

Aus der Medizinischen Klinik I  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. H. Lehnert

---

**Effekte einer Glukose-Infusion auf die neuroendokrinen  
Folgen eines Hypokortisolismus bei Patienten  
mit Morbus Addison**

Inauguraldissertation  
zur

Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
– Aus der Medizinischen Fakultät –

vorgelegt von  
**Cecilia Victoria Loeck**  
aus Hamburg

Lübeck 2009

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Achim Peters  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ulrich Schweiger

Tag der mündlichen Prüfung: 29.04.2010  
Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 29.04.2010

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach  
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

# Inhaltsverzeichnis

|  |            |
|--|------------|
| <b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>  | <b>III</b> |
| <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>                                       | <b>V</b>   |
| <b>1. EINLEITUNG .....</b>   | <b>6</b>   |
| <b>1.1. Nebennierenrinde .....</b>                                       | <b>6</b>   |
| 1.1.1. Anatomie .....  | 6          |
| 1.1.2. Physiologie der Steroidhormone.....                               | 6          |
| 1.1.2.1. Glukokortikoide .....   | 6          |
| 1.1.2.2. Mineralokortikoide.....   | 7          |
| 1.1.2.3. Adrenale Androgene .....  | 7          |
| 1.1.3. Regulation der Steroidhormone .....                               | 7          |
| <b>1.2. Morbus Addison (primäre Nebennierenrindeninsuffizienz) .....</b> | <b>9</b>   |
| 1.2.1. Definition und Inzidenz.....                                      | 9          |
| 1.2.2. Ätiologie .....   | 10         |
| 1.2.3. Klinik.....   | 10         |
| 1.2.4. Akute Nebennierenrindeninsuffizienz .....                         | 11         |
| 1.2.5. Diagnostik .....  | 12         |
| 1.2.6. Therapie .....  | 12         |
| <b>1.3. Hintergrund der Studie.....</b>                                  | <b>13</b>  |
| 1.3.1. Studien an adrektomierten Ratten .....                            | 13         |
| 1.3.2. Die Selfish-Brain Theorie .....                                   | 14         |
| <b>1.4. Fragestellung .....</b>  | <b>14</b>  |
| <b>2. PROBANDEN UND METHODEN.....</b>                                    | <b>15</b>  |
| <b>2.1. Probanden .....</b>  | <b>15</b>  |
| <b>2.2. Versuchsaufbau .....</b>   | <b>16</b>  |
| <b>2.3. Versuchsablauf .....</b>   | <b>17</b>  |
| 2.3.1. Blutentnahme.....   | 18         |
| 2.3.2. Stroop-Test .....   | 18         |
| 2.3.3. Wortliste .....   | 19         |
| 2.3.4. Symptomlisten und Befindlichkeitsfragebögen .....                 | 19         |
| <b>2.4. Labormethoden.....</b>   | <b>19</b>  |
| <b>2.5. Statistische Analyse .....</b>                                   | <b>20</b>  |
| <b>3. ERGEBNISSE .....</b>   | <b>21</b>  |
| <b>3.1. Blutglukose und Seruminsulin .....</b>                           | <b>21</b>  |
| <b>3.2. Hormone .....</b>  | <b>23</b>  |
| <b>3.3. Neurokognitive Tests .....</b>                                   | <b>27</b>  |
| <b>3.4. Symptomlisten und Befindlichkeit.....</b>                        | <b>29</b>  |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>4. DISKUSSION.....</b>   | <b>32</b> |
| 4.1. Effekte der Glukose-Infusion auf Hormone der HPA-Achse .....   | 32        |
| 4.2. Effekte der Glukose-Infusion auf neurokognitive Parameter..... | 33        |
| 4.3. Weitere Parameter und Ausblick für die weitere Forschung ..... | 35        |
| <b>5. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>                                      | <b>37</b> |
| <b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>                                   | <b>38</b> |
| <b>VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN .....</b>               | <b>43</b> |
| <b>ANHANG .....</b>   | <b>45</b> |
| Tabellarische Übersicht zum zeitlichen Studienablauf.....           | 45        |
| Symptom - Rating Skala.....   | 47        |
| Befindlichkeitsfragebogen.....                                      | 48        |
| Stroop test .....   | 49        |
| Zuordnung der Wortliste.....  | 55        |
| <b>DANKSAGUNG.....</b>  | <b>56</b> |
| <b>LEBENS LAUF.....</b>   | <b>57</b> |

# Abkürzungsverzeichnis

|                   |  |
|-------------------|--|
| Abb.              | Abbildung  |
| ACTH              | adrenokortikotropes Hormon   |
| ANOVA             | engl.: analysis of variance = Varianzanalyse   |
| BE                | Blutentnahme   |
| BMI               | Body Mass Index  |
| BZ                | Blutzucker   |
| C-Peptid          | engl.: connecting peptide  |
| CRH               | engl.: corticotropin-releasing hormone   |
| DHEA              | Dehydroepiandrosteron  |
| EDTA              | Ethylene Diamine Tetraacetic Acid  |
| Engl.             | Englisch   |
| GH                | engl.: growth hormone = Wachstumshormon  |
| GR                | Glukokortikoid-Rezeptoren  |
| g/kg              | Gramm/Kilogramm  |
| HPA-Achse         | engl.: hypothalamic-pituitary-adrenal axis = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse |
| HPLC              | Hochleistungsflüssigkeitschromatograph   |
| KG                | Körpergewicht  |
| kg/m <sup>2</sup> | Kilogramm/Quadratmeter   |
| mg                | Milligramm   |
| ml/h              | Milliliter/Stunde  |
| mmol              | Millimol   |
| MR                | Mineralokortikoid-Rezeptoren   |
| mRNA              | Messenger- oder Botenstoff-Ribonucleinsäure  |
| MSH               | Melanozyten-stimulierendes Hormon  |
| NaCl              | Natriumchlorid   |
| POMC              | Proopiomelanokortin  |
| RAS               | Renin-Angiotensin-System   |
| Sym.              | Symptomliste   |
| Tab.              | Tabelle  |
| U/min             | Umdrehungen/Minute   |
| z.B.              | zum Beispiel   |
| µmol              | Mikromol   |
| u.a.              | unter anderem  |
| µg                | Mikrogramm   |

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Nebennierenrinde

### 1.1.1. Anatomie

Die Nebennieren sind ein paarig angeordnetes endokrines Organ und liegen retroperitoneal oberhalb und medial der oberen Nierenpole. Sie bestehen aus der Nebennierenrinde (Adrenokortex) und dem Nebennierenmark (Medulla). Die Nebennieren wiegen zusammen 8-10Gramm, dabei macht die Nebennierenrinde ca.90% des Gewichtes aus. Im Nebennierenmark werden die Katecholamine Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin produziert. Die Nebennierenrinde dient der Steroidbiosynthese und lässt sich morphologisch von außen nach innen in drei Schichten einteilen, die jeweils eine der drei Hauptgruppen von Steroidhormonen (Mineralokortikoide, Glukokortikoide, Androgene) bilden (1):

- In der äußeren Schicht, der Zona glomerulosa, wird Aldosteron gebildet.
- Die mittlere Schicht, die Zona fasciculata, ist der Hauptsyntheseort des Kortisols.
- In der inneren Schicht, der Zona reticularis, werden vor allem die adrenalen Androgene synthetisiert.

### 1.1.2. Physiologie der Steroidhormone

#### 1.1.2.1. Glukokortikoide

Das wichtigste Glukokortikoid ist das Kortisol (Hydrokortison). Die tägliche Kortisolproduktion beträgt 40 bis 80 $\mu$ mol (15 bis 30mg) und unterliegt einem zirkadianen Rhythmus mit einer Spitze am Morgen und einem Tiefpunkt am Abend. Zu den hauptsächlichen Wirkungen des Kortisols gehört die Regulation von Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel.

Im Rahmen des Kohlenhydratstoffwechsels wirken die Glukokortikoide insulinantagonistisch. Sie hemmen die Insulinsekretion und verhindern dadurch die Aufnahme von Glukose ins periphere Gewebe. Dies induziert die hepatische Glukoneogenese und erhöht den Glykogengehalt in der Leber. Die Wirkungen auf den Proteinstoffwechsel sind überwiegend katabol, hauptsächlich durch die Mobilisation glykogener Aminosäurevorläufer aus peripheren Stützgeweben (Knochen, Haut, Muskel und Bindegewebe). Auf den Fettstoffwechsel wirkt ein chronischer Hyperkortisolismus mit einer Umverteilung von peripheren Fettdepots in das abdominelle und interskapuläre Fett.

Im Rahmen des Wasser- und Elektrolythaushalts verzögert Kortisol den Einstrom von Wasser in die Zelle und fördert die renale Wasserausscheidung. Zusätzlich besitzt Kortisol eine schwache mineralokortikoide Wirkung. Hohe Dosen fördern die tubuläre Natriumrückresorption in der Niere und die Kaliumausscheidung mit dem Urin. Zusätzlich hemmt Kortisol die Calcium-Resorption im Darm und fördert die renale Calcium-Ausscheidung. Kortisol wirkt außerdem hämatopoetisch und immunsuppressiv. Es verursacht u.a. durch eine Lymphopenie und eine Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren wie Prostaglandinen, Leukotrienen und Thromboxan eine Unterdrückung des Immunsystems. Zusätzlich führt Kortisol zu einer Leukozytose, Eosinopenie und zu einer Erhöhung von Lymphozyten und Erythrozyten. Im Bindegewebe hemmt Kortisol die Fibroblastenaktivität und führt damit zu einem Kollagen- und Bindegewebsverlust.

#### **1.1.2.2. Mineralokortikoide**

Das Aldosteron ist das wichtigste Mineralokortikoid. Es werden täglich 0,15mg Aldosteron produziert. Die Hauptfunktion des Aldosterons ist die Regulierung des Wasser- und Elektrolythaushalts durch Natriumrückresorption im Austausch gegen Kalium- und Wasserstoffionen. Durch diese tubuläre Natrium-Rückresorption steuert Aldosteron den Natriumbestand des Körpers und somit auch das Extrazellulärvolumen.

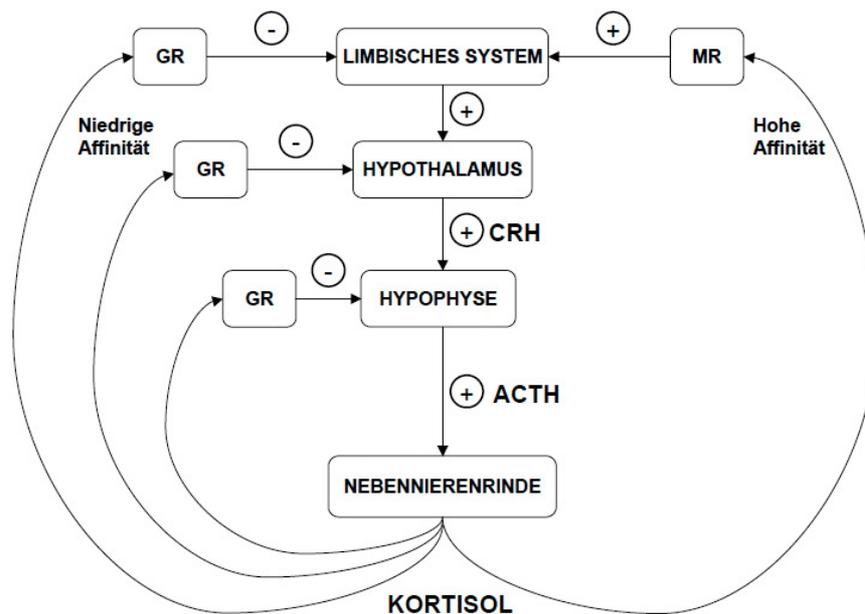
#### **1.1.2.3. Adrenale Androgene**

Die Hauptandrogene der Nebennierenrinde sind Dehydroepiandrosteron (DHEA), Androstendion und 11-Hydroxyandrostendion. Die tägliche Sekretion beträgt bei männlichen Erwachsenen 3µg und bei weiblichen Erwachsenen 0,7µg. Die adrenalen Androgene haben selbst nur eine minimale androgene Wirkung, sie erlangen ihre androgene Wirkung über die periphere Konversion in das potente Testosteron. Bei der Frau machen die adrenalen Androgene mehr als 50% der Gesamtandrogene aus, beim Mann dagegen nur 20% der Gesamtaktivität. Bei Männern regulieren die Androgene vor allem die Ausbildung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale. Bei Frauen kann es daher bei einem androgenem Überschuss zu Merkmalen einer Vermännlichung (Virilisierung) kommen. Unabhängig vom Geschlecht sind Androgene anabol wirksam, das heißt, sie fördern das Knochen- und Muskelwachstum (2;3).

#### **1.1.3. Regulation der Steroidhormone**

Die Bildung und Ausschüttung des adrenalen Kortisols wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (englisch: Hypophythalamic-pituitary-adrenal axis,

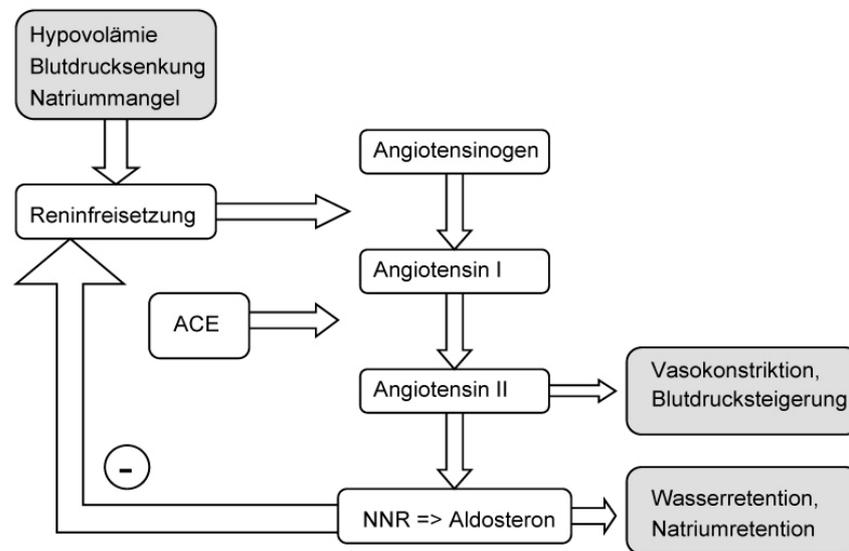
daher abgekürzt: HPA-Achse, Abb. 1) reguliert. Das adrenokortikotrope Hormon (ACTH), welches im Hypophysenvorderlappen produziert wird, regelt die Kortisolsynthese. Das ACTH wiederum wird durch das hypothalamische Corticotropin-releasing Hormon (CRH) stimuliert. Kortisol bindet im Gehirn an Kortikosteroidrezeptoren – bei niedriger Konzentration an hoch-affine Mineralokortikoidrezeptoren (MR) und bei hoher Konzentration an niedrig-affine Glukokortikoidrezeptoren (GR). Aktivierte MR und GR funktionieren in entgegengesetzter Richtung: durch Bindung an MR wird die Kortisolsynthese gesteigert (positive Rückkopplung), durch Bindung an GR hingegen gehemmt (negative Rückkopplung) (4). Diese Interaktion sorgt für eine Homöostase des Kortisolspiegels. Zusätzlich ist die HPA-Achse weiteren modulatorischen Faktoren, wie z.B. neurokortikalem Input, anderen Hormonen und Zytokinen unterworfen, die eine situationsabhängige Anpassung der Steroidsekretion ermöglichen.



**Abb. 1: Schematische Darstellung der HPA-Achse (HPA = Hypothalamic-pituitary-adrenal axis (engl.) = Hypothalamus–Hypophysen–Nebennierenrindenachse)**

Die Aldosteronfreisetzung wird über das Renin-Angiotensin-System (RAS), über ACTH und den Serumwert von Kalium und Natrium reguliert (Abb. 2). Niedriger Blutdruck und niedriges Natriumvolumen stimulieren das RAS und somit die Sekretion von Aldosteron, welches wiederum durch negative Rückkopplung die Aktivierung des RAS hemmt. Durch diesen Regelkreis wird das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen kontrolliert. Kaliumionen regulieren die Freisetzung von Aldosteron direkt. Schon eine Erhöhung des Serumkaliums um 0,1mmol/l steigert die Aldosteronsekretion, umgekehrt hemmt schon eine geringe Reduktion der Kaliumzufuhr die Aldosteronausschüttung. ACTH weist dagegen nur eine

untergeordnete Rolle bei der Regulation der Aldosteronsekretion auf. Physiologische ACTH-Spiegel führen nur zu einer akuten und kurzfristigen Aldosteronsekretion.



**Abb. 2: Schematische Darstellung des Renin-Angiotensin-Systems = RAS, modifiziert nach Herold (5).**

Die adrenale Androgensekretion wird wiederum über das ACTH reguliert und verläuft deshalb ebenfalls im zirkadianen Rhythmus parallel zu der Kortisolsekretion (2;3).

## 1.2. Morbus Addison (primäre Nebennierenrindeninsuffizienz)

### 1.2.1. Definition und Inzidenz

Die primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison) ist eine seltene endokrinologische Erkrankung, die zu einer Zerstörung und damit Unterfunktion der Nebennierenrinde führt. Die Namensgebung dieser Erkrankung ist auf den britischen Arzt Thomas Addison zurückzuführen, der die Krankheit erstmalig im Jahre 1855 in seiner Publikation „On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules“ beschrieb.

Je nachdem, auf welcher Ebene der HPA-Achse eine Störung vorliegt, wird von einer primären, sekundären oder tertiären Nebennierenrindeninsuffizienz gesprochen. Die Zerstörung der Nebennierenrinde selber (primäre Form, Morbus Addison) hat zur Folge, dass keine Steroidhormone mehr gebildet werden können. Bei der sekundären Form liegt die Störung im Hypophysenvorderlappen, wobei durch eine verminderte Sekretion von ACTH die Nebennierenrinde nicht mehr ausreichend zur Bildung von Kortisol angeregt

wird. Dem seltenen tertiären Hypokortisolismus liegt eine Erkrankung des Hypothalamus und damit eine verminderte Sekretion des CRH zugrunde. Die Mineralokortikoid-Sekretion bleibt bei der sekundären und tertiären Form der Nebennierenrindeninsuffizienz wegen ihrer weitestgehend ACTH-unabhängigen Steuerung intakt (1;2).

Der Morbus Addison kommt in allen Nationalitäten und bei beiden Geschlechtern vor, allerdings sind häufiger weiße Frauen betroffen. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung liegt bei 40 Jahren mit einem weiten Streubereich (6).

### **1.2.2. Ätiologie**

Als Thomas Addison im Jahre 1855 die Erkrankung das erste Mal beschrieb, war die Tuberkulose weltweit die häufigste Ursache des Morbus Addison. In den Entwicklungsländern ist sie auch heute noch die Hauptursache. In den Industrieländern hingegen liegt eine tuberkulöse Adrenatitis nur noch in 7-20% der Fälle dem Morbus Addison zu Grunde und Autoimmunerkrankungen spielen stattdessen mit 70-90% der Fälle die ätiologisch bedeutsamste Rolle für die Zerstörung der Nebennierenrinde (6-8). Eine Autoimmunadrenatitis kann entweder alleine oder im Zusammenhang mit anderen endokrinen Autoimmunerkrankungen auftreten, dem so genannten polyglandulären Syndrom. Selten führen andere Erkrankungen zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz, welche sich in drei Hauptgruppen unterteilen lassen:

1. Fehlbildung der Nebennierenrinde. Dazu zählt z.B. eine angeborene Hypoplasie der Nebennierenrinde.
2. Zerstörung der Nebennierenrinde, z.B. durch Infektionen: neben der Tuberkulose auch durch Pilze, HIV-Viren, Meningokokken oder eine Sarkoidose. Ebenso können aber auch Metastasen, bilaterale Einblutungen und Infarkte in der Nebennierenrinde die Nebennierenrinde zerstören.
3. eine inadäquate Steroidbiosynthese, z.B. durch kongenitale Enzymdefekte (9).

### **1.2.3. Klinik**

Das klinische Erscheinungsbild des Morbus Addison ist sehr variabel. Es kommen sowohl chronische Verläufe mit einem langsamen und graduellen Ausfall als auch akute Verläufe mit raschem Funktionsverlust der Nebennierenrinde vor. Klinisch manifeste Symptome des Morbus Addison sind bedingt durch das Defizit an Glukokortikoiden, Mineralokortikoiden und Androgenen, sowie der gesteigerten Sekretion von ACTH infolge des Wegfalls der negativen Rückkopplung durch Kortisol. Die Symptome treten in der Regel erst dann auf, wenn mindestens 90% der Nebennierenrinde zerstört sind (3).

Als Leitsymptome der manifesten Nebennierenrindeninsuffizienz, die in >90% der Fälle

vorhanden sind, zeigen sich allgemeines Unwohlsein, Schwäche, rasche Ermüdbarkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Hyperpigmentation der Haut und Schleimhäute, Hypotension und gastrointestinale Störungen.

Aufgrund der unterschiedlichen Funktionen der Steroidhormone, lassen sich die Symptome des Morbus Addison zum größten Teil dem Mangel der einzelnen Steroidhormone zuordnen. Als Folge des Mangels an Glukokortikoiden lassen sich Symptome wie Schwäche, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Bauchschmerzen und Hypoglykämien erklären. Auf den Mangel an Mineralokortikoiden sind Elektrolytstörungen, wie Hyponatriämie und Hyperkaliämie, Azidose, Dehydratation und Hypotension zurückzuführen. Durch den Androgenmangel ist vor allem bei Frauen gelegentlich ein Verlust der Achsel- und Pubesbehaarung, eine trockene und raue Haut und eine Verminderung oder Verlust der Libido festzustellen (2). Der niedrige Kortisolspiegel stimuliert die Sekretion des hypothalamischen CRH sowie die Ausschüttung des hypophysären Proopiomelanokortins (POMC) und den daraus gebildeten Peptiden (ACTH, Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH), Beta-Endorphin und Beta-Lipotropin). Diese gesteigerte Sekretion von ACTH und MSH führt zu einer direkten Stimulation der Melanozyten in der Haut. Die daraus resultierende Hyperpigmentation der Haut und Schleimhäute kann auffällig sein oder auch ganz fehlen. Sie ist besonders deutlich an sonnenbeschienenen Hautflächen, Arealen mit hoher Druckbelastung und häufig auch an Narben und Handinnenlinien zu sehen (3).

#### **1.2.4. Akute Nebennierenrindeninsuffizienz**

Die akute Nebennierenrindeninsuffizienz ist eine seltene, aber lebensbedrohliche Erkrankung und wird durch die plötzliche, inadäquate Hormonproduktion der Nebennierenrinde verursacht (8). Diese kann einerseits durch die rasche Vernichtung der Nebennierenrinde bei vorher gesunden Patienten (z.B. bei Meningokokkensepsis) oder durch die plötzliche und starke Exazerbation einer vorbestehenden Nebennierenrindeninsuffizienz, meist infolge einer zusätzlichen Belastung wie Trauma, Operation oder Infektion, entstehen. Patienten mit Diabetes mellitus und bisher nicht bekanntem Morbus Addison sind klinisch am meisten gefährdet. Heutzutage ist die wahrscheinlich häufigste Ursache der akuten Nebennierenrindeninsuffizienz das schnelle Absetzen von Glukokortikoiden bei Patienten mit Steroidlangzeittherapie, was zu einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz führen kann. Die sogenannte Addison-Krise führt zur Extremausprägung des Morbus Addison und ist, neben den typischen Symptomen des Morbus Addison, gekennzeichnet durch Exsikkose, Blutdruckabfall, Oligurie, Hypoglykämien, Bewusstseinsintrübung und häufig auch febrile Temperaturen und führt unbehandelt zu einem tödlich verlaufenden Schockzustand.

### 1.2.5. Diagnostik

Ausschlaggebend für die Diagnose des Morbus Addison ist die pathologisch erniedrigte Kortisolproduktion. Im Tagesverlauf ist die Kortisolproduktion bei Gesunden morgens zwischen 4.00 – 6.00 Uhr am höchsten und liegt hier bei 0,1 – 0,2mg/dl. Eine verminderte morgendliche Kortisolkonzentration ist dementsprechend wegweisend, aber nicht beweisend für eine Nebennierenrindeninsuffizienz. Zur eindeutigen Diagnose sind weitere pharmakologische Tests notwendig. Der meist verwendete, pharmakologische Test ist der ACTH-Stimulationstest (Synacthen-Test). Hier wird die Serumkortisolkonzentration vor und 30 bzw. 60 Minuten nach der intravenösen oder intramuskulären Injektion von 0,25mg ACTH (Synacthen) bestimmt. Kommt es hierbei zu keinem Kortisolanstieg, ist die Diagnose eines Morbus Addison wahrscheinlich.

Zusätzlich sollte die basale Plasmakonzentration von ACTH bestimmt werden, welche bei der primären Nebennierenrindeninsuffizienz deutlich erhöht ist. Bei der sekundären Form hingegen ist der basale ACTH-Spiegel niedrig bzw. niedrig normal und steigt im CRH-Test (intravenöse Gabe von 100µg CRH) nicht oder nur unzureichend an (5).

### 1.2.6. Therapie

Die Therapie des Morbus Addison beinhaltet die Substitution von Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden zum Ausgleich des Hormondefizits. Der Vorteil einer zusätzlichen Substitutionstherapie mit Androgenen ist derzeit noch unklar und wird daher nur bei Symptomen des Androgendefizits empfohlen (9-11). Das Ziel der Substitutionstherapie ist die Verminderung der spezifischen Symptome, ohne dabei Zeichen einer Hormonüberproduktion auszulösen. Die Dosis wird der normalen, täglichen Kortisolproduktion angeglichen und liegt zwischen 15-30mg täglich. Um den normalen zirkadianen Rhythmus der Kortisolproduktion zu imitieren, werden zwei Drittel der Dosis morgens und das restliche Drittel am späten Nachmittag eingenommen. Zur Einschätzung der richtigen Dosierung ist es wichtig, die klinischen Symptome und Beschwerden unter der Therapie zu erfragen. Der Körper des Menschen benötigt in Stresssituationen eine erhöhte Kortisoldosis. Daher ist es zusätzlich wichtig, die tägliche Kortisondosis den jeweiligen Umständen der Patienten anzupassen, so dass in bestimmten Stresssituationen, z.B. bei Krankheiten oder körperlicher Anstrengung, dem Körper zu der normalen Dosierung eine Extradosis Kortison zugeführt werden kann.

Zum Ausgleich des Mineralokortikoids wird Fludrokortison in einer täglichen Dosis von 50-200µg empfohlen. Die genaue Dosis wird durch Messung des Blutdrucks, der Serumnatriumkonzentration und der Plasma-Renin-Aktivität kontrolliert. Die

Hormonsubstitution muss gewöhnlich lebenslang erfolgen (3;11).

Trotz einer Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden ist das Wohlbefinden der Patienten mit Morbus Addison häufig nicht vollständig wiederhergestellt (12). Neuere Forschungen befassen sich daher mit der Entwicklung von neuen Hormonpräparaten, die den zirkadianen Rhythmus der Hormonfreisetzung passender imitieren sollen, um damit ein Hormondefizit besser ausgleichen zu können (13-15).

Die Behandlung einer akuten Nebennierenrindeninsuffizienz (Addison-Krise) erfordert einen sofortigen Ersatz der Glukokortikoide und des Natrium- und Wasserverlustes. Meist erfolgt initial eine intravenöse Hydrokortison-Gabe in Form eines Bolus von 100mg. Eine Hydrokortison-Infusion von 100-200mg/24 Stunden (in 5%iger Glukoselösung) schließt sich an, ebenso wie eine Natriumchlorid-Infusion zum Ausgleich einer Hypovolämie und Hyponatriämie (8).

### **1.3. Hintergrund der Studie**

#### **1.3.1. Studien an adrenektomierten Ratten**

Die Hypothese unserer Studie basiert unter anderem auf Vorarbeiten an adrenektomierten Ratten, also Ratten, denen künstlich eine primäre Nebenniereninsuffizienz induziert wurde. Die Arbeitsgruppe um Mary F. Dallman untersuchte in ihren Studien den Einfluss einer Saccharose-Lösung auf die typischen metabolischen Defizite und vor allem auf die erhöhten Stresshormone ACTH und CRH bei adrenektomierten Ratten. Dabei zeigte sich, dass das freiwillige Trinken einer kalorienreichen Saccharose-Lösung im Vergleich zu einer kalorienarmen aber ebenfalls süßen Saccharin-Lösung die charakteristischen metabolischen Defizite, wie Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme, normalisierte. Auf hormoneller Ebene konnten ebenfalls normale ACTH-Konzentrationen nach Trinken der Saccharose-Lösung nachgewiesen werden (16). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Aufnahme von Energie in Form von Saccharose den Hypokortisolismus in adrenektomierten Ratten zum Teil kompensieren kann. In einer weiteren Studie an adrenektomierten Ratten konnte zusätzlich gezeigt werden, dass die Aufnahme von Saccharose auch die stark erhöhten CRH mRNA Konzentrationen im Hypothalamus und in der Amygdala normalisierte. Dies lässt darauf schließen, dass die HPA-Achse durch die Aufnahme von energiereichen Kohlenhydraten moduliert werden kann (17).

### **1.3.2. Die Selfish-Brain Theorie**

Eine weitere Basis unserer Studie bildet die „Selfish-Brain Theorie“. Ein wesentlicher Teil dieser Theorie behandelt den Zusammenhang zwischen der Energieversorgung des Gehirns und der Aktivierung der Stressachse. In Stresssituationen trägt demnach die Aktivierung der HPA-Achse mit dazu bei, dass das Gehirn mit ausreichend Glukose (Energie) versorgt wird (18;19). Bei Patienten mit Morbus Addison kann die HPA-Achse durch Ausfall eines Regelsystems (fehlende Kortisol-Rückkopplung) nicht mehr adäquat auf Stresssituationen reagieren. Aus der Selfish-Brain Theorie leiten wir die Hypothese ab, dass das Gehirn nicht mehr ausreichend mit Glukose versorgt wird und testen diese an Patienten mit Morbus Addison. Diese Hypothese könnte auch die typischen Symptome wie Schwindel, Schwäche und mangelnde Konzentrationsfähigkeit bei Patienten mit Morbus Addison erklären. Diese Symptome gehören zur Gruppe der neuroglukopenen Symptome, die charakteristischerweise bei einem Energiemangel im Gehirn auftreten (20). Darüber hinaus erleiden Patienten mit Morbus Addison häufiger als die Normalbevölkerung eine Hypoglykämie (21-25), was ebenfalls auf einen zerebralen Glukosemangel hinweisen könnte. Die Ausschüttung von Kortisol scheint somit in engem Zusammenhang mit der Energiebilanz des Gehirns zu stehen.

### **1.4. Fragestellung**

Patienten mit Morbus Addison leiden trotz einer Ersatztherapie mit Gluko- und Mineralokortikoiden häufig unter Symptomen wie Schwindel, Schwäche, Konzentrationsmangel und Gedächtnisstörung. Diese Symptome ähneln denen einer Neuroglykopenie und lassen vermuten, dass ein Energiedefizit im Gehirn ihre Entstehung verursacht. Die Ergebnisse der Studien an adrektomierten Ratten sowie die Grundlagen der Selfish-Brain Theorie weisen außerdem darauf hin, dass die durch Kortisolmangel gestörte HPA-Achse durch eine Glukosezufuhr wieder ausgeglichen werden kann. In Anlehnung an diese Überlegungen untersuchten wir in unserer Studie folgende Hypothesen:

1. Die Infusion einer Glukoselösung kann das potenzielle Energiedefizit im Gehirn bei Patienten mit Morbus Addison ausgleichen und dadurch die neurokognitiven Effekte eines Hypokortisolismus unterdrücken.
2. Eine Glukose-Infusion kann der gestörten HPA-Achse entgegen wirken und somit die erhöhten ACTH-Konzentrationen bei Patienten mit Morbus Addison senken.

## 2. PROBANDEN UND METHODEN

### 2.1. Probanden

An der Studie nahmen insgesamt 16 Probanden teil; acht Probanden (sechs Frauen und zwei Männer, Tab.1) mit einem Morbus Addison und acht gesunde Probanden (sechs Frauen und zwei Männer, Tab.2) als Kontrollgruppe. Die Probanden mit Morbus Addison waren 39 – 65 Jahre alt (Durchschnittsalter 52,6 Jahre) und variierten in ihrem Body Mass Index (BMI) zwischen 23 – 35kg/m<sup>2</sup> (mittlerer BMI 26,8kg/m<sup>2</sup>). Die gesunden Versuchspersonen der Kontrollgruppe waren 37 – 66 Jahre alt (Durchschnittsalter 52,1 Jahre) und hatten einen BMI von 19 – 37kg/m<sup>2</sup> (mittlerer BMI 24,5). Probanden mit akuten oder chronischen Erkrankungen, abgesehen von der Nebenniereninsuffizienz, wurden von der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren Nikotin- oder Alkoholabusus sowie die Einnahme von Medikamenten, welche Stresshormone oder andere Zielgrößen der Studie beeinflussen. Die Probanden mit Morbus Addison standen unter adäquater Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden (Hydrokortison) und Mineralokortikoiden (Fludrokortison).

**Tab. 1: Probandencharakteristik der Patienten mit Morbus Addison**

| Identifikations-<br>Nummer | Geschlecht | Alter | BMI | Erst-<br>diagnose | Medikation<br>Hydrokortison<br>(mg pro Tag) | Medikation<br>Fludrokortison<br>(mg pro Tag) |
|----------------------------|------------|-------|-----|-------------------|---|--|
| 1                          | weiblich   | 52    | 26  | 2000              | 30  | 0,100  |
| 2                          | weiblich   | 61    | 35  | 1989              | 30  | 0,050  |
| 3                          | weiblich   | 52    | 23  | 2000              | 25  | 0,000  |
| 4                          | weiblich   | 41    | 25  | 2004              | 15  | 0,050  |
| 5                          | weiblich   | 65    | 27  | 1992              | 25  | 0,075  |
| 6                          | männlich   | 52    | 25  | 1984              | 20  | 0,100  |
| 7                          | weiblich   | 39    | 31  | 2004              | 30  | 0,100  |
| 8                          | männlich   | 59    | 23  | 1995              | 30  | 0,100  |

**Tab. 2: Probandencharakteristik der Kontrollgruppe**

| Identifikations-<br>Nummer | Geschlecht | Alter | BMI |
|----------------------------|------------|-------|-----|
| 1                          | weiblich   | 62    | 21  |
| 2                          | weiblich   | 52    | 37  |
| 3                          | weiblich   | 54    | 19  |
| 4                          | weiblich   | 37    | 23  |
| 5                          | weiblich   | 62    | 22  |
| 6                          | männlich   | 46    | 21  |
| 7                          | weiblich   | 38    | 26  |
| 8                          | männlich   | 66    | 27  |

Die Probanden erhielten vor der Teilnahme eine schriftliche und mündliche Aufklärung über die Untersuchung sowie die möglichen Risiken und unterschrieben eine Einwilligungserklärung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie. Nach dem Versuchsprotokoll wurden die Probanden zu zwei Terminen einbestellt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (Ethik-Antrags-Nr. 05-055).

## 2.2. Versuchsaufbau

Die Versuche fanden von November 2005 bis August 2006 im Schlaflabor der Klinisch-experimentellen Forschungseinrichtung des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, statt. Das Schlaflabor besteht aus zwei separaten Zimmern, die durch eine kleine Wandöffnung miteinander verbunden sind. Das Probandenzimmer ist schallgeschützt und kameraüberwacht. Vom anderen Zimmer aus erfolgte über Schlauchsysteme die Entnahme der Blutproben und die Verabreichung der Infusionen.

Die Addison-Patienten wurden aufgefordert, am Vortag des Versuchstermins morgens ihre letzte Hydrokortison-Dosis einzunehmen und die Substitutionstherapie erst nach Ende des Versuches fortzusetzen. Ab 22:00 Uhr des Vorabends sollten alle Probanden Nahrungskarenz einhalten. Am Versuchstag kamen die Probanden im nüchternen Zustand um 8:00 Uhr morgens ins Schlaflabor. Dort wurde eine ausführliche Anamnese erhoben und eine internistische Untersuchung durchgeführt. Die Probanden erhielten an beiden Armen eine Venenverweilkanüle und es wurde eine Routine-Blutentnahme durchgeführt.

### 2.3. Versuchsablauf

Jeder Proband nahm an zwei Versuchsbedingungen teil, die durch ein Zeitintervall von mindestens vier Wochen getrennt waren (siehe Anhang). In der einen Bedingung erhielten die Probanden eine Glukose-Infusion, in der anderen eine Placebolösung (Natriumchlorid-Infusion). Die Reihenfolge der Bedingungen war balanciert, ohne dass die Probanden die jeweilige Bedingung zuordnen konnten (einfach-blindes Design).

Vor Beginn der Infusion erfolgten in der so genannten Baselinephase zwei Blutentnahmen um 9:00 und um 10:00 Uhr (siehe Tab.3). Zudem erhielten die Probanden Fragebögen, um ihre momentanen autonomen und neurokognitiven Symptome und ihre Befindlichkeit einzuschätzen (siehe 2.3.4). Dann wurden mit Hilfe neurokognitiver Testverfahren (Memory task, Stroop task, siehe 2.3.2 und 2.3.3) das Gedächtnis und die Konzentrationsfähigkeit überprüft. Um 10:00 Uhr wurde die Infusion einer 20%igen Glukose-Lösung oder in der Placebobedingung einer 0,9%igen NaCl-Lösung gestartet, welche die Probanden über eine der beiden angelegten Venenverweilkanülen erhielten. Die Infusion wurde mit konstanter Infusionsrate von 400ml/h über 150 Minuten verabreicht. Während der intravenösen Gabe der Infusionslösung wurde im Abstand von 20 Minuten regelmäßig Blut entnommen, um die Konzentrationen von ACTH, Kortisol, Insulin, Glukose, C-Peptid, Katecholaminen, Glukagon und GH zu bestimmen. Die entnommene Blutmenge betrug insgesamt ca. 250ml. Um 11:00 und um 12:00 Uhr wurden erneut die Symptome abgefragt. Um 12:00 Uhr wurde zusätzlich der Konzentrations- und Gedächtnistest wiederholt und die Befindlichkeit abgefragt.

Nach Beendigung der Infusion um 12:30 Uhr holten die Patienten ihre Hydrokortison-Medikation nach.

**Tab. 3: Tabellarische Darstellung des Versuchsablaufs (Sym = Symptomliste, BE = Blutentnahme)**

| 8:00     | 9:00 | 9:30                                     | 10:00                                   | 10:20 | 10:40 | 11:00 | 11:20 | 11:40 | 12:00 | 12:30 | 13:00              |
|----------|------|--|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------------|
| BASELINE |      |  | ← INFUSION 1000ml über 2,5h = 400ml/h → |       |       |       |       |       |       |       |                    |
|          | BE1  | Sym1<br>Befinde1<br>Stroop1<br>Wordlist1 | BE 2                                    | BE 3  | BE 4  | BE 5  | BE 6  | BE 7  | BE 8  | BE 9  | Hydro-<br>kortison |

### **2.3.1. Blutentnahme**

Für die Blutentnahmen wurde in eine periphere Unterarmvene eine Venenverweilkanüle (Venflon R 2 1.2/45mm, BOC Ohmeda AB, Erlangen) gelegt, die zwischen den Blutentnahmen mit geringen Mengen Kochsalzlösung (Isotonische Kochsalzlösung 0.9%, Bernburg) gespült wurde. Für folgende Hormonbestimmungen wurden Monovetten der Firma Sarstedt, Nümbrecht, verwendet: Kortisol im Serum (7,5ml mit Gel/Gerinnungsförderer), ACTH im Plasma (4ml mit Kalium-EDTA), Insulin-, C-Peptid- und GH im Serum (9ml Serum-Monovette), Glukagon im Plasma (2,7ml EDTA-Monovette mit Aprotininzusatz) und Glukose im Plasma (2,6ml Fluorid/EDTA-Monovette). Zur Konzentrationsbestimmung der Katecholamine wurden Recipe-Röhrchen (5ml, RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, München) verwendet. Das abgenommene Blut wurde sofort nach Entnahme bei einer Temperatur von 4°C mit 4000U/min für 15 Minuten (EDTA-Monovetten, Recipe-Röhrchen) oder mit 2800U/min für 10 Minuten (Serum-Monovetten) zentrifugiert (Laborzentrifuge 3K10, Sigma, Osterode). Anschließend wurden die Plasma- bzw. Serumproben abpipettiert und bis zur Auswertung bei - 20°C tiefgefroren.

### **2.3.2. Stroop-Test**

Beim so genannten Stroop-Test (siehe Anhang) wurde die selektive Aufmerksamkeit der Probanden getestet. Der Test besteht aus den folgenden drei Teilen: dem Worte-Lese-Teil, dem Farben-Benennungs-Teil und dem Interferenz-Teil. Beim Worte-Lese-Teil bekam der Versuchsteilnehmer ein mit schwarzer Tinte beschriebenes Blatt, auf dem in beliebiger Reihenfolge die Worte „rot“, „grün“, „gelb“ und „blau“ geschrieben waren. Der Proband sollte nun in 45 Sekunden so schnell und fehlerfrei wie möglich Zeile für Zeile die Worte vorlesen. Als nächstes bekam der Versuchsteilnehmer einen Bogen, auf dem die Farben Rot, Grün, Gelb und Blau in Form von Kreuzen (X) wieder in zufälliger Reihenfolge gedruckt waren. Die Aufgabe war nun, erneut in einem Zeitrahmen von 45 Sekunden, so viele Farben wie möglich fehlerfrei und in der richtigen Reihenfolge zu benennen. Im dritten und letzten Teil des Tests, dem Interferenz-Test, waren Farbwörter in farbiger Tinte auf dem Bogen zu sehen, wobei das geschriebene Wort nicht der Farbe der Tinte, in der es gedruckt war, entsprach. So stand z.B. das Wort „blau“ in roter Tinte auf dem Papier. Der Proband sollte nun in 45 Sekunden die jeweilige Tintenfarbe des Wortes benennen und nicht das Wort selber. Am Ende jedes Versuchsteils wurde gezählt, wie viele Farbwörter in diesen 45 Sekunden richtig genannt wurden.

### **2.3.3. Wortliste**

Im Anschluss an den Stroop-Test wurde ein Test zur Prüfung des deklarativen Gedächtnisses durchgeführt. Dieser bestand aus einer standardisierten und validierten Wortliste (siehe Anhang), die insgesamt 30 Wörter beinhaltete. Jeweils zehn Wörter waren aus insgesamt drei verschiedenen semantischen Kategorien gewählt worden: zehn emotionale Wörter, zehn essensbezogene Wörter und zehn neutrale Wörter (26). Die unterschiedlichen Varianten der Wortliste waren über alle Versuchsteilnehmer ausbalanciert. Die 30 Wörter wurden über eine CD in einem Tempo von 1 Wort/Sekunde wiedergegeben. Der Proband bekam die Anweisung, sich während des Abspielens der CD so viele dieser Wörter wie möglich zu merken. Anschließend wurden dem Probanden drei Minuten lang Rechenaufgaben gestellt. Danach sollten die Versuchsteilnehmer versuchen, alle erinnerten Wörter zu benennen. Es wurde gezählt, wie viele Wörter der Proband insgesamt und jeweils aus den drei verschiedenen Kategorien korrekt wiedergeben konnte.

### **2.3.4. Symptomlisten und Befindlichkeitsfragebögen**

Die Probanden wurden gebeten, an drei Zeitpunkten Symptome (siehe Anhang) auf einem Fragebogen subjektiv zu bewerten. Die Skala reichte von 0 (gar nicht zutreffend) bis 9 (absolut zutreffend). Zur Auswertung wurden die Symptome gemäß gängiger Klassifizierung in die Gruppe der neuroglukopenen und autonomen Symptome eingeteilt (20). Zur Gruppe der neuroglukopenen Symptome gehören: Schwindel, Schwäche, Kribbelgefühl, Verschwommenes Sehen und Konzentrationsschwäche. Zu den autonomen Symptomen wurden gezählt: Angst, Herzklopfen, Hunger, Schwitzen, Nervosität und Zittern. Diese Symptome können typischerweise bei zerebralem Energiemangel auftreten, so dass wir uns bei unserer Fragestellung auf die Auswertung dieser Symptome fokussierten. An zwei Zeitpunkten erhielten die Probanden zusätzlich zu den Symptomlisten einen Befindlichkeitsfragebogen (siehe Anhang), auf dem sie ihre momentane Befindlichkeit bewerten sollten. Die Skala reichte von 1 (überhaupt nicht zutreffend) bis 5 (sehr zutreffend).

## **2.4. Labormethoden**

Die Blutglukosekonzentration wurde durch Einsatz der Glukose-Dehydrogenase-Methode gemessen (HemoCue B-Glukose-Analyzer, Ängelholm, Schweden). Serumkonzentrationen von ACTH, Kortisol, C-Peptid, Insulin und Wachstumshormon

(GH) und die Plasmakonzentration von Glukagon wurden mittels Enzymimmunoassays bestimmt (Immulite, DPC, Los Angeles, USA; außer Glukagon: Adaltis, Montreal, Canada) mit folgenden intra- und inter-assay Variationskoeffizienten: Kortisol <5.8% bzw. <6.3%, C-Peptid <7.6% bzw. <10.5%, Insulin <5.2% bzw. <6.1%, Wachstumshormon <5.8% bzw. <5.5%, Glukagon <8.0% bzw. <8.2%, ACTH <6.1% bzw. <9.4%. Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin wurden mittels HPLC (Recipe Chemicals + Instruments, München, Deutschland) mit folgendem intra- und inter-assay Variationskoeffizienten bestimmt: Adrenalin <7.6% bzw. <4.2%, Noradrenalin <6.7% bzw. <5.3%.

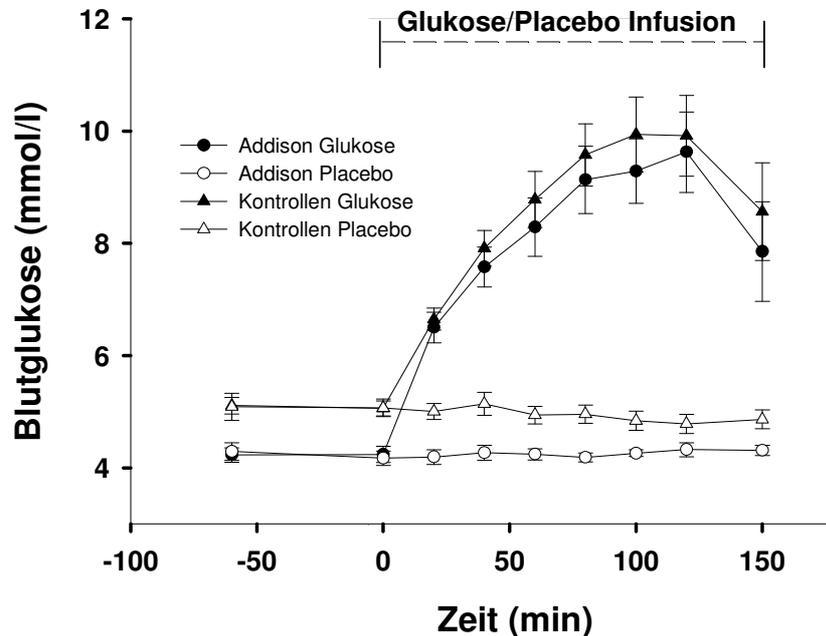
## 2.5. Statistische Analyse

Alle Daten sind als Mittelwert +/- Standardfehler dargestellt. Die Analysen basieren auf der Varianzanalyse (ANOVA) nach dem allgemeinen linearen Modell mit den Faktoren „Bedingung“ (Glukose-Infusion versus Placebo-Infusion) und „Zeit“ (Zeitpunkte der Datenerhebung), falls notwendig korrigiert nach der Greenhouse-Geisser Methode. Die Addison-Gruppe und die Kontroll-Gruppe wurden ebenfalls mithilfe einer ANOVA (between-subjects effects) verglichen. Ein p-Wert <0.05 wurde als signifikant angesehen. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Programm SPSS 12.0 für Windows (SPSS Inc., IL, USA) und die graphischen Darstellungen mit SigmaPlot 9.0 (Systat Software Inc., IL, USA).

### 3. ERGEBNISSE

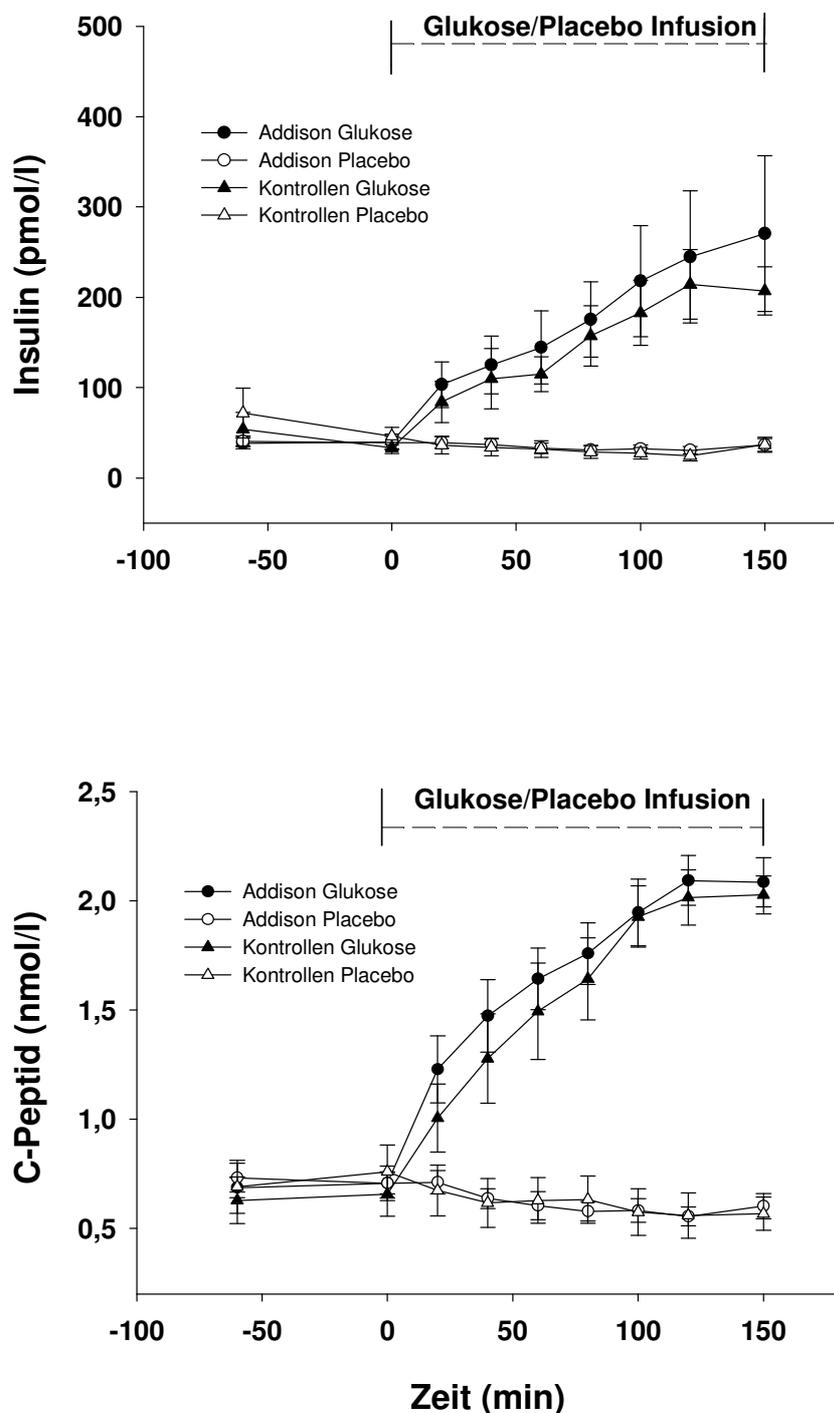
#### 3.1. Blutglukose und Seruminsulin

Die Blutglukosekonzentration zeigte in beiden Gruppen sowohl während der Baselinephase als auch während der Placebo-Infusion konstant euglykämie Werte. Allerdings wurden bei den Patienten mit Morbus Addison während der Placebo-Bedingung signifikant niedrigere Konzentrationen der Blutglukose gemessen ( $p=0,001$  für Gruppeneffekt). Auf die Infusion mit Glukose hingegen reagierten sowohl die Patienten mit Morbus Addison als auch die Probanden der Kontrollgruppe mit einem signifikanten Anstieg der Blutglukosekonzentration (für beide Gruppen,  $p<0,002$  für ANOVA Haupteffekt „Bedingung“,  $p<0,001$  für „Zeit“,  $p<0,001$  für „Bedingung“ x „Zeit“, Abb.3). Dieser Konzentrationsanstieg war in beiden Gruppen gut vergleichbar ( $p>0,40$  für Gruppeneffekt).



**Abb. 3: Blutglukosekonzentrationen** (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose (0.75g/kgKörpergewicht) und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison ( $n=8$ ; Glukose, schwarze Kreise; Placebo, weiße Kreise) und der gesunden Kontrollgruppe ( $n=8$ ; Glukose, schwarze Dreiecke; Placebo, weiße Dreiecke). Die Infusion startete nach einer Baselinephase von 60 Minuten mit einer konstanten Infusionsrate von 400ml/h für 150 Minuten (gestrichelte Linien).

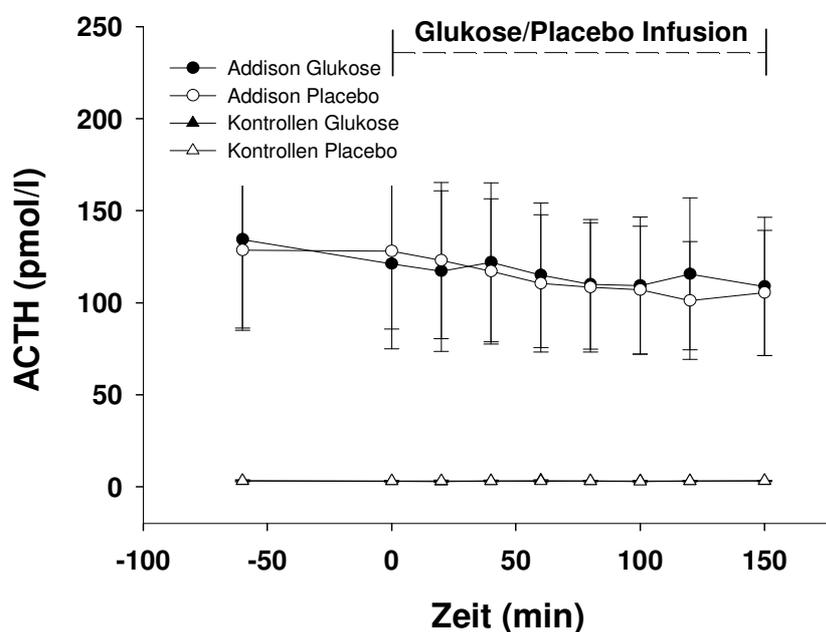
Ebenfalls mit einem signifikanten Anstieg auf die Glukose-Infusion reagierten in beiden Gruppen die Insulinkonzentrationen (für beide Gruppen,  $p < 0,02$  für „Bedingung“) und die Konzentrationen von C-Peptid im Serum ( $p < 0,001$ ). Im Gruppenvergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,55$ , für Gruppeneffekt beider Hormone, Abb.4).



**Abb. 4: Serumkonzentrationen von Insulin und C-Peptid (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe.**

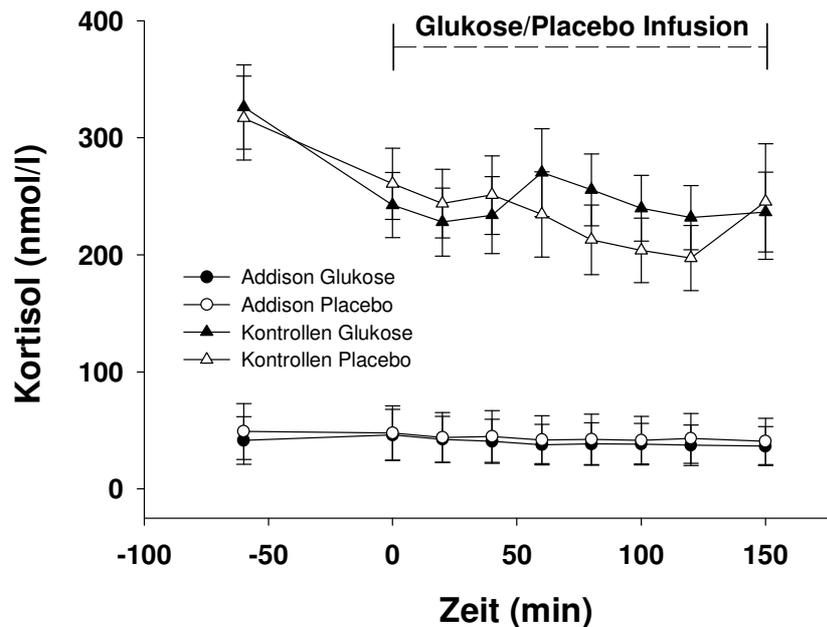
### 3.2. Hormone

Die ACTH-Konzentrationen zeigten weder bei den Patienten mit Morbus Addison ( $p > 0,80$  für „Bedingung“; Abb.5) noch bei der Kontrollgruppe ( $p > 0,93$ ) einen Unterschied zwischen den beiden Versuchsbedingungen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ließen sich bei den Patienten mit Morbus Addison sowohl in der Baselinephase als auch während der Infusionen in beiden Versuchsbedingungen signifikant höhere Konzentrationen des adrenokortikotropen Hormons im Serum nachweisen ( $p < 0,02$  für Gruppeneffekt).



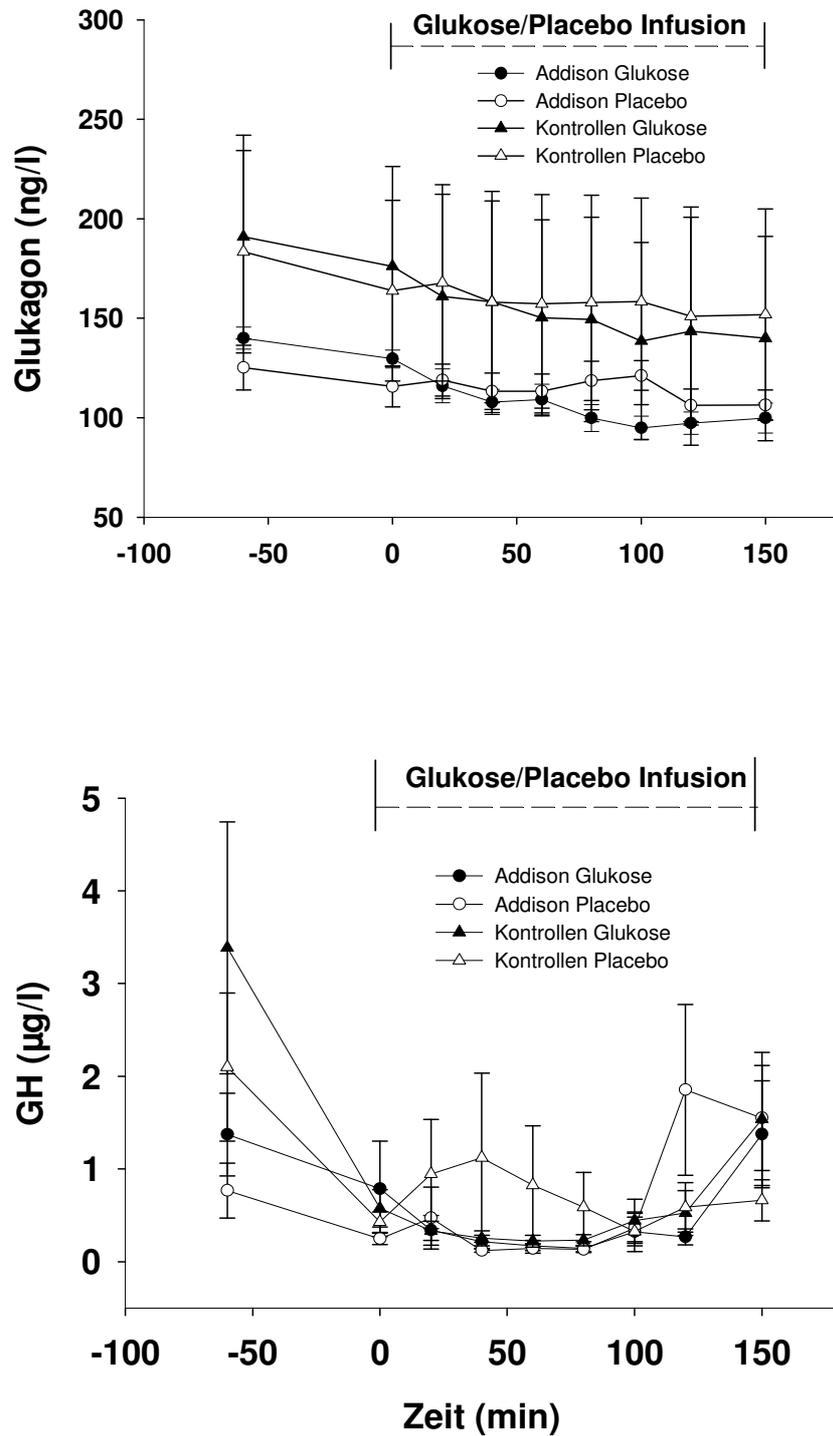
**Abb. 5: ACTH-Konzentrationen** (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe.

Auch die Kortisolkonzentrationen waren in jeder der beiden Gruppen während der Versuchsbedingungen gut vergleichbar ( $p > 0,31$  für „Bedingung“, Abb.6). Wie erwartet war die Kortisolkonzentration im Serum sowohl während der Glukose-Infusion als auch während der Placebo-Infusion bei den Patienten mit Morbus Addison signifikant niedriger als die Kortisolkonzentration der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$  für Gruppeneffekt).



**Abb. 6: Serumkonzentrationen von Kortisol** (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe.

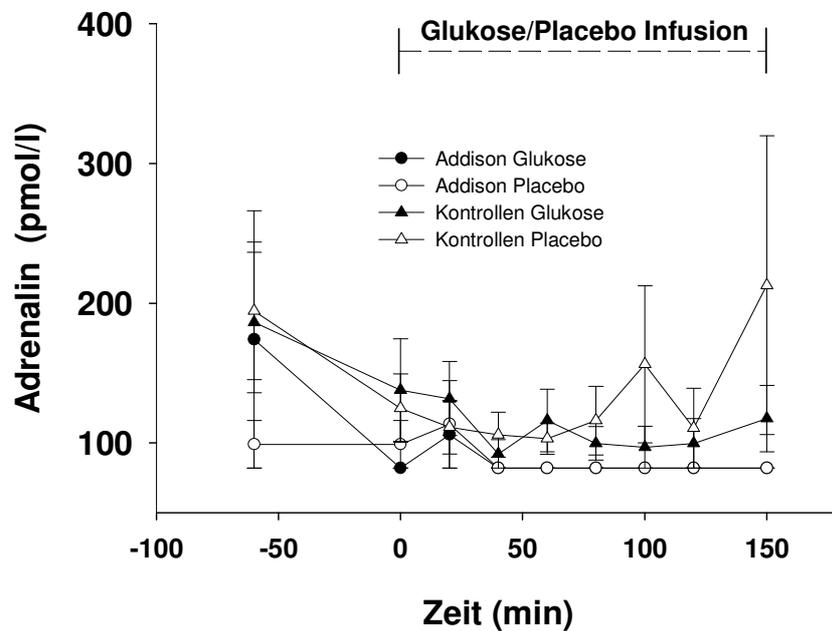
Die Konzentrationen von Glukagon und Wachstumshormon im Plasma zeigten ebenfalls unter beiden Versuchsbedingungen keine Veränderungen ( $p > 0,78$  für „Bedingung“, für beide Hormone) und keinen Unterschied zwischen den Patienten mit Morbus Addison und den Probanden der Kontrollgruppe ( $p > 0,37$ , für Gruppeneffekt beider Hormone, Abb.7).



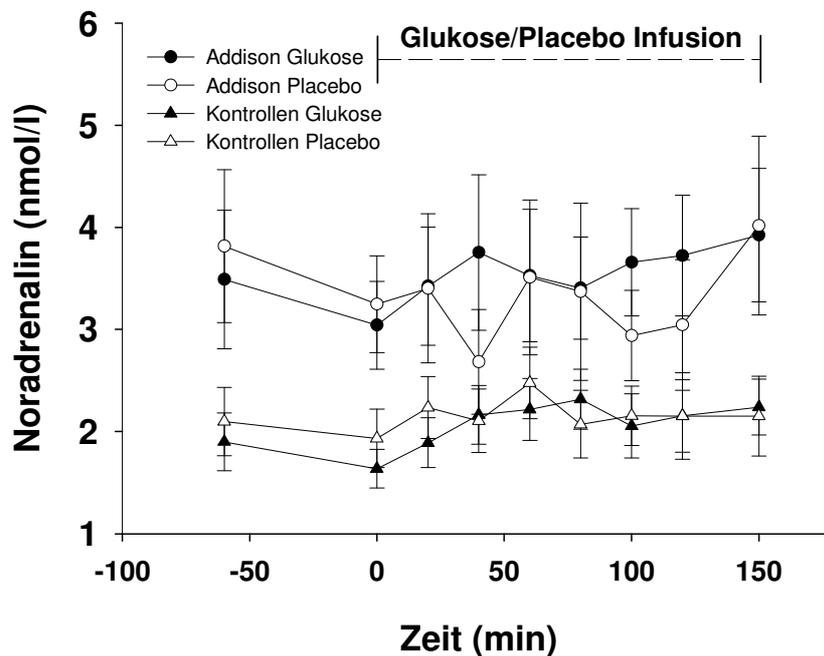
**Abb. 7: Konzentrationen von Glukagon und GH (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe.**

Ebenso ließen sich keine Veränderungen der Konzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin im Plasma unter beiden Versuchsbedingungen feststellen, weder bei den Patienten mit Morbus Addison ( $p > 0,65$  für beide Hormone) noch bei den Probanden der Kontrollgruppe ( $p > 0,32$  für beide Hormone, Abb.8 und Abb.9).

Allerdings wurden während der Glukose-Infusion bei den Patienten mit Morbus Addison höhere NoradrenalinKonzentrationen gemessen als bei der Kontrollgruppe ( $p = 0,029$  für Gruppeneffekt). Während der Infusion mit Kochsalzlösung hingegen waren die NoradrenalinKonzentrationen beider Gruppen gut vergleichbar ( $p > 0,11$  für Gruppeneffekt).



**Abb. 8: Konzentrationen von Adrenalin** (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe.



**Abb. 9: Konzentrationen von Noradrenalin** (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe.

### 3.3. Neurokognitive Tests

An beiden Versuchstagen wurde anhand des so genannten Stroop-Tests die selektive Aufmerksamkeit und anhand einer validierten Wortliste das deklarative Gedächtnis der Probanden geprüft. Beide Tests wurden sowohl in der Baselinephase als auch während der jeweiligen Infusion nacheinander durchgeführt. Jede der beiden Gruppen zeigte eine vergleichbar gute Aufmerksamkeit unter beiden Versuchsbedingungen ( $p > 0,06$  für „Bedingung“, für alle Einheiten des Tests, Tab.4).

In dem Worte-Lese-Teil und dem Farben-Benennungs-Teil war die Aufmerksamkeit der Patienten mit Morbus Addison unter beiden Versuchsbedingungen signifikant schlechter als in der Kontrollgruppe ( $p < 0,04$  für alle Gruppeneffekte).

**Tab. 4: Stroop-Test.** Summe der richtigen Lösungen des Stroop-Tests während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe. Die Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben. Die Ergebnisse der beiden Bedingungen wurden durch ANOVA-Analyse verglichen und sind mittels  $p$ -Wert für „Bedingung“ angezeigt.

| Stroop-Test<br>(Aufmerksamkeit) | Glukose<br>Baseline | Glukose<br>Infusion | Placebo<br>Baseline | Placebo<br>Infusion | p-Wert<br>(ANOVA) |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| <b>Addison-Gruppe</b>           |                     |                     |                     |                     |                   |
| Worte-Lese-Teil                 | 103.6 $\pm$ 4.26    | 105.3 $\pm$ 4.50    | 103.0 $\pm$ 4.57    | 101.0 $\pm$ 3.65    | 0.066             |
| Farben-Benennungs-Teil          | 72.88 $\pm$ 4.67    | 76.3 $\pm$ 2.91     | 71.75 $\pm$ 3.49    | 74.63 $\pm$ 3.11    | 0.599             |
| Interferenz-Teil                | 45.25 $\pm$ 3.74    | 49.3 $\pm$ 3.10     | 41.00 $\pm$ 2.54    | 48.4 $\pm$ 4.10     | 0.212             |
| <b>Kontroll-Gruppe</b>          |                     |                     |                     |                     |                   |
| Worte-Lese-Teil                 | 117.4 $\pm$ 4.35    | 120.1 $\pm$ 4.97    | 119.5 $\pm$ 9.73    | 121.38 $\pm$ 4.2    | 0.623             |
| Farben-Benennungs-Teil          | 86.9 $\pm$ 4.51     | 95.6 $\pm$ 3.74     | 86.9 $\pm$ 4.08     | 94.9 $\pm$ 4.41     | 0.860             |
| Interferenz-Teil                | 50.6 $\pm$ 3.46     | 60.1 $\pm$ 3.08     | 49.63 $\pm$ 3.13    | 58.8 $\pm$ 4.42     | 0.673             |

Bei der Testung des deklarativen Gedächtnisses in Form der Wortlisten stellten sich keine Unterschiede zwischen den Patienten mit Morbus Addison und der Kontrollgruppe heraus ( $p > 0,185$  für Gruppeneffekt). Darüber hinaus hatte die Glukose-Infusion keinen Einfluss auf die Gedächtnisleistung ( $p > 0,07$ ; für den Haupteffekt „Bedingung“, für alle Untergruppen, Tab.5).

**Tab. 5: Wortliste.** Anzahl der erinnerten Wörter aufgeschlüsselt in drei Kategorien während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion sowohl bei Patienten mit Morbus Addison als auch in der gesunden Kontrollgruppe. Die Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben. Die Ergebnisse der beiden Bedingungen wurden durch ANOVA-Analyse verglichen und sind mittels  $p$ -Wert für „Bedingung“ angezeigt.

| Wortliste<br>(Kurzzeitgedächtnis) | Glukose<br>Baseline | Glukose<br>Infusion | Placebo<br>Baseline | Placebo<br>Infusion | p-Wert<br>(ANOVA) |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| <b>Addison-Gruppe</b>             |                     |                     |                     |                     |                   |
| Emotionale Wörter                 | 2.9 $\pm$ 0.44      | 2.9 $\pm$ 0.58      | 3.6 $\pm$ 0.68      | 1.9 $\pm$ 0.35      | 0.763             |
| Neutrale Wörter                   | 3.6 $\pm$ 0.80      | 2.3 $\pm$ 0.70      | 2.8 $\pm$ 0.59      | 3.1 $\pm$ 0.81      | 1.000             |
| Essensbezogene Wörter             | 3.3 $\pm$ 0.59      | 3.5 $\pm$ 0.73      | 3.3 $\pm$ 0.59      | 3.1 $\pm$ 0.72      | 0.670             |
| <b>Kontroll-Gruppe</b>            |                     |                     |                     |                     |                   |
| Emotionale Wörter                 | 3.3 $\pm$ 0.65      | 3.1 $\pm$ 0.61      | 4.8 $\pm$ 0.70      | 2.9 $\pm$ 0.74      | 0.072             |
| Neutrale Wörter                   | 3.5 $\pm$ 0.50      | 2.9 $\pm$ 0.44      | 3.3 $\pm$ 0.77      | 3.3 $\pm$ 0.94      | 0.912             |
| Essensbezogene Wörter             | 3.4 $\pm$ 0.63      | 3.9 $\pm$ 0.58      | 4.4 $\pm$ 0.73      | 3.8 $\pm$ 0.80      | 0.389             |

### 3.4. Symptomlisten und Befindlichkeit

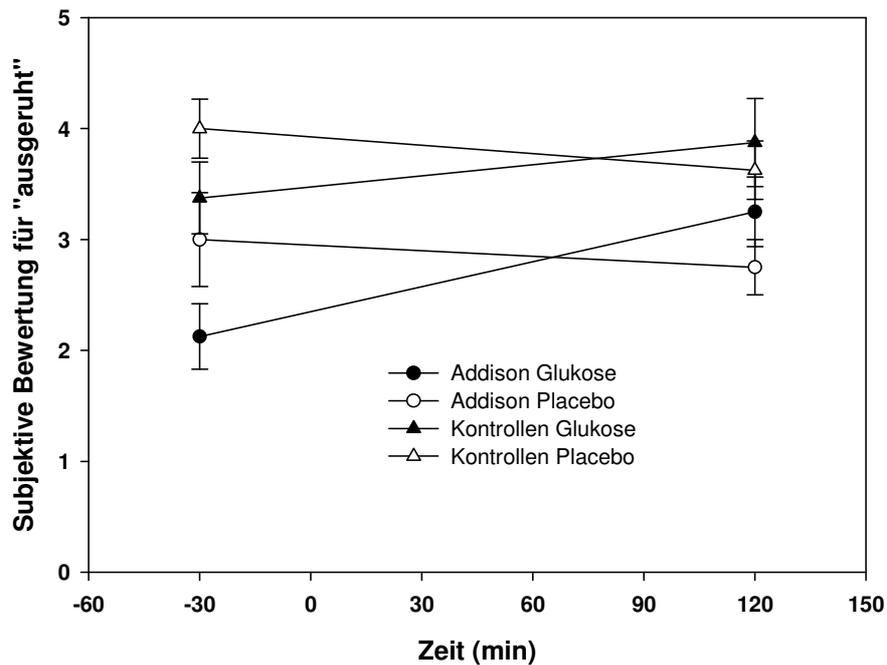
Auch die Auswertung der Symptomlisten zeigte, dass die Glukose-Infusion keinen Einfluss auf die subjektive Einschätzung der neuroglukopenen und autonomen Symptome durch die Versuchsteilnehmer hatte ( $p > 0,08$  für „Bedingung“, für beide Gruppen, Tab.6). Insgesamt waren diese Symptome zwischen den Versuchsteilnehmern beider Gruppen gut vergleichbar ( $p > 0,233$  für Gruppeneffekt).

**Tab. 6: Symptomlisten.** Summe der autonomen und neuroglukopenen Symptome während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe. Die Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben. Die Ergebnisse der beiden Bedingungen wurden durch ANOVA-Analyse verglichen und sind mittels  $p$ -Wert für „Bedingung“ angezeigt.

| Symptomliste            | Glukose<br>Baseline | Glukose<br>Infusion | Placebo<br>Baseline | Placebo<br>Infusion | p-Wert<br>(ANOVA) |
|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| <b>Addison-Gruppe</b>   |                     |                     |                     |                     |                   |
| Neuroglukopene Symptome | 9.9 $\pm$ 1.53      | 9.0 $\pm$ 1.35      | 10.8 $\pm$ 1.88     | 11.8 $\pm$ 1.66     | 0.080             |
| Autonome Symptome       | 7.0 $\pm$ 1.59      | 5.1 $\pm$ 0.92      | 7.4 $\pm$ 1.27      | 9.1 $\pm$ 1.38      | 0.111             |
| <b>Kontroll-Gruppe</b>  |                     |                     |                     |                     |                   |
| Neuroglukopene Symptome | 10.3 $\pm$ 2.46     | 9.2 $\pm$ 2.29      | 8.3 $\pm$ 1.86      | 8.9 $\pm$ 1.39      | 0.502             |
| Autonome Symptome       | 8.1 $\pm$ 2.39      | 6.9 $\pm$ 1.32      | 8.0 $\pm$ 1.87      | 8.5 $\pm$ 1.54      | 0.488             |

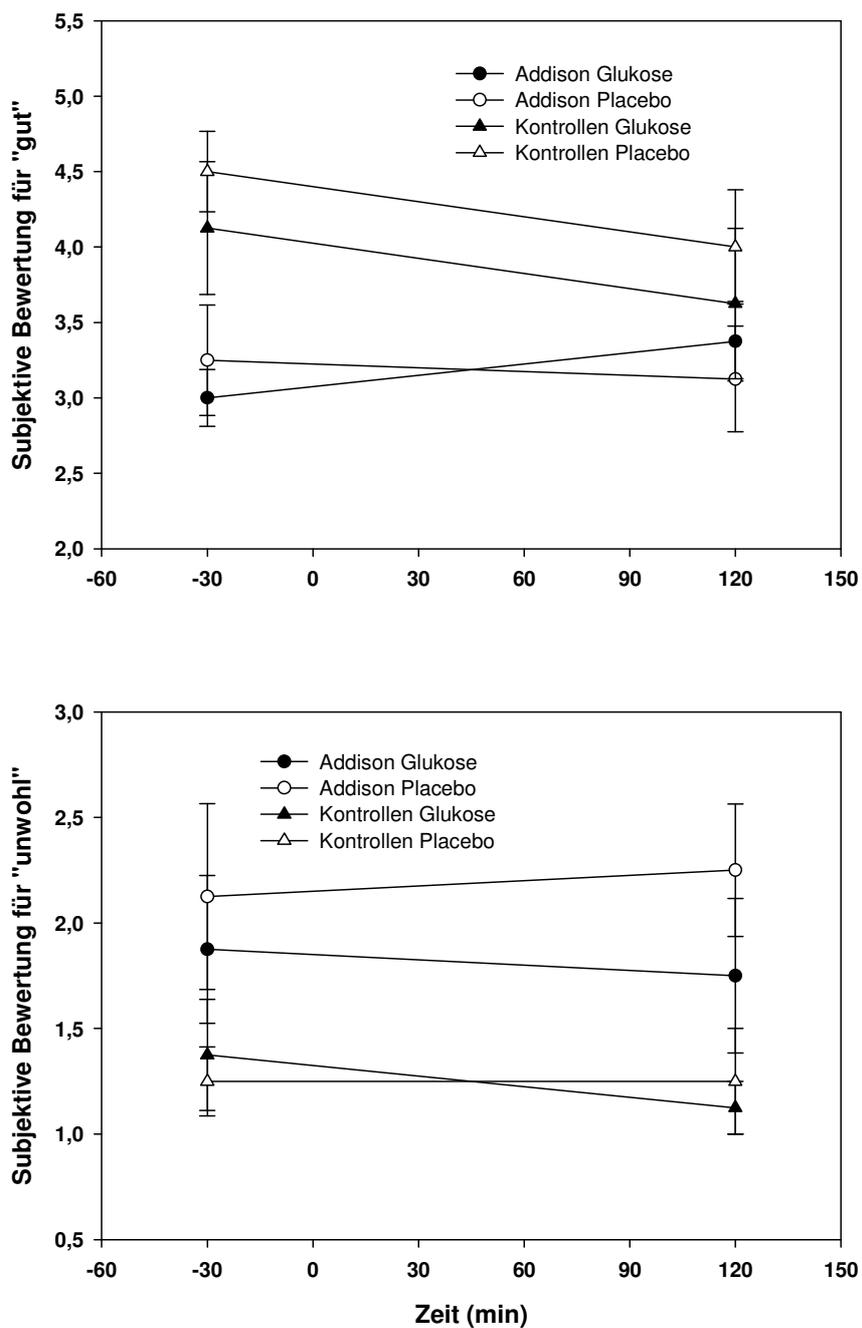
Die Auswertung der Befindlichkeitsfragebögen zeigte signifikante Unterschiede für die Befindlichkeiten „ausgeruht“, „gut“ und „unwohl“ zwischen den Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe. Alle anderen Befindlichkeiten waren während der beiden Versuchsbedingungen und zwischen den beiden Probandengruppen gut vergleichbar.

Die Patienten mit Morbus Addison fühlten sich während der Durchführung der Versuche sowohl während der Placebo-Infusion ( $p = 0,003$  für Gruppeneffekt, Abb.10) als auch während der Infusion mit Glukose ( $p = 0,042$  für Gruppeneffekt) weniger ausgeruht als die gesunde Kontrollgruppe. Ebenso fühlten sich die Patienten mit Morbus Addison nach der intravenösen Glukosegabe ausgeruhter ( $p = 0,02$  für „Bedingung“ x „Zeit“).



**Abb. 10: Graphische Darstellung der Befindlichkeit „ausgeruht“** während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe.

Zusätzlich zeigte sich, dass sich die Patienten mit Morbus Addison während der Placebo-Infusion sowohl weniger gut ( $p=0,031$  für Gruppeneffekt) als auch unwohler fühlten ( $p=0,034$  für Gruppeneffekt) als die gesunde Kontrollgruppe. Während der Glukose-Infusion hingegen waren die Befindlichkeiten „gut“ und „unwohl“ zwischen den Gruppen gut vergleichbar ( $p>0,093$  für Gruppeneffekt für beide Befindlichkeiten, Abb.11).



**Abb. 11:** Graphische Darstellung der Befindlichkeiten „gut“ und „unwohl“ während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe.

## 4. DISKUSSION

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine intravenöse Glukosegabe den Kortisolmangel bei Patienten mit Morbus Addison zu kompensieren vermag. Gemäß unserer Hypothese sollte die Glukose-Infusion zum einen der gestörten HPA-Achse entgegen wirken und somit die erhöhten ACTH-Konzentrationen senken, zum anderen die potenziellen Energiedefizite im Gehirn bei Patienten mit Morbus Addison ausgleichen und dadurch die neurokognitiven Defizite eines Hypokortisolismus unterdrücken.

### 4.1. Effekte der Glukose-Infusion auf Hormone der HPA-Achse

Entgegen den Erwartungen konnte die Glukose-Infusion weder die erhöhten ACTH-Konzentrationen senken, noch die neurokognitiven Fähigkeiten der Patienten mit Morbus Addison verbessern.

Demgegenüber stehen die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Mary F. Dallman von Studien an adrektomierten Ratten, die zeigen konnte, dass eine Glukosezufuhr die metabolischen Defizite eines Hypokortisolismus wie beispielsweise Appetitlosigkeit beheben sowie die CRH-Konzentrationen als Zeichen einer gestörten HPA-Achse normalisieren kann (16;17). Die vorliegende Studie unterscheidet sich jedoch von den Studien an adrektomierten Ratten in vielerlei Hinsicht:

In unserer Studie erhielten die Probanden eine intravenöse Glukosezufuhr, wohingegen die Ratten freiwillig eine Glukoselösung tranken. Der psychologische Aspekt der oralen Glukoseaufnahme und die gastrointestinalen Afferenzen, ausgelöst durch die Magen-Darm-Passage, könnten ausschlaggebende Gründe für den hemmenden Effekt von Glukose auf die HPA-Achse sein. Diese Vermutung wird durch neuere Daten gestützt, die zeigen konnten, dass die orale Aufnahme von Glukose die neuronale Aktivität des Hypothalamus konstanter und länger unterdrücken kann als die intravenöse Glukosezufuhr (27). Im Gegensatz zu einer intravenösen Glukosezufuhr löst eine orale Glukoseaufnahme die Sekretion verschiedener Peptidhormone des Darms aus, die eine wichtige Rolle im Zuckerstoffwechsel spielen. Dieses lässt vermuten, dass die neuronalen und endokrinen Signale des Gastrointestinaltraktes, wie z.B. die Peptidhormone, Glukorezeptoren und vagalen Afferenzen eine wichtige Rolle in der zentralen Regulation der Glukoseaufnahme spielen und den fehlenden Effekt der intravenösen Glukosezufuhr in unserer Studie erklären könnten.

Ebenso scheint die freiwillige Aufnahme der Glukose bei adrenektomierten Ratten ein wichtiger Faktor zu sein. Die freiwillige Aufnahme von hochkalorischer Nahrung verminderte die neuronale Aktivität der HPA-Achse im Rattenmodell, wohingegen die zwangsweise zugeführte hochkalorische Nahrung keine Veränderungen zeigte, sondern eher stimulierend auf die HPA-Achse wirkte (28). Dieser psychologische Faktor war in unserem intravenösen Modell nicht gegeben und könnte demnach auch als ein möglicher Grund für die mangelnde Modulation der HPA-Achse angesehen werden.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien besteht in dem zeitlichen Rahmen der Glukosezufuhr. Während den adrenektomierten Ratten die Glukose zwischen 4 - 14 Tagen angeboten wurde (16;17), erhielten unsere Probanden die Glukose-Infusion für 2,5 Stunden. Der zeitliche Faktor scheint nicht unerheblich zu sein, wie eine weitere Studie der Arbeitsgruppe um M.F. Dallman zeigen konnte: eine 10-tägige Glukoseaufnahme konnte die Konzentrationen von ACTH und Kortisol senken, während eine Glukoseaufnahme von fünf Tagen dies nicht vermochte (29). Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass der Zeitraum unserer Glukosegabe möglicherweise nicht ausreichte, um einen Einfluss auf die sekretorische Aktivität der HPA-Achse auszuüben und dadurch die erhöhten ACTH-Konzentrationen zu senken.

Ein zusätzlicher wichtiger Unterschied der Studien liegt in der Dauer der Erkrankung. Bei den Patienten mit Morbus Addison lag die Erstdiagnose der Erkrankung bei bis zu 20 Jahren. Die Ratten hingegen wurden erst einige Stunden vor dem Start der Studie adrenektomiert (16;17). Es ist bekannt, dass eine lange Erkrankungsdauer des Morbus Addison zu einer sekundären Hypophysenhyperplasie und damit zu einer autonomen ACTH-Produktion führen kann (30). Diese sekundäre ACTH-Produktion könnte die Ursache dafür sein, dass die Glukose-Infusion bei einigen unserer Patienten mit Morbus Addison im Gegensatz zu den frisch adrenektomierten Ratten nicht den beabsichtigten, supprimierenden Effekt auf die sekretorische Aktivität der HPA-Achse ausüben konnte. Allerdings ist eine sekundäre Autonomie bei Addison-Patienten eine äußerst seltene Folge der Erkrankung (31).

## **4.2. Effekte der Glukose-Infusion auf neurokognitive Parameter**

In unserer Studie vermuteten wir, Auswirkungen des Hypokortisolismus auf die subjektive Wahrnehmung von Symptomen und Befindlichkeit sowie auf Kurzzeitgedächtnis und Aufmerksamkeit nachweisen und gegebenenfalls mit einer Glukose-Infusion

kompensieren zu können.

Für eine adäquate Funktion der HPA-Achse wird eine minimale Konzentration an Kortisol benötigt (32;33). Bei Patienten mit Morbus Addison kann durch Ausfall dieses Reglers (Kortisol) in dem Regelsystem der HPA-Achse der Körper nicht mehr adäquat auf Stresssituationen reagieren. Gemäß der Selfish-Brain Theorie wird es für das Gehirn schwieriger, ausreichend mit Glukose versorgt zu werden, was unter Umständen zu neuroglukopenen Symptomen, wie z.B. Schwindel oder verschwommenem Sehen und zur verschlechterten Leistung in Gedächtnis- und Konzentrationstests führen kann (18).

Die Patienten mit Morbus Addison unterschieden sich in unserer Studie weder symptomatisch noch in den Gedächtnistests von den gesunden Kontrollprobanden. Allerdings zeigte sich, dass sich die Patienten mit Morbus Addison während der Versuche weniger ausgeruht, weniger gut und unwohler fühlten als die gesunde Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse stimmen mit Studien überein, die zeigten, dass Patienten mit Morbus Addison trotz einer Hormonersatztherapie ein schlechtes Wohlbefinden haben (12;14). Die Glukose-Infusion konnte das Befinden der Patienten mit Morbus Addison zwar nicht systematisch verbessern, aber die Patienten fühlten sich nach der Infusion mit Glukose ausgeruhter als nach der Placebo-Infusion.

Zusätzlich konnten wir in beiden Versuchsbedingungen eine deutlich schlechtere Aufmerksamkeit der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen.

Da Glukokortikoide essenziell für die Aufrechterhaltung der kognitiven Fähigkeiten sind, wird eine Zerstörung der HPA-Achse für kognitive Defizite mitverantwortlich gemacht, wie in einer Studie an adrektomierten Ratten gezeigt wurde (34). Es ist bekannt, dass sowohl extrem hohe als auch extrem niedrige Konzentrationen von Kortisol die Kognition verschlechtern(35). Im Gegensatz zu den Auswirkungen von hohen Kortisol-Konzentrationen auf die Aufmerksamkeit bei Erkrankungen wie z.B. dem Cushing-Syndrom, fehlen systematische Untersuchungen bei Patienten mit Kortisolmangel, also beim Morbus Addison (36). Allerdings wurde gezeigt, dass verminderte Kortisolkonzentrationen im Speichel nach induziertem Stress neben einer schlechteren Gedächtnisleistung auch zu einer verminderten Aufmerksamkeit führen (37). Ebenso ist bekannt, dass eine Unterdrückung der Kortisolsynthese durch Verabreichung von Metyrapon bei jungen Männern zu einer Verschlechterung des Gedächtnisses führt (38;39). Die Auswirkung dieses Verfahrens speziell auf die Aufmerksamkeit wurde bisher nicht überprüft. Die vorliegende Studie stellt somit eine der ersten Studien dar, die die Aufmerksamkeit bei Patienten mit Hypokortisolismus untersucht. Da unsere Patienten nur eine schlechtere Aufmerksamkeit als die gesunde Kontrollgruppe, nicht aber eine schlechtere Gedächtnisleistung oder subjektive Symptomeinschätzung aufwiesen, könnte dieses Ergebnis darauf hinweisen, dass die Veränderungen der neurokognitiven

Fähigkeiten von dem Schweregrad der Erkrankung abhängen und dass die Aufmerksamkeit einer der ersten bzw. sensibelsten Parameter ist, die auf einen Kortisolmangel reagiert.

In der vorliegenden Studie konnte die Glukose-Infusion die verminderte Aufmerksamkeit der Addison-Patienten nicht beheben. Neben den in Abschnitt 4.1 genannten möglichen Gründen ist als Einflussfaktor zu bedenken, dass die intravenös verabreichte Glukose möglicherweise aufgrund der zerstörten HPA-Achse über insulinabhängige Stoffwechselwege in Muskel- und Fettgewebe abgelagert wurde und somit nur zu einem geringen Teil dem Gehirn zur Verfügung stand (40).

### **4.3. Weitere Parameter und Ausblick für die weitere Forschung**

Signifikant niedrigere Blutglukose-Konzentrationen während der Placebo-Infusion bei den Patienten mit Morbus Addison im Vergleich zur Kontrollgruppe waren ein weiterer Befund der vorliegenden Studie. Dieser unterstützt Resultate vorheriger Arbeiten, die zeigten, dass Patienten mit Morbus Addison ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien aufweisen, besonders wenn sie zusätzlich an Diabetes mellitus erkrankt sind (21-25). Die Ursache dafür ist vermutlich eine gesteigerte Glukose-Oxidation und eine verminderte Glukose-Produktion infolge des Hypokortisolismus und der daraus entstehenden erhöhten Insulinsensitivität (41).

Einen weiteren signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen bilden die erhöhten Noradrenalin-Konzentrationen bei den Patienten mit Morbus Addison. Dieser Befund wird von Studien gestützt, die nach einer Adrenektomie bei Ratten die basale und stressinduzierte *in vivo* Freisetzung von Noradrenalin aus dem paraventrikulären Kern des Hypothalamus nachweisen konnten (42). Des weiteren zeigten die Studien, dass Glukokortikoide benötigt werden, um diese Aktivierung zu hemmen und die Noradrenalin-Konzentrationen zu senken (43;44). Allerdings war in der vorliegenden Studie die Glukose-Infusion nicht in der Lage, die erhöhten Konzentrationen von Noradrenalin bei den Patienten mit Morbus Addison zu vermindern und somit den Hypokortisolismus zu kompensieren.

Neben den bereits genannten möglichen Gründen für die fehlende Wirksamkeit der Glukose-Infusion, sei noch die Schwierigkeit angemerkt, geeignete Probanden mit Morbus Addison zu rekrutieren. Bei der Untersuchung einer so seltenen Erkrankung ist ein

limitierender Faktor die zwangsläufig geringe Probandenzahl, die sehr große Effekte voraussetzt, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erzielen. Dies könnte ein weiterer Grund dafür sein, warum es mit der vorliegenden Studie nicht gelungen ist, mögliche kleine therapeutische Erfolge der Glukosezufuhr aufzudecken.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass die intravenöse Glukosegabe über einen kurzen Zeitraum von 2,5 Stunden weder die erhöhten ACTH-Konzentrationen senken noch die Aufmerksamkeit der Patienten mit Morbus Addison verbessern konnte (45). Aufgrund dieser Resultate wurde eine Folge-Studie mit oraler Glukoseaufnahme durchgeführt, die den gewünschten Effekt auf die sekretorische Aktivität der HPA-Achse und die neurokognitiven Fähigkeiten der Patienten mit Morbus Addison nachweisen sollte (46). Entgegen den Erwartungen hatte auch die orale Glukosegabe, ein hochkalorisches wohlschmeckendes „Comfort Food“ Buffet mit freier Auswahlmöglichkeit, keinen Einfluss auf die sekretorische Aktivität der HPA-Achse. Allerdings konnte die erneut nachgewiesene reduzierte Aufmerksamkeit sowie einige der Symptome der Patienten mit Morbus Addison durch Aufnahme von „Comfort Food“ teilweise kompensiert werden. Dieses Ergebnis deutet zum einen darauf hin, dass psychologische bzw. gastrointestinale Aspekte einer oralen Aufnahme eine wichtige Rolle zu spielen scheinen, zum anderen dass „Comfort Food“ die neurokognitiven Fähigkeiten und einige der Symptome bei Patienten mit Morbus Addison verbessern kann. Neben der üblichen Hormonsubstitution könnte die Aufnahme von Glukose ein zusätzlicher therapeutischer Ansatz sein, um die neurokognitiven Fähigkeiten, die Symptome und damit das Wohlbefinden der Patienten mit Morbus Addison zu verbessern. Um weitere Erkenntnisse über einen möglichen begleitenden therapeutischen Einsatz von Glukose und den zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismus zu erlangen, sollten sich weitere Studien anschließen, beispielsweise unter Berücksichtigung der Fragestellung, ob eine Glukoseaufnahme über einen längeren Zeitraum den gewünschten, hemmenden Effekt auf die sekretorische Aktivität der HPA-Achse hat. Ein derartiger Einfluss von Glukose wäre im Hinblick auf die bisher zum Teil unflexible und teilweise inadäquate Hormonsubstitution zur Behandlung der Patienten mit Morbus Addison von großer klinischer Bedeutung.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Patienten mit Morbus Addison leiden trotz einer Ersatztherapie mit Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden häufig an Symptomen wie Schwindel, Schwäche, Konzentrationsmangel und Gedächtnisstörung. Diese Symptome ähneln denen einer Neuroglykopenie und lassen vermuten, dass ein Energiedefizit im Gehirn ihre Entstehung mit verursachen könnte. Ferner weisen Ergebnisse von Studien an adrektomierten Ratten sowie die Grundlagen der Selfish-Brain Theorie darauf hin, dass die durch Kortisolmangel gestörte HPA-Achse durch eine Glukosezufuhr wieder ausgeglichen werden könnte.

Ausgangspunkt der vorliegenden Studie war daher die Hypothese, dass die Infusion einer Glukoselösung bei Patienten mit Morbus Addison zum einen das potenzielle Energiedefizit im Gehirn ausgleichen und dadurch die möglichen neurokognitiven Defizite eines Hypokortisolismus unterdrücken und zum anderen die erhöhten ACTH-Konzentrationen senken kann.

In einem balanciert durchgeführten einfach-verblindeten Experiment untersuchten wir 16 Probanden (8 Probanden mit Morbus Addison und 8 gesunde Kontrollprobanden) unter jeweils zwei Versuchsbedingungen. Für jeweils 2,5 Stunden erhielten die Probanden entweder eine Glukose-Infusion (0.75gGlukose/kgKG) oder eine Placebolösung (Natriumchlorid-Infusion). Sowohl in der Baselinephase als auch während der jeweiligen Infusion wurden die hormonellen, symptomatischen und neurokognitiven Reaktionen der Probanden bestimmt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten keinen Einfluss der intravenösen Glukosegabe auf die sekretorische Aktivität der HPA-Achse bei Patienten mit Morbus Addison nachweisen. Diese Patienten fühlten sich während der Versuche weniger ausgeruht, weniger gut und unwohler als die gesunde Kontrollgruppe und zeigten unter beiden Versuchsbedingungen eine signifikant schlechtere Aufmerksamkeit, die sich aber ebenfalls nicht durch eine Glukoseinfusion verbessern ließ.

Die vorliegende Studie konnte somit nicht die Hypothese belegen, dass eine intravenöse Glukosegabe die hormonellen und neurokognitiven Defizite eines Hypokortisolismus bei Patienten mit Morbus Addison zu kompensieren vermag. Weitere Studien sollten untersuchen, ob eine veränderte Darreichungsform der Glukose den gewünschten Einfluss auf die Folgen eines Hypokortisolismus hat, um weitere Erkenntnisse über einen möglichen therapiebegleitenden Einsatz von Glukose und über den zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismus dieser bisher wenig untersuchten Erkrankung zu erlangen.

---

## LITERATURVERZEICHNIS

1. **Renz-Polster H, Krautzig S** 2008 Endokrines System. Basislehrbuch Innere Medizin.Elsevier GmbH, Urban&Fischer, München:808-831
2. **Siegenthaler W, Blum HE** 2006 Nebennierenrinde. In: Siegenthaler W, Blum HE (eds). Klinische Pathophysiologie.Georg Thieme Verlag, Stuttgart:327-342
3. **Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL** 2005 Endokrinologie und Stoffwechsel. Harrisons Innere Medizin.ABW Wissenschaftsverlag GmbH, vol 2:2289-2314
4. **Peters A, Conrad M, Hubold C, Schweiger U, Fischer B, Fehm HL** 2007 The principle of homeostasis in the hypothalamus-pituitary-adrenal system: new insight from positive feedback. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 293:R83-R98
5. **Herold G** 2006 Endokrinologie. Innere Medizin.Herold,G., Köln:670-681
6. **Arlt W, Allolio B** 2003 Adrenal insufficiency. Lancet 361:1881-1893
7. **Silva RC, Castro M, Kater CE, Cunha AA, Moraes AM, Alvarenga DB, Moreira AC, Elias LL** 2004 [Primary adrenal insufficiency in adults: 150 years after Addison]. Arq Bras Endocrinol Metabol 48:724-738
8. **Hahner S, Arlt W, Allolio B** 2003 [Adrenal crisis. Diagnostic and therapeutic management of acute adrenal cortex insufficiency]. Internist (Berl) 44:1243-1252
9. **Ten S, New M, Maclaren N** 2001 Clinical review 130: Addison's disease 2001. J Clin Endocrinol Metab 86:2909-2922
10. **Lovas K, Erichsen MM, Husebye ES, Fougner KJ, Svartberg J, Mella B, Myhre AG, Berg JP, Aarskog D** 2005 [Primary adrenal failure--causes, diagnostics and therapy]. Tidsskr Nor Laegeforen 125:155-158

11. **Lovas K, Husebye ES** 2008 Replacement therapy for Addison's disease: recent developments. *Expert Opin Investig Drugs* 17:497-509
12. **Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, Weismann D, Koschker AC, Quinkler M, Decker O, Artl W, Allolio B** 2007 Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3912-3922
13. **Hahner S, Allolio B** 2008 [Replacement therapy with adrenal steroids]. *Internist (Berl)* 49:545-50, 552
14. **Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Allolio B, Quinkler M** 2008 Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens. *Eur J Endocrinol* 159:811-817
15. **Lovas K, Husebye ES** 2007 Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 157:109-112
16. **Bell ME, Bhatnagar S, Liang J, Soriano L, Nagy TR, Dallman MF** 2000 Voluntary sucrose ingestion, like corticosterone replacement, prevents the metabolic deficits of adrenalectomy. *J Neuroendocrinol* 12:461-470
17. **Laugero KD, Bell ME, Bhatnagar S, Soriano L, Dallman MF** 2001 Sucrose ingestion normalizes central expression of corticotropin-releasing-factor messenger ribonucleic acid and energy balance in adrenalectomized rats: a glucocorticoid-metabolic-brain axis? *Endocrinology* 142:2796-2804
18. **Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns KM, Conrad M, Schultes B, Born J, Fehm HL** 2004 The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev* 28:143-180
19. **Peters A, Langemann D** 2009 Build-ups in the supply chain of the brain: on the neuroenergetic cause of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Neuroenergetics* 1:2:doi:10.3389/neuro.14.002.2009

20. **Veneman T, Mitrakou A, Mookan M, Cryer P, Gerich J** 1993 Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* 42:1233-1237
21. **Artavia-Loria E, Chaussain JL, Bougneres PF, Job JC** 1986 Frequency of hypoglycemia in children with adrenal insufficiency. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 279:275-278
22. **Samaan NA** 1989 Hypoglycemia secondary to endocrine deficiencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:145-154
23. **Hardy KJ, Burge MR, Boyle PJ, Scarpello JH** 1994 A treatable cause of recurrent severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 17:722-724
24. **McAulay V, Frier BM** 2000 Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J* 76:230-232
25. **Ajaz F, Kudva YC, Erwin PJ** 2007 Residual dysphasia after severe hypoglycemia in a patient with immune-mediated primary adrenal insufficiency and type 1 diabetes mellitus: case report and systematic review of the literature. *Endocr Pract* 13:384-388
26. **Schultes B, Kern W, Oltmanns K, Peters A, Gais S, Fehm HL, Born J** 2005 Differential adaptation of neurocognitive brain functions to recurrent hypoglycemia in healthy men. *Psychoneuroendocrinology* 30:149-161
27. **Smeets PA, Vidarsdottir S, de Graaf C, Stafleu A, van Osch MJ, Viergever MA, Pijl H, van der GJ** 2007 Oral glucose intake inhibits hypothalamic neuronal activity more effectively than glucose infusion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293:E754-E758
28. **la Fleur SE, Houshyar H, Roy M, Dallman MF** 2005 Choice of lard, but not total lard calories, damps adrenocorticotropin responses to restraint. *Endocrinology* 146:2193-2199

29. **Strack AM, Akana SF, Horsley CJ, Dallman MF** 1997 A hypercaloric load induces thermogenesis but inhibits stress responses in the SNS and HPA system. *Am J Physiol* 272:R840-R848
30. **Clayton R, Burden AC, Schrieber V, Rosenthal FD** 1977 Secondary pituitary hyperplasia in Addison's disease. *Lancet* 2:954-956
31. **Sugiyama K, Kimura M, Abe T, Ikezawa Y, Manaka H, Yamatani K, Tominaga M, Sasaki H, Misawa T** 1996 Hyper-adrenocorticotropinemia in a patient with Addison's disease after treatment with corticosteroids. *Intern Med* 35:555-559
32. **Watts AG, Sanchez-Watts G** 1995 Region-specific regulation of neuropeptide mRNAs in rat limbic forebrain neurones by aldosterone and corticosterone. *J Physiol* 484 ( Pt 3):721-736
33. **de Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M** 1998 Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 19:269-301
34. **Mizoguchi K, Ishige A, Takeda S, Aburada M, Tabira T** 2004 Endogenous glucocorticoids are essential for maintaining prefrontal cortical cognitive function. *J Neurosci* 24:5492-5499
35. **de Kloet ER, Oitzl MS, Joels M** 1999 Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci* 22:422-426
36. **Belanoff JK, Gross K, Yager A, Schatzberg AF** 2001 Corticosteroids and cognition. *J Psychiatr Res* 35:127-145
37. **Vedhara K, Hyde J, Gilchrist ID, Tytherleigh M, Plummer S** 2000 Acute stress, memory, attention and cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 25:535-549
38. **Lupien SJ, Wilkinson CW, Briere S, Menard C, Ng Ying Kin NM, Nair NP** 2002 The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology* 27:401-416

39. **Maheu FS, Joober R, Beaulieu S, Lupien SJ** 2004 Differential effects of adrenergic and corticosteroid hormonal systems on human short- and long-term declarative memory for emotionally arousing material. *Behav Neurosci* 118:420-428
40. **Peters A, Pellerin L, Dallman MF, Oltmanns KM, Schweiger U, Born J, Fehm HL** 2007 Causes of obesity: looking beyond the hypothalamus. *Prog Neurobiol* 81:61-88
41. **Christiansen JJ, Djurhuus CB, Gravholt CH, Iversen P, Christiansen JS, Schmitz O, Weeke J, Jorgensen JO, Moller N** 2007 Effects of cortisol on carbohydrate, lipid, and protein metabolism: studies of acute cortisol withdrawal in adrenocortical failure. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3553-3559
42. **Pacak K, Kvetnansky R, Palkovits M, Fukuhara K, Yadid G, Kopin IJ, Goldstein DS** 1993 Adrenalectomy augments in vivo release of norepinephrine in the paraventricular nucleus during immobilization stress. *Endocrinology* 133:1404-1410
43. **Vetrugno GC, Lachuer J, Perego C, Miranda E, De Simoni MG, Tappaz M** 1993 Lack of glucocorticoids sustains the stress-induced release of noradrenaline in the anterior hypothalamus. *Neuroendocrinology* 57:835-842
44. **Kvetnansky R, Pacak K, Fukuhara K, Viskupic E, Hiremagalur B, Nankova B, Goldstein DS, Sabban EL, Kopin IJ** 1995 Sympathoadrenal system in stress. Interaction with the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Ann N Y Acad Sci* 771:131-158
45. **Klement J, Hubold C, Hallschmid M, Loeck C, Oltmanns KM, Lehnert H, Born J, Peters A** 2009 Effects of glucose infusion on neuroendocrine and cognitive parameters in Addison disease. *Metabolism* 58:1825-1831
46. **Klement J, Hubold C, Cords H, Oltmanns KM, Hallschmid M, Born J, Lehnert H, Peters A** 2010 High-calorie glucose-rich food attenuates neuroglycopenic symptoms in patients with Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 95:522-528

## Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

### Abbildungen

|  |           |
|--|-----------|
| <i>Abb. 1: Schematische Darstellung der HPA-Achse.....</i>   | <i>8</i>  |
| <i>Abb. 2: Schematische Darstellung des Renin-Angiotensin-Systems.....</i>   | <i>9</i>  |
| <i>Abb. 3: Blutglukosekonzentrationen während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe. ....</i>                                      | <i>21</i> |
| <i>Abb. 4: Serumkonzentrationen von Insulin und C-Peptid während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe.....</i>                    | <i>22</i> |
| <i>Abb. 5: ACTH-Konzentrationen während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe. ....</i>  | <i>23</i> |
| <i>Abb. 6: Serumkonzentrationen von Kortisol während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe.....</i>                                | <i>24</i> |
| <i>Abb. 7: Konzentrationen von Glukagon und GH während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe.....</i>                              | <i>25</i> |
| <i>Abb. 8: Konzentrationen von Adrenalin während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe.....</i>                                    | <i>26</i> |
| <i>Abb. 9: Konzentrationen von Noradrenalin während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe.....</i>                                 | <i>27</i> |
| <i>Abb. 10: Graphische Darstellung der Befindlichkeit „ausgeruht“ während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe. ....</i>          | <i>30</i> |
| <i>Abb. 11: Graphische Darstellung der Befindlichkeiten „gut“ und „unwohl“ während der Baselinephase, der Infusion mit Glukose und der Placebo-Infusion bei Patienten mit Morbus Addison und der gesunden Kontrollgruppe. ....</i> | <i>31</i> |

**Tabellen**

*Tab. 1: Probandencharakteristik der Patienten mit Morbus Addison*..... 15

*Tab. 2: Probandencharakteristik der Kontrollgruppe* ..... 16

*Tab. 3: Tabellarische Darstellung des Versuchablaufs* ..... 17

*Tab. 4: Stroop-Test*..... 28

*Tab. 5: Wortliste* ..... 28

*Tab. 6: Symptomlisten*..... 29

# ANHANG

## Tabellarische Übersicht zum zeitlichen Studienablauf

( zweimalige Durchführung für Glukose- und Placebogabe )

| Zeit  | BE         | BE-Röhrchen  | Fragebögen                     | To Do                       |
|---|------------|--|--------------------------------|-----------------------------|
| 8:00  |            |  |                                | Begrüßung, Aufklärung       |
| 8:10  | BE Routine | Serum (2,5ml)<br>Citrat-Röhrchen (2,5ml)<br>EDTA-Röhrchen (2,7ml)<br>Heparin-Röhrchen (2,5ml)<br>Fluorid-Röhrchen (2,5ml)                                  |                                | 2 Venen-<br>verweilkanülen  |
|   |            |  | Anamnese                       | klinische Untersuchung      |
| 9:00  | BE 1       | Serum (9ml): Kortisol, Insulin, C-Peptid, GH<br>EDTA (4ml): ACTH<br>EDTA (2,7ml): Glukagon<br>Recipe (3ml): Katecholamine<br>Fluorid/EDTA (2,6ml): Glukose |                                |                             |
| 9:30  |            |  | Symptome 1<br>Befindlichkeit 1 | Stroop-Test 1<br>Wordlist 1 |
| 10:00   | BE 2       | Serum (9ml)<br>EDTA (4ml)<br>EDTA (2,7ml)<br>Recipe (3ml)<br>Fluorid/EDTA (2,6ml)  |                                |                             |
| <b>BEGINN INFUSION</b><br><b>1000ml über 2,5 h = 400ml/h:</b><br><b>10% Glukose + Ringer (0,75gGlukose/kgKG) vs. Ringerlösung</b> |            |  |                                |                             |
| 10:20   | BE 3       | Serum (9ml)<br>EDTA (4ml)<br>EDTA (2,7ml)<br>Recipe (3ml)<br>Fluorid/EDTA (2,6ml)  |                                |                             |
| 10:40   | BE 4       | Serum (9ml)<br>EDTA (4ml)<br>EDTA (2,7ml)<br>Recipe (3ml)<br>Fluorid/EDTA (2,6ml)  |                                |                             |
| 11:00   | BE 5       | Serum (9ml)<br>EDTA (4ml)<br>EDTA (2,7ml)<br>Recipe (3ml)<br>Fluorid/EDTA (2,6ml)  | Symptome 2                     |                             |
| 11:20   | BE 6       | Serum (9ml)<br>EDTA (4ml)<br>EDTA (2,7ml)<br>Recipe (3ml)<br>Fluorid/EDTA (2,6ml)  |                                |                             |

|   |             |   |  |   |
|---|-------------|---|--|---|
| <b>11:40</b>  | <b>BE 7</b> | Serum (9ml)<br>EDTA (4ml)<br>EDTA (2,7ml)<br>Recipe (3ml)<br>Fluorid/EDTA (2,6ml) |  |   |
| <b>12:00</b>  | <b>BE 8</b> | Serum (9ml)<br>EDTA (4ml)<br>EDTA (2,7ml)<br>Recipe (3ml)<br>Fluorid/EDTA (2,6ml) | <b>Symptome 3</b><br><b>Befindlichkeit 2</b> | <b>Stroop-Test 2</b><br><b>Wordlist 2</b>   |
| <b>12:30</b>  | <b>BE 9</b> | Serum (9ml)<br>EDTA (4ml)<br>EDTA (2,7ml)<br>Recipe (3ml)<br>Fluorid/EDTA (2,6ml) |  |   |
| <b>ENDE INFUSION</b>  |             |   |  |   |
| <b>13:00</b>  |             |   |  | <b>Substitution</b><br><b>Hydrokortison</b> |
| <b>Proband verabschieden,<br/>Aufräumen, Proben bearbeiten und einfrieren</b> |             |   |  |   |

## Symptom - Rating Skala

| Symptom:                | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
|-------------------------|---------|---|---|--------|---|---|-------|---|---|---|
|                         | schwach |   |   | mittel |   |   | stark |   |   |   |
| Angst                   | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Schwitzen               | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Körperlich unwohl       | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Innere Unruhe           | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Kribbelgefühl           | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Zittern                 | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Hunger                  | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Herzklopfen             | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Verschwommen Sehen      | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Konzentrationsfähigkeit | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Durst                   | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Ärger                   | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Kopfschmerzen           | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Sattheit                | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Übelkeit                | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Traurigkeit             | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Atembeschwerden         | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Freude                  | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Müdigkeit               | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Schwindel               | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Nervosität              | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Appetit                 | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Juckreiz                | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Schwäche                | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Wärme                   | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Aktivität               | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |
| Völlegefühl             | 0       | 1 | 2 | 3      | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 |

# Befindlichkeitsfragebogen

## MDBF-Kurzform A

Datum und Uhrzeit

Im Moment  
fühle ich michüberhaupt  
nicht  
1

2

3

4

sehr  
5

- |               |                       |                       |                       |                       |                       |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1. zufrieden  | <input type="radio"/> |
| 2. ausgeruht  | <input type="radio"/> |
| 3. ruhelos    | <input type="radio"/> |
| 4. schlecht   | <input type="radio"/> |
| 5. schlapp    | <input type="radio"/> |
| 6. gelassen   | <input type="radio"/> |
| 7. müde       | <input type="radio"/> |
| 8. gut        | <input type="radio"/> |
| 9. unruhig    | <input type="radio"/> |
| 10. munter    | <input type="radio"/> |
| 11. unwohl    | <input type="radio"/> |
| 12. entspannt | <input type="radio"/> |

überhaupt  
nicht

sehr

GS

WM

RU

## Stroop test

|      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|
| blau | blau | rot  | gelb | grün |
| rot  | grün | gelb | gelb | blau |
| grün | rot  | rot  | blau | blau |
| grün | gelb | gelb | gelb | gelb |
| gelb | grün | grün | grün | rot  |
| gelb | rot  | rot  | rot  | blau |
| blau | blau | blau | grün | grün |
| gelb | rot  | grün | blau | rot  |
| blau | grün | rot  | blau | gelb |
| blau | grün | rot  | blau | grün |
| blau | grün | gelb | rot  | gelb |
| grün | blau | gelb | blau | grün |
| gelb | rot  | grün | blau | grün |
| rot  | blau | grün | gelb | blau |
| rot  | grün | blau | rot  | grün |
| blau | grün | rot  | rot  | grün |
| grün | rot  | blau | gelb | grün |
| grün | rot  | gelb | rot  | blau |
| blau | grün | rot  | blau | grün |

---

|      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|
| blau | grün | rot  | blau | rot  |
| rot  | rot  | grün | grün | blau |
| gelb | blau | rot  | grün | blau |
| rot  | gelb | rot  | blau | rot  |
| blau | rot  | grün | grün | rot  |
| blau | rot  | grün | rot  | blau |
| grün | gelb | grün | blau | blau |
| blau | rot  | rot  | blau | blau |
| blau | gelb | gelb | gelb | gelb |
| gelb | grün | grün | rot  | rot  |
| rot  | blau | grün | grün | grün |



|      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|
| XXX  | XXX  | XXXX | XXXX | XXXX |
| XXXX | XXXX | XXX  | XXXX | XXXX |
| XXX  | XXXX | XXX  | XXXX | XXX  |
| XXXX | XXX  | XXXX | XXXX | XXX  |
| XXXX | XXX  | XXXX | XXX  | XXXX |
| XXXX | XXXX | XXXX | XXXX | XXXX |
| XXXX | XXX  | XXX  | XXXX | XXXX |
| XXXX | XXXX | XXXX | XXXX | XXXX |
| XXXX | XXXX | XXXX | XXX  | XXXX |
| XXXX | XXXX | XXXX | XXXX | XXXX |
| XXX  | XXXX | XXXX | XXXX | XXXX |

|      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|
| blau | blau | rot  | gelb | grün |
| rot  | grün | gelb | gelb | blau |
| grün | rot  | rot  | blau | blau |
| grün | gelb | gelb | gelb | gelb |
| gelb | grün | grün | grün | rot  |
| gelb | rot  | rot  | rot  | blau |
| blau | blau | blau | grün | grün |
| gelb | rot  | grün | blau | rot  |
| blau | grün | rot  | blau | gelb |
| blau | grün | rot  | blau | grün |
| blau | grün | gelb | rot  | gelb |
| grün | blau | gelb | blau | grün |
| gelb | rot  | grün | blau | grün |
| rot  | blau | grün | gelb | blau |
| rot  | grün | blau | rot  | grün |
| blau | grün | rot  | rot  | grün |
| grün | rot  | blau | gelb | grün |
| grün | rot  | gelb | rot  | blau |
| blau | grün | rot  | blau | grün |
| blau | grün | rot  | blau | rot  |

|      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|
| rot  | rot  | grün | grün | blau |
| gelb | blau | rot  | grün | blau |
| rot  | gelb | rot  | blau | rot  |
| blau | rot  | grün | grün | rot  |
| blau | rot  | grün | rot  | blau |
| grün | gelb | grün | blau | blau |
| blau | rot  | rot  | blau | blau |
| blau | gelb | gelb | gelb | gelb |
| gelb | grün | grün | rot  | rot  |
| rot  | blau | grün | grün | grün |

## Zuordnung der Wortliste

schwarz = neutral  
 blau = essensbezogen  
 rot = emotional

| Version 1  |  |
|--|--|
| Track 1  | Track 2  |
| Naturschutzgebiet<br>Kirschkuchen<br>Herbst<br>Geilheit<br>Fels<br>Belohnung<br>Muskeln<br>Aal<br>Praline<br>Gurkensalat<br>Eros<br>Pommes<br>Sturm<br>Wanderer<br>Gratulation | Feld<br>Liebe<br>Rollmops<br>Tannenwald<br>Schenkel<br>Au<br>Vater<br>Mars<br>Knödel<br>Haselnüsse<br>Titten<br>Kitz<br>Rührei<br>Schweiß<br>Vogelnest |

| Version 2  |  |
|--|--|
| Track 3  | Track 4  |
| Krähen<br>Erfolg<br>Brot<br>Pferdekoppel<br>Domina<br>Sonnenstrahl<br>Hamburger<br>Vogelstimmen<br>Lippen<br>Grünkohl<br>Sehnsucht<br>Morgenrot<br>Erdbeerkuchen<br>Träume<br>Schinken | Düne<br>Fetisch<br>Zwiebelsuppe<br>Feierabend<br>Neid<br>Pizza<br>Glück<br>Leberwurst<br>Hoden<br>Sandbank<br>Windhauch<br>Flussmündung<br>Hähnchensalat<br>Lachs<br>Buche |

## **DANKSAGUNG**

Ich bedanke mich herzlich bei Prof. Dr. med. A. Peters für die Vergabe des Dissertationsthemas sowie bei Prof. Dr. H.L. Fehm und Prof. Dr. H. Lehnert (Medizinische Klinik I) für die Bereitstellung der zur Durchführung der Studie benötigten wissenschaftlichen Einrichtungen.

Ganz besonders möchte ich mich bei Dr. Johanna Klement für die hervorragende Betreuung während der Fertigstellung der Doktorarbeit bedanken. Ihre sachkundige Beratung und außergewöhnliche Hilfsbereitschaft bei allen offenen Fragen waren mir eine große Hilfe.

Besonders bedanke ich mich auch bei Dr. Christian Hubold für die ausgezeichnete Betreuung während der Durchführung der Studie.

Mein besonderer Dank gilt ferner Kai-Uwe Duysen für die tatkräftige Unterstützung bei der Vorbereitung und Durchführung der Experimente sowie für seine stete Hilfsbereitschaft.

Ebenso herzlich möchte ich mich bei Kathleen Kurwahn und Heidi Ruf für die Bestimmung der verschiedenen Laborparameter bedanken. Ihre freundliche und hilfsbereite Art war mir während der Durchführung der Experimente eine große Hilfe.

# LEBENS LAUF

## Persönliche Daten:

Name: Cecilia Victoria Loeck  
 Anschrift: Greifswalder Straße 43a  
 10405 Berlin, Deutschland  
 Geburtstag: 25.02.1983  
 Geburtsort: Hamburg



## Schulbildung:

1989 – 1993 Grundschule Gorch-Fock in Hamburg-Blankenese  
 1993 – 2002 Gymnasium Willhöden in Hamburg-Blankenese  
 2002 Abitur am Gymnasium Willhöden in Hamburg-Blankenese

## Hochschulausbildung:

Oktober 2002 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck  
 August 2004 Ärztliche Vorprüfung  
 November 2008 Staatsexamen  
 Dezember 2008 Approbation

## Promotion:

November 2005 Beginn der Promotion  
 Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Achim Peters  
 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,  
 Campus Lübeck

Publikation Klement J, Hubold C, Hallschmid M, Loeck C, Oltmanns KM,  
 Lehnert H, Born J, Peters A 2009 Effects of glucose infusion on  
 neuroendocrine and cognitive parameters in Addison disease.  
 Metabolism 58:1825-1831