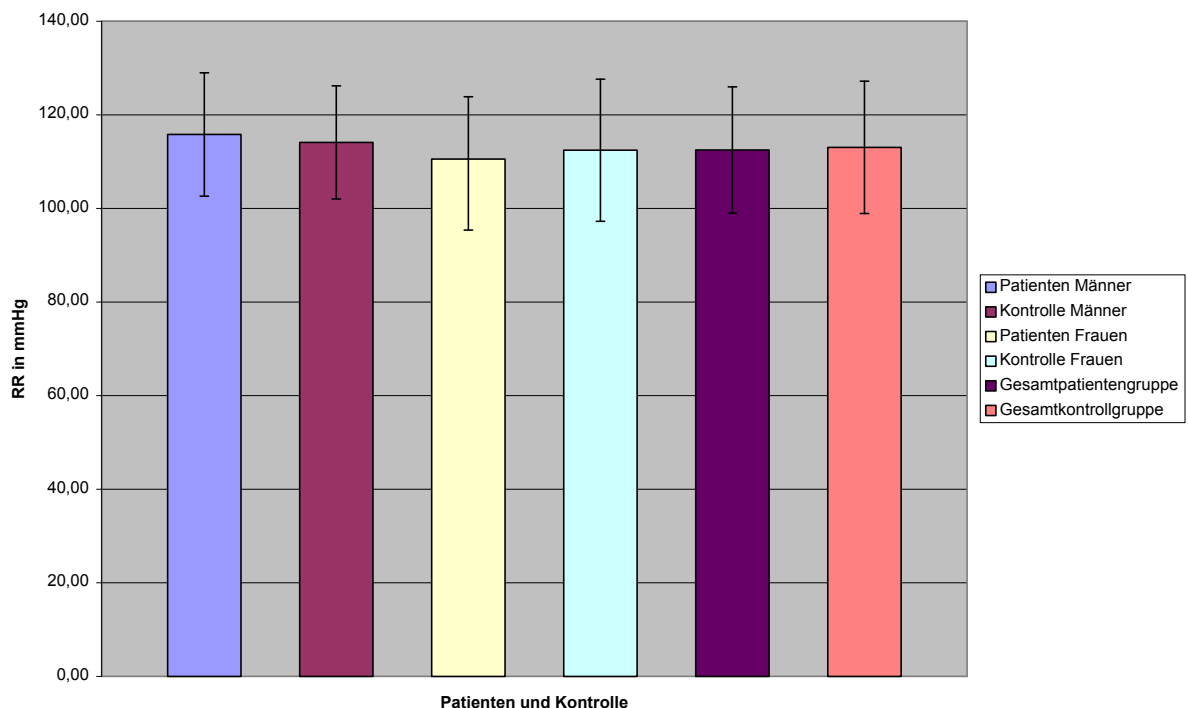


Abbildung 17: Nachtmittelwert systolisch

Nachtmittelwert diastolisch

Der durchschnittliche diastolische Wert lag in der Patientengruppe bei 71,72 $\pm$ 10,29mmHg. In der Frauengruppe lag der Wert bei 69,46 $\pm$ 10,62mmHg (Minimum 58,6mmHg und Maximum 106,3mmHg) und in der Männergruppe bei 75,62 $\pm$ 8,36mmHg (Minimum 63,9mmHg und Maximum 90,1mmHg).

In der Kontrollgruppe wurde ein niedrigerer Wert mit 67,88 $\pm$ 7,43mmHg ermittelt. Bei den Frauen wurde 66,52 $\pm$ 6,82mmHg (Minimum 55mmHg und Maximum 79,3mmHg) und bei den Männern 70,23 $\pm$ 8,22mmHg (Minimum 51mmHg und Maximum 80,6mmHg) erfaßt. Die Student'schen Tests der einzelnen Gruppen zeigen keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 18)

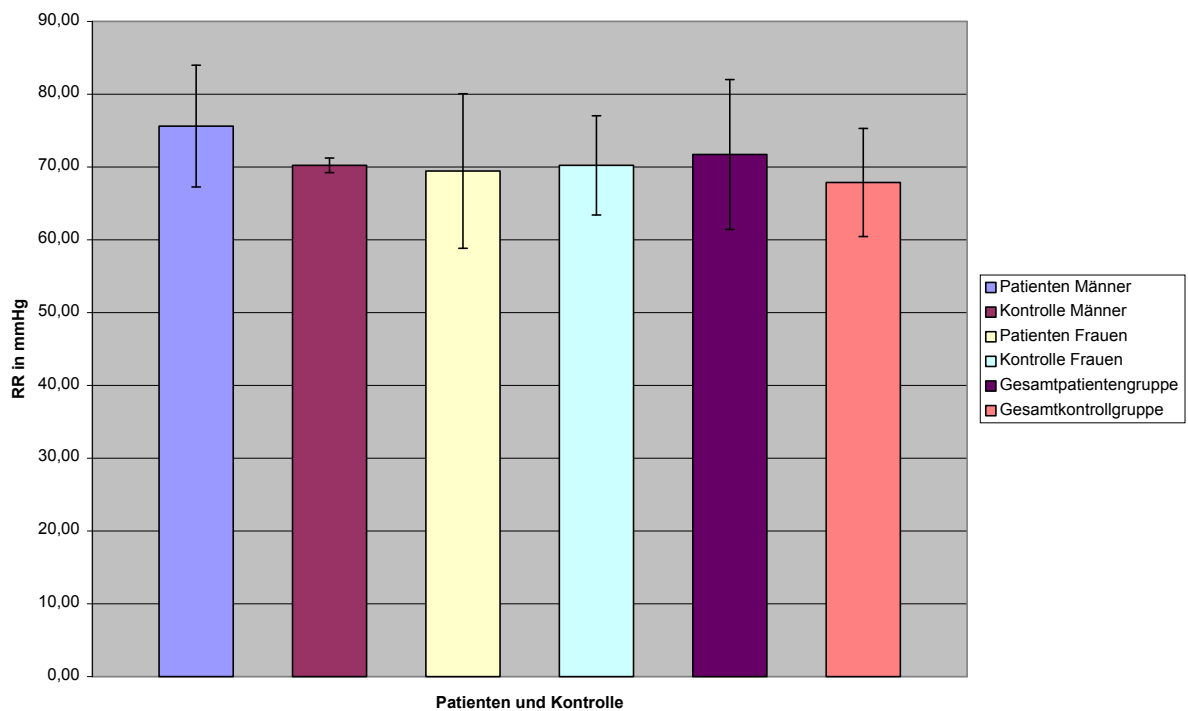


Abbildung 18: Nachtmittelwert diastolisch

Durchschnittliche Absenkung der systolischen Nachtwerte gegenüber den Tagwerten

In der Patientengruppe lag die durchschnittliche prozentuale Absenkung bei -7,59. Bei den Frauen wurde ein Wert von -7,72 (Minimum 6,5 und Maximum -22,1) und bei den Männern von -7,36 (Minimum 5,2 und Maximum -19,8) ermittelt.

In der Kontrollgruppe wurden deutlich höhere Werte mit -12,03 erfaßt. Dies entspricht bei den Frauen einem Wert von -11,55 (Minimum 6,5 und Maximum -22,1) und bei den Männern von -12,87 (Minimum 2,7 und Maximum -25,4). Der Student'sche Test der Gesamtgruppe zeigt einen signifikanten Unterschied von 0,026. In der Frauen- und Männergruppe zeigt sich kein signifikanter Unterschied. (siehe Abbildung 19)

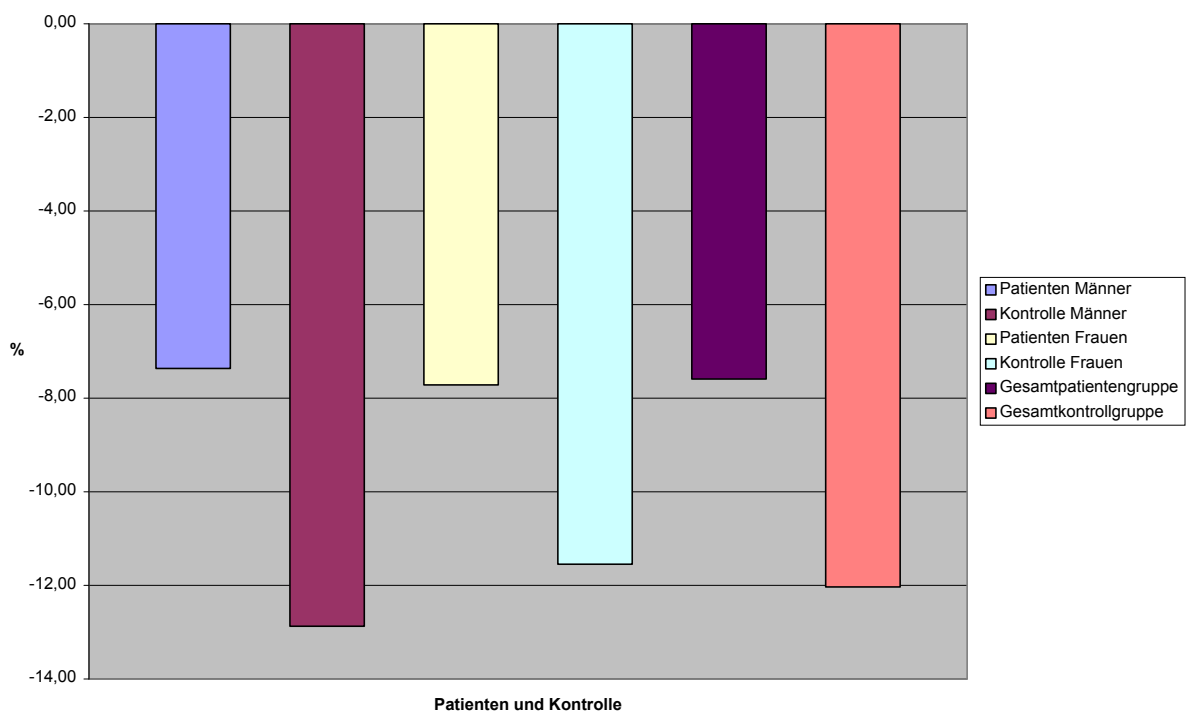


Abbildung 19: Durchschnittliche Absenkung Tag/Nacht systolisch

Durchschnittliche Absenkung der diastolischen Nachtwerte gegenüber den Tagwerten

In der Patientengruppe wurde ein Wert von -7,21 erfaßt. Bei den Frauen lag der durchschnittliche Wert bei -6,96 (Minimum 32 und Maximum -16,9) und bei den Männern bei -7,64 (Minimum 5,3 und Maximum -15).

In der Kontrollgruppe lag der durchschnittliche Wert bei -17,32. In der Frauengruppe wurde ein Wert von -17,54 (Minimum -1,6 und Maximum -37,2) und in der Männergruppe von -16,95 (Minimum 0,6 und Maximum -31,1) ermittelt. Der Student'sche Test ist signifikant mit 0,024 für die Gesamtgruppe und 0,003 für die Frauengruppe. In der Männergruppe zeigt sich ein signifikanter Unterschied von 0,009. (siehe Abbildung 20)

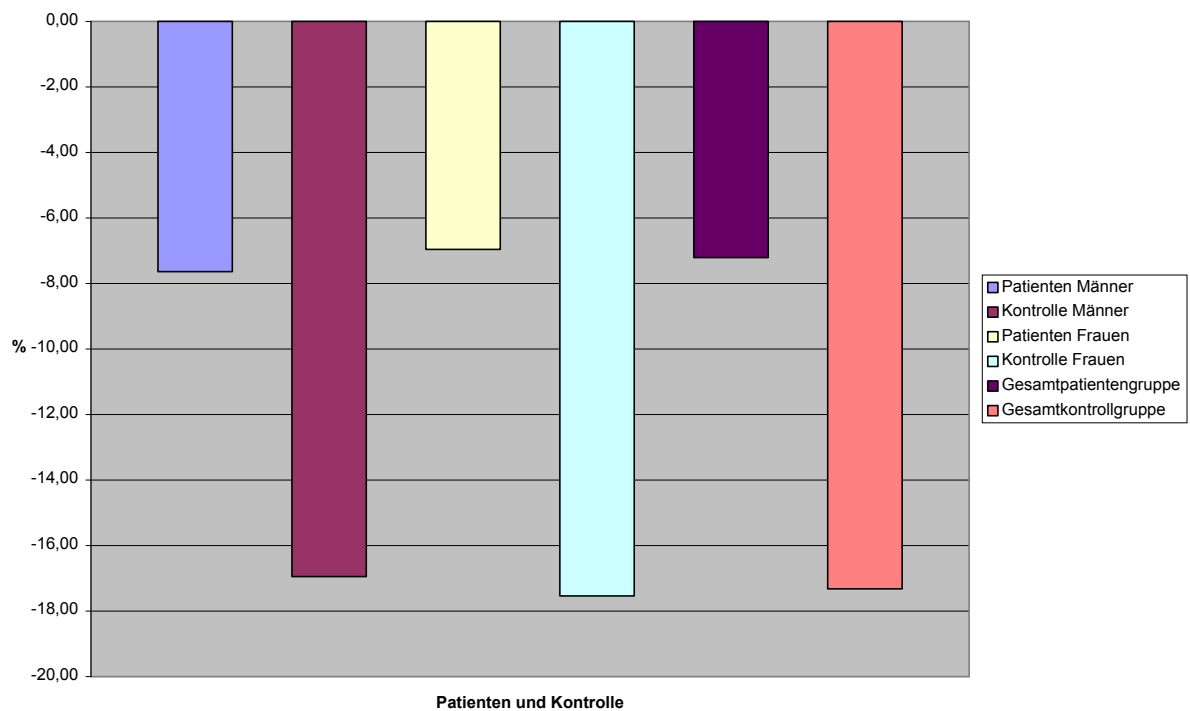


Abbildung 20: Durchschnittliche Tag/Nacht-Absenkung diastolisch

4.7. Laborchemische Parameter

Bei allen Patienten wurden Blutuntersuchungen durchgeführt. Dabei wurden Natrium und Kalium sowie Cortisol, ACTH, Renin und Aldosteron bestimmt.

Bei der Bestimmung des Reninspiegels wurden nur 29 Proben untersucht und bei Aldosteron nur 27 Proben. Bei allen Proben wurde der Mittelwert bestimmt.

Natrium

In der Gesamtgruppe beträgt der Mittelwert für Natrium $138,3 \pm 3,30 \text{ mmol/l}$ (Minimum 131 mmol/l , Maximum 145 mmol/l).

Der Mittelwert für die Frauengruppe beträgt $139,16 \pm 3,08 \text{ mmol/l}$ (Minimum 133 mmol/l , Maximum 145 mmol/l) und für die Männergruppe $136,45 \pm 3,24 \text{ mmol/l}$

(Minimum 131 mmol/l , Maximum 141 mmol/l). (siehe Abbildung 21)

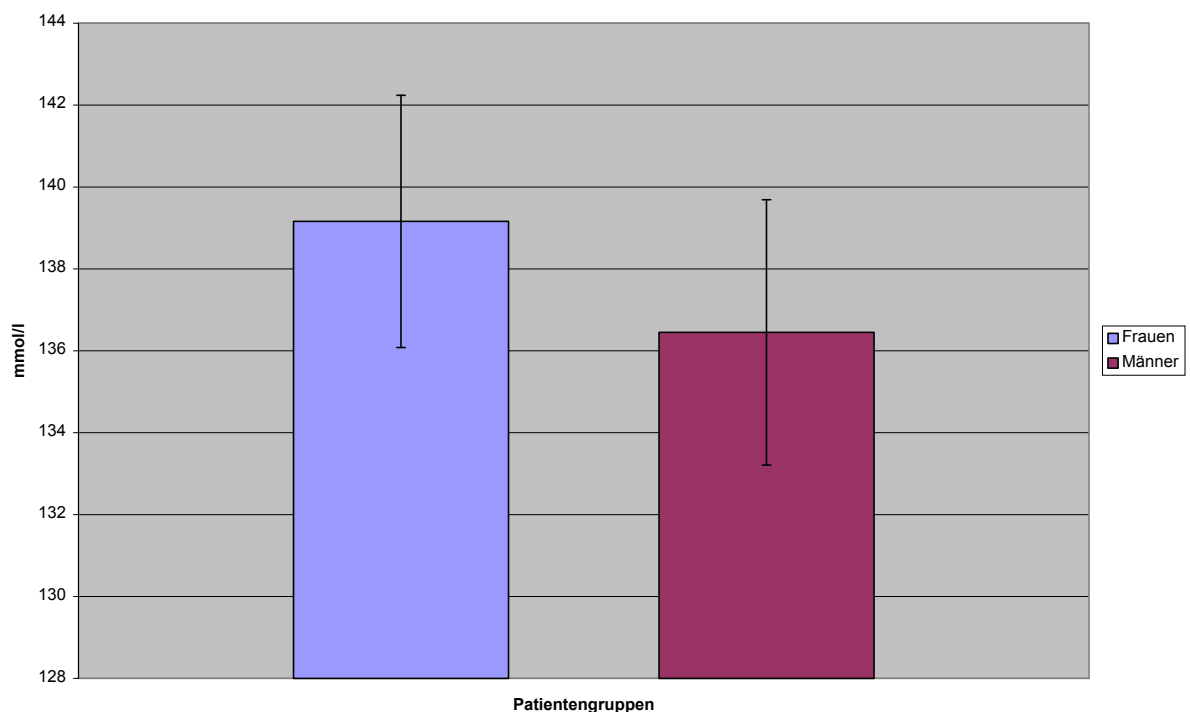


Abbildung 21: Natrium

Kalium

Der Mittelwert für Kalium liegt in der Gesamtgruppe bei $4,2 \pm 0,38 \text{ mmol/l}$ (Minimum $3,6 \text{ mmol/l}$, Maximum $5,3 \text{ mmol/l}$).

Für die Frauengruppe wurde ein etwas niedrigerer Durchschnittswert von $4,16 \pm 0,40 \text{ mmol/l}$ (Minimum $3,6 \text{ mmol/l}$, Maximum $5,3 \text{ mmol/l}$) errechnet als bei den Männern mit $4,24 \pm 0,36 \text{ mmol/l}$ (Minimum $3,6 \text{ mmol/l}$, Maximum $4,7 \text{ mmol/l}$). (siehe Abbildung 22)

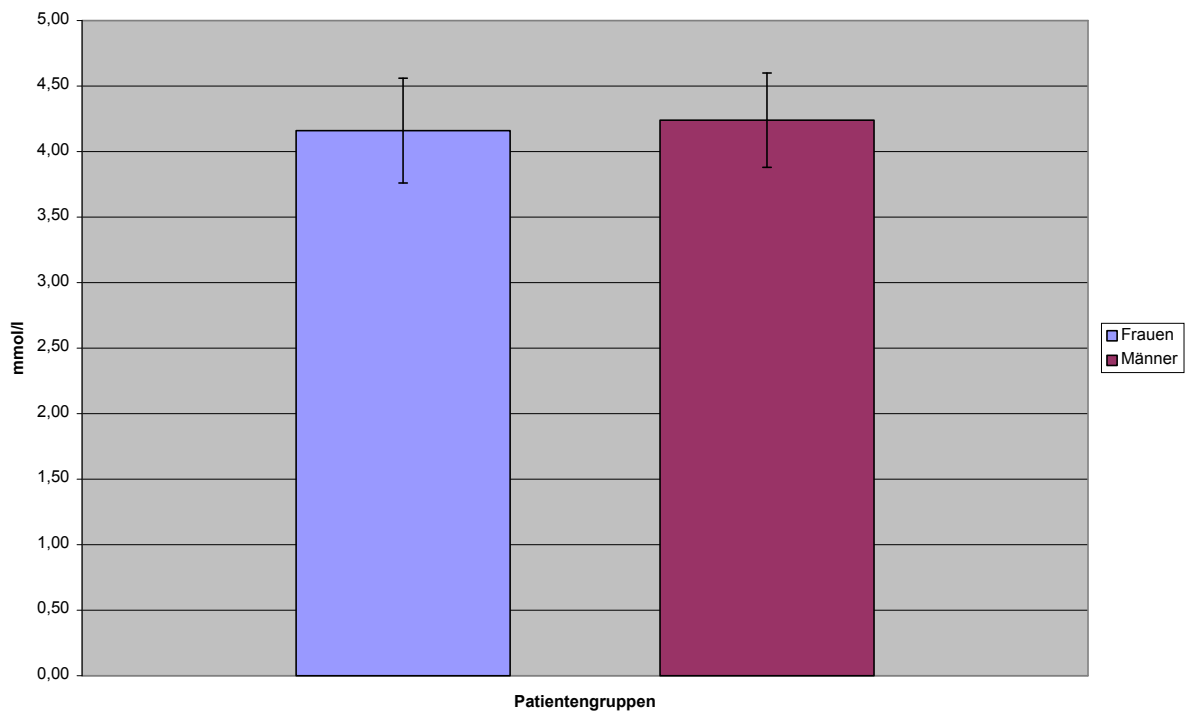


Abbildung 22: Kalium

Cortisol

Die Blutabnahme erfolgte während der Vorstellung der Patienten in der endokrinologischen Ambulanz, ohne daß ein fester Abstand zwischen Medikamenteneinnahme und Blutabnahmezeitpunkt vorgegeben wurde. Das erklärt die großen Schwankungen bei den Hormonwerten. Die Ergebnisse sind daher nur eingeschränkt beurteilbar.

In der Gesamtgruppe wurde für Cortisol ein Mittelwert von 161,7 ng/ml (Minimum 12 ng/ml, Maximum 658ng/ml) errechnet.

Dies entspricht einem niedrigeren Mittelwert von 147,55ng/ml (Minimum 12ng/ml, Maximum 658ng/ml) für die Frauengruppe und einem höheren Mittelwert von 175,83ng/ml (Minimum 36ng/ml, Maximum 485ng/ml) für die Männergruppe.

(siehe Abbildung 23)

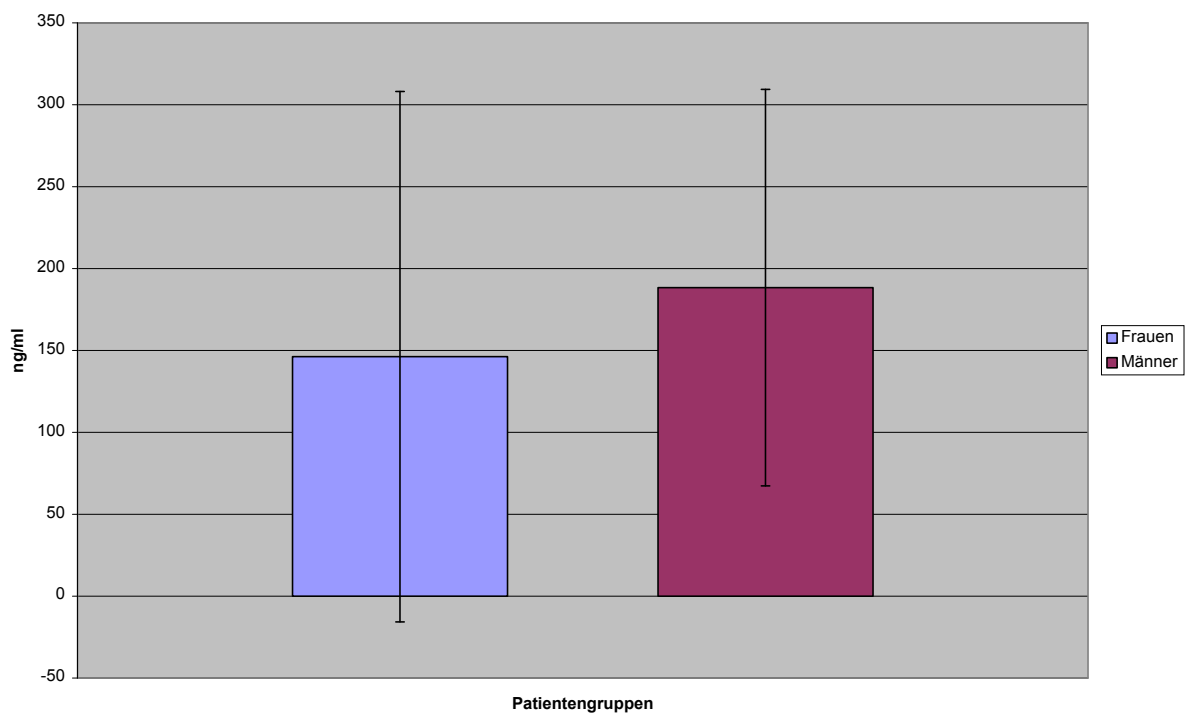


Abbildung 23: Cortisol

ACTH

Die Blutabnahme erfolgte während der Vorstellung der Patienten in der endokrinologischen Ambulanz, ohne daß ein fester Abstand zwischen Medikamenteneinnahme und Blutabnahmezeitpunkt vorgegeben wurde. Das erklärt die großen Schwankungen bei den Hormonwerten. Die Ergebnisse sind daher nur eingeschränkt beurteilbar.

In der Gesamtgruppe beträgt der Mittelwert für ACTH 281,2pg/ml (Minimum 3pg/ml, Maximum 1147pg/ml).

Die Frauengruppe weist einen deutlich niedrigeren Wert mit 257,35pg/ml (Minimum 3pg/ml, Maximum 1147pg/ml) als die Männergruppe mit 404,5pg/ml (Minimum 5pg/ml, Maximum 979pg/ml). (siehe Abbildung 24)

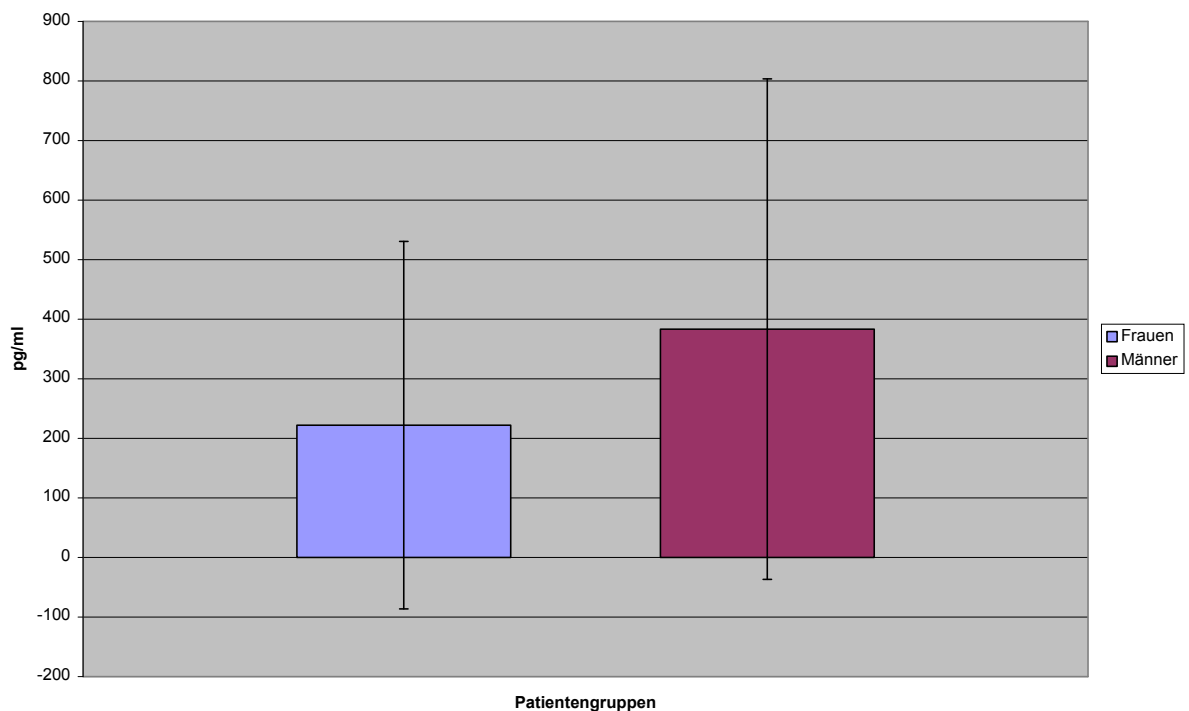


Abbildung 24: ACTH

Renin

Die Blutabnahme erfolgte während der Vorstellung der Patienten in der endokrinologischen Ambulanz, ohne daß ein fester Abstand zwischen Medikamenteneinnahme und Blutabnahmezeitpunkt vorgegeben wurde. Das erklärt die großen Schwankungen bei den Hormonwerten. Die Ergebnisse sind daher nur eingeschränkt beurteilbar.

Der Mittelwert für die Gesamtgruppe beträgt 77,1pg/ml (Minimum 5pg/ml, Maximum 515pg/ml).

In der Frauengruppe liegt der Mittelwert mit 56,42pg/ml (Minimum 5pg/ml, Maximum 291pg/ml) deutlich niedriger als in der Männergruppe mit 122,43pg/ml (Minimum 6pg/ml, Maximum 515pg/ml). (siehe Abbildung 25)

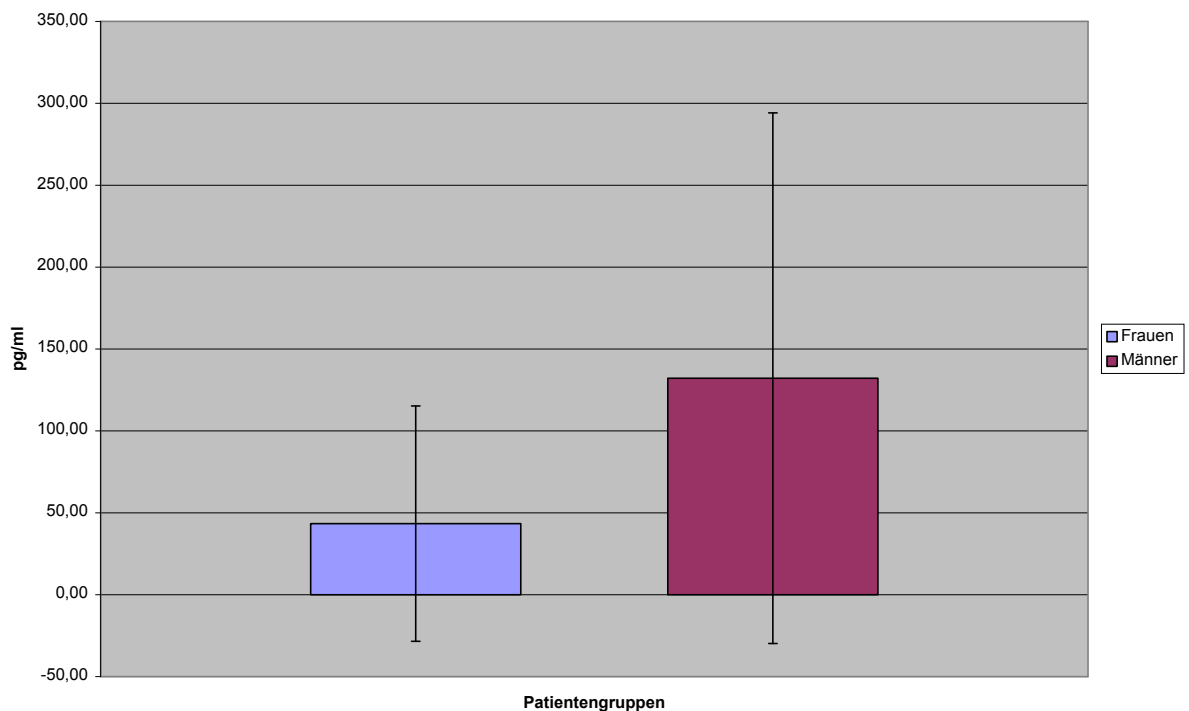


Abbildung 25: Renin

Aldosteron

Die Blutabnahme erfolgte während der Vorstellung der Patienten in der endokrinologischen Ambulanz, ohne daß ein fester Abstand zwischen Medikamenteneinnahme und Blutabnahmezeitpunkt vorgegeben wurde. Das erklärt die großen Schwankungen bei den Hormonwerten. Die Ergebnisse sind daher nur eingeschränkt beurteilbar.

In der Gesamtgruppe liegt der durchschnittliche Wert für Aldosteron bei 16,92pg/ml

(Minimum 4pg/ml, Maximum 50pg/ml).

Der Mittelwert der Frauengruppe liegt mit 14,61pg/ml (Minimum 4pg/ml, Maximum 50pg/ml) niedriger als der Mittelwert der Männergruppe mit 20,73pg/ml (Minimum 6pg/ml, Maximum 36pg/ml). (siehe Abbildung 26)

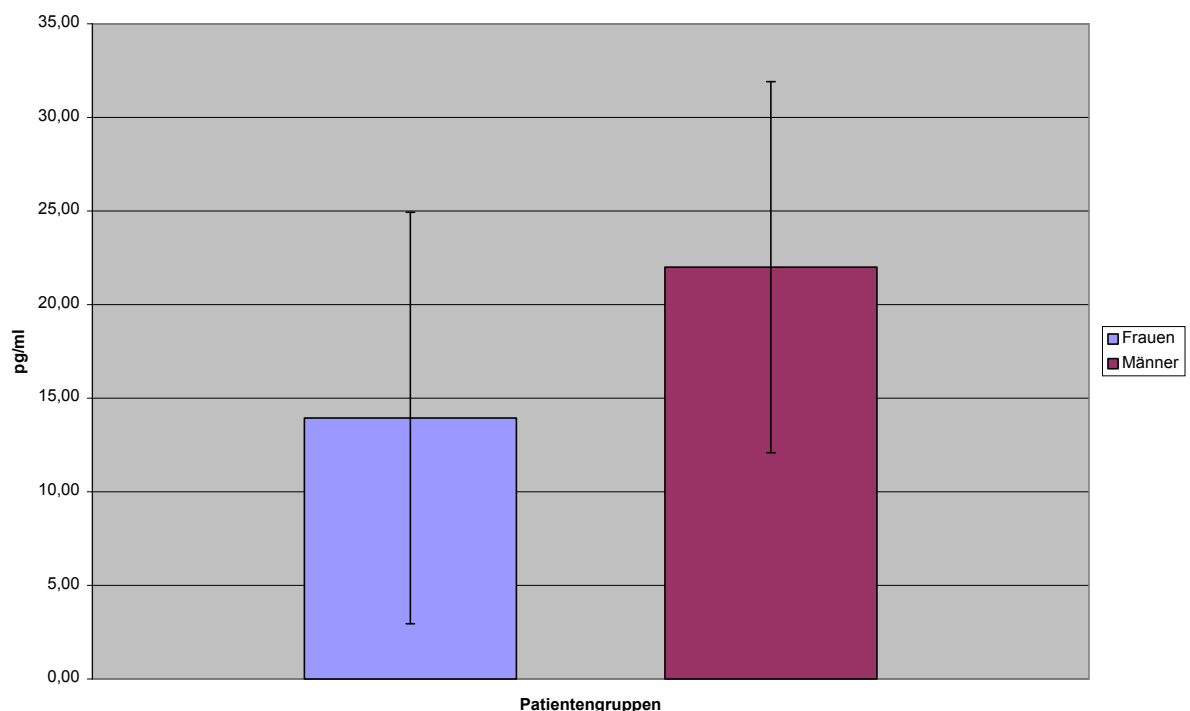


Abbildung 26: Aldosteron

4.7.1 Vergleich der Langzeitblutdruckergebnisse aufgrund des Cortisolspiegels

Zur Untersuchung, ob der niedrige Cortisol-Spiegel mit einem ebenfalls niedrigeren Blutdruck korreliert, wurde die Gruppe anhand ihrer Laborergebnisse für die Cortisol-Spiegelbestimmung unterteilt und die Langzeitblutdruckergebnisse miteinander verglichen.

Gruppe A = Patienten mit normalem Cortisol-Spiegel

Gruppe B = Patienten mit zu niedrigem Cortisol-Spiegel

24-Stundenmittelwert systolisch

Der systolische 24-Stundenmittelwert beträgt in der Gruppe A 122,11 $\pm$ 8,84 mmHg und in der Gruppe B 112,69 $\pm$ 8,26 mmHg. Der Student'sche Test zeigt einen signifikanten Unterschied von 0,01. (siehe Abbildung 27)

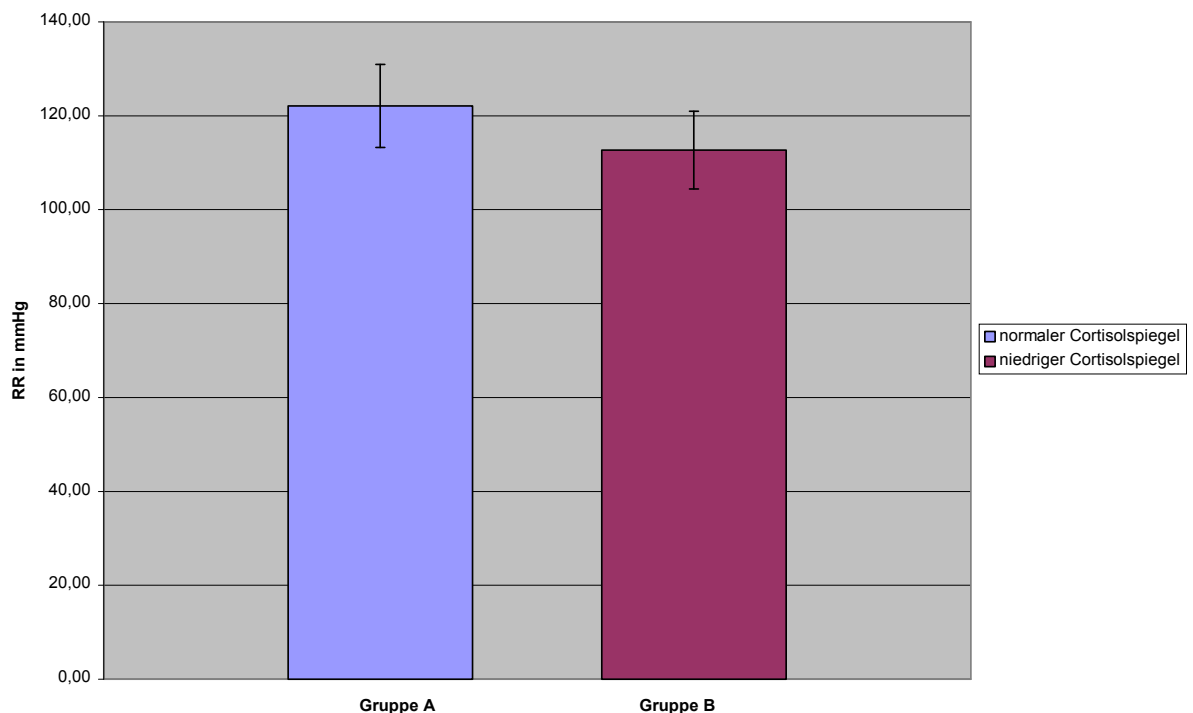


Abbildung 27: 24-Stundenmittelwert systolisch

24-Stundenmittelwert diastolisch

Der diastolische 24-Stundenmittelwert beträgt in der Gruppe A 77,59 +/- 7,55 mmHg und in der Gruppe B 72,35 +/- 6,85 mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 28)

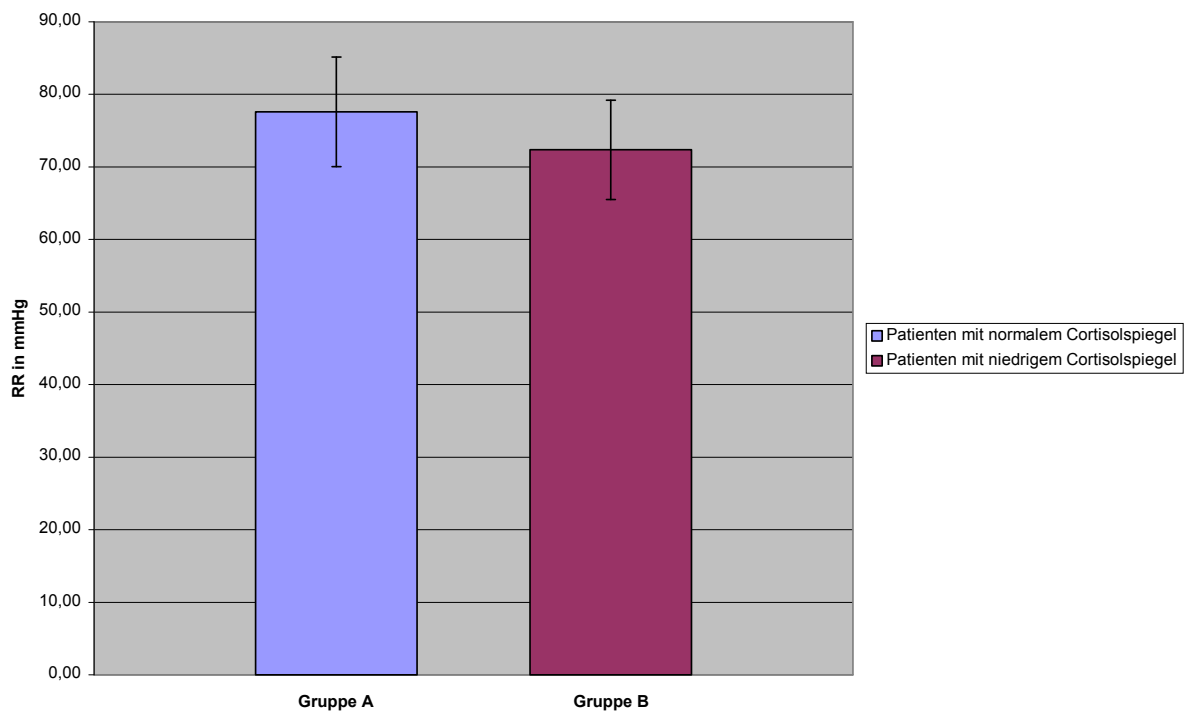


Abbildung 28: 24-Stundenmittelwert diastolisch

Prozentualer Anteil der Messwerte über 135 mmHg

Der prozentuale Anteil der systolischen Werte über 135 mmHg beträgt in der Gruppe A 24,93 und in der Gruppe B 9,99. Der Student'sche Test zeigt einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,01. (siehe Abbildung 29)

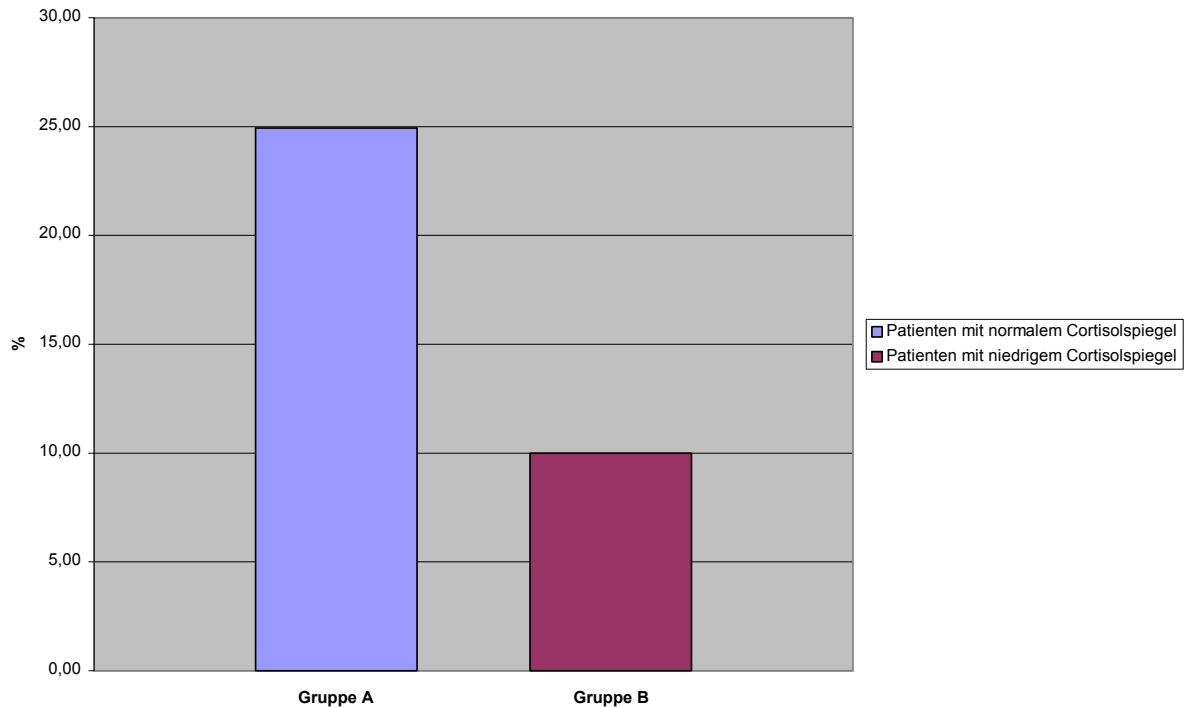


Abbildung 29: Systolisch über 135mmHg

Prozentualer Anteil der diastolischen Messwerte über 85 mmHg

Der prozentuale Anteil der diastolischen Werte über 85 mmHg beträgt in der Gruppe A 26,81 und in der Gruppe B 14,71. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 30)

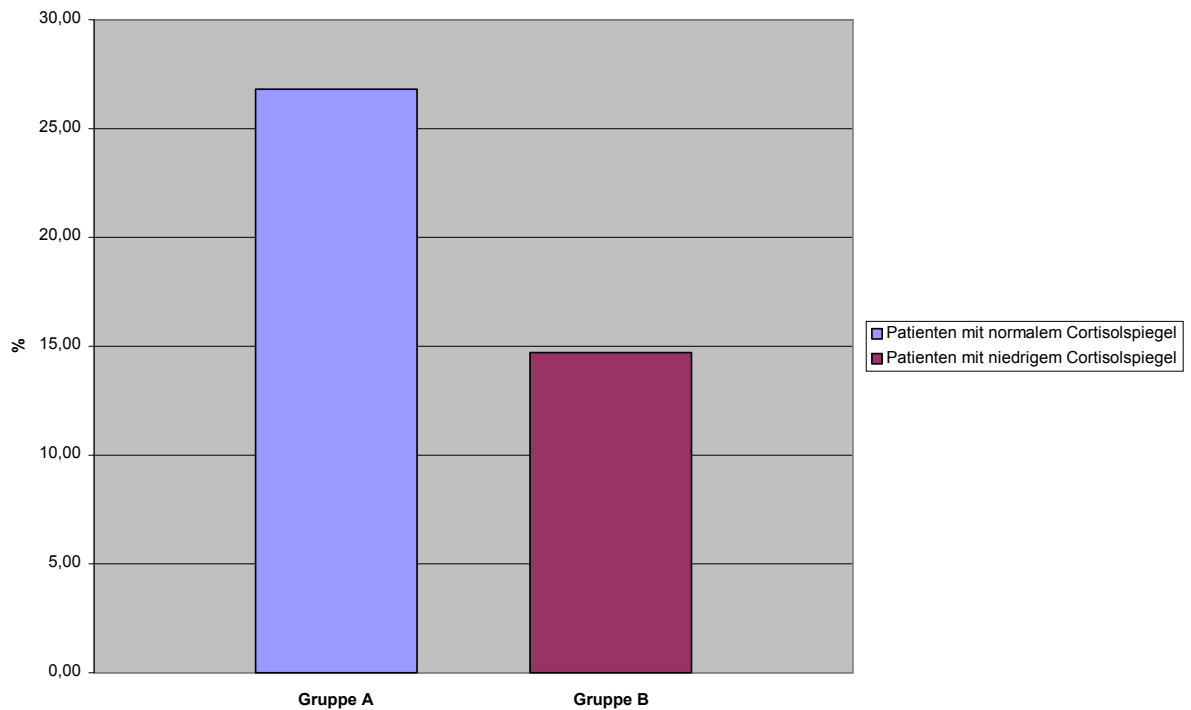


Abbildung 30: Diastolisch über 85mmHg

Tagesmittelwert systolisch

Der systolische Tagesmittelwert beträgt in der Gruppe A $124,77 \pm 7,77$ mmHg und in der Gruppe B $115,55 \pm 9,37$ mmHg. Der Student'sche Test zeigt einen signifikanten Unterschied von 0,01. (siehe Abbildung 31)

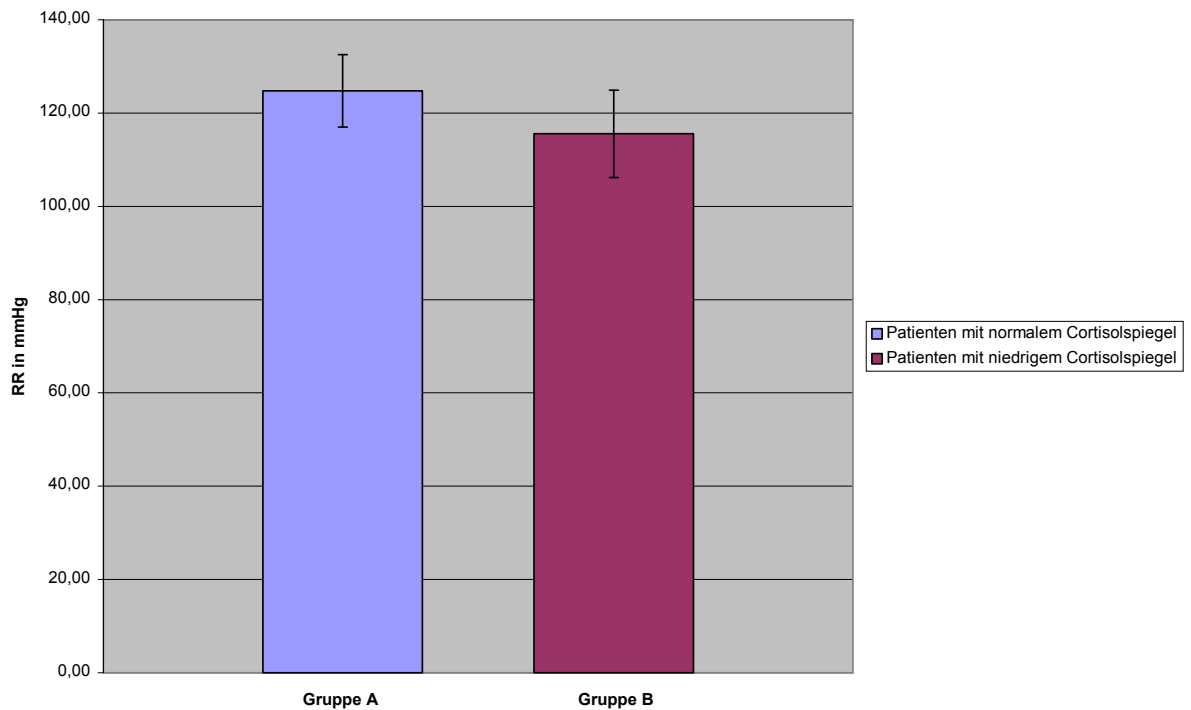


Abbildung 31: Tagesmittelwert systolisch

Tagesmittelwert diastolisch

Der diastolische Tagesmittelwert beträgt in der Gruppe A $79,01 \pm 7,26$ mmHg und in der Gruppe B $74,28 \pm 7,06$ mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 32)

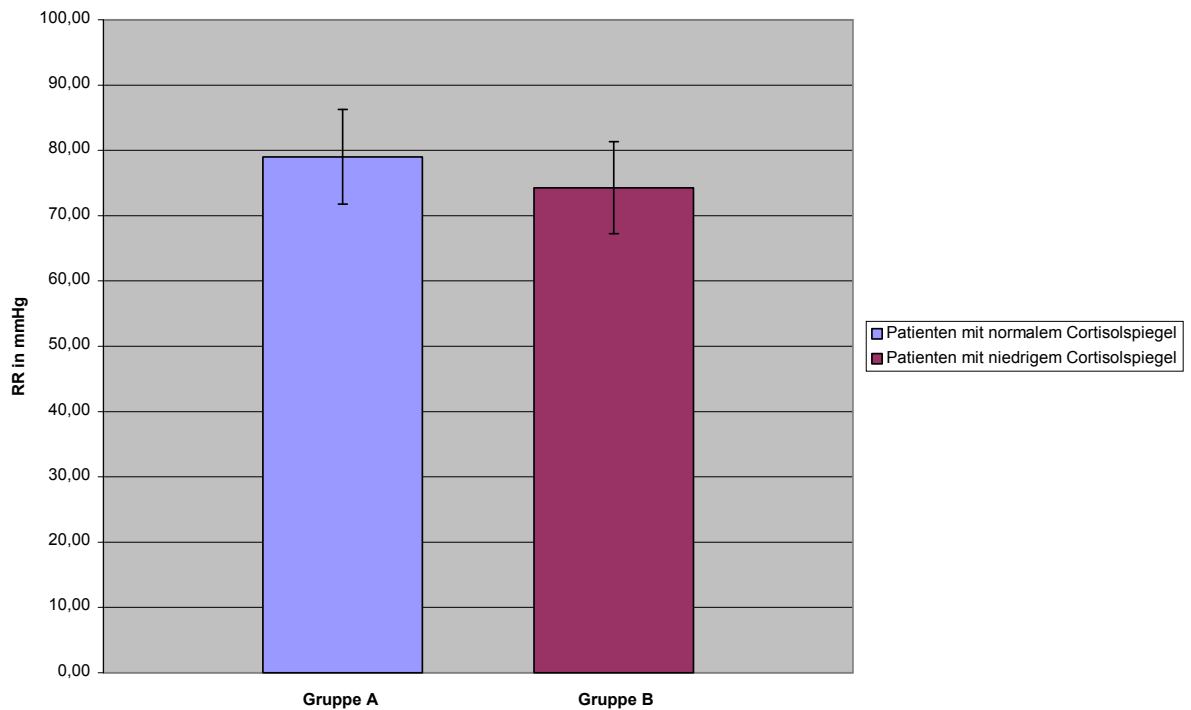


Abbildung 32: Tagesmittelwert diastolisch

Nachtmittelwert systolisch

Der systolische Nachtmittelwert beträgt in der Gruppe A 115,98 +/- 14,51 mmHg und in der Gruppe B 106,45 +/- 8,71 mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 33)

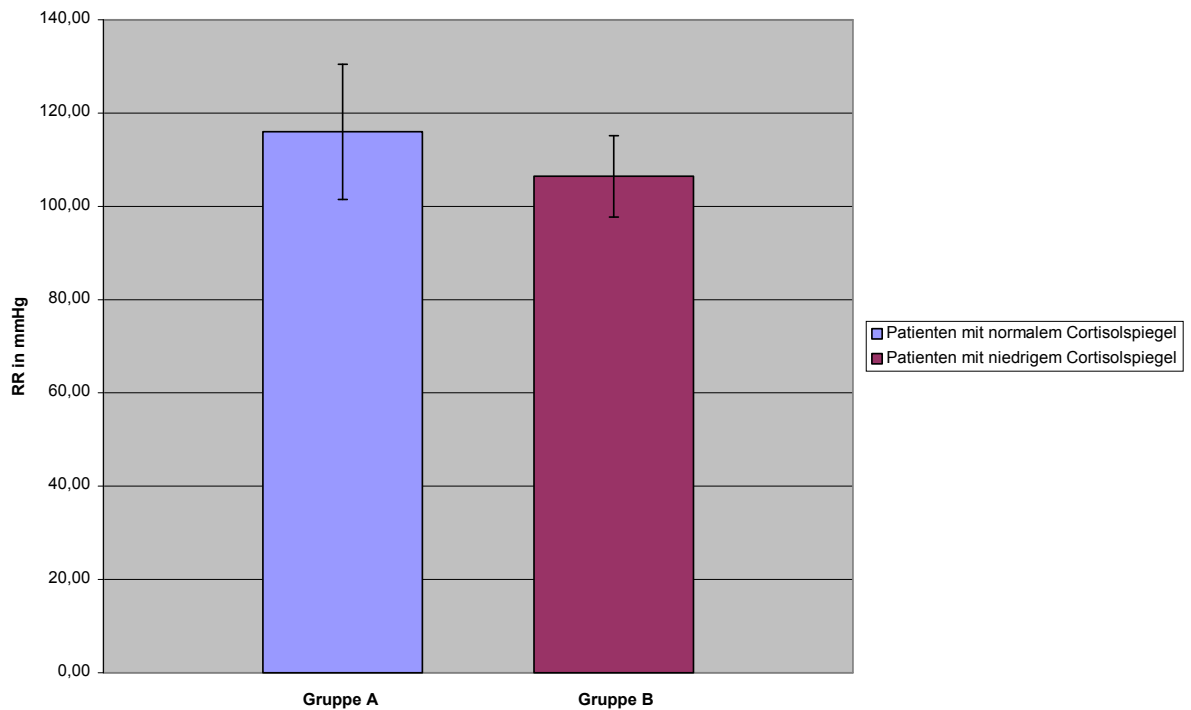


Abbildung 33: Nachtmittelwert systolisch

Nachtmittelwert diastolisch

Der diastolische Nachtmittelwert beträgt in der Gruppe A 74,05 +/- 10,95 mmHg und in der Gruppe B 67,68 +/- 7,48 mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 34)

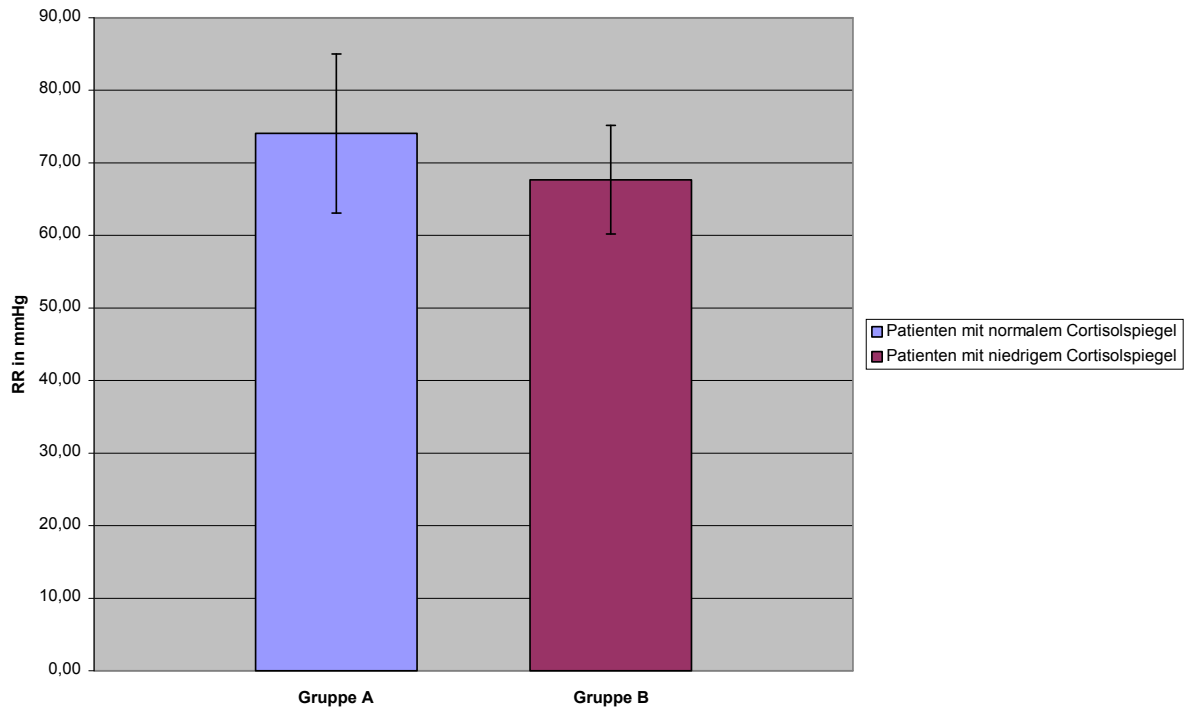


Abbildung 34: Nachtmittelwert diastolisch

Durchschnittliche Absenkung der systolischen Nachtwerte gegenüber den Tagwerten

Die prozentuale Absenkung der systolischen Nacht- zu den Tagwerten beträgt in der Gruppe A -7,50 und in der Gruppe B -7,74. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 35)

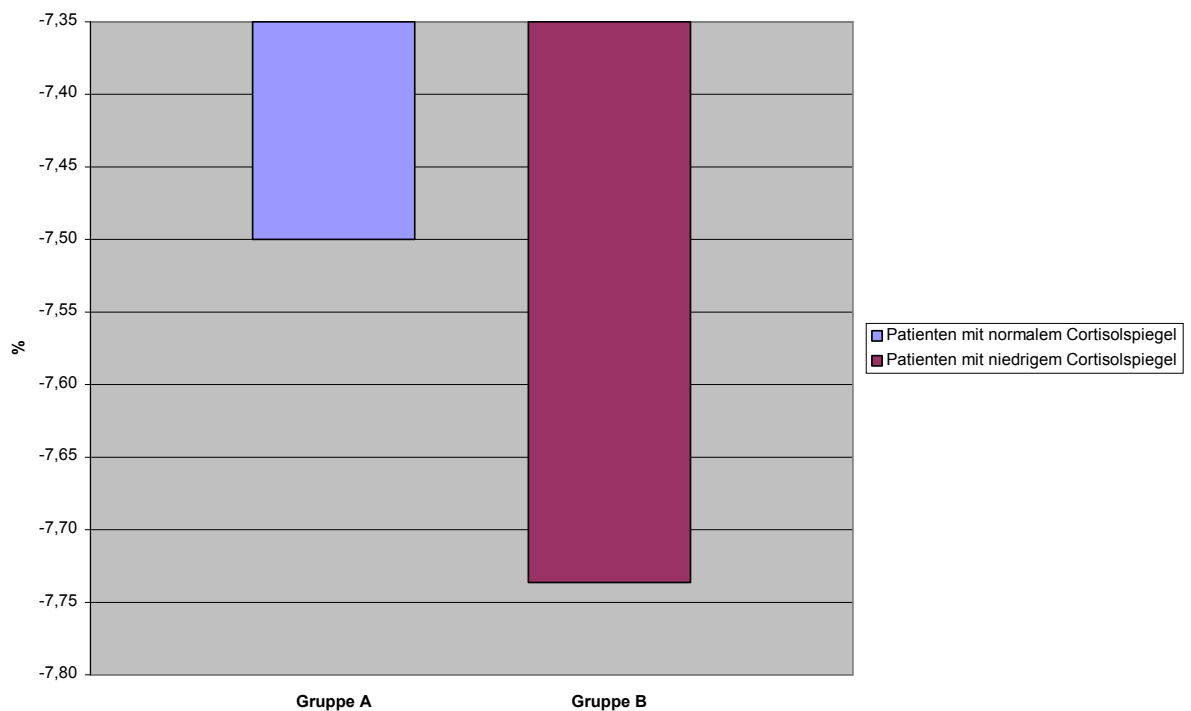


Abbildung 35: prozentuale Absenkung der systolischen Nacht- zu den Tagwerten

Durchschnittliche Absenkung der diastolischen Nachtwerte gegenüber den Tagwerten

Die durchschnittliche Absenkung der diastolischen Nacht- zu den Tagwerten beträgt in der Gruppe A -6,29% und in der Gruppe B -8,79%. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 36)

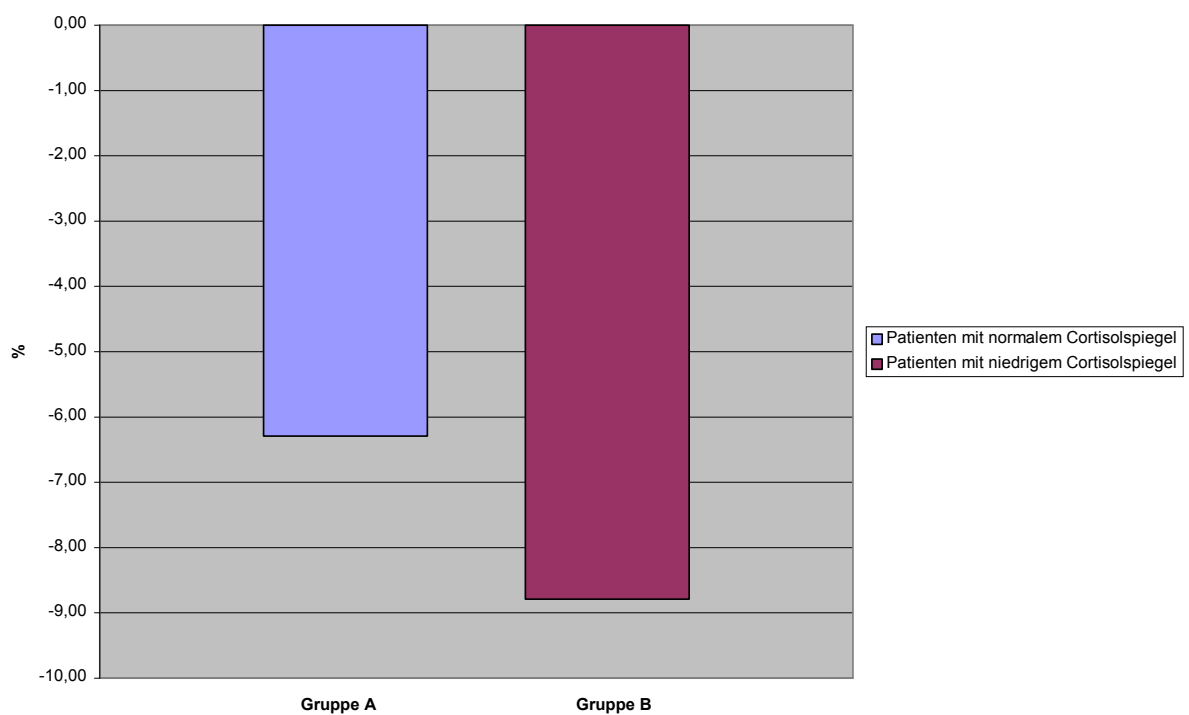


Abbildung 36: prozentuale Absenkung der diastolischen Nacht- zu den Tagwerten

4.8. Medikamentendosierung

Alle Patienten werden ihrer Grunderkrankung gemäß mit Hydrocortison und 80% der Patienten auch mit Fludrocortison behandelt. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Anzahl und Verteilung der einzelnen Dosen auf den Tag gerichtet. (siehe Abbildung 37)

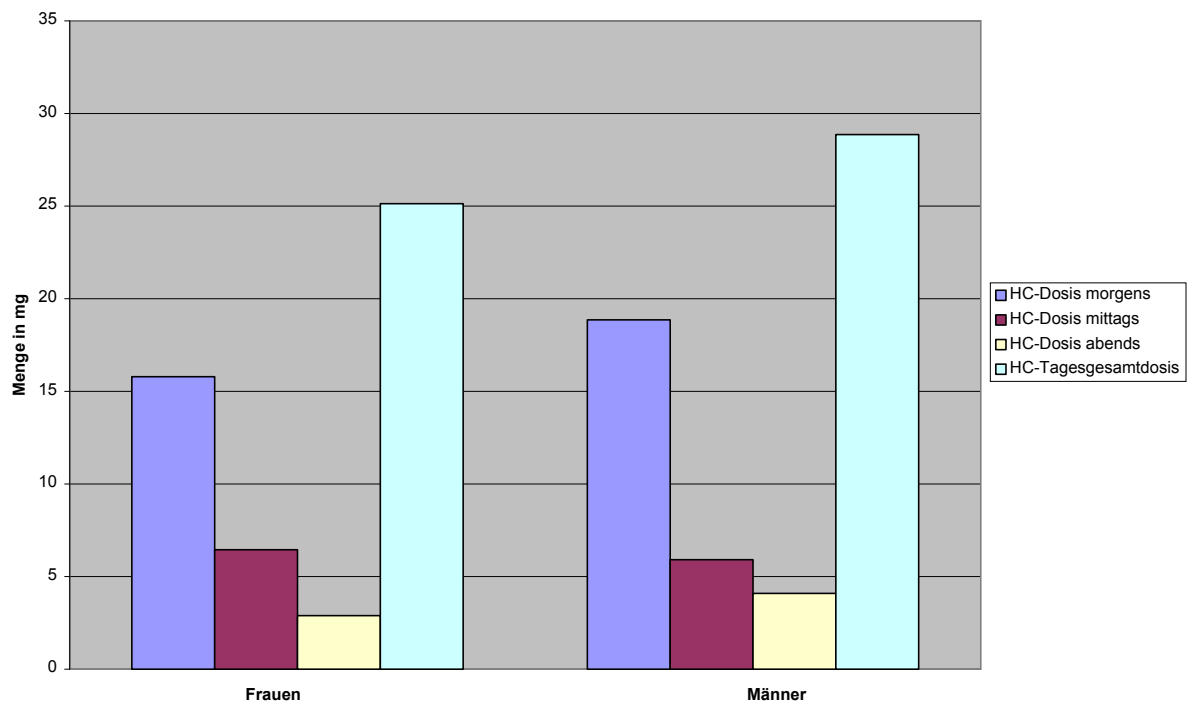


Abbildung 37: Durchschnittliche Hydrocortisondosis und tageszeitliche Verteilung

In der Frauengruppe nehmen sieben (23,33%) Patientinnen drei Dosen ein, 11 (36,66) nehmen zwei Dosen und eine (3,33%) nur eine Dosis pro Tag ein. Neun (30%) Patientinnen nehmen abends keine Hydrocortison-Dosis ein. In der Männergruppe nehmen sechs (20%) Patienten drei Dosen, drei (10%) nehmen zwei Dosen und zwei (6,66%) nur eine Dosis pro Tag ein. Vier (13,33%) Patienten nehmen abends keine Hydrocortisondosis ein. (siehe Abbildung 38)

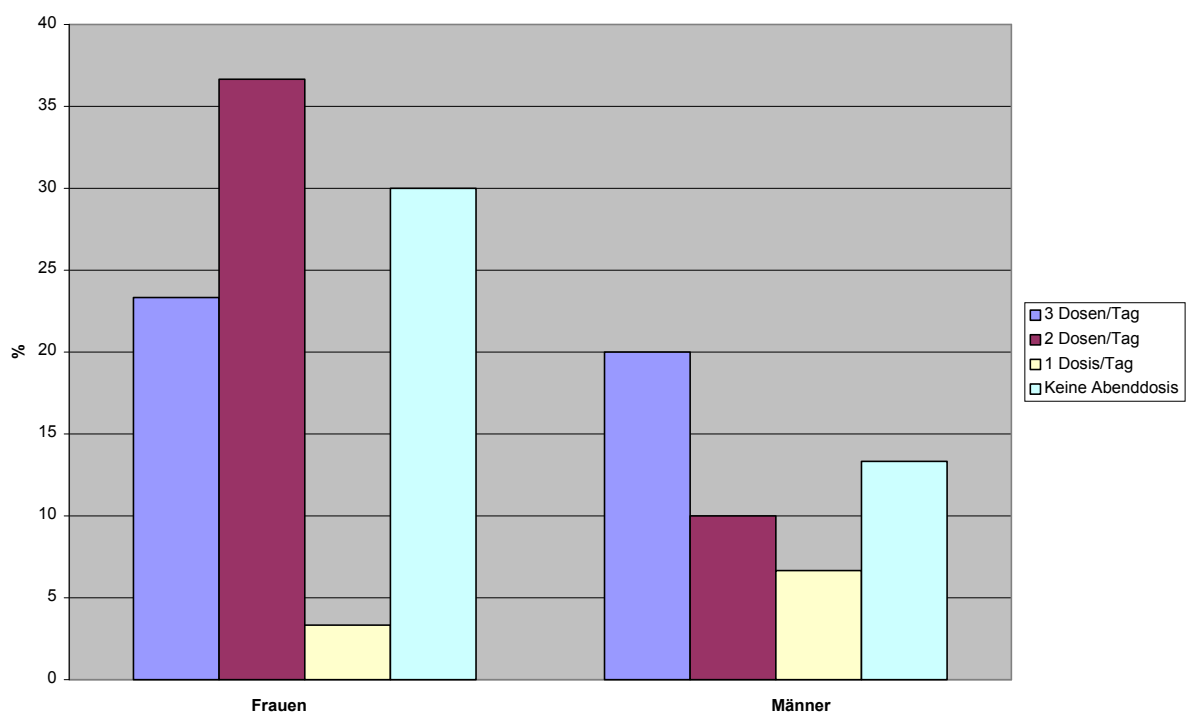


Abbildung 38: Verteilung der Hydrocortisondosis/Tag

4.8.1 Vergleich der Langzeitblutdruckergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Hydrocortisonmedikation für die Gesamtgruppe

Des weiteren wurde die Patientengruppe gemäß ihrer Medikamentenverteilung unterteilt und das Langzeitblutdruckergebnis der Gruppe ohne abendliche Hydrocortisondosis dem Ergebnis der Restgruppe gegenübergestellt.

24-Stundenmittelwert systolisch

In der Gruppe ohne abendliche Hydrocortisondosis beträgt der 24-Stundenmittelwert systolisch 117,54 +/-11,76 mmHg und in der Restgruppe 119,5 +/- 7,77 mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 39)

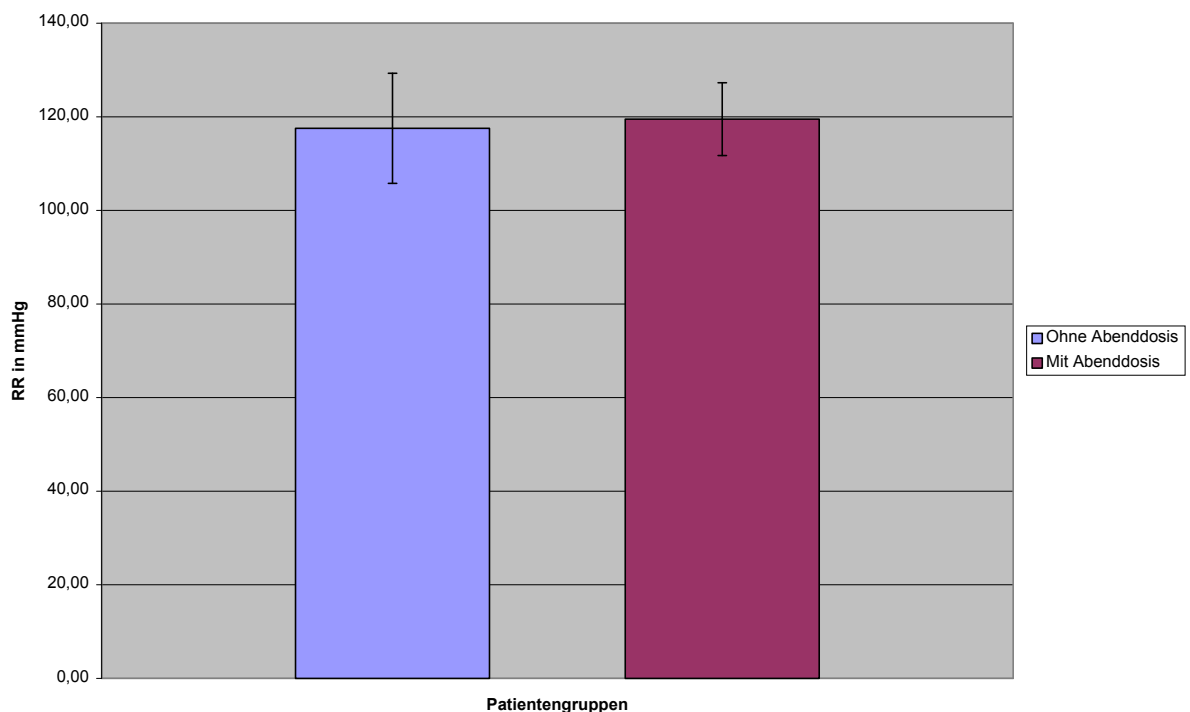


Abbildung 39: 24-Stundenmittelwert systolisch

24-Stundenmittelwert diastolisch

Der diastolische 24-Stundenmittelwert beträgt in der Gruppe ohne abendliche Hydrocortisondosis 74,66 +/- 9,00mmHg und in der Restgruppe 76,45 +/-6,48 mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 40)

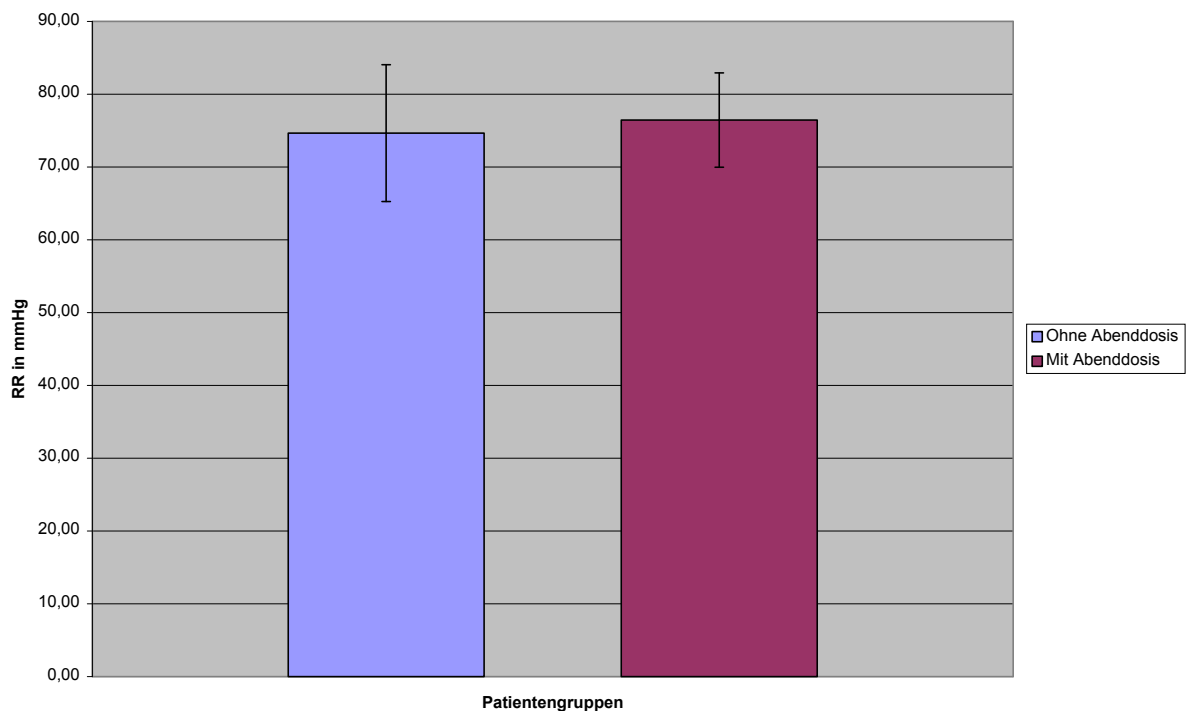


Abbildung 40: 24-Stundenmittelwert diastolisch

Prozentualer Anteil der systolischen Messwerte über 135 mmHg

Der prozentuale Anteil der gemessenen systolischen Werte über 135 mmHg beträgt in der Gruppe ohne abendliche Hydrocortisondosis 17,75 und in der Restgruppe 20,74. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 41)

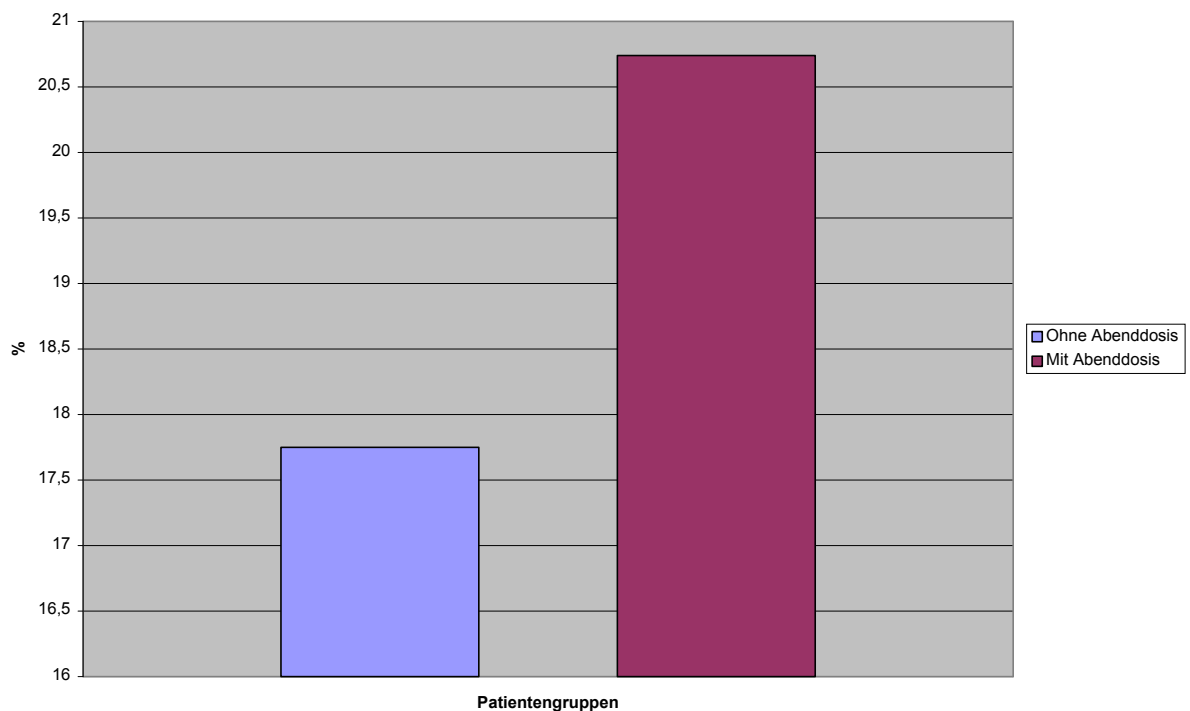


Abbildung 41: Systolisch über 135mmHg

Prozentualer Anteil der diastolischen Messwerte über 85 mmHg

Die Anteile der gemessenen diastolischen Werte über 85 mmHg belaufen sich in der Gruppe ohne abendliche Hydrocortisondosis auf 21,24% und in der Restgruppe auf 23,24%. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 42)

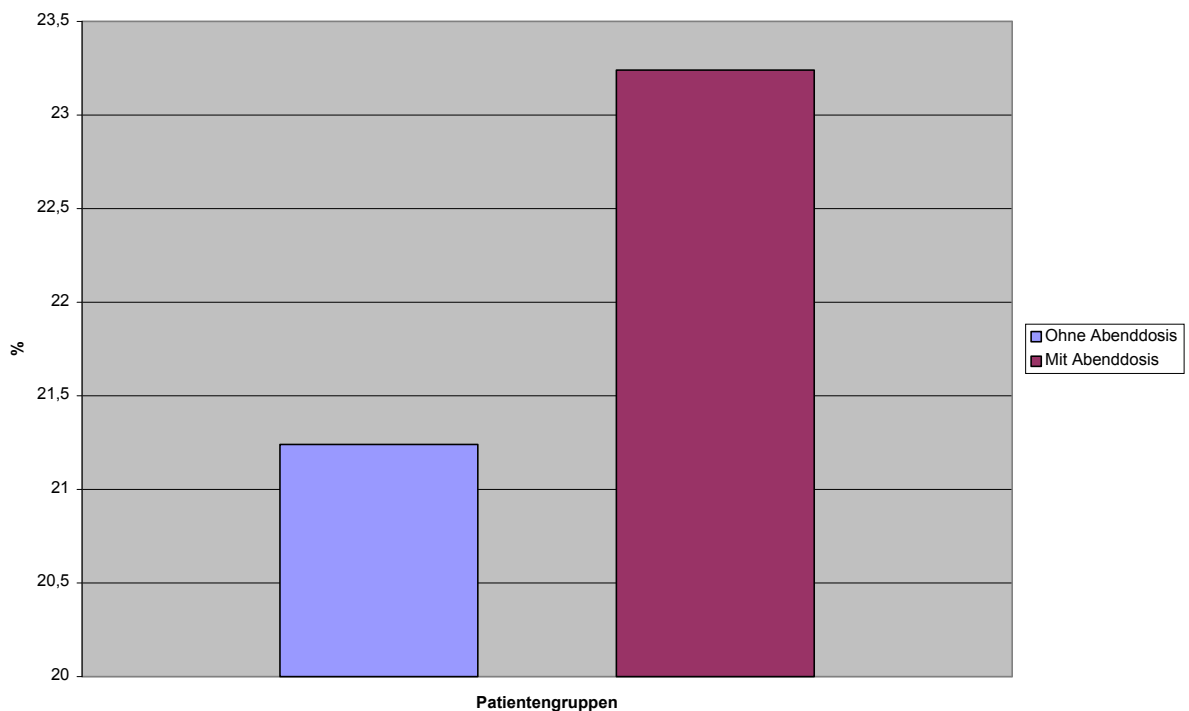


Abbildung 42: Diastolisch über 85mmHg

Tagesmittelwert systolisch

Der Tagesmittelwert beträgt in der Gruppe ohne abendliche Hydrocortisondosis systolisch 118,72 $\pm$ 10,39 mmHg und in der Restgruppe 123,4 $\pm$ 18,18 mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 43)

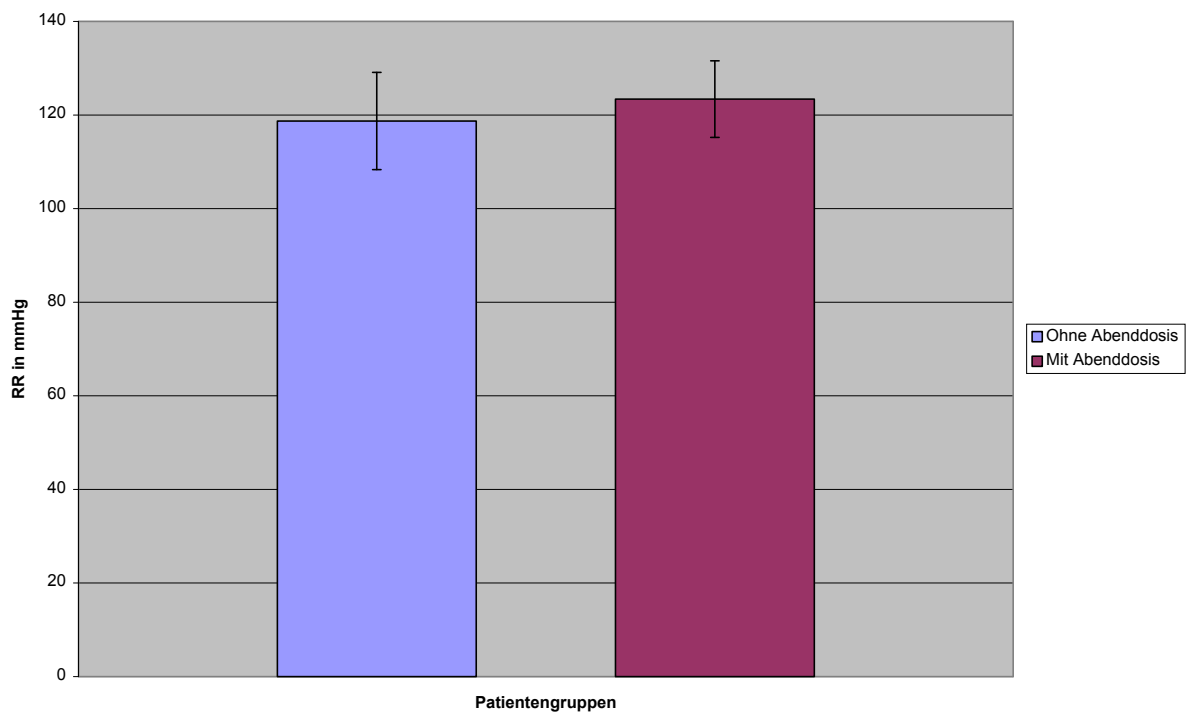


Abbildung 43: Tagesmittelwert systolisch

Tagesmittelwert diastolisch

Der diastolische Tagesmittelwert beträgt $75,59 \pm 8,35$ mmHg für die Gruppe ohne abendliche Hydrocortisondosis und $78,56 \pm 6,57$ mmHg für die Restgruppe. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 44)

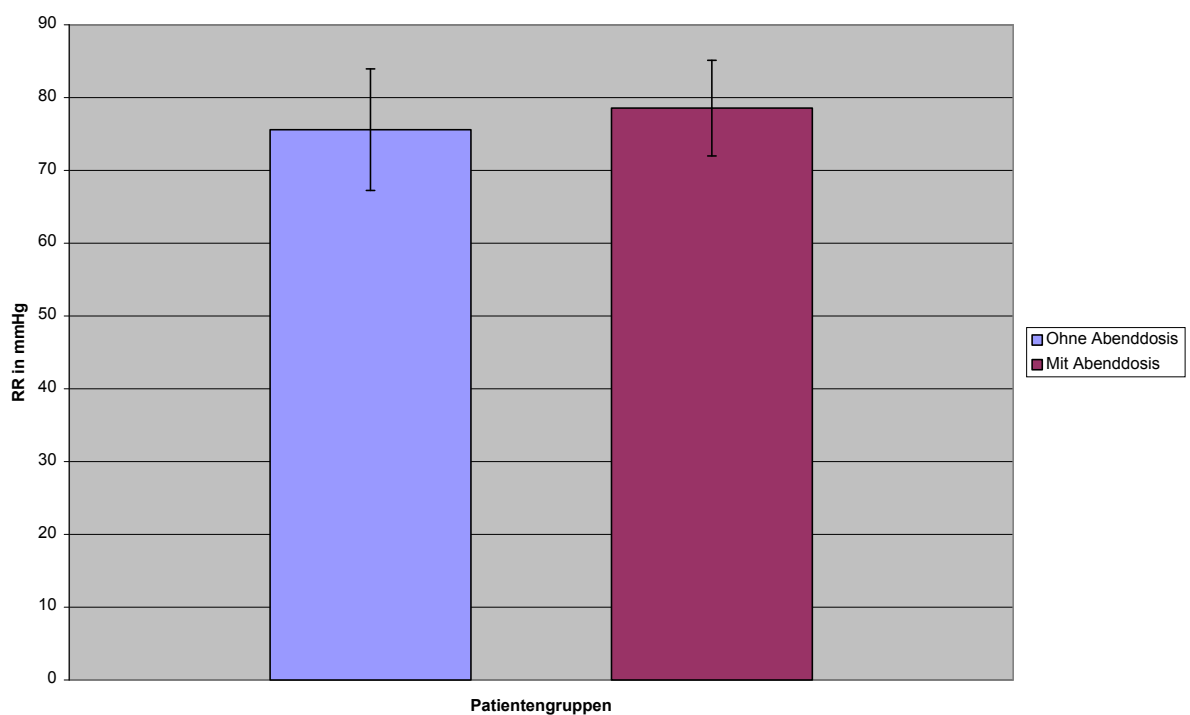


Abbildung 44: Tagesmittelwert diastolisch

Nachtmittelwert systolisch

Der systolische Nachtmittelwert beträgt $114 \pm 16,28$ mmHg für die Gruppe ohne abendliche Hydrocortisondosis und $111,32 \pm 10,77$ mmHg für die Restgruppe. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 45)

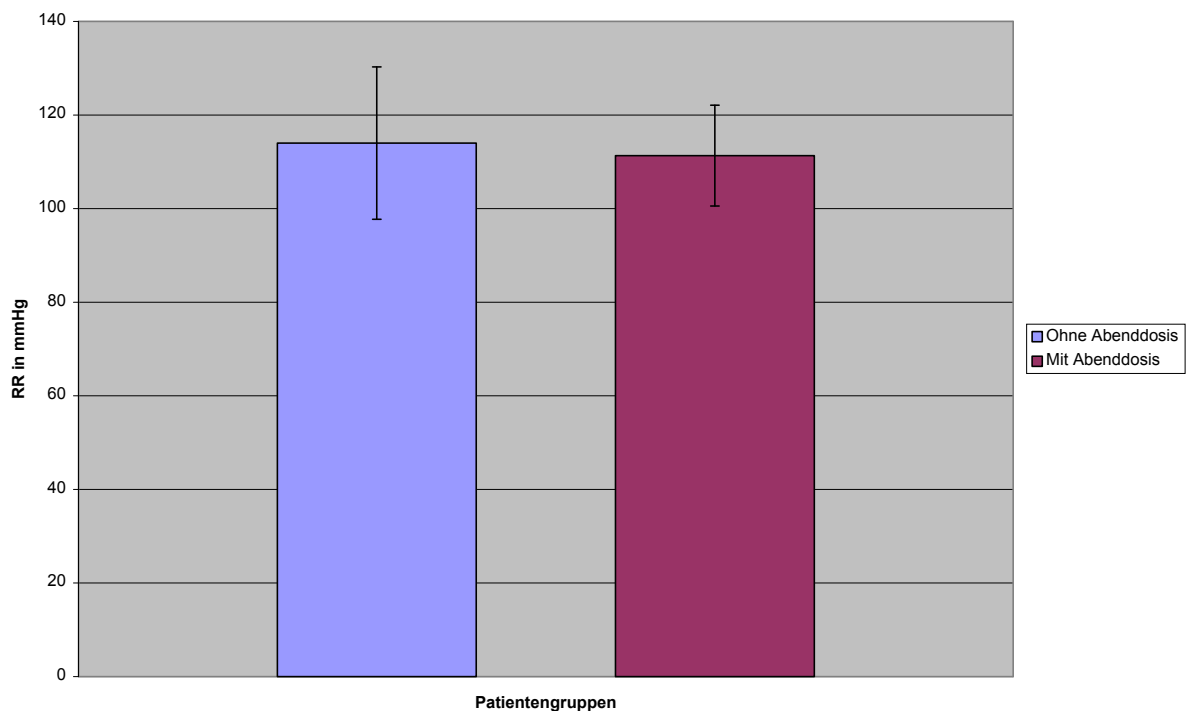


Abbildung 45: Nachtmittelwert systolisch

Nachtmittelwert diastolisch

Der diastolische Nachtmittelwert beträgt in der Gruppe ohne abendliche Hydrocortisondosis 71,72 +/- 13,02mmHg und in der Restgruppe ebenfalls 71,72 +/- 7,56 mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 46)

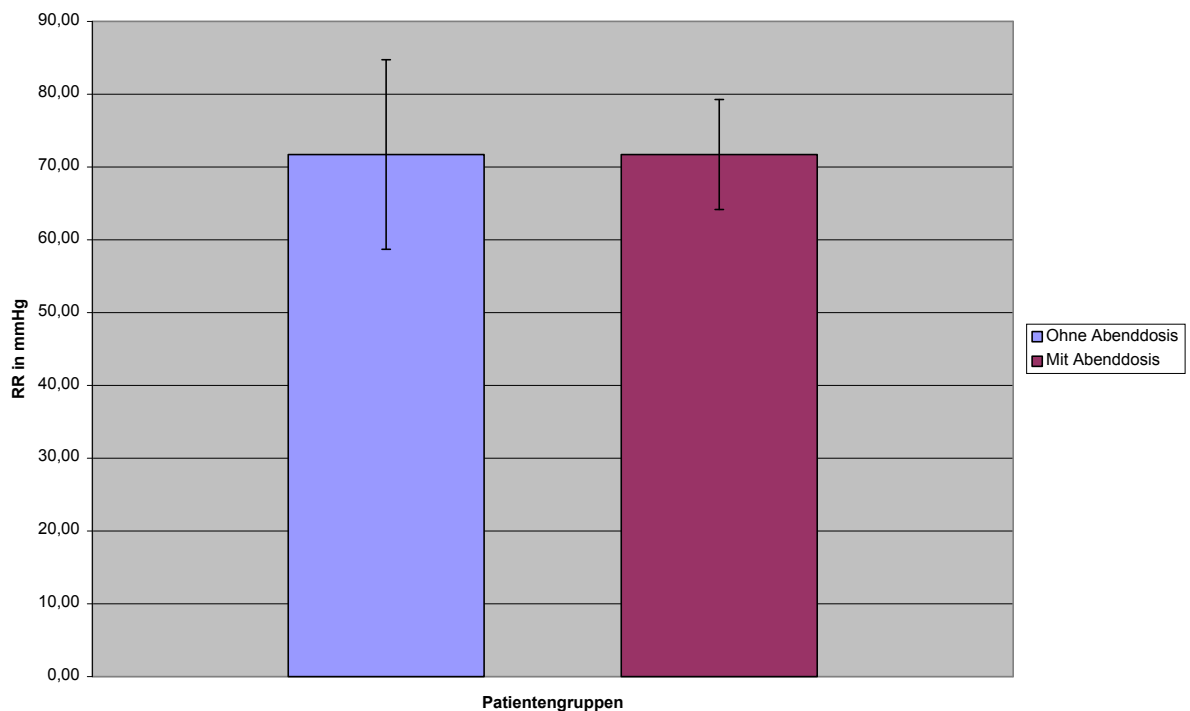


Abbildung 46: Nachtmittelwert diastolisch

Durchschnittliche Absenkung der systolischen Nachtwerte zu den Tagwerten

Die prozentuale Absenkung der Nachtwerte zu den Tagwerten beträgt systolisch in der Gruppe ohne abendliche Dosis – 4,22 und in der Restgruppe -10,16. Der hier durchgeführte Student'sche Test zeigt einen signifikanten Unterschied mit 0,03. (siehe Abbildung 47)

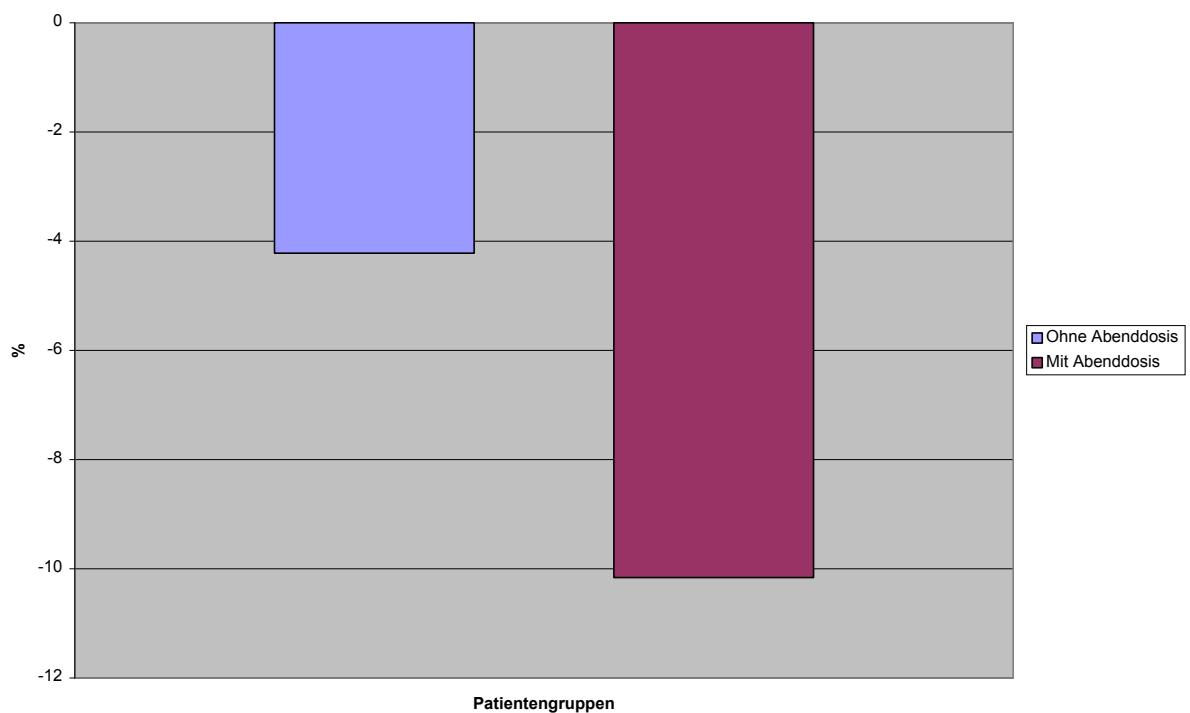


Abbildung 47: Prozentuale Absenkung der systolischen Nachtwerte gegenüber den Tagwerten

Durchschnittliche Absenkung der diastolischen Nachtwerte zu den Tagwerten

Die Absenkung der diastolischen Nacht- zu den Tagwerten beträgt in der Gruppe ohne abendliche Hydrocortisondosis -5,3% und in der Restgruppe - 8,66%. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 48)

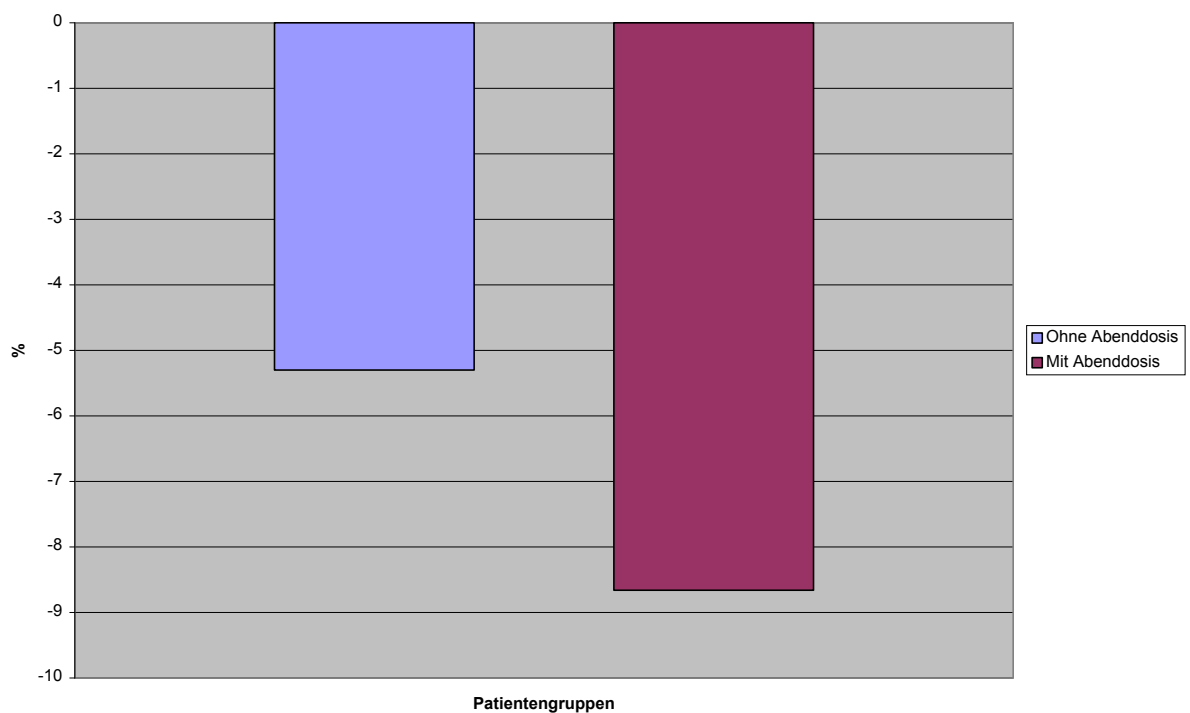


Abbildung 48: Prozentuale Absenkung der diastolischen Nachtwerte gegenüber den Tagwerten

Die Gruppen mit der unterschiedlichen Medikamentenverteilung wurden nach Geschlechtern getrennt nochmals untereinander verglichen.

4.8.2 Vergleich der Langzeitblutdruckergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Hydrocortisonmedikation für die Frauengruppe

Gruppe 1 = Patienten ohne abendliche Hydrocortisondosis

Gruppe 2 = Patienten mit abendlicher Hydrocortisondosis

24-Stundenmittelwert systolisch

Der systolische 24-Stundenmittelwert beträgt in der Gruppe 1 114,79 +/-10,76 mmHg und in der Gruppe 2 118,13 +/-8,25 mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 49)

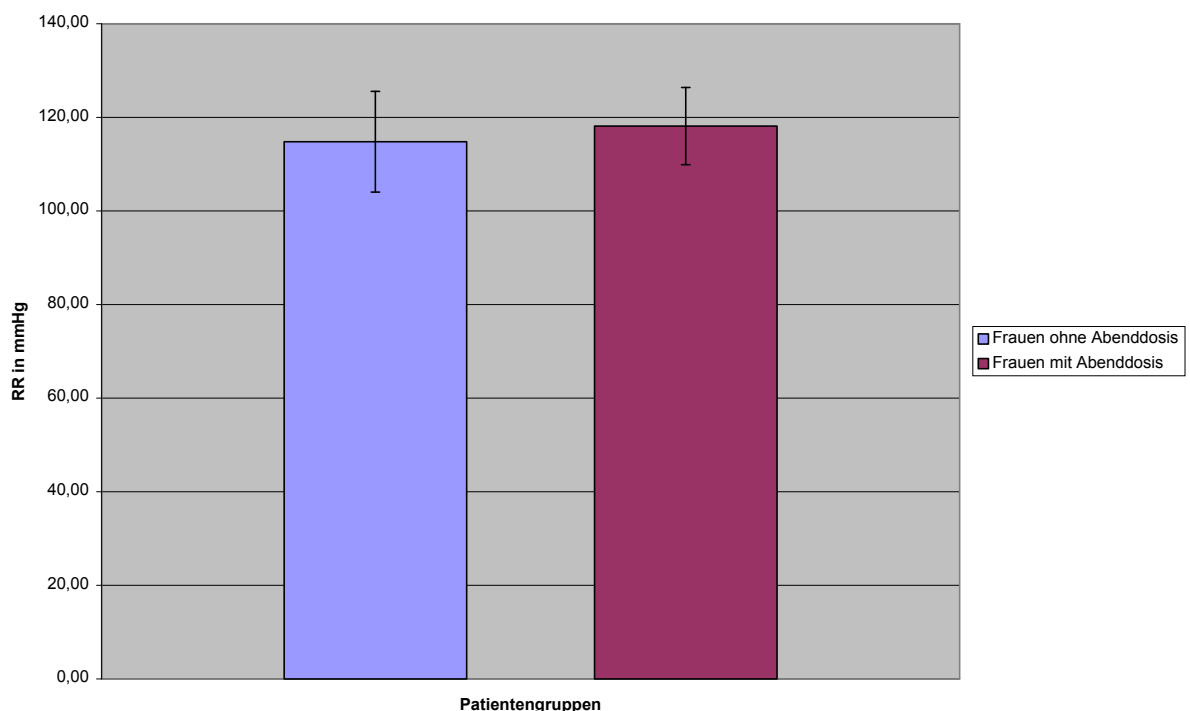


Abbildung 49: 24-Stundenmittelwert systolisch

24-Stundenmittelwert diastolisch

Der diastolische 24-Stundenmittelwert beträgt in der Gruppe 1 71,66 +/- 7,40 mmHg und in der Gruppe 2 74,41 +/- 6,97 mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 50)

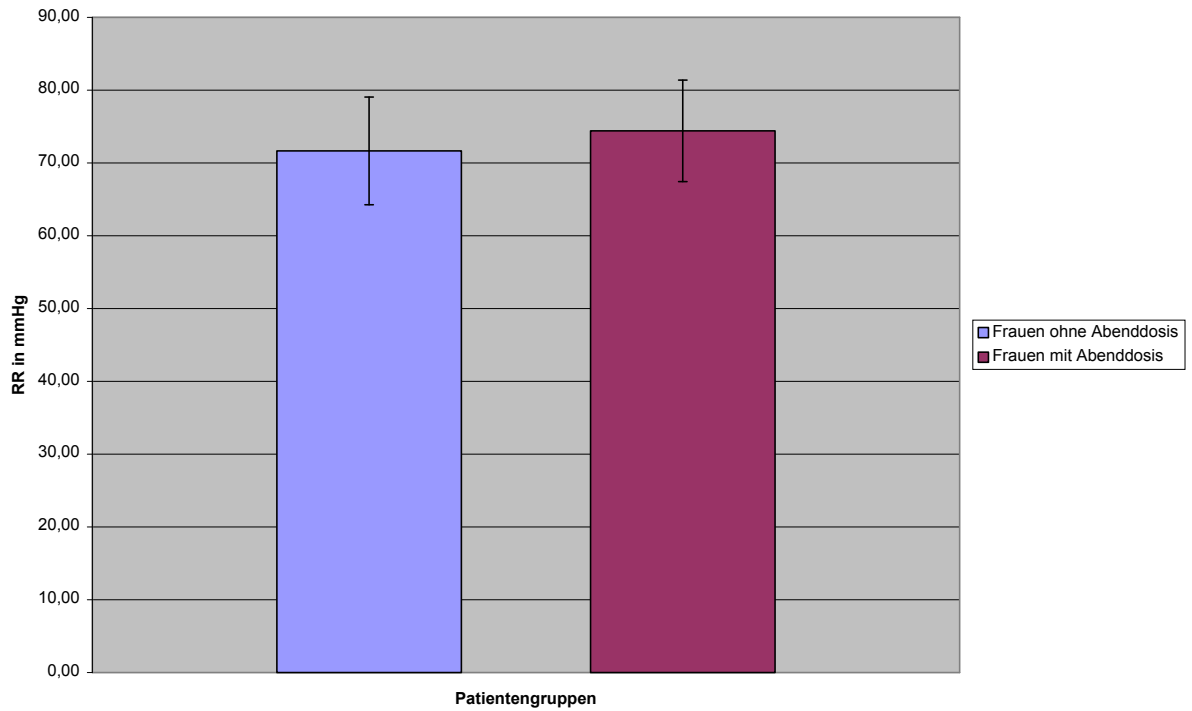


Abbildung 50: 24-Stundenmittelwert diastolisch

Prozentualer Anteil der systolischen Messwerte über 135 mmHg

Der prozentuale Anteil der systolischen Werte über 135 mmHg beträgt in der Gruppe 1 14,37 und in der Gruppe 2 18,56. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 51)

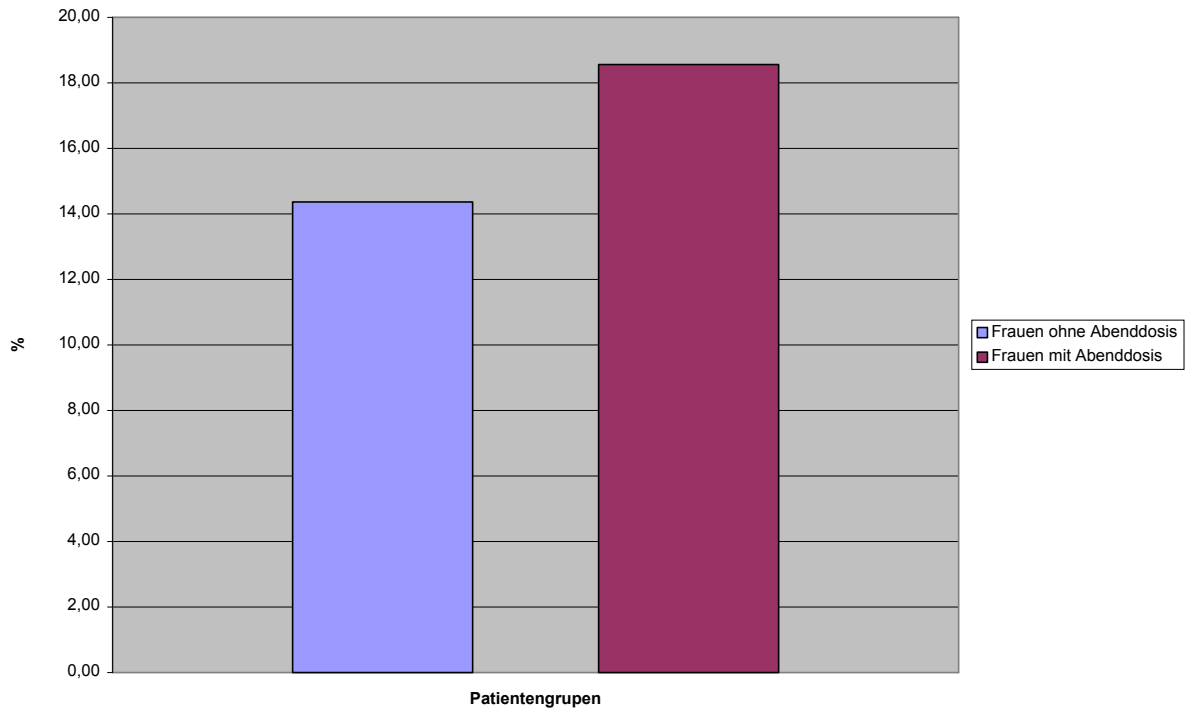


Abbildung 51: Systolisch über 135mmHg

Prozentualer Anteil der diastolischen Messwerte über 85 mmHg

Der prozentuale Anteil der diastolischen Werte über 85 mmHg beträgt in der Gruppe 1 13,91 und in der Gruppe 2 17,89. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 52)

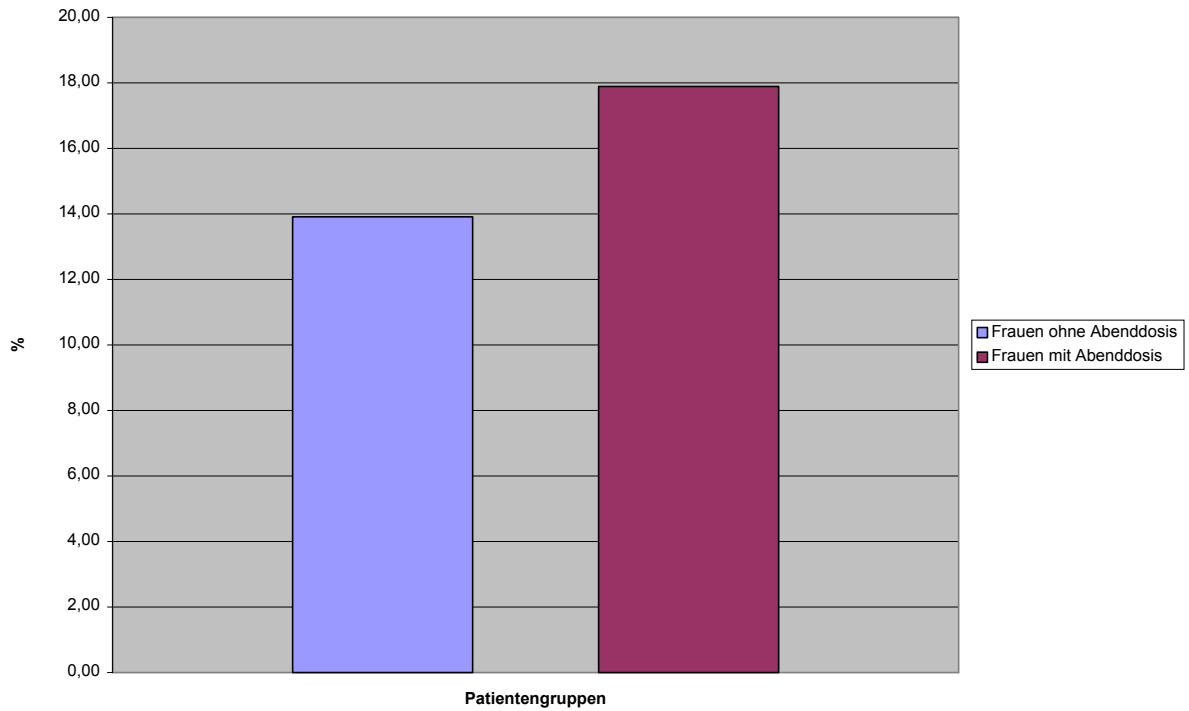


Abbildung 52: Diastolisch über 85mmHg

Tagesmittelwert systolisch

Der systolische Tagesmittelwert beträgt in der Gruppe 1 115,84 $\pm$ 8,99 mmHg und in der Gruppe 2 122,53 $\pm$ 8,46 mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 53)

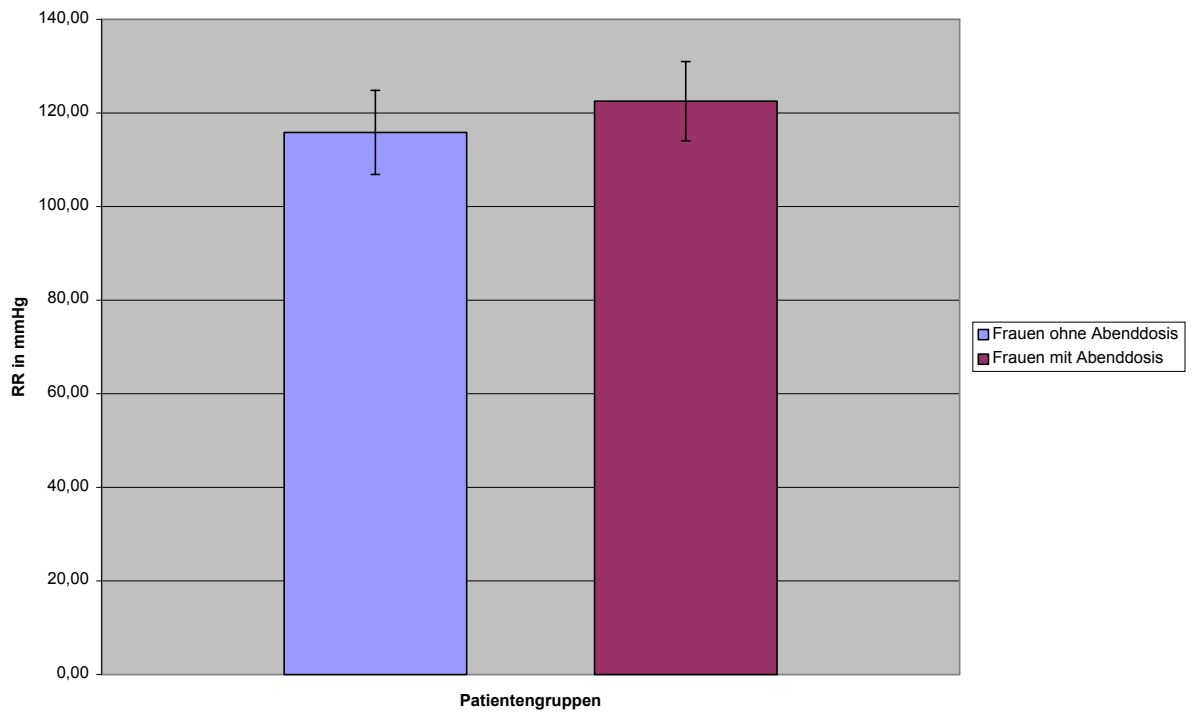


Abbildung 53: Tagesmittelwert systolisch

Tagesmittelwert diastolisch

Der diastolische Tagesmittelwert beträgt in der Gruppe 1 72,26 +/- 5,72 mmHg und in der Gruppe 2 76,83 +/- 7,14 mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 54)

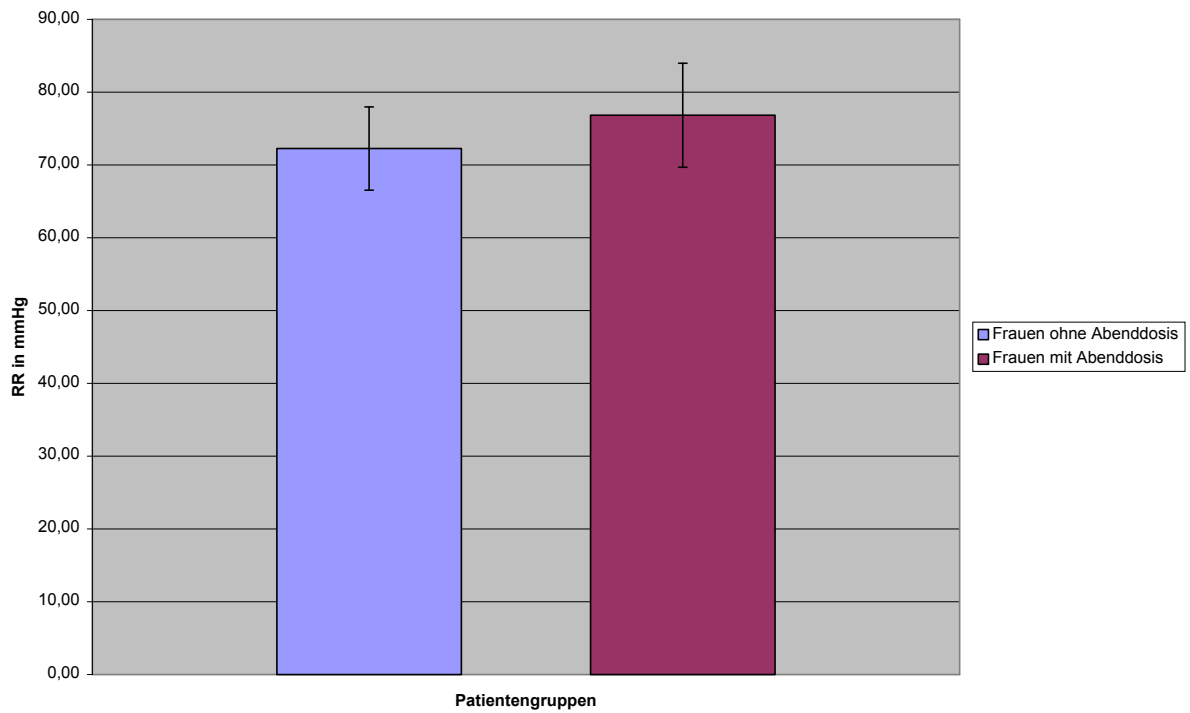


Abbildung 54: Tagesmittelwert diastolisch

Nachtmittelwert systolisch

Der systolische Nachtmittelwert beträgt in der Gruppe 1 111,9 +/- 16,02 mmHg und in der Gruppe 2 109,35 +/- 10,14 mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 55)

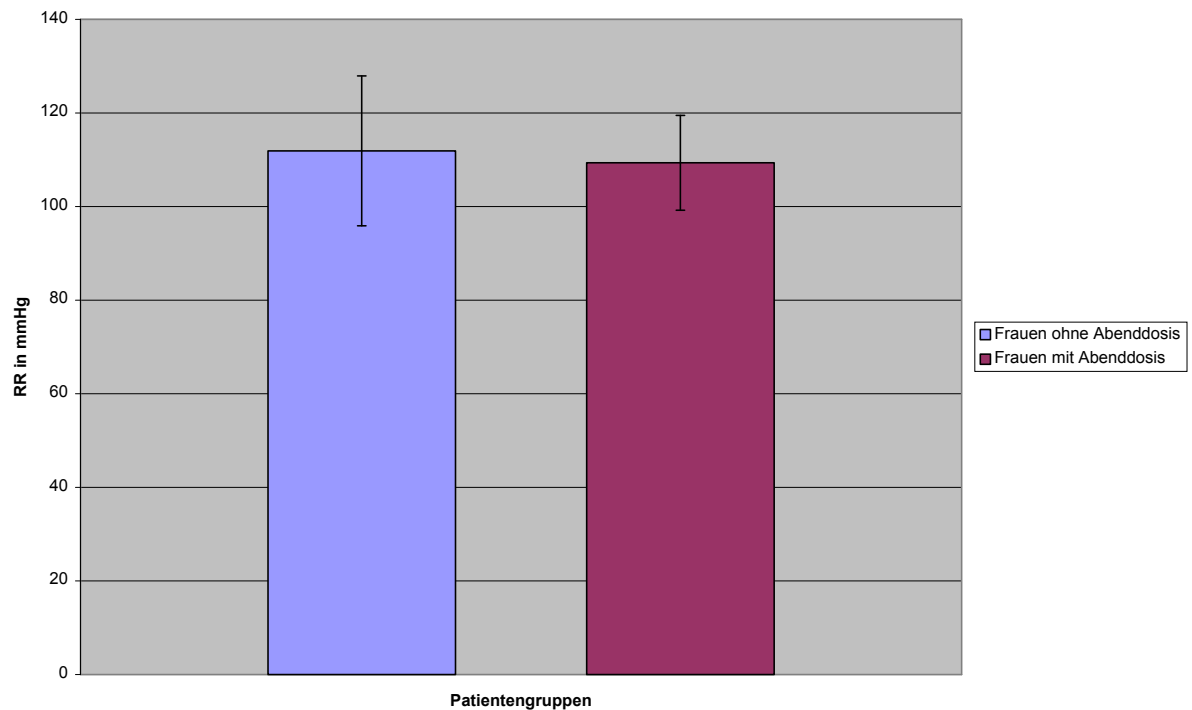


Abbildung 55: Nachtmittelwert systolisch

Nachtmittelwert diastolisch

Der diastolische Nachtmittelwert beträgt in der Gruppe 1 69,68 +/- 13,43 mmHg und in der Gruppe 2 69,26 +/- 7,20 mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 56)

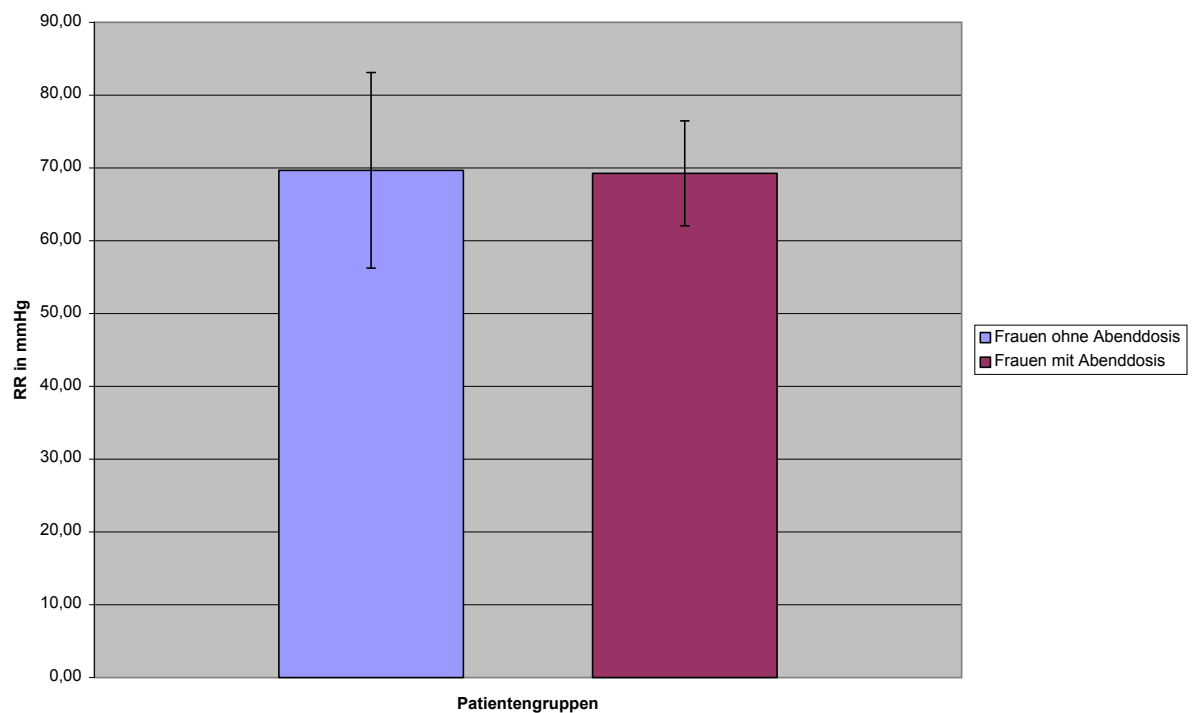


Abbildung 56: Nachtmittelwert diastolisch

Durchschnittliche Absenkung der systolischen Nachtwerte gegenüber den Tagwerten

Die durchschnittliche Absenkung der systolischen Nacht- zu den Tagwerten beträgt in der Gruppe 1 -3,64% und in der Gruppe 2 -11,38%. Der durchgeführte Student'sche Test ist signifikant mit 0,04. (siehe Abbildung 57)

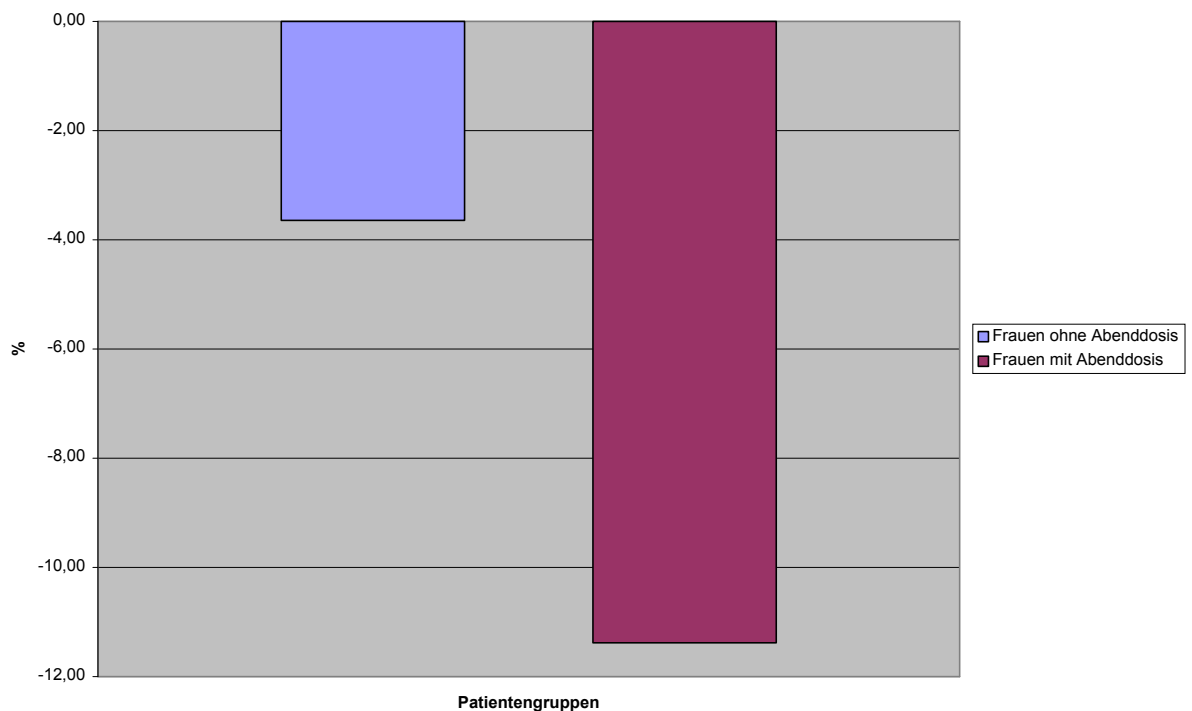


Abbildung 57: prozentuale Absenkung der systolischen Nacht- zu den Tagwerten

Durchschnittliche Absenkung der diastolischen Nachtwerte gegenüber den Tagwerten

Die Absenkung der diastolischen Nacht- zu den Tagwerten beträgt in der Gruppe 1 -3,89% und in der Gruppe 2 -9,72%. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 58)

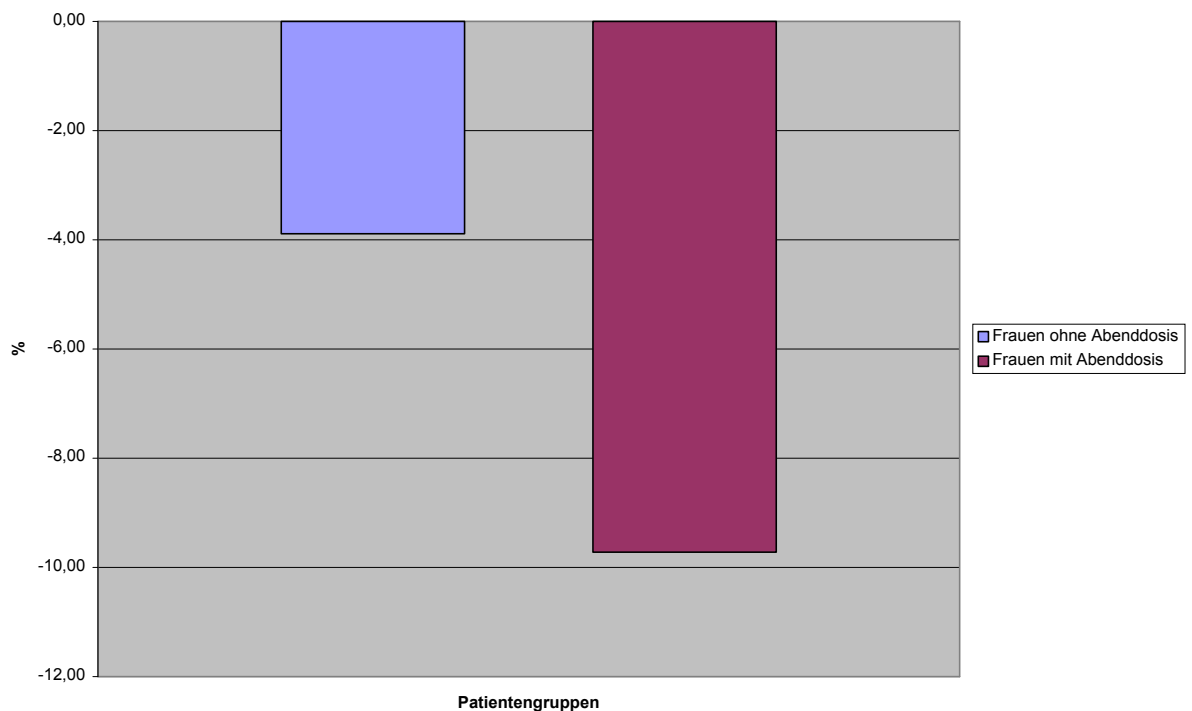


Abbildung 58: prozentuale Absenkung der diastolischen Nacht- zu den Tagwerten

4.8.3 Vergleich der Langzeitblutdruckergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Hydrocortisonmedikation für die Männergruppe

Gruppe 1 = Patienten ohne abendliche Hydrocortisondosis

Gruppe 2 = Patienten mit abendlicher Hydrocortisondosis

24-Stundenmittelwert systolisch

Der systolische 24-Stundenmittelwert beträgt in der Gruppe 1 123,73 $\pm$ 11,56 mmHg und in der Gruppe 2 121,47 $\pm$ 7,24 mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 59)

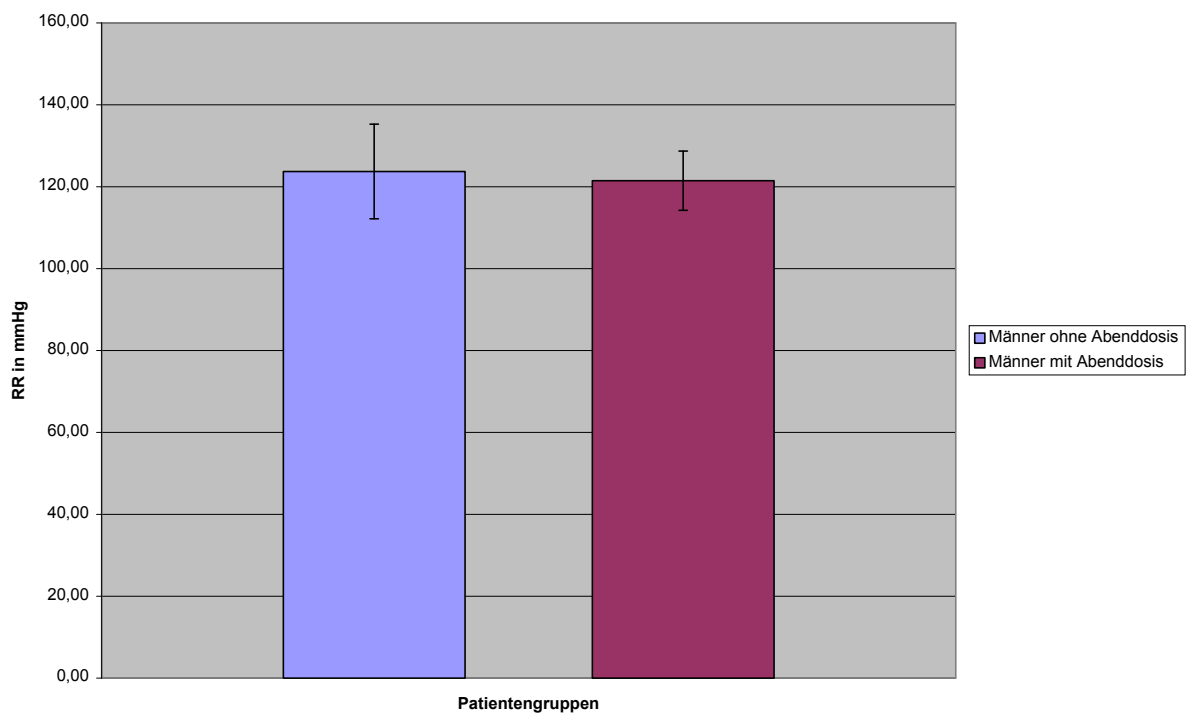


Abbildung 59: 24-Stundenmittelwert systolisch

24-Stundenmittelwert diastolisch

Der diastolische 24-Stundenmittelwert beträgt in der Gruppe 1 81,43 +/- 8,60 mmHg und in der Gruppe 2 79,36 +/- 4,56 mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 60)

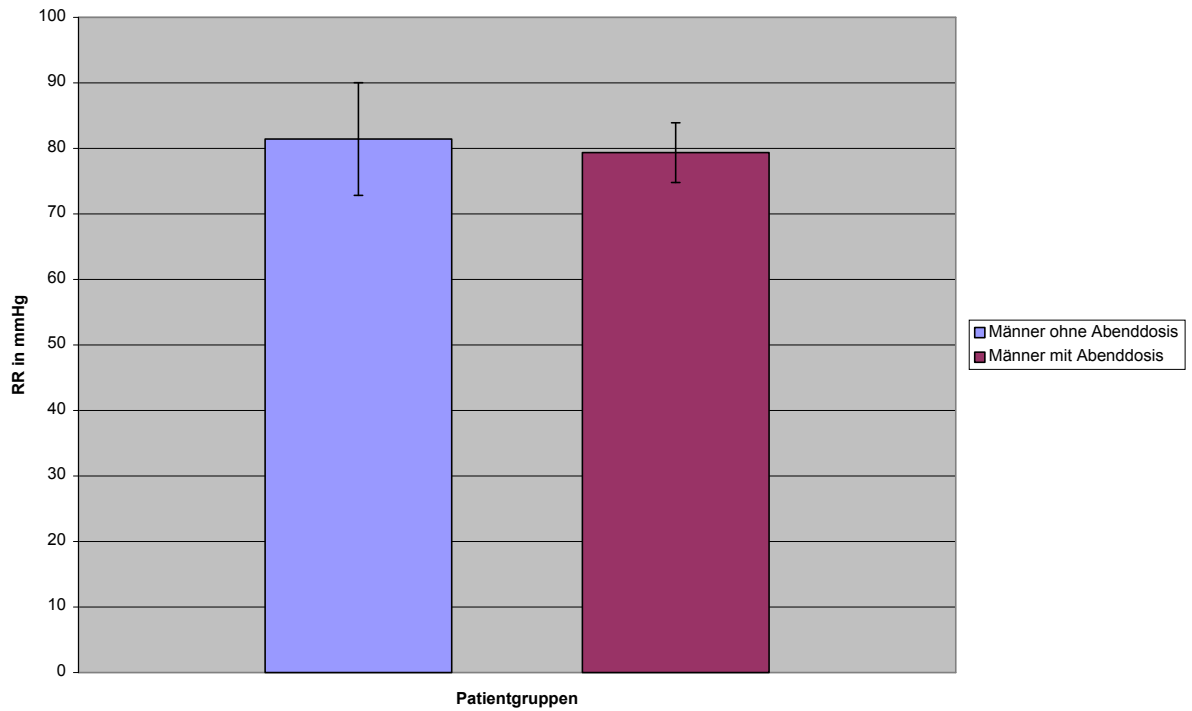


Abbildung 60: 24-Stundenmittelwert diastolisch

Prozentualer Anteil der systolischen Messwerte über 135 mmHg

Der prozentuale Anteil der systolischen Werte über 135 mmHg beträgt in der Gruppe 1 25,38 und in der Gruppe 2 23,87. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 61)

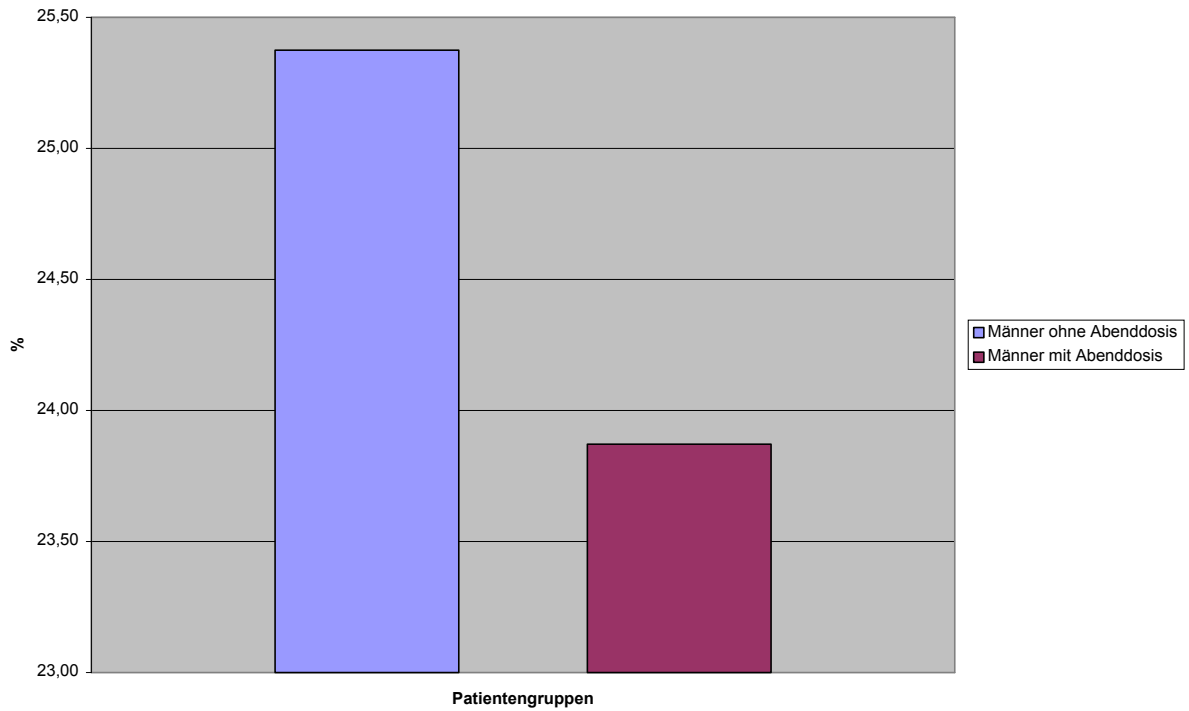


Abbildung 61: Systolisch über 135mmHg

Prozentualer Anteil der diastolischen Messwerte über 85 mmHg

Der prozentuale Anteil der diastolischen Werte über 85 mmHg beträgt in der Gruppe 1 37,73 und in der Gruppe 2 30,89. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 62)

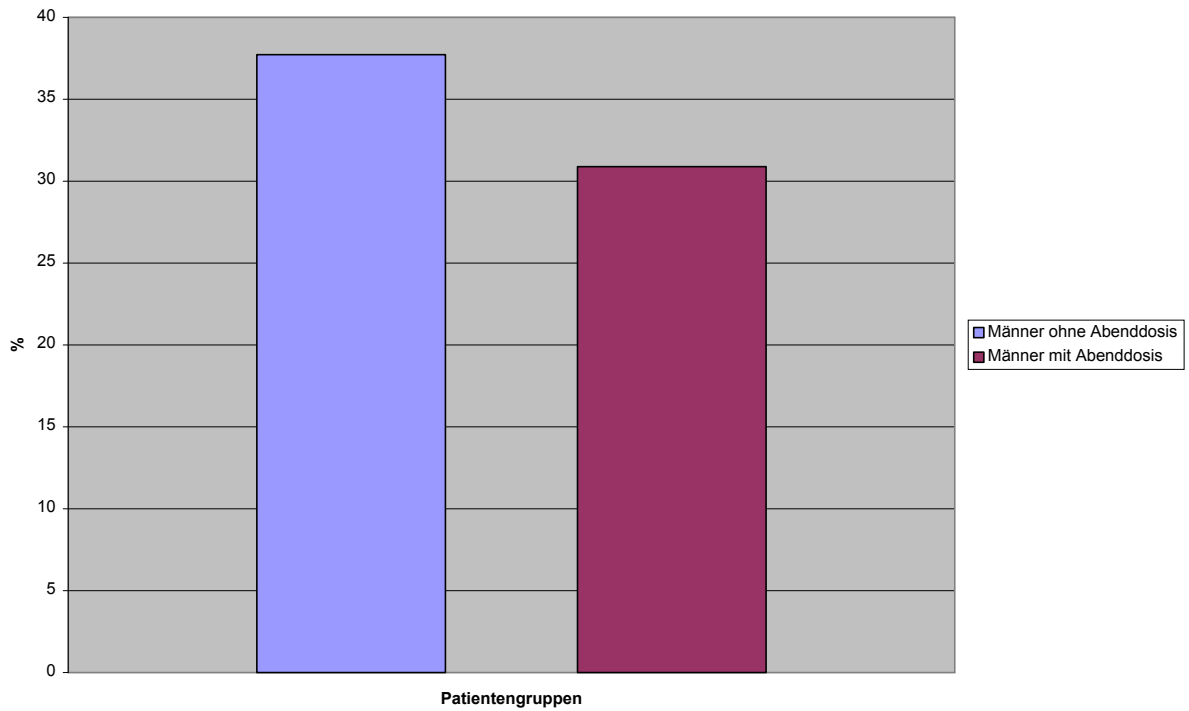


Abbildung 62: Diastolisch über 85mmHg

Tagesmittelwert systolisch

Der systolische Tagesmittelwert beträgt in der Gruppe 1 125,18 $\pm$ 10,41 mmHg und in der Gruppe 2 124,64 $\pm$ 7,59 mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 63)

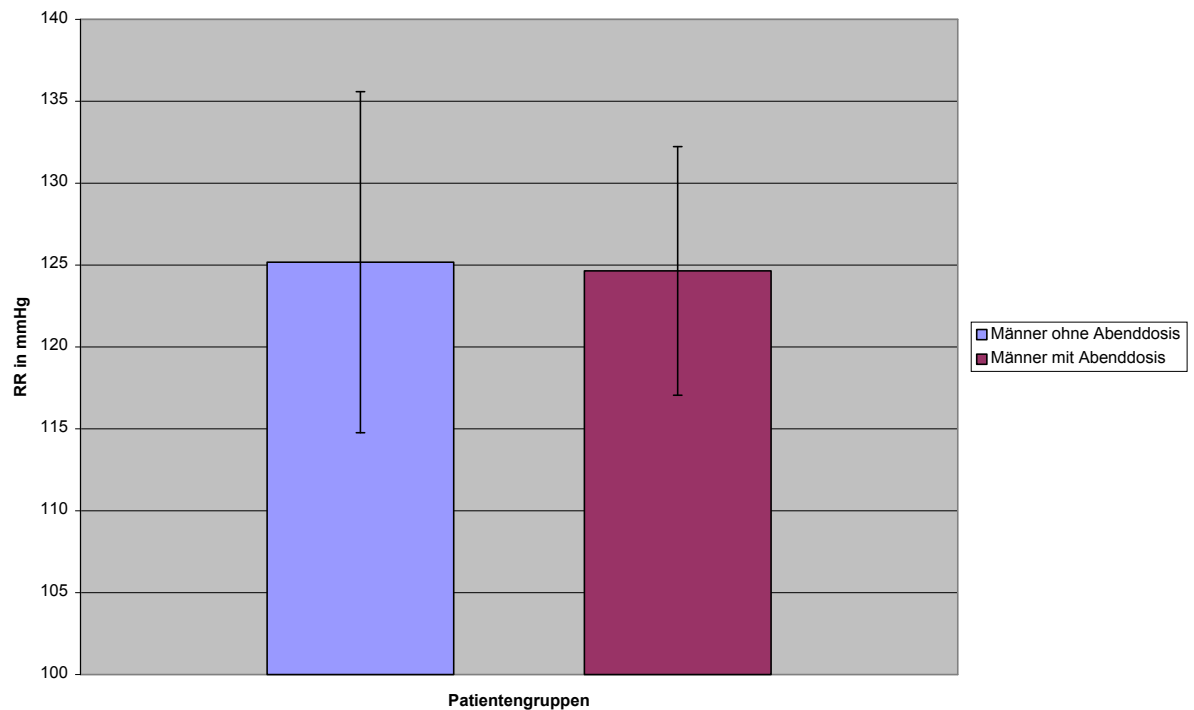


Abbildung 63: Tagesmittelwert systolisch

Tagesmittelwert diastolisch

Der diastolische Tagesmittelwert beträgt in der Gruppe 1 $83,1 \pm 8,46$ mmHg und in der Gruppe 2 $81,03 \pm 4,66$ mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 64)

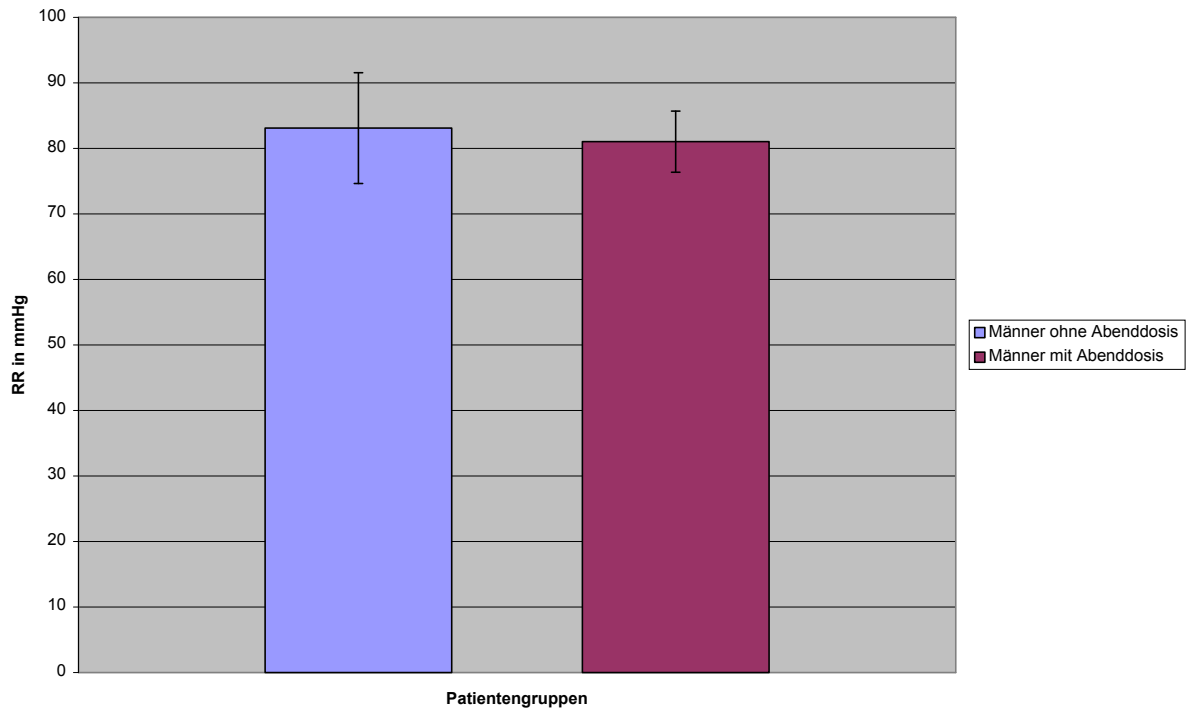


Abbildung 64: Tagesmittelwert diastolisch

Nachtmittelwert systolisch

Der systolische Nachtmittelwert beträgt in der Gruppe 1 118,75 +/- 15,85 mmHg und in der Gruppe 2 114,13 +/- 11,02 mmHg. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 65)

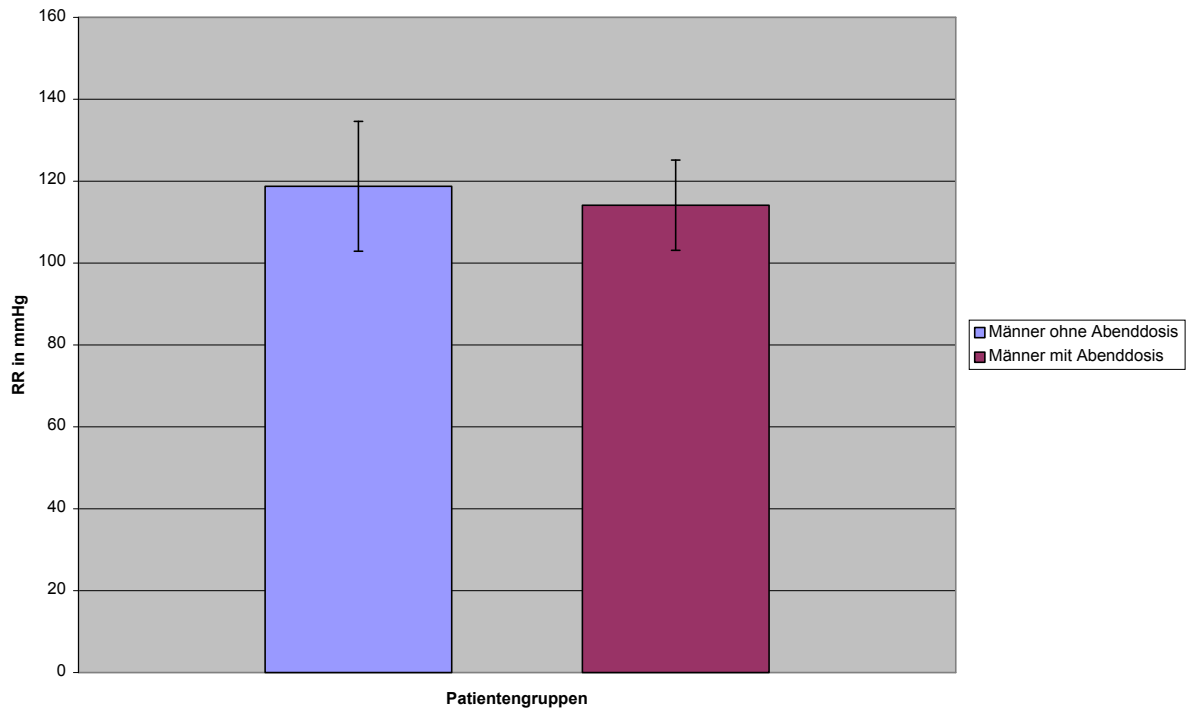


Abbildung 65: Nachtmittelwert systolisch

Nachtmittelwert diastolisch

Der diastolische Nachtmittelwert beträgt in der Gruppe 1 76,3 +/- 10,73 mmHg und in der Gruppe 2 75,23 +/-6,61 mmHg. Der Student`sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 66)

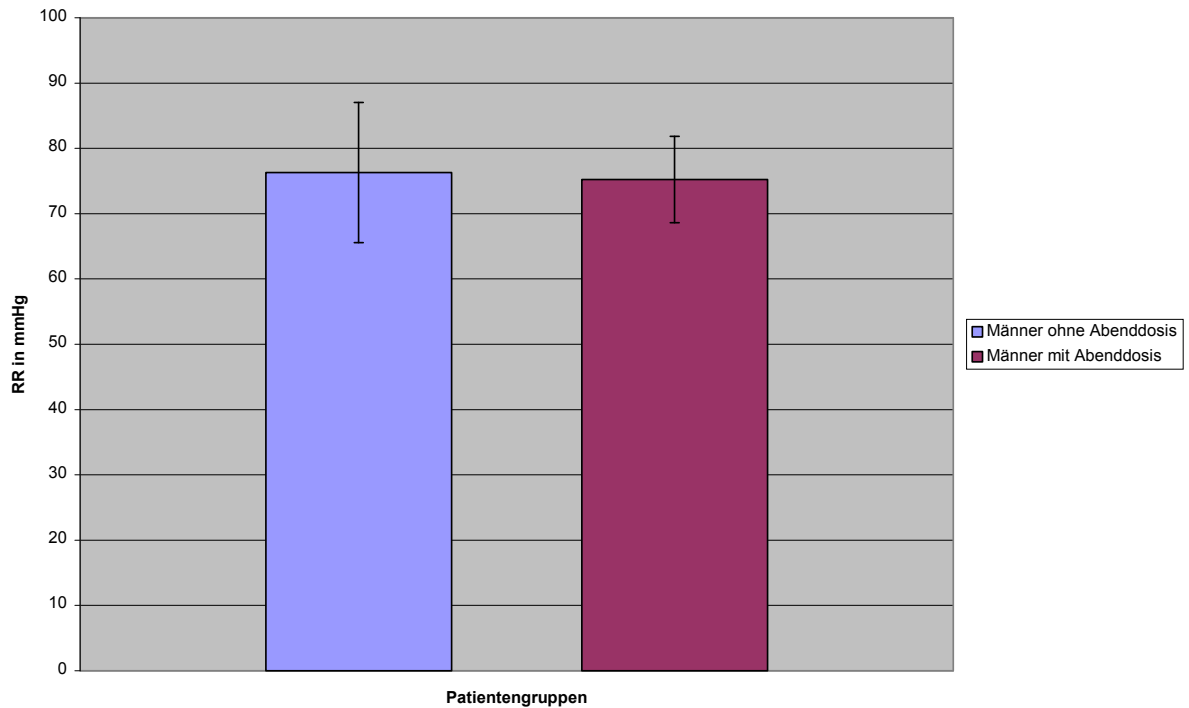


Abbildung 66: Nachtmittelwert diastolisch

Durchschnittliche Absenkung der systolischen Nachtwerte gegenüber den Tagwerten

Die prozentuale Absenkung der systolischen Nacht- zu den Tagwerten beträgt in der Gruppe 1 -5,53 und in der Gruppe 2 -8,41. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 67)

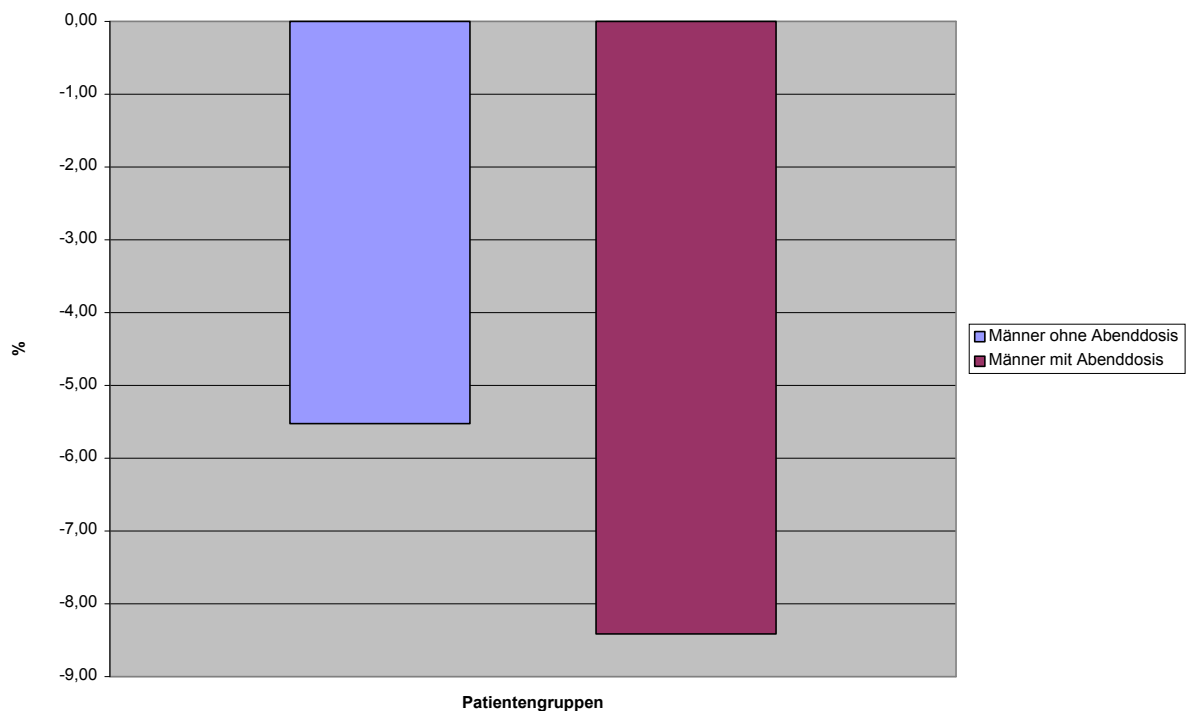


Abbildung 67: prozentuale Absenkung der systolischen Nacht- zu den Tagwerten

Durchschnittliche Absenkung der diastolischen Nachtwerte gegenüber den Tagwerten

Die durchschnittliche Absenkung der diastolischen Nacht- zu den Tagwerten beträgt in der Gruppe 1 -8,48% und in der Gruppe 2 -7,16%. Der Student'sche Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 68)

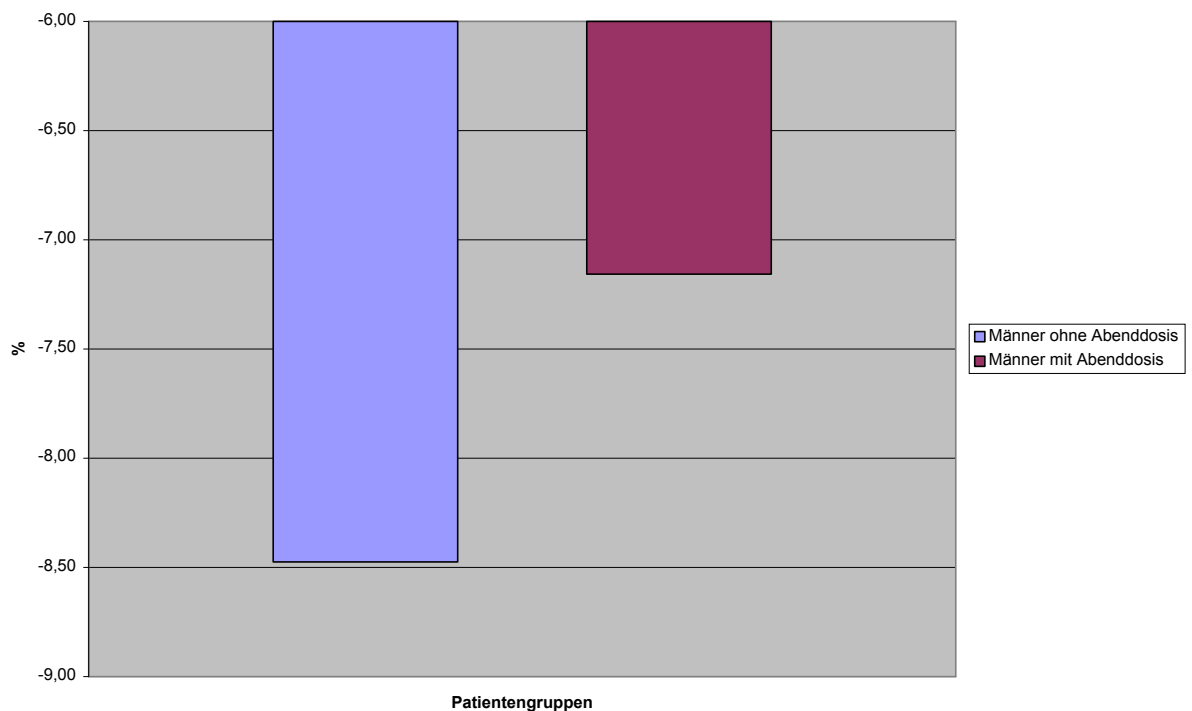
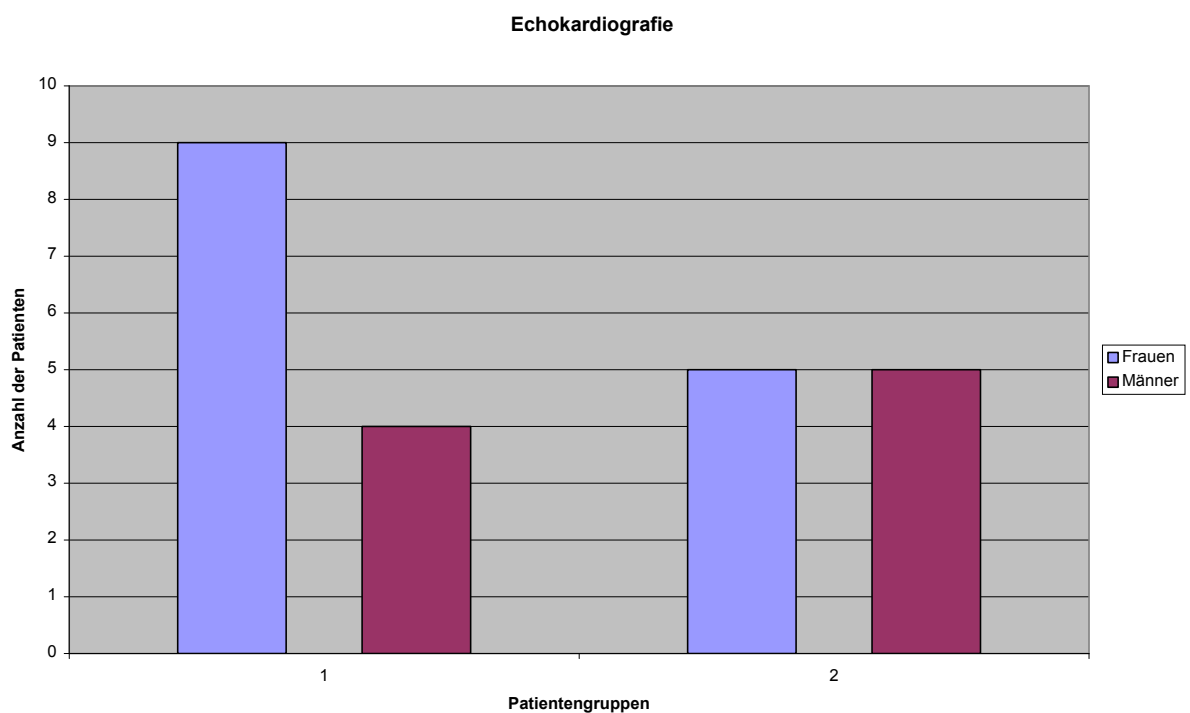


Abbildung 68: prozentuale Absenkung der diastolischen Nacht- zu den Tagwerten

4.9. Echokardiographie

Bei 23 der 30 Patienten wurde eine Echokardiographie durchgeführt. Die Gruppe besteht aus 14 Frauen und neun Männern. Anhand morphologischer und funktioneller Kriterien wurden die Patienten auf das Vorliegen einer Relaxationsstörung untersucht. Dies wurde bei 10 Patienten (fünf Frauen, fünf Männer) festgestellt. (siehe Abbildung 69)



Gruppe 1 = unauffälliger Untersuchungsbefund

Gruppe 2 = Relaxationsstörung

Abbildung 69: Ergebnis der Echokardiografie

Frühdiaastolische Flußgeschwindigkeit (VE)

In der Gesamtgruppe der 23 untersuchten Patienten beträgt der Mittelwert für die frühdiaastolische Flußgeschwindigkeit $0,73 \pm 0,15 \text{ m/s}$ (Minimum $0,5 \text{ m/s}$, Maximum $0,98 \text{ m/s}$). In der Kontrollgruppe beträgt der Mittelwert $0,69 \pm 0,05 \text{ m/s}$ (Minimum $0,61 \text{ m/s}$, Maximum $0,79 \text{ m/s}$). In der Frauengruppe wurde ein Wert von $0,76 \pm 0,15 \text{ m/s}$ Wert festgestellt (Minimum $0,5 \text{ m/s}$, Maximum $0,98 \text{ m/s}$) und in der Kontrollgruppe $0,70 \pm 0,06 \text{ m/s}$ (Minimum $0,61 \text{ m/s}$, Maximum $0,79 \text{ m/s}$). In der Männergruppe liegt der Wert bei $0,67 \pm 0,12 \text{ m/s}$ (Minimum $0,53 \text{ m/s}$, Maximum $0,96 \text{ m/s}$) und in der Kontrollgruppe ebenfalls $0,67 \pm 0,05 \text{ m/s}$ (Minimum $0,61 \text{ m/s}$, Maximum $0,76 \text{ m/s}$). (siehe Abbildung 70)

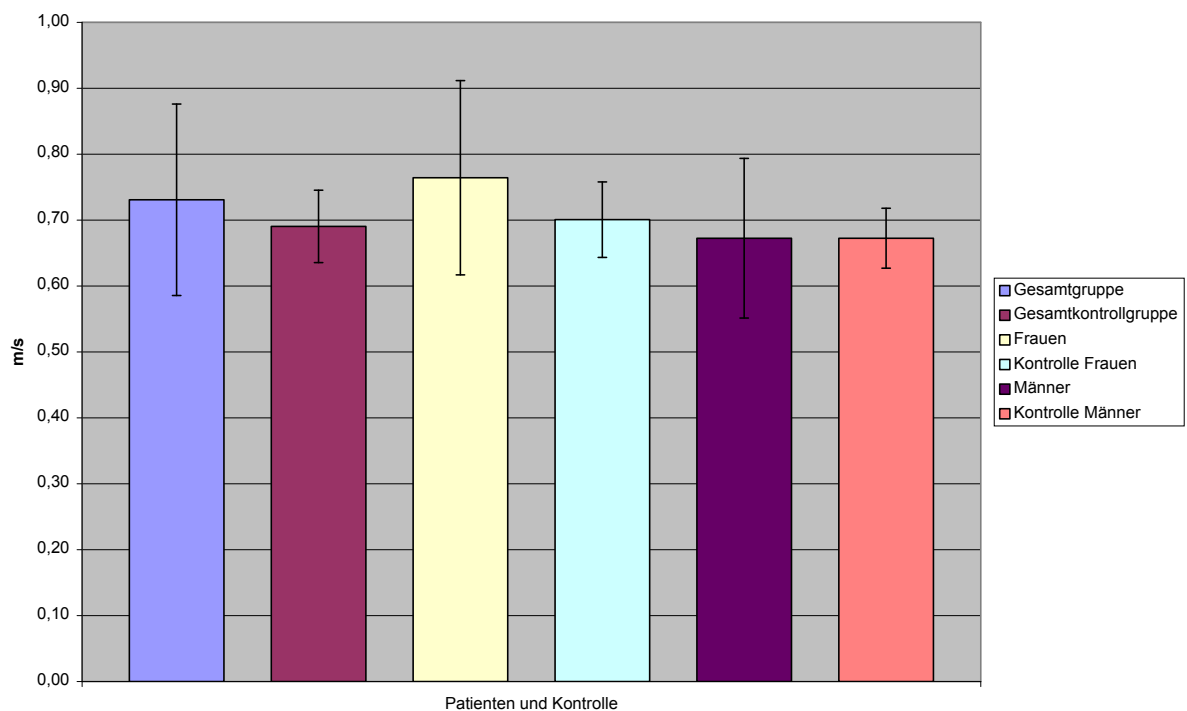


Abbildung 70: frühdiaastolische Flußgeschwindigkeit in m/s

Spätdiastolische Flußgeschwindigkeit (VA)

Der Mittelwert für die Gesamtgruppe beträgt für die spätdiastolische Flußgeschwindigkeit 0,65 $\pm$ 0,17m/s (Minimum 0,41m/s, Maximum 0,97m/s). In der Kontrollgruppe beträgt der Mittelwert 0,50 $\pm$ 0,06m/s (Minimum 0,4m/s, Maximum 0,59m/s). In der Frauengruppe wurde ein Wert von 0,63 $\pm$ 0,16m/s Wert festgestellt (Minimum 0,41m/s, Maximum 0,91m/s) und in der Kontrollgruppe 0,49 $\pm$ 0,06m/s (Minimum 0,4m/s, Maximum 0,59m/s). In der Männergruppe liegt der Wert bei 0,68 $\pm$ 0,19m/s (Minimum 0,43m/s, Maximum 0,97m/s) und in der Kontrollgruppe bei 0,51 $\pm$ 0,06m/s (Minimum 0,4m/s, Maximum 0,58m/s). (siehe Abbildung 71)

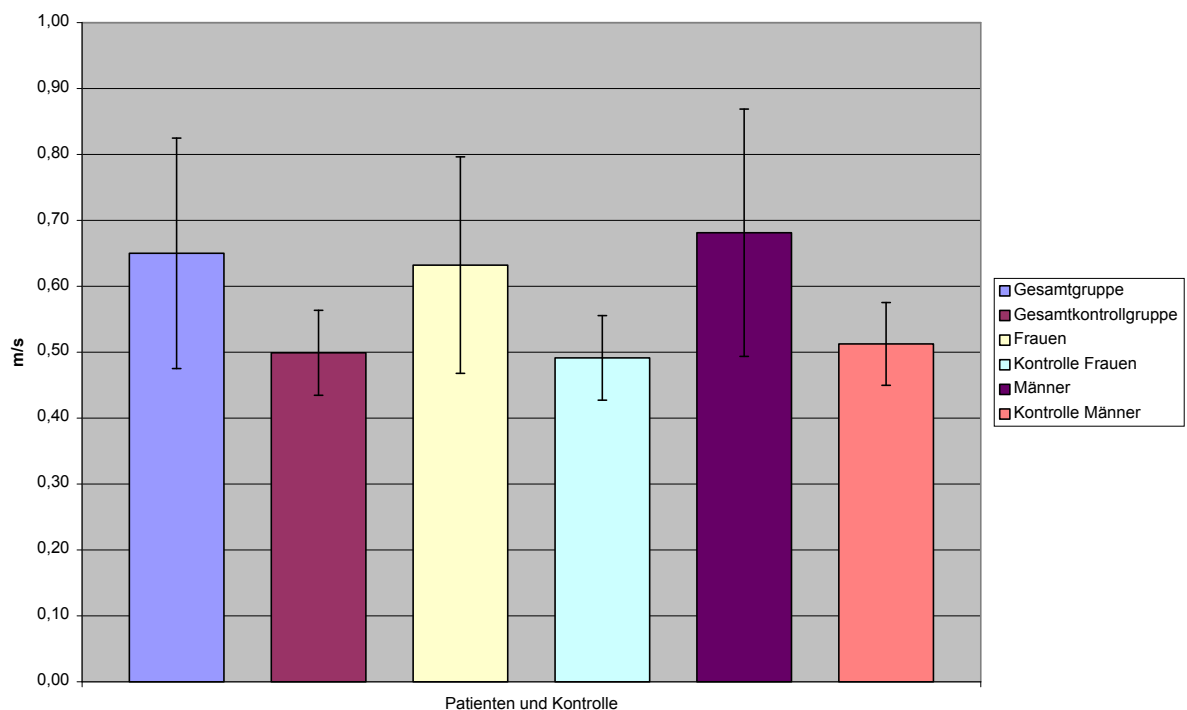


Abbildung 71: spätdiastolische Flußgeschwindigkeit in m/s

E/A Ratio

Der Mittelwert für die Gesamtgruppe liegt bei 1,23 $\pm$ 0,47 (Minimum 0,64, Maximum 2,02) und für die Kontrollgruppe bei 1,42 $\pm$ 0,3 (Minimum 1,05, Maximum 1,9). Für die Frauengruppe wurde der Wert 1,32 $\pm$ 0,49 (Minimum 0,64, Maximum 2,02) ermittelt und in der Frauenkontrollgruppe 1,46 $\pm$ 0,3 (Minimum 1,06, Maximum 1,88). In der Männergruppe liegt der Wert niedriger mit 1,08 $\pm$ 0,39 (Minimum 0,64, Maximum 1,81). Auch in der Kontrollgruppe wurde ein niedrigerer Wert ermittelt als in der Frauengruppe mit 1,36 $\pm$ 0,3 (Minimum 1,05, Maximum 1,9). (siehe Abbildung 72)

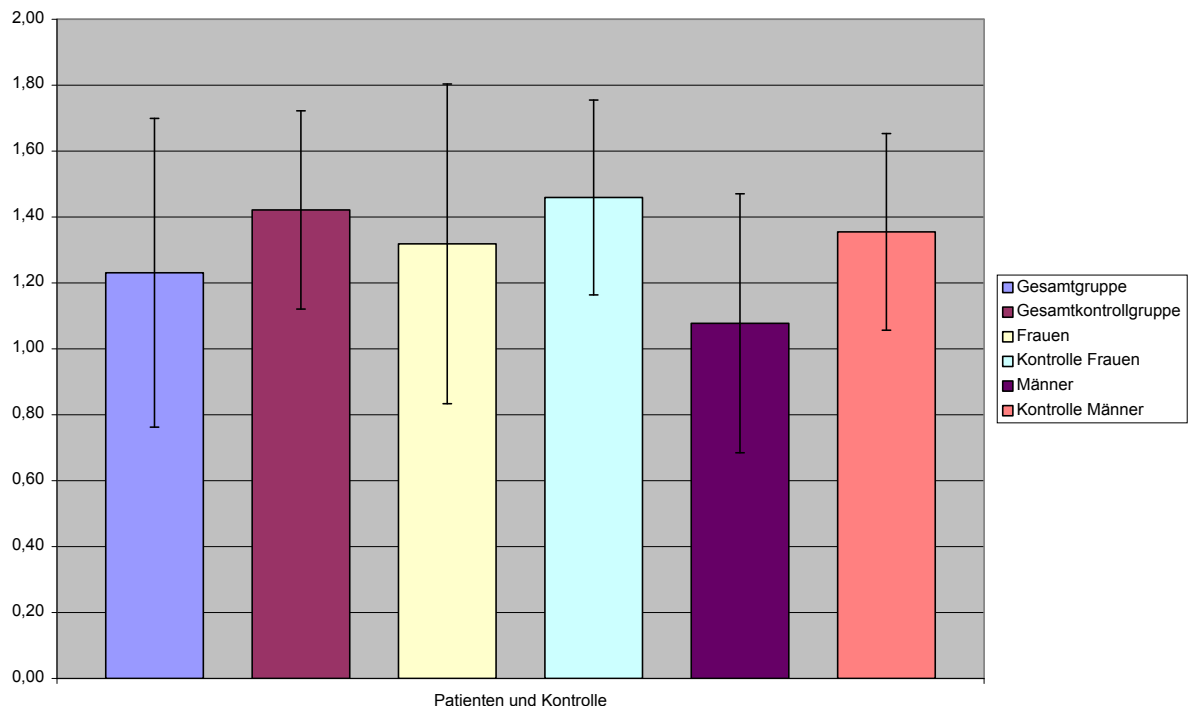


Abbildung 72: E/A Ratio

Akzelerationszeit (AT)

In der Gesamtgruppe beträgt der Durchschnittswert für die Akzelerationszeit 70,36 +/- 7,92ms (Minimum 59, Maximum 94). Für diesen Parameter liegen keine Kontrolldaten vor. In der Frauengruppe liegt der Mittelwert bei 70,79 +/- 8,91ms und in der Männergruppe ähnlich mit 69,63 +/- 5,74ms. (siehe Abbildung 73)

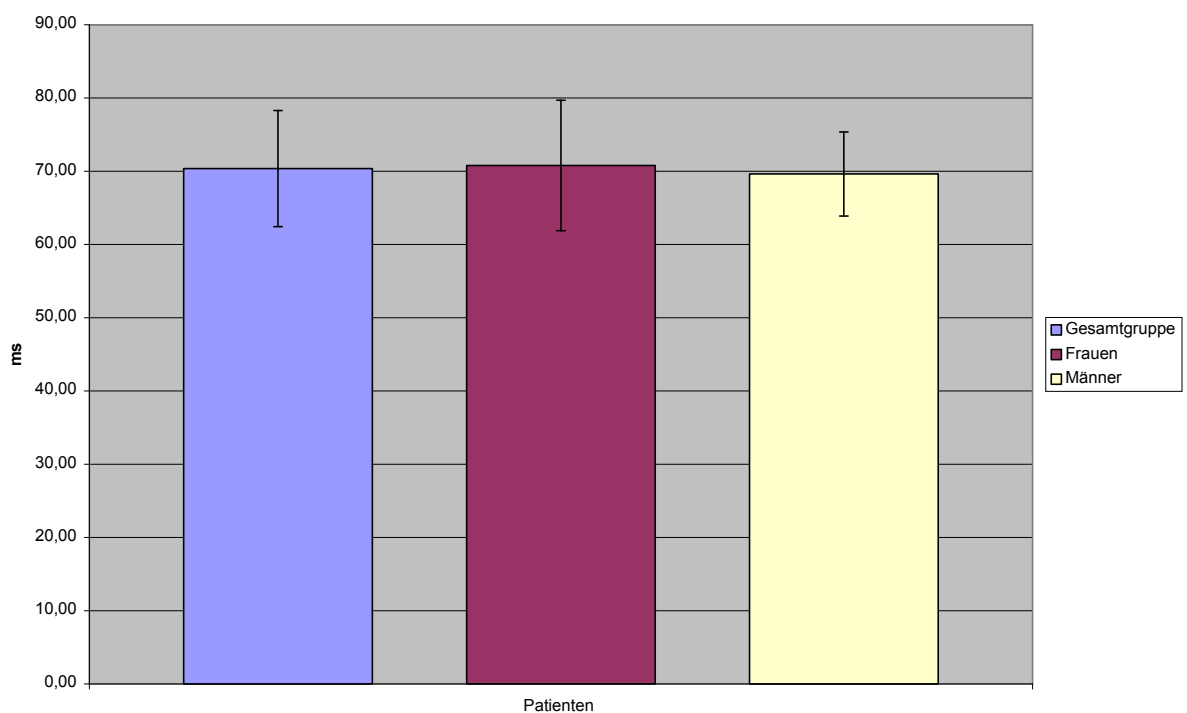


Abbildung 73: Akzelerationszeit

Dezelerationszeit (DT)

Der Mittelwert der Dezelerationszeit beträgt für die Gesamtgruppe 202,55 +/- 29,99ms (Minimum 162, Maximum 246). In der Kontrollgruppe fällt der Wert niedriger aus mit 183,91 +/- 8,95ms (Minimum 169, Maximum 195). In der Frauengruppe wurde der Wert 196,64 +/- 27,32ms (Minimum 168, Maximum 246) ermittelt. Der Mittelwert der Kontrollgruppe fällt hier ebenfalls niedriger aus mit 183,91 +/- 9,07ms (Minimum 169, Maximum 197). Bei den Männern wurde ein Wert von 212,88 +/- 31,62ms (Minimum 162, Maximum 241) ermittelt. Auch hier liegt die Kontrollgruppe deutlich niedriger mit 183,91 +/- 7,96ms (Minimum 170, Maximum 194). (siehe Abbildung 74)

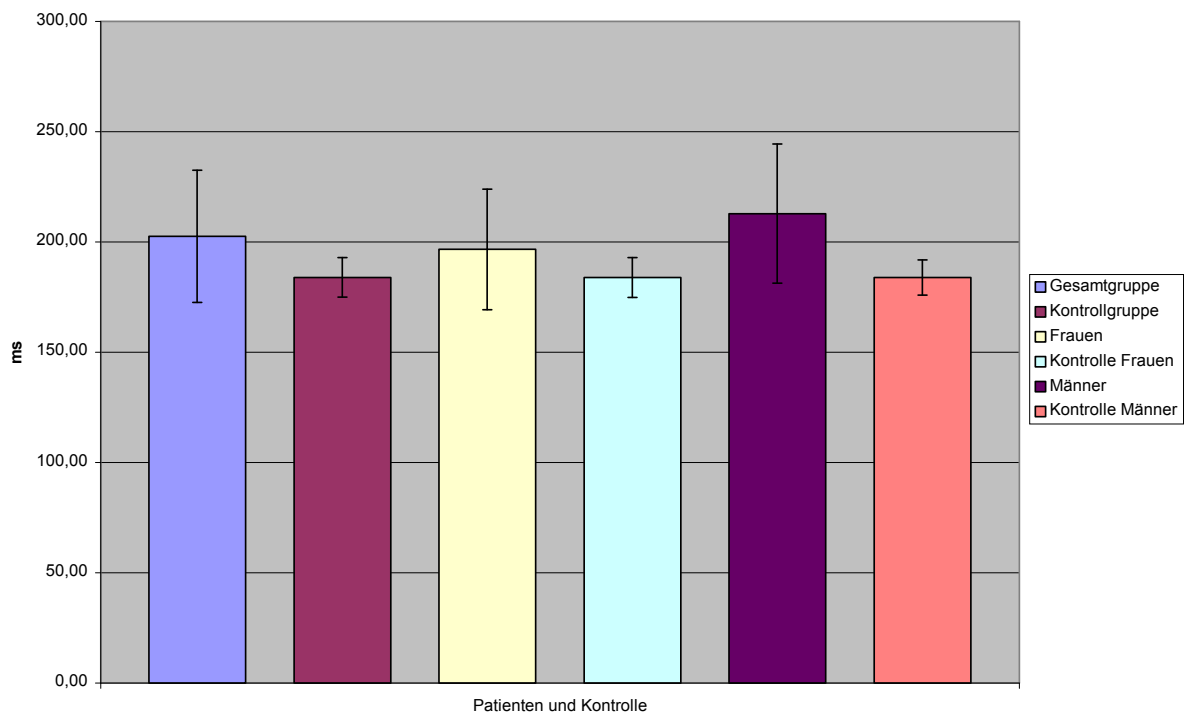


Abbildung 74: Dezelerationszeit in ms

Isovolumetrische Relaxationszeit

In der Gesamtgruppe liegt der Mittelwert bei 98,32 $\pm$ 23,98 ms (Minimum 69, Maximum 158). In der Kontrollgruppe fällt der Durchschnittswert niedriger aus mit 79,59 $\pm$ 5,42 (Minimum 70, Maximum 88). Der Mittelwert für die Frauengruppe beträgt 93,79 $\pm$ 23,28ms (Minimum 69, Maximum 158). In der Kontrollgruppe liegt der Wert bei 78,29 $\pm$ 5,09ms (Minimum 70, Maximum 87). In der Männergruppe beträgt der Mittelwert 106,25 $\pm$ 23,12ms (Minimum 77, Maximum 140). Der Durchschnittswert der Kontrollgruppe beträgt 81,88 $\pm$ 5,23ms (Minimum 72, Maximum 88). (siehe Abbildung 75)

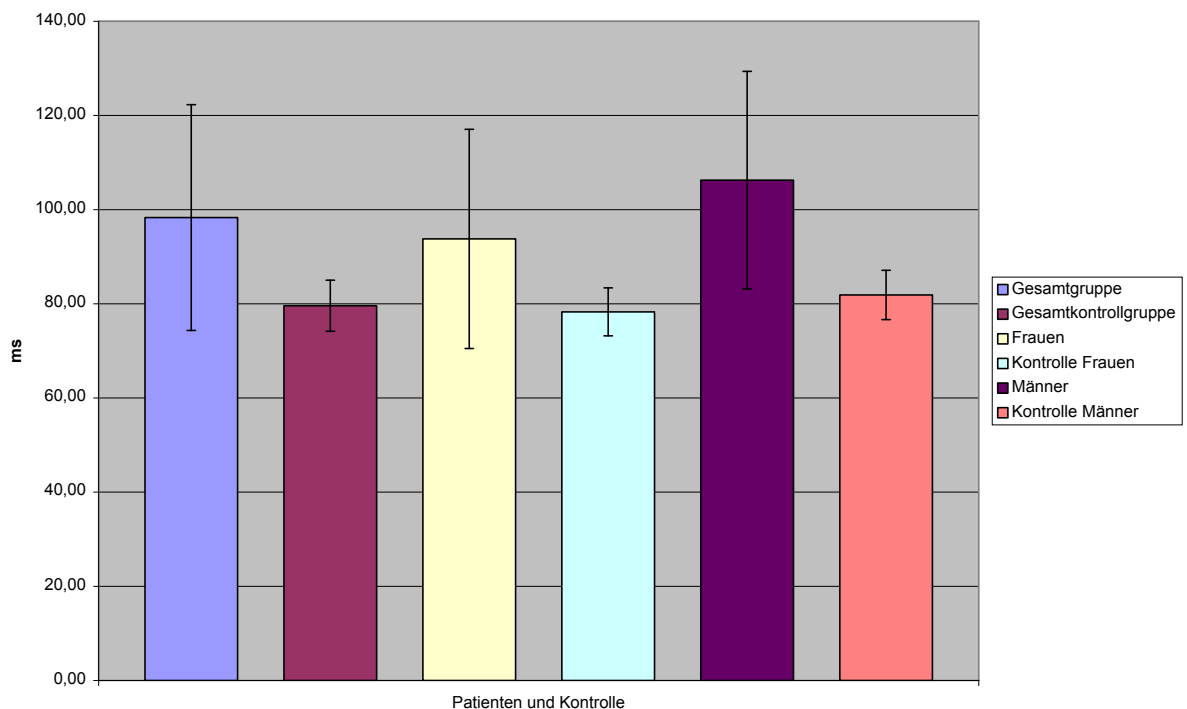


Abbildung 75: Isovolumetrische Relaxationszeit in ms

4.10. Vergleich

Bei der Suche nach Übereinstimmungen wurden folgende Patientengruppen einander gegenübergestellt: Die Gruppe der Non-Dipper aus der Langzeitblutdruckuntersuchung, die Gruppe der Patienten, die abends kein Hydrocortison einnehmen, die Gruppe der Patienten mit der Relaxationsstörung aus der Echokardiographie.

Es gibt 13 Patienten, die abends keine Hydrocortisondosis einnehmen. 19 Non-Dipper, 10 Patienten mit echokardiografisch nachgewiesener Relaxationsstörung, 10 Patienten mit Autoimmunthyreoiditis und 3 Patienten mit einem medikamentös behandelten Bluthochdruck.

Beim Vergleich der Non-Dipper mit der Gruppe ohne abendliche Hydrocortisondosis zeigt sich eine Übereinstimmung bei 5 Patienten (16,6%). Die Gruppe ohne abendliche Hydrocortisondosis und die mit Relaxationsstörung zeigen eine Übereinstimmung bei 3 Patienten (10%). Die Patientengruppe mit der Relaxationsstörung in der Echokardiografie und die Non-Dipper zeigen eine Übereinstimmung bei 7 Patienten (23,3%). Die Patienten mit der Relaxationsstörung in der Echokardiografie und die Patienten mit dem Bluthochdruck stimmen nur in einem Fall überein (3,3%). (siehe Abbildung 76)

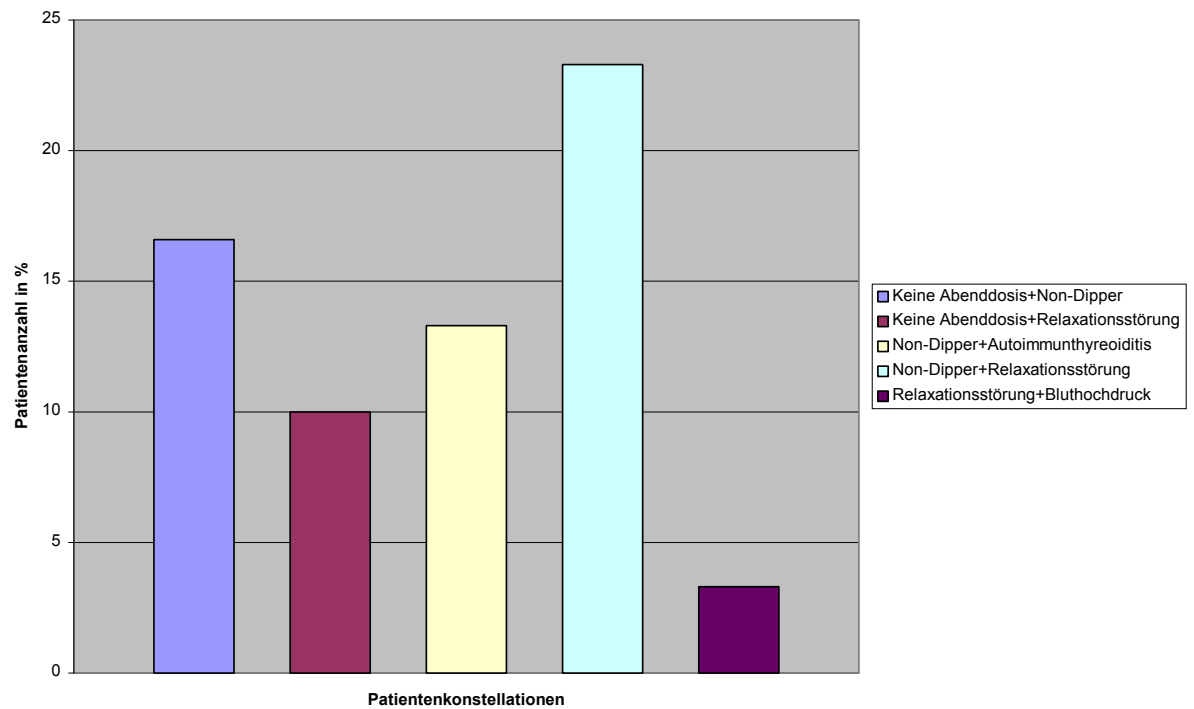


Abbildung 76: Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse

5. Diskussion

5.1. Einleitung

Nachdem die Nebenniereninsuffizienz 1855 vom Londoner Arzt Thomas Addison erstmals beschrieben und später nach ihrem Entdecker benannt wurde, wird heute eine Autoimmunerkrankung in 80 % der Fälle als führende Ursache in den Industriestaaten erfaßt. Das hat sich in unseren Untersuchungen bestätigt mit 83,33%. Da die Erkrankung meist erst erkannt wird, wenn manifeste Symptome vorliegen, beruht die Therapie auf der Substitution der fehlenden Hormone. Die Suffizienz der Therapie läßt sich an den Blutwerten und den klinischen Symptomen, z.B. die häufig beklagte Leistungsschwäche am Tag, ablesen.

Inhalt der Studie war eine Untersuchung an 30 Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz, die in der endokrinologischen Ambulanz der MNR-Klinik der Heinrich-Heine-Universität im Zeitraum von Juli 2000 bis Dezember 2001 behandelt wurden.

Dabei wurde besonderes Augenmerk auf das Langzeitblutdruckverhalten der Patienten gelegt. Diese Untersuchung wurde ergänzt durch eine echokardiografische Untersuchung und in Verbindung gestellt zur medikamentösen Therapie.

5.2. Langzeitblutdruckmessung

Die Langzeitblutdruckmessung gilt als zuverlässige, gut reproduzierbare und validisierte Untersuchung zur Diagnose von Blutdruckstörungen, da sie den Vorteil der kontinuierlichen Messung unabhängig von Untersuchungspersonal enthält (15). So entfällt beispielsweise der Weißkitteleffekt, ein Blutdruckanstieg beim Anblick des Arztes bzw. des Pflege- oder Praxispersonals (19). Des weiteren kann auf diese Weise das gesamte zirkadiane Blutdruckprofil erkannt werden, das sich nicht mit Gelegenheitsblutdruckmessungen erfassen läßt (4,28). Sie bietet eine Übersicht über den Tag-Nacht-Rhythmus, liefert Tag-, Nacht- und 24-

Stundenmittelwerte und gibt Auskunft, wie häufig bestimmte Grenzwerte überschritten wurden. In Verbindung mit der Echokardiographie gilt die Langzeitblutdruckmessung als zuverlässiger Prädiktor für kardiovaskuläre Todesfälle (29).

Für den Tag wird eine obere Grenze von 135/85 mmHg vorgegeben. Die Blutdruckwerte dürfen im Rahmen der täglichen Belastung diesen Wert zu 25% in den systolischen und zu 18% in den diastolischen Einzelmessungen überschreiten. (3,5,19)

Unsere Patientengruppe wurde mit gesunden Kontrollpersonen verglichen, wobei jedem Patienten ein Gesunder gleichen Alters und Body-Mass-Indexes zugeordnet wurde, der sich ebenfalls einer Langzeitblutdruckmessung unterzog.

Die Patienten zeigen in der Langzeitblutdruckmessung normotone 24-Stundenmittelwerte als auch Tag- und Nachtmittelwerte. Die Grenzwerte zur Überschreitung der systolischen und diastolischen Einzelmessungen werden in der Frauengruppe eingehalten. In der Männergruppe findet sich ein erhöhter Wert von 33,37% in den Einzelmessungen für die Überschreitung der 85mmHg diastolisch. In der Kontrollgruppe finden sich ebenfalls normotone 24-Stundenmittelwerte, sowie Tag- und Nachtmittelwerte. Allerdings werden sowohl in der Frauen- als auch in der Männerkontrollgruppe die 25%-Grenzen für die systolischen und diastolischen Messwerte überschritten. In der Frauengruppe liegen 26,62% der Messungen über 135mmHg systolisch und 25,37% über 85mmHg diastolisch. In der Männerkontrollgruppe liegen beide Werte höher. Die systolische Grenze wird zu 28,1% und die diastolische zu 36,28% überschritten.

Beim Gesunden wird ein nächtlicher Blutdruckabfall von im Mittel 15% (13% systolisch und 22% diastolisch) der Tageswerte erwartet (3, 4,19). Ein Fehlen dieses nächtlichen Blutdruckabfalls kann auf eine sekundäre Form der arteriellen Hypertonie deuten und sollte weitere diagnostische Schritte nach sich ziehen (28, 30, 31). Dabei muß allerdings beachtet werden, daß der diurnale Blutdruckrhythmus durch äußere Umstände wie Schichtarbeit, Einnahme von Sedativa, wie auch bei Schlafstörungen während des Meßvorgangs beeinflusst sein kann. Bei schlaflosen Patienten während der Messung tritt demnach kein Blutdruckabfall auf (30).

Bei unseren Patienten wurde in der Frauengruppe eine Absenkung der nächtlichen Werte systolisch von -7,72% und diastolisch von -6,96% errechnet. Dies steht in deutlichem Gegensatz zur Kontrollgruppe, die systolisch eine Absenkung von -11,55% und diastolisch von -17,54% aufwies. In der Männergruppe liegt der Fall ähnlich. Während die Patientengruppe systolisch im Mittel nur -7,36% und diastolisch nur -7,64% absenkt, liegt die Kontrollgruppe mit systolisch -12,87% und diastolisch mit -16,95% den Normwerten deutlich näher.

Da innerhalb der Gruppe deutliche Schwankungen der Mittelwerte bestanden, wurde die Gruppe anhand ihres Medikamenteneinnahmemodus unterteilt.

Jyothiengaram et al. (17) haben in ihrer Studie gezeigt, daß bei tageszeitlich unterschiedlicher Einnahme von 30mg Hydrocortison (entweder 10mg vormittags und 20 mg nachmittags oder umgekehrt) kein signifikanter Unterschied im Blutdruckprofil zu verzeichnen ist.

In unserer Studie weist die Gruppe ohne abendliche Hydrocortisondosis normotone Blutdruckwerte auf. Die Absenkung der nächtlichen im Vergleich zu den Blutdruckwerten am Tag fällt in dieser Konstellation allerdings schlechter aus mit nur -4,22% systolisch und -5,3% diastolisch.

Die Patienten, die auch abends Hydrocortison einnehmen, haben auch normotone Blutdruckwerte, aber günstigere Tag/Nachtvergleichswerte:

-10,16% systolisch und -8,66% diastolisch. Der hier angewendete Student'sche Test zeigt ein signifikantes Ergebnis für den systolischen Bereich mit 0,03. Diastolisch wurde ein Wert von 0,34 ermittelt. In der Studie von Fallo et al. (11) zeigte sich ebenfalls ein Unterschied dieser Art zwischen den mit Cortisonacetat und Fludrocortison behandelten und unbehandelten Patienten. Der fehlende nächtliche Blutdruckabfall wurde hier mit einer Störung des Renin-Angiotensin-Systems erklärt, die zu anhaltender Vasokonstriktion führt. Durch den chronischen Aldosteron- und Cortisol Mangel sind Renin, Angiotensin II und ACTH erhöht. Das jedoch auch in der Gruppe der behandelten Patienten noch Unterschiede zum normotensiven Individuum bestehen, könnte laut Fallo et al. an der Halbwertszeit des exogen zugeführten Cortisols liegen. Dies würde auch erklären, warum die Patienten mit abendlicher Hydrocortisondosis eine bessere Absenkung der nächtlichen Blutdruckwerte zeigen, als die Patienten ohne abendliche Dosis.

Eine weitere Unterteilung der Gruppe wurde anhand der Laborergebnisse vorgenommen. Es zeigte sich, daß die Gruppe mit zu niedrigem Cortisol-Spiegel (zehn Frauen und ein Mann) niedrigere Blutdruckwerte hat, als die Gruppe mit normalem Cortisol-Spiegel (neun Frauen und zehn Männer). Es fanden sich bei der Durchführung des Student'schen Tests signifikante Ergebnisse für den 24-Stundenmittelwert systolisch, den prozentualen Anteil der Messwerte über 135 mmHg systolisch und den Tagesmittelwert systolisch jeweils mit einem p-Wert von 0,01.

5.3. Laborparameter

Die Laborparameter gelten als ein Kriterium zur Beurteilung der Suffizienz der medikamentösen Therapie neben dem klinischen Befund.

In unserer Untersuchung wurden einerseits die Elektrolyte Natrium und Kalium und andererseits auch die Spiegel für Cortisol, ACTH, Renin und Aldosteron zum Zeitpunkt der Langzeitblutdruckmessung untersucht. Da es keine feste Vorgabe bezüglich des zeitlichen Abstands zwischen Medikamenteneinnahme und Blutabnahmezeitpunkt gab, zeigen sich bei den Hormonen große Schwankungen, während die Elektrolytspiegel aller Patienten im Normbereich sind.

In der Frauengruppe liegt der durchschnittliche Cortisol-Spiegel mit 146,21ng/ml +/- 161,91 im Normbereich (31% der Patientinnen haben normwertige Cortisol-Spiegel), der ACTH-Spiegel ist erhöht mit 222,11pg/ml +/- 308,47 (31% der Patientinnen normwertig). Der Reninspiegel ist ebenfalls erhöht mit 43,39pg/ml +/- 71,85 (50% der Patientinnen lagen im Normbereich) und der Aldosteronspiegel liegt mit 13,94pg/ml +/- 10,99 unter dem Normbereich (52% der Patientinnen lagen im Normbereich).

In der Männergruppe liegt der Fall ähnlich. Der Cortisol-Spiegel ist im Mittel normwertig mit 188,36ng/ml bei großer Standardabweichung von +/-121,04 (82% der Patienten liegen im Normbereich). Der ACTH-Spiegel ist deutlich erhöht mit 383,36pg/ml +/- 420,19 (18% der Patienten liegen im Normbereich). Der Reninspiegel ist ebenfalls erhöht mit 132,19 pg/ml +/- 161,98 (46% der

Patienten liegen im Normbereich) und der Aldosteronspiegel normwertig mit 22pg/ml +/- 9,91(82% der Patienten liegen im Normbereich).

Die Tatsache, daß bei den Frauen nur 31% einen normwertigen Cortisol-Spiegel haben, läßt erwarten, daß der ACTH-Spiegel in dieser Gruppe zu hoch sein wird. Dies findet sich ebenfalls in der Männergruppe. Ein weiteres Zeichen für einen relativen Aldosteron- und Cortisolmangel ist der erhöhte Reninspiegel (11). Die großen Schwankungen sind allerdings mit bedingt durch die unterschiedlichen Abstände zwischen Medikamenteneinnahme und Blutabnahme und erlauben daher nur eine vorsichtige Interpretation. Es zeigt sich aber, daß die Patienten mit dem niedrigen Cortisol-Spiegel auch einen niedrigeren Blutdruck haben, als die Patienten mit normwertigem Cortisol-Spiegel.

5.4. Echokardiografie

Die Echokardiografie ist ein sensitives Verfahren zur Feststellung morphologischer und funktioneller Veränderungen der Herzhöhlen, der Herzklappen und der großen thorakalen Gefäße. Unter Verwendung der M-Mode (time motion) Echokardiographie wurden folgende morphologische Parameter und systolische Zeitintervalle untersucht: frühdiastolische und spätdiastolische Flußgeschwindigkeit (VE; VA), E/A Ratio, Akzelerationszeit (AT), Dezelerationszeit (DT) und isovolumetrische Relaxationszeit mit dem Ziel der Feststellung einer Relaxationsstörung. Obwohl die Größe des linken Vorhofs und der linken Kammer, sowie die systolischen Funktionsparameter bei allen Addison-Patienten normal waren, konnte bei 10 (43,47%) der 23 untersuchten Patienten eine diastolische Funktionsstörung beobachtet werden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ist die E/A-Ratio vermindert (1,23+/- 0,47), (Frauengruppe 1,32+/-0,49 und Männergruppe 1,08+/-0,39)

Die Dezelerationszeit ist erhöht mit 202,55 +/- 29,99ms, (Frauengruppe 196,64 +/- 27,32 und Männergruppe 212,88 +/- 31,62 ms).

Die Altersgruppe der 51-60-jährigen ist hier zu 70% betroffen. Die übrigen 30% sind 42, 61 und 73 Jahre alt. Damit liegt das durchschnittliche Alter der betroffenen Patienten bei 56,6 Jahren im Vergleich zum Alter der

Gesamtgruppe, das bei 54,03 Jahren liegt. Ihre durchschnittliche Erkrankungsdauer beträgt 17,7 Jahr und liegt damit über dem Durchschnitt der Gesamtgruppe, der bei 16,9 Jahren liegt. Damit liegt die Annahme nahe, daß die diastolische Funktionsstörung von der Dauer der Erkrankung und nicht von altersabhängigen Veränderungen abhängt.

5.5. Interpretation der Befunde

In der Langzeitblutdruckuntersuchung wurde anhand des nächtlichen Blutdruckverhaltens eine Einteilung in Dipper und Non-Dipper vorgenommen. 19 der untersuchten Patienten haben eine unzureichende Absenkung der nächtlichen Blutdruckwerte gegenüber den Werten am Tag und werden daher als Non-Dipper bezeichnet (63%).

In der Echokardiographie konnte bei 10 von 23 untersuchten Patienten ein pathologischer Befund in Form einer Relaxationsstörung erhoben werden. Sie sind mit sieben Patienten häufiger non-dipper, als die Patienten mit normaler diastolischer Funktion. Von den Patienten mit bekanntem Bluthochdruck ist nur einer in dieser Gruppe.

In der Medikamentenanamnese fanden sich 13 Patienten, die abends kein Hydrocortison einnehmen. Zehn dieser Patienten finden sich auch in der Gruppe der Non-Dipper wieder. Hier könnte der stärkere Abfall der Cortisolkonzentration im Blut aufgrund der fehlenden abendlichen Dosis als Ursache angeführt werden. Drei der Patienten haben auch eine kardiale Relaxationsstörung.

Patienten der Non-Dipper-Gruppe haben in sechs Fällen einen zu niedrigen Cortisol-Spiegel (insgesamt 11 von 30 untersuchten Patienten) und in neun Fällen einen zu hohen Reninspiegel (insgesamt 15 von 29 untersuchten Patienten). Bei sechs Patienten trafen beide Befunde, zu niedriger Cortisol- aber zu hoher Reninspiegel zusammen.

In der Studie von Fallo et al. wurde der fehlende nächtliche Blutdruckabfall mit der anhaltenden Vasokonstriktion aufgrund der Störung des Renin-Angiotensin-Systems erklärt. Demgegenüber stehen die Patienten der Dipper-Gruppe, die in sechs von 11 Fällen ebenfalls erhöhte Reninspiegel haben. Die

Gruppe mit dem erhöhten Reninspiegel und die Gruppe ohne abendliche Hydrocortison-dosis stimmen in sechs Fällen überein. Aufgrund der fehlenden Absprache der Medikamenteneinnahme in zeitlichem Bezug auf die Blutabnahme muß dieser Befund allerdings vorsichtig interpretiert werden.

Es zeigt sich allerdings in der Langzeitblutdruckmessung, daß die Patienten mit dem zu niedrigen Cortisol-Spiegel im Vergleich zur Restpatientengruppe mit normwertigem Cortisol-Spiegel signifikant niedrigere 24-Stunden- und Tagesmittelwerte systolisch haben und daß die 135mmHg-Grenze systolisch signifikant geringer überschritten wurde.

Der wichtigste Befund in der durchgeführten Studie scheint der signifikante Zusammenhang zwischen dem ausbleibenden nächtlichen Blutdruckabfall und der fehlenden abendlichen Hydrocortison-dosis. Eine mögliche Begründung ist der Abbau des exogen zugeführten Hydrocortisons in der Leber, so daß bei seltenerer Einnahme des Hydrocortisons der Spiegel im Körper stärker abfällt. Störfaktoren wie Schlafstörungen oder eine funktionelle kardiologische Störung wie ein sekundärer Hypertonus können allerdings nicht ausgeschlossen werden.

6. Zusammenfassung

Die Nebennierenrindeninsuffizienz entsteht in den meisten Fällen durch Autoimmunerkrankungen oder seltener durch Infektionen oder Tumoren, die mit einer Zerstörung der Nebennierenrinde einhergehen. Die Symptomatik entsteht, wenn mehr als 90% der Rinde zerstört sind durch den dann auftretenden Mangel, der hier üblicherweise gebildeten Hormone Cortison, Aldosteron und der Androgene. Die Therapie besteht in der Substitution der fehlenden Hormone, wobei hier Cortison und Aldosteron klinisch am stärksten ins Gewicht fallen. Den Erfolg der Therapie bestimmen zum einen das Nachlassen der Beschwerden, die Höhe des Blutdrucks und die Laborwerte, insbesondere die Elektrolyte.

Inhalt dieser Studie war es, neben den bekannten Laborparametern das Langzeitblutdruckverhalten und die kardiologische Funktion anhand einer Echokardiografie zu beurteilen. Dazu wurden 30 Patienten mit bekannter Nebennierenrindeninsuffizienz untersucht und es zeigten sich folgende Ergebnisse.

Patientengut:

Bei den 30 Patienten handelt es sich um 19 Frauen (63,3%) und 11 Männer (36,6%) im Alter von 20-81 Jahren, die im Mittel 16,93 Jahre erkrankt sind (Frauen 14,88 Jahre und Männer 18,82 Jahre). Die Ursache für die Nebennierenrindeninsuffizienz liegt zu 83,33% (17 Frauen und acht Männer) in einer Autoimmunerkrankung und trat in 16,6% der Fälle postoperativ bzw. postinfektiös auf (zwei Frauen und drei Männer).

Ergebnisse:

In der Langzeitblutdruckuntersuchung fanden sich 11 Dipper und 19 Non-Dipper, d.h. 11 Patienten hatten eine gute Absenkung der Nacht- gegenüber den Tagwerten und bei 19 Patienten war diese Absenkung unter der Norm. In der Echokardiografie hatten 10 von 23 untersuchten Patienten eine Relaxationsstörung. Diese beiden Befunde stimmten bei sieben Patienten überein. In der Blutuntersuchung fanden sich 11 Patienten mit zu niedrigem Cortisol-Spiegel und 15 Patienten mit zu hohem Reninspiegel. Diese beiden Befunde stimmten bei sechs Patienten überein. Den erhöhten Reninspiegel haben in sechs Fällen Patienten mit normaler nächtlicher Blutdruckabsenkung

und in neun Fällen Patienten mit unzureichender Absenkung der nächtlichen Blutdruckwerte.

Bei der Betrachtung der medikamentösen Therapie fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der fehlenden Absenkung der nächtlichen Blutdruckwerte und der fehlenden abendlichen Hydrocortisondosis. Das heißt, daß die Patienten mit regelmäßiger (3x täglicher Gabe von Hydrocortison) Medikation eine stärkere Absenkung der nächtlichen Blutdruckwerte zeigten, die dem Blutdruckverhalten der gesunden Kontrollgruppe am nächsten kommt. Des weiteren haben die Patienten mit dem unzureichenden Cortisol-Spiegel im Durchschnitt niedrigere Blutdruckwerte als die Patienten mit normwertigem Cortisol-Spiegel, wobei sich im Vergleich der Tag-/Nachtmittelwerte kein signifikanter Unterschied zeigt.

Neben diesen Faktoren, die alle zu einer verringerten Absenkung der nächtlichen Blutdruckwerte führen können, sollte der Störfaktor des mechanischen Gerätes und die dadurch mögliche Schlafstörung ebenfalls berücksichtigt werden.

Literaturverzeichnis

1. Alexander F. The Juxtaglomerular Apparatus In Addison's Disease. J.Path. Bact.-Vol.96 (1968)
2. Ambrosi B, Sala C, Bochicchio D, Colombo P, Gazzano G, Fadin C, Morganti A, Faglia G. Effect of atrial natriuretic factor infusion on basal and CRH-stimulated ACTH, cortisol and aldosterone levels in patients with Cushing's or Addison's disease. Clinical Endocrinology (1994) 40, 589-594
3. Anlauf M, Baumgart P, Krönig B, Meyer-Sabellek W, Middeke M, Schrader J. Statement zur "24-Stunden-Blutdruckmessung" der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes. Zeitschrift für Kardiologie 80: Suppl. 1, 53-55 (1991)
4. Bald M, Kubel S, Rascher W. 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung bei normalen Kindern und Jugendlichen, Zeitschrift für Kardiologie 81: Suppl.2, 1-4 (1992)
5. Baumgart P. Ambulante Langzeitblutdruckmessung: Was ist normal? Zeitschrift für Kardiologie 80: Suppl. 1, 29-32 (1991)
6. Biglieri E G. A Perspective on Aldosterone Abnormalities. Clinical Endocrinology (1976) 5, 399-410
7. Boidin M P. Can etomidate cause an Addisonian crisis?. Acta Anaesthesiologica Belgica 1986, 37, No3
8. Cappucchio F P, Markandu N D, Buckley M G, Sugden A L, Sagnella G A, MacGregor G A. Raised plasma levels of atrial natriuretic peptides in Addison's disease. J Edocrinol. Invest. 12:205-207, 1989
9. Cohen N, Gilbert R, Wirth A, Casley D, Jerums G. Atrial Natriuretic Peptide and Plasma Renin Levels in Assessment of Mineralocorticoid Replacement in Addison's Disease. Journal of Endocrinology and Metabolism (1996), Vol.81, No.4
10. Elijovich F, Kirchberger M, Barry C R, Krakoff L R. Maintenance of Arterial Pressure by Vasopressin and Angiotensin II after Adrenalectomy. Proceedings/Interamerican Society Supp V, Hypertension Vol.5 No 6 Nov/Dec 1983
11. Fallo F., Fanelli G., Cipolla A., Betterle C., Boscaro M., Sonino N. 24-Hour Blood Pressure Profile in Addisonian's Disease AJH 1994; 7: 1105-1109
12. Flynn M D, Shore A C, Sandeman D E, Mawson D, Donohoe M, Tooke J E. Oedema in Patients with Addison's Disease on Replacement Therapy: Glucocorticoid Excess and Mineralocorticoid deficiency? QJMed 1994;87: 437-441
13. Fraser R. Disorders of the Adrenal Cortex: their Effects on Electrolyte Metabolism. Clinics in Endocrinology and Metabolism-Vol.13, No.2, July 1984
14. Haller H., Bahr V., Exner P., Oelkers W. Effect of angiotensin II on plasma ACTH in patients with Addison's disease Acta Endocrinologica 1985 Dec 110(4)
15. Hoyningen-Huene K, Schmid R, Höfling B. Vergleich konventionelle versus 24-Stunden-Blutdruckmessung. Fortschr. Med. 11. Jg (1993), Nr.32
16. Jadoul M, Ferrant A, De Plaen J F, Crabbe J. Mineralocorticoids in the management of primary adrenocortical insufficiency. J. Endocrinol. Invest. 14: 87-91, 1991
17. Jyothinagaram Sathya G., Neary Paul, Watson Diane M., Mc Ginley Iain M., Padfield Paul L. Role of corticosteroids in the diurnal rhythm of blood pressure. Journal of Hypertension 1989, 7: 68-69
18. Koczorek KH R, Avenhaus H. Der Einfluß von Aldosteron und Aldosteron-Antagonisten auf den Pressoreffekt von synthetischem Angiotensin II bei primär chronischer Nebennierenrindeninsuffizienz (M. Addison). Klin. Wschr. 1966
19. Krönig B. Ergebnisse und Bewertung der Langzeitblutdruckmessung. Zeitschrift für Kardiologie 83: 107-115 (1995)
20. Krück F. Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt bei Funktionsanomalien der Nebennierenrinde. Schweizerische Medizinische Wochenzeitschrift Nr.5
21. Kyriazopoulou V, Parparousi O, Vagenakis A G. Rifampicin-Induced Adrenal Crisis in Addisonian Patients Receiving Corticosteroid Replacement Therapy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Vol.56, No.6
22. Letizia C, Cerci S, Centanni M, De Toma G, Subioli S, Sucro L, Scavo D. Circulating Levels of adrenomedullin in patients with Addison's disease before and after corticosteroid therapy. Clinical Endocrinology (1998) 48, 145-148
23. Muller A F, Veyrat R. Niere und Blutdruckregulation. Verhandl. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg.33

24. Normington E A M, Davies D. Hypertension and Oedema Complicating Pregnancy in Addison`s Disease. British Medical Journal 1972
25. Oelkers W, L`age M. Control of Mineralocorticoid Substitution in Addison`s Disease by Plasma Renin Measurement. Klein Wschr. 54, 607-612 (1976)
26. Ogihara T, Hata T, Nakamaru M, Mikami H, Maruyama A, Oakada Y, Kumahara Y. Decreased blood pressure in response to an Angiotensin II antagonist in Addison`s disease. Clinical Endocrinology (1979), 10, 377-381
27. Radó J P, Takó J, Szántó Zs. Aldosterone and Cortisone Requirement and Metabolism in Addison`s Disease Complicated by Thyrotoxicosis. Endokrinologie Bd.52 Heft 1 /2 1967
28. Schächinger H, Schmieder R E. Bedeutung der 24-Stunden-Blutdruckmessung zur Erkennung hypertoniebedingter Endorganschädigungen. Zeitschrift für Kardiologie 80: Suppl. 1, 41-47 (1991)
29. Schoel G, Pfertner U, Schrader J, Warneke G, Scheler F. Vergleich der 24-Stunden-Blutdruckmessung mit der Ergometrie bei Patienten mit Hypertonie. Zeitschrift für Kardiologie 81: Suppl.2 79-82 (1992)
30. Schrader J, Schoel G, Lüders S, Ruschitzka F, Warneke G, Scheler F. Diagnostische Bedeutung des fehlenden nächtlichen Blutdruckabfalls in der 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung. Zeitschrift für Kardiologie 81: Suppl. 2, 83-86 (1992)
31. Schrader J, Schoel G, Scheler F. Bedeutung der 24-Stunden-Blutdruckmessung in der Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. Klein. Wochenschr. (1990) 68: 1119-1126
32. Thompson D G, Mason A S, Goodwin F J. Mineralocorticoid Replacement in Addison`s Disease. Clinical Endocrinology (1979) 10, 499-506
33. Westermann K W. Pathophysiologische Grundlagen der Hypotonie. Internist 14, 483-490 (1973)
34. Whitworth J A, Saines D, Thatcher R, Butkus A, Scoggins B A, Coghlan J P. Blood pressure, renal and metabolic effects of ACTH in normotensive man. Clinical science (1981) 61, 269s-272s

Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. Joachim Feldkamp für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung bei der Dissertation und die aufgebraachte Geduld.

Herrn Dr. Holger Willenberg danke ich für seine Unterstützung und Hilfe während der Erarbeitung der vorliegenden Dissertation.

Weiterhin danke ich Herrn Universitätsprofessor Dr. Werner A. Scherbaum, Direktor der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die Arbeitsmöglichkeit in seiner Klinik.

Dr. Martin Leclaire, Internist aus Solingen, danke ich für die Bereitstellung seiner Patientendatei.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann Dirk für seine anhaltende Motivation und Begleitung in allen Phasen der Entstehung dieser Arbeit. Ebenso danke ich meinen Kindern Tristan und Jana. In den Schwangerschaften wurde mein Ehrgeiz deutlich gesteigert.

Meinen Eltern danke ich für die Ermöglichung des Studiums und ihre Motivation bei der Entstehung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Name: Hammes, geb. Lüttke
Vorname: Julia
Geburtsdatum: 28.12.1973
Geburtsort: Solingen

Schulausbildung:

1980-1984 Grundschule Kreuzweg Solingen
1984-1993 Gymnasium Vogelsang Solingen

Ausbildung:

1993-1996 Ausbildung zur Kinderkrankenschwester im Klinikum Leverkusen

Beruflicher Werdegang:

1993-1996 Ausbildung zur Kinderkrankenschwester im Klinikum Leverkusen

Studium:

1997-2003 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine Universität
Düsseldorf
05/2003 Ärztliche Abschlussprüfung

Ärztlicher Werdegang:

Seit 08/2003 AiP/Assistenzarzt in der Allgemeinchirurgie der Kliniken St.
Antonius Wuppertal
10/2004 Erteilung der Approbation

Seit 03/2006 Elternzeit für die Kinder Tristan Leonard geb. 02.04.06 und
Jana Katharina geb. 18.12.07

Abstract

Zur Beeinflussung des Langzeitblutdruckverhaltens und der Myocardfunktion bei Patienten mit primärer Nebennierenfunktionsstörung ist wenig bekannt. Ziel der Studie war es, neben den Laborparametern das Langzeitblutdruckverhalten und die kardiologische Funktion anhand einer Echokardiografie zu beurteilen. Dazu wurden 30 Patienten mit bekannter Nebennierenrindeninsuffizienz untersucht.

Bei den 30 Patienten handelt es sich um 19 Frauen (63,3%) und 11 Männer (36,6%) im Alter von 20-81 Jahren, die im Mittel 16,93 Jahre erkrankt sind (Frauen 14,88 Jahre und Männer 18,82 Jahre). Die Ursache für die Nebennierenrindeninsuffizienz liegt zu 83,33% (17 Frauen und acht Männer) in einer Autoimmunerkrankung und trat in 16,6% der Fälle postoperativ bzw. postinfektiös auf (zwei Frauen und drei Männer).

Ergebnisse:

In der Langzeitblutdruckuntersuchung fanden sich 11 Patienten mit guter Tag/Nachabsenkung des Blutdrucks (Dipper) und bei 19 Patienten fehlte diese (Non-Dipper).

In der Echokardiografie hatten 10 von 23 untersuchten Patienten eine Relaxationsstörung. Diese beiden Befunde stimmten bei sieben Patienten mit gestörter Blutdruckfunktion überein. In der Blutuntersuchung fanden sich 11 Patienten mit zu niedrigem Cortisol-Spiegel und 15 Patienten mit zu hohem Reninspiegel. Diese beiden Befunde stimmten bei sechs Patienten überein. Den erhöhten Reninspiegel haben in sechs Fällen Patienten mit normaler nächtlicher Blutdruckabsenkung und in neun Fällen Patienten mit unzureichender Absenkung der nächtlichen Blutdruckwerte.

Bei der Betrachtung der medikamentösen Therapie fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der fehlenden Absenkung der nächtlichen Blutdruckwerte und der fehlenden abendlichen Hydrocortisondosis. Das heißt, daß die Patienten mit regelmäßiger (3x täglicher Gabe von Hydrocortison) Medikation eine stärkere Absenkung der nächtlichen Blutdruckwerte zeigten, die dem Blutdruckverhalten der gesunden Kontrollgruppe am nächsten kommt. Des weiteren haben die Patienten mit dem unzureichenden Cortisol-Spiegel im Durchschnitt niedrigere Blutdruckwerte als die Patienten mit normwertigem Cortisol-Spiegel, wobei sich im Vergleich der Tag-/Nachtmittelwerte kein signifikanter Unterschied zeigt.

Neben diesen Faktoren, die alle zu einer verringerten Absenkung der nächtlichen Blutdruckwerte führen können, sollte der Störfaktor des mechanischen Gerätes und die dadurch mögliche Schlafstörung ebenfalls berücksichtigt werden.

Belegt, 10.7.08
J. Müller