

**Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Tübingen**

Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Handgretinger

**Untersuchung der Dehydroepiandrosteron-Behandlung
von weiblichen Adoleszenten und jungen Frauen mit
zentraler Nebenniereninsuffizienz in einer
doppelblinden, randomisierten und kontrollierten
Phase-III-Studie**

—

**Einfluss auf das psychometrisch erfassbare
Wohlbefinden und Veränderungen der
Androgenserumkonzentrationen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Sophia Magdalena Heilmann, geb. Weber

aus

Ludwigsburg

2011

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. G. Binder

2. Berichterstatter:

Professor Dr. B. Gallwitz

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Was ist die Nebennierenrindeninsuffizienz?	1
1.2.	Symptome und Merkmale der Nebennierenrindeninsuffizienz	2
1.3.	Ursachen der Nebennierenrindeninsuffizienz.....	4
1.4.	Therapie der zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz	5
1.5.	Was ist DHEA(-S) und Adrenarche	5
1.6.	Ziele der Arbeit.....	7
1.7.	Erklärung zum Eigenanteil	9
2.	Patienten und Methoden.....	10
2.1.	Patienten	10
2.1.1.	Patientenauswahl	10
2.1.2.	Einschlusskriterien.....	10
2.1.3.	Ausschlusskriterien.....	11
2.1.4.	Abbruchkriterien für Patientinnen.....	11
2.1.5.	Abbruchkriterien für die gesamte Studie.....	11
2.1.6.	Sicherheit und Ethik.....	12
2.2.	Studiendesign	12
2.3.	Stichprobengröße.....	13
2.4.	Studienmedikation.....	14
2.5.	Zielkriterien.....	14
2.5.1.	Primäres Zielkriterium.....	14
2.5.2.	Sekundäre Zielkriterien.....	15
2.6.	Dokumentation und Statistik.....	18
3.	Ergebnisse	20
3.1.	Teilnehmeranzahl im Studienverlauf	20
3.2.	Studienpopulation	22
3.3.	Pubesbehaarung.....	23
3.4.	Psychometrie	23
3.4.1.	Symptom-Checkliste (SCL-90-R).....	23
3.4.2.	Allgemeinen Depressionsskala (ADS)	25
3.5.	Serumhormonspiegel	26

3.6. Urinhormonspiegel	28
3.7. Unerwünschte Ereignisse.....	28
4. Diskussion	29
4.1. Bewertung der Fragestellung	29
4.2. Methodenkritik.....	29
4.3. Diskussion der Ergebnisse.....	30
4.3.1. Psychometrie	30
4.3.2. Serumhormonspiegel.....	31
4.4. Diskussion der Literatur.....	32
4.5. Schlussfolgerung aus der Arbeit	33
5. Zusammenfassung	35
6. Anhang	38
7. Literaturverzeichnis.....	55
8. Danksagung.....	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung der physiologischen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	1
Abbildung 2:	Schematische Darstellung der Steroidbiosynthese.....	6
Abbildung 3:	Überblick der Teilnehmeranzahl im Studienverlauf.....	20
Abbildung 4:	Chronologische Veränderungen der Androgenserumspiegel im Verlauf	27

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Symptome der NNRI.....	3
Tabelle 2:	Ursachen der NNRI.....	4
Tabelle 3:	Primäre und sekundäre Zielkriterien im Überblick.....	14
Tabelle 4:	Grunddaten der randomisierten Probandinnen.....	22
Tabelle 5:	Ergebnisse der psychometrisch erfassten Daten.....	24

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon, Corticotropin
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADIOL	5-Androstene-3 β , 17 β -diol
ADS	Allgemeine Depressionsskala
AMG	All Media Guide
AP	Alkalische Phosphatase
APECED	Autoimmunes-Polyendokrinopathie-Kandidiasis-Ektodermales-Dystrophie-Syndrom
B	Entwicklungsstadien der weiblichen Brust nach Tanner (B1 – B5)
BMI	Body-Mass-Index
C 19	Metaboliten der Androgenausscheidung: Androsteron, Etiocholonon, ADIOL, 16- α -hydroxy-DHEA, 3 β ,16 α ,17 β -androsteron-triol
CES-D	Center for Epidemiological Studies-Depression Scale
CRF	Case record form
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon, Corticoliberin
DHEA&M	Dehydroepiandrosteron und seine Metaboliten
DHEA(-S)	Dehydroepiandrosteron (-sulfat)
D.m.	Diabetes mellitus
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GCP	Good Clinical Practice-Leitlinie
γ GT	Gamma-Glutamytransferase
GH	Wachstumshormon (growth hormone)
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transferase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transferase
GSI	Global Severity Index
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ITT	intention-to-treat

KKS	kontrollierte Klinische Studie
LH	Luteinisierendes Hormon
n	Anzahl
NNRI	Nebennierenrindeninsuffizienz
p	p-Wert / Signifikanzwert
PH	Entwicklungsstadien der Schambehaarung nach Tanner (PH1 – PH6)
PSDI	Positive Symptom Distress Index
PST	Positive Symptom Total
SCL-90-R	Symptom-Checkliste, 90 Items
SD	Standardabweichung
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SIM	selected ion monitoring mode
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1. Was ist die Nebennierenrindeninsuffizienz?

Die Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) ist eine seltene Erkrankung mit jedoch steigender Prävalenz. Sie lässt sich je nach Lokalisation der auslösenden Störung in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilen. Während bei der primären NNRI eine Zerstörung von mehr als 90% des funktionell aktiven Nebennierenrindengewebes ursächlich ist, liegt bei der sekundären NNRI eine Störung im Bereich der Hypophyse oder des Hypothalamus vor mit konsekutivem Mangel an Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und/oder Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) (Hahner & Allolio 2005). Der physiologische Regelkreis der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

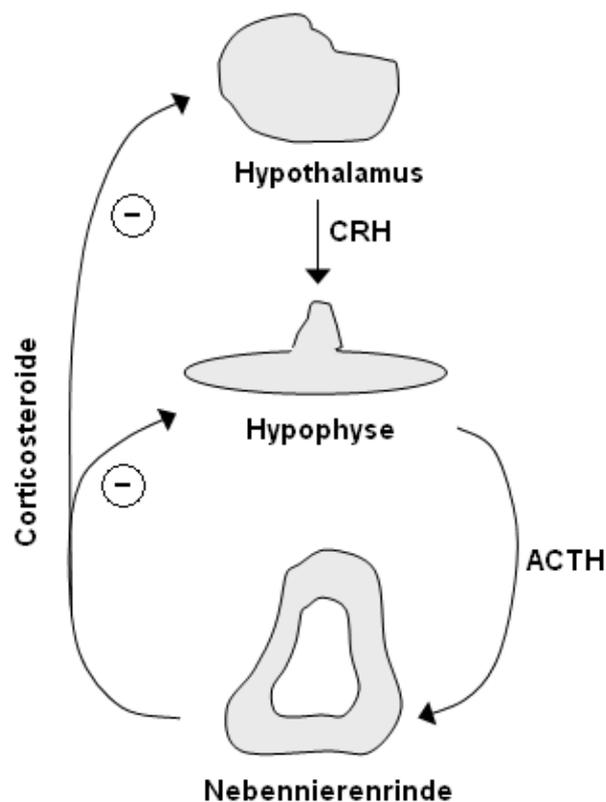


Abbildung 1: Schematische Darstellung der physiologischen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Modifiziert nach Morohashi (Morohashi 1997). Über negative Rückkopplung hemmen die Corticosteroide die CRH- und ACTH-Freisetzung. CRH = Corticotropin-Releasing-Hormon; ACTH = Adrenocorticotropes Hormon

Die NNRI geht mit einem Defizit an Glukokortikoiden, adrenalen Androgenen und – bei der primären NNRI – zusätzlich Mineralokortikoiden einher. Die zentrale NNRI verursacht also einen Mangel an Cortisol und Dehydroepiandrosteron (DHEA) (Achermann & Silverman 2001; Miller et al 2001). Beim weiblichen Geschlecht hat der Gonadotropin-Mangel, welcher im Rahmen eines Hypopituitarismus häufig auftritt, eine komplette Abwesenheit von DHEA zur Folge, da auch die ovarielle Produktion von DHEA ausfällt (Young et al 1997).

Bemerkenswert ist auch, dass Jugendliche und Erwachsene mit einer Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse häufiger eine klinisch manifeste Depression entwickeln, als gesunde Gleichaltrige (Guerry & Hastings 2011).

1.2. Symptome und Merkmale der Nebennierenrindeninsuffizienz

Die Symptome der NNRI sind meist unspezifisch, wie z.B. Müdigkeit, Anorexie und Gewichtsverlust. Dies erschwert und verzögert sehr häufig die Diagnosestellung (Arlt & Allolio 2003).

Eine Genauere Übersicht über die Symptome und die typischen Laborbefunde bei primärer und sekundärer NNRI sind in der Tabelle 1 dargestellt.

	Primäre NNRI	Sekundäre NNRI
Symptome und Merkmale	<ul style="list-style-type: none"> - Müdigkeit - Übelkeit - Anorexie - Gewichtsverlust - Bauchschmerzen - Arthralgien - Salzhunger - Schwindel - ↓ Libido - ↓ Achsel- und Schambehaarung bei ♀ - Hyperpigmentierung - Dehydratation - Hypotonie 	<ul style="list-style-type: none"> - Müdigkeit - Übelkeit - Anorexie - Gewichtsverlust - Bauchschmerzen - Arthralgien - ↓ Libido - ↓ Achsel- und Schambehaarung bei ♀ - Normale Hautpigmentierung - Normale Hydratation - Geringe Blutdruckveränderungen
Laborbefunde	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ Cortisol-Serumspiegel (< 5,0 µg/dl) - ↓ Aldosteron-Serumspiegel - ↓ DHEA(S)-Serumspiegel - ↑ ACTH-Serumspiegel - ↑ Plasmareninaktivität 	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ Cortisol-Serumspiegel (< 5,0 µg/dl) - Normaler Aldosteron-Serumspiegel - ↓ DHEA(S)-Serumspiegel - ↓ oder normaler ACTH-Spiegel - Normale Plasmareninaktivität
Weitere Laborbefunde die mit NNRI assoziiert sind	<ul style="list-style-type: none"> - Hyponatriämie - Hyperkaliämie - Azotämie - Anämie - Hypoglykämie - Leukopenie (↑ Anteil an eosinophilen Granulozyten und Lymphozyten) 	Gleiche Laborbefunde wie bei der primären NNRI bei normalem Kalium- und Natrium- Serumspiegel

Tabelle 1: Symptome der NNRI modifiziert nach Al-Aridi et al (Al-Aridi et al 2010). ↓ bedeutet vermindert, erniedrigt; ↑ bedeutet erhöht; ♀ steht für das weibliche Geschlecht.

1.3. Ursachen der Nebennierenrindeninsuffizienz

In den westlichen Ländern ist die häufigste Ursache der primären NNRI eine Autoimmun-Adrenalitis. Die sekundäre NNRI ist, abgesehen von einer Glukokortikoidbehandlung, am häufigsten durch Hypophysentumoren und deren Therapieformen, wie zum Beispiel Operationen, verursacht (Arlt & Allolio 2003; Hahner & Allolio 2005).

Die Tabelle 2 soll einen Überblick über die meisten Ursachen der primären und sekundären NNRI geben.

<i>Ursachen der primären NNRI</i>	<i>Ursachen der zentralen NNRI</i>
<ul style="list-style-type: none">- Autoimmun-Adrenalitis im Rahmen eines APECED-Syndroms (am häufigsten)- Infektionen<ul style="list-style-type: none">o Tuberkuloseo Mykoseo Bakterielle Infektioneno HIV-assoziiert- Tumormetastasen- Medikamentös bedingt<ul style="list-style-type: none">o Etomidato Ketoconazolo Metopiron- Nebennierenblutung	<ul style="list-style-type: none">- Exogen verabreichte Glukokortikoide (am häufigsten)- Erkrankungen am Hypothalamus und der Hypophyse<ul style="list-style-type: none">o Hypophysen Adenomo Rathke Tasche Zysteo Kraniopharyngeomo Kraniale Bestrahlungo Tumoren des Hypothalamuso Sarkoidoseo Hypophysitiso traumatische Gehirnverletzung- Chronische Verabreichung von Medikamenten mit glukokortikoider Aktivität

Tabelle 2: Ursachen der NNRI modifiziert nach Al-Aridi et al (Al-Aridi et al 2010)
APECED-Syndrom= Autoimmunes-Polyendokrinopathie-Kandidiasis-Ektodermales-Dystrophie-Syndrom

1.4. Therapie der zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz

Die bisherige Standardsubstitutionstherapie der chronischen NNRI besteht im Ausgleich des Glukokortikoidmangels und bei der primären NNRI ein zusätzlichen Ausgleich des Mineralokortikoid-Defizits (Hahner & Allolio 2009).

Für Patienten mit NNRI steht damit eine Substitutionstherapie zur Verfügung, die in den meisten Fällen die Aufrechterhaltung eines relativ normalen Lebensalltages ermöglicht. Es existieren jedoch Hinweise darauf, dass auch unter adäquater Substitutionstherapie in vielen Fällen eine deutliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens vorliegt. Vorwiegende Beschwerden sind Müdigkeit, Energiemangel, Depressivität und eine mangelnde Fähigkeit, anstrengende Alltagssituationen adäquat zu meistern (siehe Tabelle 1) (Hahner & Allolio 2009).

Bei Kindern mit einer zentralen NNRI fordert die aktuelle Substitutionsempfehlung lediglich den oralen Ersatz der Glukokortikoide, während die Behandlung des DHEA-Mangels nach wie vor diskutiert wird (Achermann & Silverman 2001).

Die Auswirkungen eines früh beginnenden, chronischen DHEA-Mangels auf die Gesundheit von Menschen sind noch nicht untersucht. Es wird jedoch berichtet, dass eine beeinträchtigte gesundheitsbedingte Lebensqualität bei Erwachsenen mit NNRI besteht und aufgrund dessen wird eine Substitutionstherapie vorgeschlagen (Lovas et al 2002). Solche Daten fehlen für Kinder und junge Erwachsene.

1.5. Was ist DHEA(-S) und Adrenarche

DHEA ist das Vorläuferhormon der Androgenen und Östrogenen und wird bei beiden Geschlechtern zu 95% in der Nebennierenrinde gebildet (Abraham 1974). Der Syntheseweg von DHEA und den anderen Steroidhormonen ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

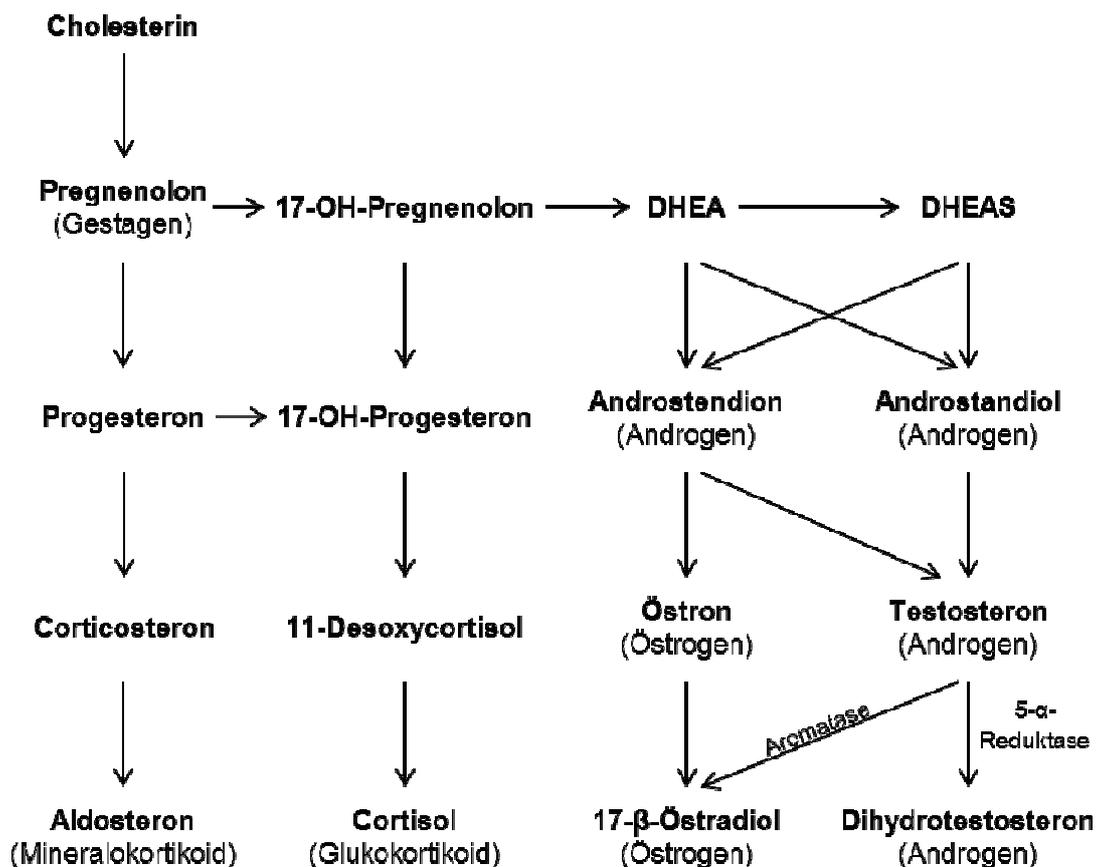


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Steroidbiosynthese. Modifiziert nach O'Donnell et al (O'Donnell et al 2004)

Die DHEA-Produktion ist in der frühen Kindheit sehr gering und nimmt erst allmählich zwischen dem sechsten und dem zehnten Lebensjahr zu. Dieses Phänomen bezeichnet man als die Adrenarche (Abraham 1974; Weber et al 1997). Neue Studien haben gezeigt, dass die Adrenarche kein abruptes Ereignis ist, welches in der Mitte der Kindheit auftritt, sondern vielmehr ein kontinuierlicher Prozess von Geburt an (Auchus 2011). Die Adrenarche kommt nur beim Menschen und bei wenigen hoch entwickelten Primaten vor. Sie ist unabhängig von der Pubertät und manifestiert sich klinisch meistens um das achte Lebensjahr mit dem Wachstum von Achsel- und Schambehaarung. Das physiologische Korrelat der Adrenarche ist die Entwicklung der Zona reticularis der Nebennierenrinde, welche einige der biochemischen Eigenschaften der fetalen Nebenniere besitzt (Auchus 2011).

Die höchste Serumkonzentration von DHEA bei Frauen ist im Alter von circa 24 Jahren erreicht (Ibanez et al 2000). Danach folgt ein stetiger Abfall der Werte auf 10 - 20% des Höchstwertes bis zum achtzigsten Lebensjahr, während die Cortisolspiegel weitgehend unverändert bleiben (Vermeulen 1995). Dieses Phänomen wird Adrenopause genannt (Hazeldine et al 2010).

DHEA und seine sulfatierte Esterform DHEAS werden in großen Mengen sekretiert und haben die höchste Serumkonzentration aller endokrinen Steroide beim Menschen. In vielen peripheren Zielgeweben kann DHEA in Sexualhormone umgewandelt werden (Sulcova et al 1997). Während beim Mann der größte Anteil an Androgenen im Hoden, unabhängig von der DHEA-Produktion der Nebennierenrinde, produziert wird, werden bei der Frau mehr als 75% aller Androgene als Konversionsprodukte von DHEA gebildet (Labrie et al 2005). Daher führt ein DHEA-Mangel bei Frauen zu einem Mangel an Androgenen (Young et al 1997).

Das Auftreten einer kompletten NNRI während der Kindheit ist regelmäßig assoziiert mit der fehlenden Entwicklung von Scham- und Achselbehaarung, da das Wachstum dieser Sekundärbehaarung bei Frauen von dem Vorhandensein des Prohormons DHEA und seiner Umwandlung in Dihydrotestosteron anhängig ist (Wit et al 2001).

1.6. Ziele der Arbeit

Eine größere Anzahl an Patienten mit primärer und sekundärer NNRI hat unter Mithilfe des Selbsthilfe-Netzwerkes "Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e. V." an einer Patientenbefragung teilgenommen. Hierbei bestätigte sich die Vermutung einer teilweise reduzierten Lebensqualität (Hahner et al 2007). Die Ergebnisse zeigen, dass weitere Bemühungen unternommen werden müssen, die Qualität der Hormonsubstitutionstherapie zu verbessern.

Eine weitere Arbeitsgruppe beschreibt in der ersten kontrollierten Langzeitstudie zu diesem Thema, welche positiven Effekte eine DHEA-Substitution auf das Wohlbefinden und die Sexualität bei erwachsenen Frauen mit NNRI hat (Arlt et al 1999). Dieses Ergebnis konnte durch die folgenden Kurzzeitstudien bestätigt werden (Hunt et al 2000; Johannsson et al 2002; van Thiel et al 2005).

In einer weiteren Langzeitstudie wurde diese These ebenfalls bekräftigt (Gurnell et al 2008) während sich dieser Effekt in einer weiteren Studie nicht gezeigt hat (Lovas et al 2003).

Für pädiatrische Patienten gibt es zwei kleine unkontrollierte Fallstudien mit DHEAS (anstelle von DHEA) welche zeigen, dass diese Therapie die Pubarche bei Mädchen mit NNRI induziert (Craen et al 1982; Young et al 1997). Kontrollierte Studien in der späten Kindheit oder Adoleszenz existieren nicht.

Ebenfalls existieren keine prospektiven Langzeitstudien über die Folgen eines chronischen DHEA-Mangels in der Kindheit.

Randomisierte Kurzzeitstudien für Erwachsene mit einer NNRI zeigten ein gutes Sicherheitsprofil von oral verabreichtem DHEA in Dosen von 25 bis 50 mg DHEA täglich. Dies führte zur Normalisierung des Serumspiegels von DHEA(-S) in der gesunden Kontrollgruppe, nachdem die Nebennierentätigkeit zuvor supprimiert wurde (Arlt et al 1998).

In den letzten Jahren wurden auch Studien durchgeführt, in denen die DHEA-Wirkung bei Patienten mit einer Major Depression untersucht wurden. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung von Stimmung und Wohlbefinden, sowie eine antidepressive Wirkung (Howland 2010; Wolkowitz et al 1999). Studien an größeren Patientenkollektiven, die diese Beobachtungen untermauern, fehlen jedoch noch. In weiteren DHEA-Studien wurden auch Männer untersucht, sowie neben der Lebensqualität zusätzliche Parameter erhoben (Brooke et al 2006; Morales et al 1994).

Diese Dissertation diskutiert die Beobachtungen aus einer randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Studie, welche Adoleszenten und junge Frauen zwischen 13 und 26 Jahren einschloss, die an einem schweren DHEA-Mangel aufgrund einer zentralen NNRI litten.

Es wird die Hypothese aufgestellt, dass die Medikation mit DHEA am nützlichsten und effektivsten bei Frauen mit einem schweren DHEA-Mangel in der Adoleszenz sei, wenn DHEA(-S) normalerweise seinen physiologischen Serum-Gipfel, das heißt seinen höchsten Serumspiegel, erreicht.

Es sollte nachgewiesen werden, dass die tägliche Substitution von 25 mg DHEA bei adoleszenten Mädchen und jungen Frauen mit zentralen NNRI die Entwicklung einer altersentsprechenden Schambehaarung fördert und das Wohlbefinden verbessert.

Des Weiteren sollte gezeigt werden, dass die DHEA-Substitution ein Anstieg der Serumkonzentration von DHEAS, Androstendion und Testosteron in den Normbereich bewirkt und im Urin die Abbauprodukte von DHEA nachweisbar sind.

1.7. Erklärung zum Eigenanteil

Diese klinische Studie ist eine Gemeinschaftsarbeit mit Frau Marion Ehrismann (Universitätsklinik Tübingen).

In der vorliegenden Dissertation werden die Zusammenhänge zwischen der DHEA-Substitution und die Wirkung auf das psychometrisch erfassbare Wohlbefinden und den Anstieg der Serumhormonspiegel von DHEA, Androstendion und Testosteron erläutert.

Die Wirkung auf die Schambehaarung und die Veränderung der Androgenkonzentrationen im Urin werden in der Dissertation von Frau Marion Ehrismann behandelt.

Meine Aufgaben bestanden zum einen in der Datenerhebung aus den Case Record Forms (CRFs) und die Dateneingabe in die validierte Studiendatenbank *koordobas* und zum anderen in der statistischen Auswertung und Interpretation der gesamten Studiendaten in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Christoph Meisner aus dem Institut für Medizinische Biometrie Tübingen.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

2.1.1. Patientenauswahl

An der zugrunde liegenden Studie haben 23 Mädchen und junge Frauen mit zentraler NNRI aus vier verschiedenen Universitätskliniken (Tübingen, Leipzig, Heidelberg und Erlangen) teilgenommen.

Das mittlere Alter lag bei 18 Jahren bei einer Altersspanne von 13 bis 25 Jahren. Alle Patientinnen hatten einen nachgewiesenen Hypopituitarismus, der durch die Standardmethode des jeweiligen Studienzentrums nachgewiesen wurde.

Die Gruppe bestand aus 7 Patientinnen mit angeborenem und 16 Patientinnen mit erworbenem Hypopituitarismus. Die zuletzt genannte Gruppe bestand aus 12 Patientinnen mit einem Kraniopharyngeom und 4 Patientinnen mit weiteren Tumoren in der Sellaregion. Davon hatten zwei Patientinnen ein Dysgerminom, eine Patientin hatte ein Hypophysenadenom und die andere Patientin hatte ein Astrozytom in der Vorgeschichte.

2.1.2. Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Studie waren das weibliche Geschlecht, Alter zwischen 13 und 26 Jahre, Brustentwicklung mindestens Stadium 3 nach Tanner (= fortgeschrittene Pubertät), DHEAS-Serumspiegel kleiner als 400 ng/ml (= schwerer DHEA-Mangel), dokumentierter diagnostischer Nachweis eines zentralen Hypocortisolismus durch eine im jeweiligen Zentrum anerkannte Methode, das Vorliegen von mindestens zwei weiteren hypophysären Hormonmangelzuständen (Wachstumshormon (GH), Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Luteinisierendes Hormon (LH), Prolaktin, Antidiuretisches Hormon (ADH)) und keine geplante Änderung der Zusatzmedikation während der Studie.

2.1.3. Ausschlusskriterien

2.1.3.1. Primäre Ausschlusskriterien

Die primären Ausschlusskriterien für die Studie waren die Erstdiagnose eines zerebralen Tumors vor weniger als einem Jahr, Zustand nach zerebraler Bestrahlung mit über 30 Gray, Kraniopharyngeom mit hypothalamischem Defekt-Syndrom oder Rezidiv, Blindheit, geistige Behinderung oder psychiatrische Erkrankung, schwere Systemerkrankungen wie Diabetes mellitus, behandlungsbedürftige Herz-Kreislauf- und Lebererkrankungen, Transaminasenerhöhung jeglicher Ursache, Schwangerschaft, keine sichere Kontrazeption bei Patientinnen ohne Hypogonadismus.

2.1.3.2. Sekundäre Ausschlusskriterien

Sekundäre Ausschlusskriterien sind Ausschlusskriterien, die während dem Studienverlauf zum Ausschluss der Patientinnen führen. Dazu zählten ein Tumorrezidiv, Schwangerschaft, pathologischer Transaminasenanstieg, ausgeprägte Akne-Problematik, Hirsutismus, unerwartete unerwünschte Nebenwirkungen und Non-Compliance (Einnahmepause über eine Woche).

2.1.4. Abbruchkriterien für Patientinnen

Die Vorzeitige Beendigung der Studie für einzelne Patientinnen wurde vorgesehen bei einem Auftreten von schwerer Akne-Problematik, Hirsutismus, Schwangerschaft, unerwartete unerwünschte Nebenwirkungen, die nach Meinung des Prüfarztes einen Studienabbruch rechtfertigen, Rücktritt mit und ohne Angabe von Gründen, unzuverlässige Arzneimittelleinnahme mit Pausen über einer Woche, Transaminasenanstieg in den pathologischen Bereich.

2.1.5. Abbruchkriterien für die gesamte Studie

Das häufige Auftreten von unerwünschten Androgenisierungseffekten sowie das häufige Auftreten von anderen schweren Erkrankungen führen zum Abbruch der Studie.

2.1.6. Sicherheit und Ethik

Der Prüfplan der Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Tübingen vorgelegt und von dieser genehmigt.

Alle Patientinnen, beziehungsweise die erziehungsberechtigten Eltern gaben nach einer ausführlichen Aufklärung ihre schriftliche Zustimmung zur Teilnahme. Eine Rücknahme der Einwilligung war jederzeit möglich.

Zur Erfassung der Sicherheit wurden sechs-monatliche Laboruntersuchungen und körperliche Untersuchungen bei den Patientinnen durchgeführt. Als Sicherheitsparameter bei der Laboruntersuchung galten ein Blutbild, Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Glutamat-Oxalazetat-Transferase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transferase (GPT), Gamma-Glutamyl-Transferase (γ GT), Alkalische Phosphatase (AP), Kreatinin und Harnstoff. Bei der körperlichen Untersuchung wurden die Körpergröße, das Körpergewicht und der Blutdruck erfasst. Die Prüfärzte achteten außerdem besonders auf das Auftreten von Akne und Hirsutismus, welche beim Auftreten nach Ferriman und Gallwey quantifiziert wurden (Ferriman & Gallwey 1961).

Die unerwünschten Ereignisse wurden die gesamte Studie hindurch nach den Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis protokolliert.

2.2. Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte und kontrollierte Arzneimittelprüfung der Phase III mit Doppelverblindung.

Da durch den Pubarche-Effekt von DHEA nach der Behandlung mit dem Verum die Ausgangssituation vor Behandlung nicht wieder hergestellt werden kann, wurde ein Parallelgruppenvergleich und keine Cross-Over-Studie vorgenommen.

Die Randomisierung erfolgte nach Stratifizierung in zwei Gruppen. Die erste Gruppe erfasste alle Patientinnen mit einer tumorbedingten zentralen NNRI und die zweite Gruppe bestand aus allen Patientinnen mit einer nicht-tumorbedingten zentralen NNRI.

Die Randomisierungslisten für beide Gruppen, welche die Zuordnung in die Verum- und Placebo-Gruppe definierten, wurden von einem Computerprogramm des Instituts für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen unter Berücksichtigung der einschichtigen Stratifizierung generiert. Diese Listen gewährleisteten, dass aus beiden Gruppen gleich viele Probandinnen in die Verum- bzw. Placebo-Gruppe aufgenommen wurden.

Von der Studie unabhängige Pharmazeuten der Universitätsapotheke Ulm gaben das DHEA- bzw. Placebo-Präparat anhand dieser Liste an die Patientinnen aus, ohne dass die Liste an die Prüfärzte weitergegeben werden musste und diese somit verblindet waren. Die Kennzahl des jeweiligen Studienmedikaments wurde dem Studienleiter erst nach Beendigung der Studie zu dem Zeitpunkt, an dem die Studieneingabe durchgeführt und eingefroren war, mitgeteilt. Somit waren die Daten gegen nachträgliche Manipulation gesichert.

In einem Zeitraum von 24 Monaten wurden 23 Patientinnen in vier Prüfzentren (Tübingen, Heidelberg, Erlangen und Leipzig) rekrutiert. Die Jeweilige Behandlungsdauer einer Patientin betrug zwölf Monate.

2.3. Stichprobengröße

Aufgrund der Ergebnisse von zwei kleinen unkontrollierten Fall-Studien mit DHEA (Craen et al 1982; Wit et al 2001) wurde angenommen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Veränderung der Pubes-Stadien in der Placebo-Gruppe bei 5% und in der Verum-Gruppe bei 50% liegt.

Wenn ein Alphafehler von 5% und ein Betafehler von 20% (einseitig getestet) angenommen werden, werden zwölf Probandinnen pro Studiengruppe benötigt, um ein Wachstum der Pubesbehaarung feststellen zu können. Um eine Abbruchrate von 10-20% auszugleichen, müssen 30 Patientinnen in die Studie aufgenommen werden.

Diese Patientenanzahl konnte nicht rekrutiert werden, da die Erkrankung selten ist und einige Studienzentren kurz vor Beginn der Studie nicht mehr bereit

waren, an der Studie teilzunehmen. Um dies teilweise zu kompensieren, wurde das Einschlussalter von 13 - 23 auf 13 - 26 erweitert.

2.4. Studienmedikation

Als Prüfpräparat wurde eine Kapsel mit 25 mg DHEA-Reinsubstanz verabreicht. Die Placebo-Kapsel enthielt 99,5%Mannitol und 0,5%Aerosol.

Hergestellt wurde DHEA als ein reines Pulver (HPLC Gehalt von 100%) von Synopharm GmbH (22822 Barsbüttel, Deutschland) und die Universitäts-apotheke Ulm verteilte das Pulver auf die Kapseln. Die Probandinnen nahmen jeden Morgen nüchtern eine Kapsel Verum oder Placebo zusätzlich zu ihrer Standardtherapie ein.

2.5. Zielkriterien

	Zielkriterium
Primär	Entwicklung altersentsprechender Sekundärbehaarung durch DHEA-Substitution
Sekundär	Verbesserung des messbaren Wohlbefindens durch DHEA-Substitution
	Normalisierung der Serumspiegel von DHEAS, Androstendion, Testosteron durch DHEA-Substitution
	Normalisierung der über den Urin ausgeschiedenen Androgenmetabolite durch die DHEA-Substitution

Tabelle 3: Primäre und sekundäre Zielkriterien im Überblick

2.5.1. Primäres Zielkriterium

Die tägliche Hormonsubstitution mit 25 mg DHEA bei adoleszenten Mädchen und jungen Frauen mit zentraler NNRI soll nachweislich die Entwicklung einer altersentsprechenden Sekundärbehaarung fördert.

Dieses primäre Zielkriterium wurde anhand des Pubeswachstums durch den jeweiligen Prüfarzt bei Visite 1, 2 und 3 beurteilt und nach Tanner-Stadien dokumentiert. Alle Prüfarzte waren erfahrene Kinderendokrinologen und sehr routiniert in der Einteilung der Pubesbehaarung nach Tanner. Diese Stadien

werden anhand des klinischen Aspekts von PH1 (vorpupertär) bis PH5 (erwachsen) eingeteilt. PH6 ist bei dem weiblichen Geschlecht ein pathologisch vermehrter Haarwuchs entlang der Linea alba nach oben zum Nabel hin.

Die Ergebnisse des primären Zielkriteriums werden in einer separaten Dissertation abgehandelt (Marion Ehrismann, Universitätsklinikum Tübingen).

2.5.2. Sekundäre Zielkriterien

2.5.2.1. Verbesserung des Wohlbefindens durch die DHEA-Substitution

Das Wohlbefinden wurde mittels der Symptom-Checkliste (SCL-90-R) und der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) erfasst.

Die Symptom-Checkliste misst die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome einer Person innerhalb eines Zeitraumes von sieben Tagen. Damit ergänzt sie in idealer Weise Verfahren zur Messung der zeitlich extrem variablen Befindlichkeit und der zeitlich überdauernden Persönlichkeitsstruktur. Sie bietet eine mehrdimensionale Auswertung mit der Möglichkeit der Messwiederholung zum Einsatz in Verlaufsuntersuchungen.

Die 90 Items der neun Skalen beschreiben folgende Bereiche:

- *Somatisierung:*
Einfache körperliche Belastung bis hin zu funktionellen Störungen
- *Zwanghaftigkeit:*
Leichte Konzentrations- und Arbeitsstörungen bis hin zur ausgeprägten Zwanghaftigkeit
- *Unsicherheit im Sozialkontakt:*
Leichte soziale Unsicherheit bis hin zum Gefühl völliger persönlicher Unzulänglichkeit
- *Depressivität:*
Traurigkeit bis hin zur schweren Depression
- *Ängstlichkeit:*
Körperlich spürbare Nervosität bis hin zu tiefer Angst
- *Aggressivität/Feindseligkeit:*
Reizbarkeit und Unausgeglichenheit bis hin zu starker Aggressivität mit feindseligen Aspekten

- *Phobische Angst:*
Leichtes Gefühl von Bedrohung bis hin zur massiven phobischen Angst
- *Paranoides Denken:*
Misstrauen und Minderwertigkeitsgefühle bis hin zu starkem paranoidem Denken
- *Psychotizismus:*
Mildes Gefühl der Isolation und Entfremdung bis hin zur dramatischen Evidenz der Psychose

Der Global Severity Index (GSI) ist ein globaler Kennwert und misst die grundsätzliche psychische Belastung eines Patienten.

Die Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität ist gewährleistet. Es sind gute Koeffizienten für die interne Konsistenz und eine gute Testwiederholungsreliabilität der Skalen gegeben. Die Reliabilität der Skalendifferenz ist gut und Befunde zur konvergenten, diskriminanten und differentiellen Validität liegen vor. Der Einsatzbereich liegt bei Jugendliche ab zwölf Jahren und Erwachsene. (Ge et al 2006)

Die Allgemeine Depressionsskala wird bei Personen ab dem Alter von 14 Jahren verwendet. Sie ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, welches das Vorhandensein und die Dauer der Beeinträchtigung durch depressive Affekte, körperliche Beschwerden, motorische Hemmung und negative Denkmuster erfragt. Es werden 20 Items depressiver Merkmale erfasst, die vier Faktoren zuzuteilen sind:

- *Depressiver Affekt:*
Sorge, Angst, Traurigkeit, Weinen, Selbstabwertung, Niedergeschlagenheit, Einsamkeit, fehlende Reagibilität
- *Somatische Beschwerden und Antriebslosigkeit:*
Konzentration, Anstrengung, Antrieb, Schlafprobleme
- *Interpersonelle Erfahrungen:*
Unfreundlichkeit anderer, Ablehnung durch andere
- *Positiver Affekt:*
Hoffnung, Zukunft

Der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche (Radloff 1977; Steinhausen & Metzke 2000).

2.5.2.2. Normalisierung der Serumspiegel von DHEAS, Androstendion und Testosteron durch die DHEA-Substitution

Die Serumproben wurden bei jeder Visite (nach 0,6 und 12 Monaten) abgenommen. Alle Messungen wurden gemeinsam am Ende der Studie durchgeführt um alle Proben mit demselben Assay messen zu können und dadurch vergleichbare Ergebnisse zu erhalten.

Die DHEAS-Serumspiegel von wurden mit Hilfe eines automatisierten Chemolumineszenz Assay-System (Immulate, DPC Biermann GmbH, Deutschland) gemessen. Aus der Intraassayvarianz ergaben sich Variationskoeffizienten von 4,8% bis 8,8%. Das Gesamte Serum-Testosteron wurde mit dem Festphasen-Radioimmunoassay 125J RIA in nicht-extrahiertem Serum gemessen (Coat-A-Count total testosterone, Diagnostic Products Co., Los Angeles, CA). Die Kreuzreaktion mit natürlichen Steroiden betrug weitaus weniger als 1% und mit 5 α -Dihydrotestosteron 3%. Die Intraassayvarianz ergab einen Variationskoeffizienten von 6,0% entsprechend dem Hersteller. Die Androstendion-Serumspiegel wurden mittels der Active Androstendione RIA (Diagnostic Systems Laboratories Deutschland GmbH in Sinsheim) gemessen. Die Kreuzreaktivität mit natürlichen Androgenen betrug weniger als 0,33%. Die Intraassayvarianz ergab einen Varianzkoeffizienten von 5,6% entsprechend dem Hersteller. Die Messungen des Androstandiol-Glucuronid Serumspiegels wurden mittels der Adrostandiol Glucuronide RIA DSL-600 (Diagnostic Systems Laboratories Deutschland GmbH in Sinsheim) gemessen. Aus der Intraassayvarianz ergaben sich Varianzkoeffizienten von 4,2% bis 8,2%. Die Referenzwerte der Hormon-Assays wurden aus drei Referenzen bezogen (Ankarberg & Norjavaara 1999; Elmlinger et al 2002; Rittner et al 1997).

Die Serumspiegel des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) wurden mittels des Immulate 1000 SHBG assay (Immulate, DPC Biermann GmbH, Deutschland) gemessen. Aus der Intraassayvarianz ergaben sich Varianzkoeffizienten von 4,1% bis 7,7% entsprechend dem Hersteller.

2.5.2.3. Normalisierung der über den Urin ausgeschiedenen Androgenmetabolite durch die DHEA-Substitution

Die Urinsammlung für das Urinprofil wurde zum Zeitpunkt von 0 Monaten und 12 Monaten durchgeführt. Die Patientinnen und deren Eltern wurden instruiert und erhielten eine schriftliche Anweisung um die Compliance der 24-Stundenurinsammlung sicher zu stellen. Diese führte jede Probandin vor der jeweiligen Visite durch.

Das Steroidprofil des Urins wurde mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) bestimmt, zu welcher es quantitative Daten gibt und deren Methode genau beschrieben ist (Remer et al 2005). Freie konjugierte Urinsteroide wurden mittels einer festen Phase extrahiert und die Konjugationen wurden enzymatisch hydrolysiert. Danach wurden die Steroide aus der festen Phase zurückgewonnen und Methyloxime-trimethylsilyl-Ethers gebildet. Der Gaschromatograph (GC) (Agilent 6890 Series GC; Agilent 7683 Series Injector) war mit einer Optima-1 fused silica column (Glaskapillare) und Helium als Gasträger ausgerüstet und war direkt an einen selektiven Massendetektor (Agilent 5973N MSD) gekoppelt. Dieser arbeitete im ausgewählten Ionenmonitoring mode (SIM) (Untersuchung bei Prof. Wudy, Universität Gießen).

Die Hormonausscheidung über den Urin wurden für Dehydroepiandrosteron (DHEA), 5-Androstene-3 β ,17 β -diol (ADIOL), und die Summe von DHEA seinen weiteren 16-hydroxylierten Metaboliten 16 α -hydroxy-DHEA und 3 β ,16 α ,17 β -Androstenetriol (DHEA&M), welche die wesentlichen Nebennierenprodukte darstellen, bestimmt. Die gesamten Nebennierenmetabolite (C19) wurde als Summe aus Androsteron, Etiocholanolon, 5-Androstene-3 β ,17 α -diol, ADIOL, DHEA&M gebildet.

Die Ergebnisse der Urinuntersuchung werden in einer separaten Dissertation abgehandelt (Marion Ehrismann, Universitätsklinikum Tübingen).

2.6. Dokumentation und Statistik

Die Patientendaten wurden mit einer Patientenidentifikationsnummer anonymisiert und von zwei unabhängigen Studienmitarbeitern in die *koordobas*-Datenbank eingegeben (www.koordobas.de). Die Studiendatenbank *koordobas* ist eine Applikationssoftware zur Unterstützung bei der Verwaltung,

Organisation und Durchführung von Studien, inklusive der Datenerfassung. *koordobas* erfüllt die gültigen Anforderungen, die an eine Studiensoftware gestellt werden (ICH-GCP, AMG, FDA).

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen wurden die durch die Doppelteingabe abgeglichenen Prüfbögen ausgewertet. Hierzu wurde die statistical analyzing software SAS (version 9.1.3, SAS Institute Inc, USA) verwendet. Die Auswertung basierte auf das Prinzip intention-to-treat (ITT). Dies bedeutet, dass alle Patientinnen, die in die Studie aufgenommen wurden auch bei der Ergebnisauswertung berücksichtigt wurden. So wurden auch die Daten derer, die während der laufenden Studie ausgeschieden sind und die Studienbehandlung daher nicht bis zum geplanten Studienende erhalten haben, in die Auswertung aufgenommen. Die Auswertung erfolgte dann in der jeweiligen Gruppe, in der sie am Anfang zugeteilt wurden (siehe Abbildung 3).

Der primäre Endpunkt war die Zunahme der Pubesbehaarung in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die Wirksamkeit der Therapie wurde mit dem Cochran-Mantel-Haenszel- χ^2 -test (Kleinbaum et al 1982), der die Abschätzung des relativen Risikos und das 95%-Konfidenzintervall beinhalten, statistisch ausgewertet.

Die Auswertungen der psychometrischen Werte sowie die Serum- und Urinhormonspiegel wurden mittels des Wilcoxon-Test ausgewertet.

Alle sekundären Endpunkte wurden explorativ analysiert.

3. Ergebnisse

3.1. Teilnehmeranzahl im Studienverlauf

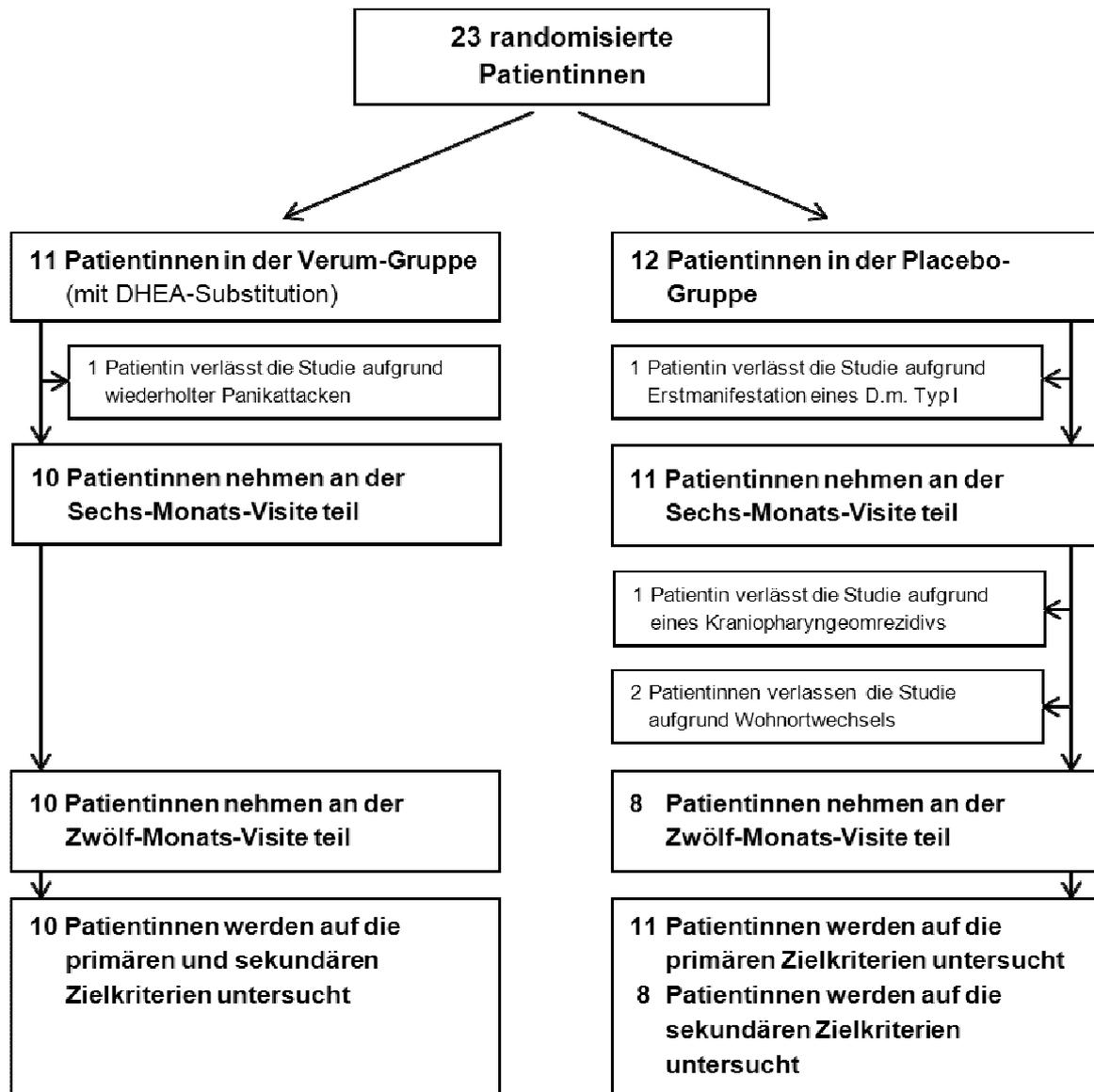


Abbildung 3: Überblick der Teilnehmeranzahl im Studienverlauf, sowie die Abbruchgründe der vorzeitig aus der Studie ausgeschiedenen Patientinnen. D.m. = Diabetes mellitus.

An der zweiten Visite nach sechs Monaten nahmen 21 von 23 (91%) Probandinnen teil. 18 von 23 (78%) schlossen nach zwölf Monaten Gesamtdauer die Studie ab.

Eine Patientin aus der Verum-Gruppe brach die Studie vorzeitig aufgrund wiederholter Panikattacken ab. Ähnliche Probleme waren bei der Patientin schon vor Beginn der Studie aufgetreten, aber wurden bei Studienaufnahme nicht erwähnt.

In der Placebo-Gruppe musste eine Patientin aufgrund eines Kraniopharyngeomrezidivs die Studie frühzeitig abbrechen, während bei einer anderen Probandin die Erstdiagnose eines Diabetes mellitus Typ I gestellt wurde und dieses zum Abbruch der Studie führte. Zwei Patientinnen der Placebo-Gruppe wurden aufgrund eines Wohnortwechsels nach sechs Monaten Therapie nicht mehr bis zum Ende der Studie betreut.

Das Rekrutieren der Patientinnen begann im Januar 2004 und endete im März 2006. Alle 23 Probandinnen wurden nach Randomisierung in der Klinik untersucht. 21 Patientinnen wurden nach sechs Monaten wieder gesehen und 18 Patientinnen schlossen die Studie nach zwölf Monaten ab. Die letzte Patientin hatte ihre Visite nach zwölf Monaten im April 2007.

3.2. Studienpopulation

	Placebo-Gruppe (n=12)	DHEA-Gruppe (n=11)
Alter (Jahre)	19,7 ± 4,3	18,0 ± 1,5
Wertebereich	13,1 – 25,4	15,7 – 21,0
Körpergröße (cm)	168,1 ± 5,6	162,2 ± 6,1
Wertebereich	155,8 – 174,8	149,7 – 169,1
Körpergewicht (kg)	66,6 ± 16,4	68,6 ± 15,6
Wertebereich	42,0 – 99,3	51,8 – 93,5
Übergewicht (BMI > P90) (n)	2	0
Adipositas (BMI > P97) (n)	2	5
Systolischer Blutdruck (mmHg)	113 ± 12	115 ± 12
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	72 ± 6	72 ± 7
Stadien der Brustentwicklung B	4,5 ± 0,8	4,6 ± 0,7
Wertebereich	3 - 5	3 - 5
Zerebraler Tumor (n)	8	8
Z.n. Bestrahlung (n)	2	4
Weitere Hormondefizite (n)	3,5 ± 0,5	3,6 ± 0,7
Pubesbehaarung P1 (n)	4	5
Pubesbehaarung P2 (n)	7	4
Pubesbehaarung P3 (n)	1	1
Pubesbehaarung P4 (n)	0	1
Pubesbehaarung P5 (n)	0	0

Tabelle 4: Grunddaten der randomisierten Probandinnen vor Beginn der Therapie. Die Daten geben den Mittelwert ± SD (Standardabweichung) an, falls nicht anders beschrieben.

Die Gruppen waren hinsichtlich Alter, Gewicht, Blutdruck, Tumor, Bestrahlung, Anzahl weiterer hypophysärer Hormonmangelzustände, Brustentwicklung und Stadien der Pubesbehaarung ausgeglichen. Alle 23 Patientinnen hatten hypogonadotropen Hypogonadismus und bekamen Sexualhormone substituiert. Der einzige klinische Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich in der

Körpergröße (die Placebo-Gruppe war größer) was wahrscheinlich keine klinische Relevanz für diese Studie hat.

Die Auswertung der primären und sekundären Zielkriterien schloss alle Patientinnen ein, die an der Sechs-Monats-Visite teilgenommen haben und schloss die zwei Probandinnen aus, welche die Behandlung vor der ersten Feststellung eines Effekts beenden mussten.

Die Compliance der Behandlung war den gezählten Kapseln nach gut zu beurteilen. Es wurden keine größeren Abweichungen von dem erwarteten Wert festgestellt und daher kein relevanter Verstoß der Studienmedikationseinnahme im Protokoll vermerkt.

3.3. Pubesbehaarung

Diese Ergebnisse werden in einer separaten Dissertation von Frau Marion Ehrismann (Universitätsklinik Tübingen) dargestellt.

3.4. Psychometrie

3.4.1. Symptom-Checkliste (SCL-90-R)

Die psychometrische Messung der psychischen Belastung wurde mittels der Symptom-Checkliste SCL-90-R vor Beginn der Therapie und nach zwölf Monaten Behandlung ermittelt. Es ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse zwischen der DHEA- und der Placebo-Gruppe nach Beendigung der Therapie. Diese Werte werden in Tabelle 4 dargestellt.

Skalen	0 Monate	12 Monate	Delta	p	Referenz
Somatisierung					0.66 ± 0.51
Placebo	0.41 ± 0.37	0.81 ± 0.63	+ 0.40 ± 0.52	ns	
DHEA	0.58 ± 0.40	0.49 ± 0.39	- 0.09 ± 0.39		
Zwanghaftigkeit					0.77 ± 0.54
Placebo	0.43 ± 0.41	0.61 ± 0.63	+ 0.18 ± 0.38	0.049	
DHEA	0.81 ± 0.56	0.46 ± 0.39	- 0.35 ± 0.41		
Unsicherheit im Sozialkontakt					0.80 ± 0.62
Placebo	0.55 ± 0.60	0.64 ± 0.77	+ 0.09 ± 0.33	0.030	
DHEA	1.06 ± 0.66	0.53 ± 0.48	- 0.53 ± 0.49		
Depressivität					0.77 ± 0.59
Placebo	0.48 ± 0.49	0.80 ± 0.83	+ 0.32 ± 0.64	0.049	
DHEA	0.78 ± 0.54	0.45 ± 0.58	- 0.33 ± 0.41		
Ängstlichkeit					0.67 ± 0.57
Placebo	0.38 ± 0.30	0.66 ± 0.48	+ 0.28 ± 0.35	0.016	
DHEA	0.50 ± 0.45	0.29 ± 0.24	- 0.21 ± 0.36		
Aggressivität/ Feindseligkeit					0.80 ± 0.72
Placebo	0.29 ± 0.36	0.41 ± 0.57	+ 0.12 ± 0.38	ns	
DHEA	0.62 ± 0.39	0.50 ± 0.48	- 0.12 ± 0.45		
Phobische Angst					0.25 ± 0.33
Placebo	0.13 ± 0.17	0.32 ± 0.51	+ 0.19 ± 0.36	0.011	
DHEA	0.40 ± 0.49	0.17 ± 0.32	- 0.23 ± 0.12		
Paranoides Denken					0.72 ± 0.63
Placebo	0.26 ± 0.33	0.61 ± 0.75	+ 0.35 ± 0.45	0.034	
DHEA	0.55 ± 0.44	0.38 ± 0.47	- 0.17 ± 0.39		
Psychotizismus					0.46 ± 0.53
Placebo	0.20 ± 0.28	0.46 ± 0.47	+ 0.26 ± 0.31	0.036	
DHEA	0.31 ± 0.31	0.19 ± 0.31	- 0.12 ± 0.29		
Global severity index					0.67 ± 0.45
Placebo	0.38 ± 0.35	0.65 ± 0.57	+ 0.27 ± 0.35	0.013	
DHEA	0.63 ± 0.37	0.38 ± 0.37	- 0.25 ± 0.26		

Tabelle 5: Ergebnisse der psychometrisch erfassten Daten mittels der revidierten Version der 90-Item Symptom-Checkliste. Es zeigt die Veränderungen der Ergebnisse bevor Therapiebeginn (0 Monate) und nach 12 Monaten Behandlung mit DHEA oder Placebo. Die angegebenen Referenzdaten stammen von 139 stichprobenweise ausgewählten deutschen Schulmädchen im Alter von 16 bis 17 Jahren (Essau et al 2000). Der p-Wert zeigt die Signifikanz an, wobei ns nicht signifikant bedeutet.

Zu Beginn der Studie, also vor Beginn der Behandlung, wies die DHEA-Gruppe in allen Bereichen höhere Werte auf als die Placebo-Gruppe, dieses waren jedoch keine signifikanten Unterschiede. Je höher die Werte sind, desto stärker fühlen sich die Patienten subjektiv beeinträchtigt, denn jedes Item kann von der Probandin in fünf Ausprägungsstufen (Likert-Skalierung) angekreuzt werden, wobei der Item Wert 0 „überhaupt nicht“ bedeutet und 4 „sehr stark“ zugeordnet ist.

In sieben von neun Skalen und in dem Globalen Kennwert (Global severity index = GSI) verbesserte sich die Verum-Gruppe signifikant, während sich die Placebo-Gruppe sogar verschlechterte.

Sowohl die Anfangswerte als auch die Werte nach der Behandlung beider Gruppen lagen im ermittelten Normbereich der Referenzpopulation (Essau et al 2000).

3.4.2. Allgemeinen Depressionsskala (ADS)

Zusätzlich wurde ein weiteres psychometrisches Instrument, die deutsche Version des CDS-D (Center for Epidemiological Studies Depression Scale) eingesetzt, um das Vorhandensein von depressiven Symptomen bei den Patientinnen festzustellen. Die Wirkung der Behandlung wurde durch den Vergleich der Veränderung der ADS-Summenwerte vom Zeitpunkt vor der Behandlung (0 Monate) und nach der Behandlung (12 Monate) in der jeweiligen Gruppe berechnet. Die Verum-Gruppe verbesserte sich um 2,1 Punkte ($\pm 6,8$, Wertebereich -11 bis +13) zwischen dem Ausgangswert (0 Monate) und nach 12 Monaten ($p=0,316$, $n=10$). In der Kontrollgruppe sanken die Werte (Durchschnitt: 7,9; $\pm 12,0$, Wertebereich -38 bis +5, $p=0,027$, $n=9$). Aus dem Vergleich dieser Werteveränderung ergibt der Wilcoxon-Test ein p-Wert von 0,018.

3.5. Serumhormonspiegel

Die Veränderungen der Serumandrogenspiegel, welche zu den zusätzlichen sekundären Zielkriterien zählen, werden in der Abbildung 4 dargestellt. Die DHEA-Substitution bewirkte eine Normalisierung des DHEAS und Androstandiol-Glucuronid Serumspiegels, während in der Placebo-Gruppe der Effekt ausblieb ($p < 0,006$) (siehe Abbildung 4). Die Serumspiegel von Androstendion stiegen in der Verum-Gruppe signifikant an, auch wenn sie keine Normalisierung erreichten, während in der Placebo-Gruppe kein Effekt gemessen wurde ($p < 0,02$).

Bei nur zwei Patientinnen der DHEA-Gruppe stieg der Serumtestosteronspiegel an wobei davon nur der Wert einer Patientin im Normbereich lag (Abbildung 4). Die SHBG-Serumspiegel blieben unverändert (Hierzu gibt es keine Abbildung).

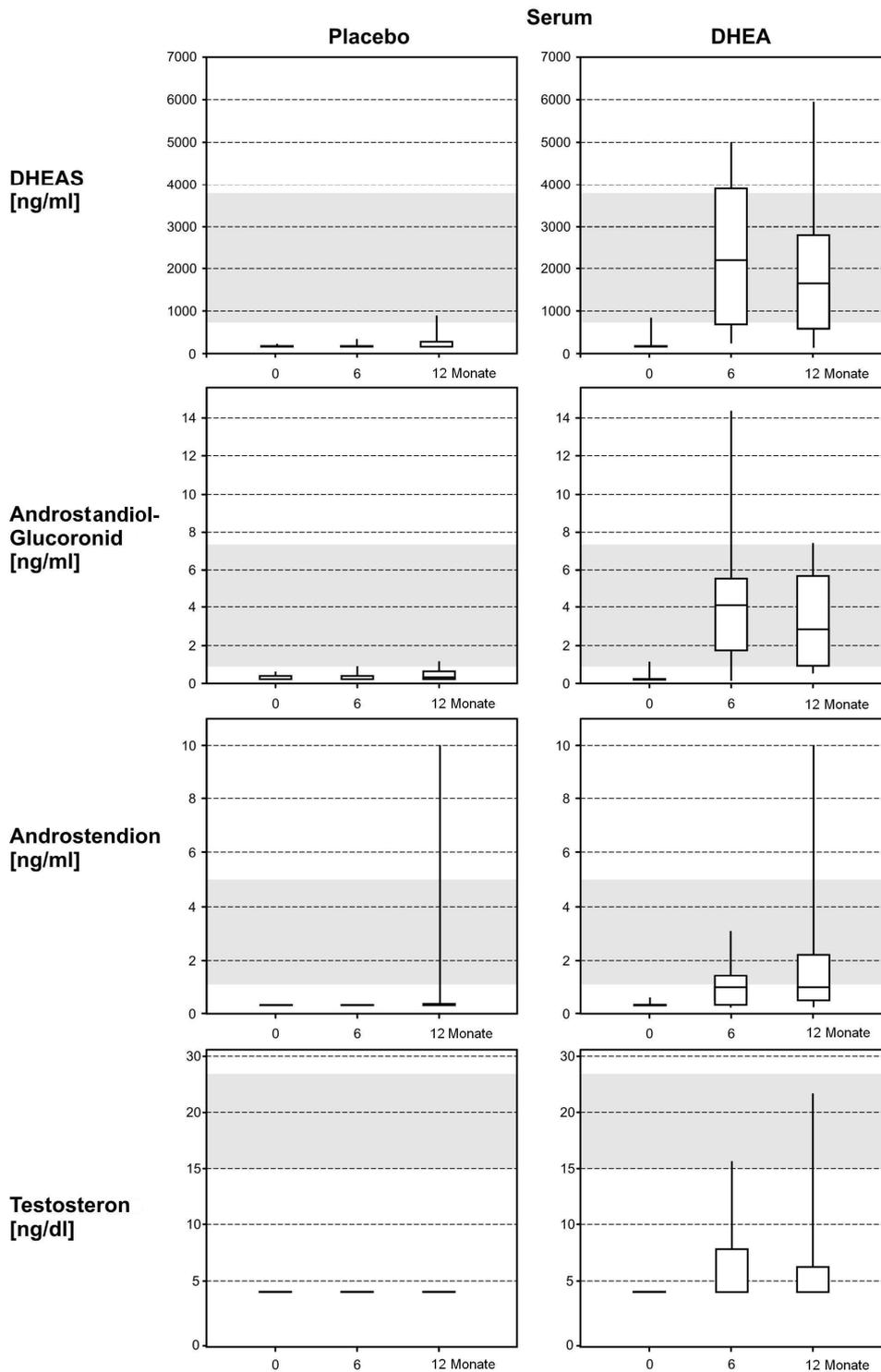


Abbildung 4: Chronologische Veränderungen der Androgenserumspiegel im Verlauf von 0 Monaten, 6 Monaten und nach 12 Monaten Therapie. Die Balken bilden das 50%-Konfidenzintervall ab, die Linien nach oben und unten zeigen das 100%-Konfidenzintervall an und die horizontale Linie in den Balken selbst gibt den Median an. Die grau hinterlegten Areale repräsentieren das 90%-Konfidenzintervall von jungen gesunden Frauen einer altersentsprechenden Referenzpopulation (Elmlinger et al 2002; Rittner et al 1997).

3.6. Urinhormonspiegel

Diese Ergebnisse werden in einer separaten Dissertation von Frau Marion Ehrismann (Universitätsklinik Tübingen) dargestellt.

3.7. Unerwünschte Ereignisse

Das Verhältnis der unerwünschten Ereignisse war bei den beiden Gruppen ähnlich.

Unerwünschte Ereignisse, von denen in der DHEA-Gruppe berichtet wurden, waren eine Fingerfraktur, Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege und vorübergehende Schmerzen im linken Sprunggelenk. Ein Mädchen der DHEA-Gruppe entwickelte eine leichte Oberlippenbehaarung, hatte aber ansonsten keine Zeichen von Hirsutismus. Ihr Ferriman-Score war normal ($n = 2$). Keine der Patientinnen litt unter einer Akne-Problematik.

In der Placebo-Gruppe wurde von Kopfschmerzen, nicht-organischen Missempfindungen an Händen und Füßen ($n = 2$), Stimmungsschwankungen und einer Distorsion im rechten Sprunggelenk berichtet.

Es gab ein schwerwiegendes unerwünschten Ereignis in der DHEA-Gruppe und zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Placebo-Gruppe. In der DHEA-Gruppe erlitt eine Patientin vier Monate nach Therapiebeginn wiederkehrende Angstzustände. Laut den Eltern des Mädchens waren ähnliche psychische Probleme schon vor Beginn der Behandlung aufgetreten, aber da ein Kausalzusammenhang zur Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde die Behandlung abgebrochen. Eine Probandin der Placebo-Gruppe bekam ein Kraniopharyngeom-Rezidiv und bei einer anderen wurde die Erstdiagnose eines Diabetes mellitus Typ I gestellt. In beiden Fällen führte es zum Abbruch der Studie.

Das Sicherheitsprofil von DHEA hat sich als sehr gut erwiesen.

4. Diskussion

4.1. Bewertung der Fragestellung

Mit dieser Studie sollte nachgewiesen werden, dass die tägliche Hormonsubstitution mit 25 mg DHEA per os bei adolescenten Patientinnen die Entwicklung der altersentsprechenden Sekundärbehaarung fördert, das messbare Wohlbefinden und die Stimmung verbessert und die Serumspiegel von DHEAS, Androstendion und Testosteron normalisiert.

In der Fachliteratur finden sich im Hinblick auf die DHEA-Substitution bei Adolescenten mit NNRI kaum Studien und die vorliegende Untersuchung versucht deshalb, eine Wissenslücke in diesem Bereich zu schließen.

4.2. Methodenkritik

In dieser Studie wurden nur Adoleszente und junge Erwachsene des weiblichen Geschlechts behandelt. Aus diesem Grund können die Ergebnisse nicht für beide Geschlechter angewandt werden. Bei männlichen Adolescenten ersetzen vermutlich die im Hoden produzierten Androgenen, die fehlenden Androgene der Nebennierenrinde. Ob ein DHEA-Mangel einen relevanten Östrogenmangel bei erwachsenen Männern verursacht wird immer noch debattiert. In der Pädiatrie fehlen Daten um diese Hypothese zu bestätigen.

Der Einschluss wurde auf diejenigen eingegrenzt, die eine NNRI aufgrund eines ACTH-Mangels aufwiesen. Deshalb waren die seltenen Fälle von primärer NNRI wie Morbus Addison, kongenitale Nebennierenhypoplasie und familiärer Glukokortikoidmangel nicht mit in die Studie eingeschlossen. Bisher gibt es aber keine rationalen Argumente dafür, dass diese spezifischen Gruppen ein anderes Therapieregime benötigen, um den DHEA-Mangel zu behandeln.

Die Gruppe der untersuchten Patienten war klein und die Behandlung auf 12 Monate begrenzt. Deshalb konnte diese Studie keine möglicherweise seltenen und sehr spät auftretenden unerwünschten Ereignisse erfassen. Aufgrund der Daten, die uns aus den Erwachsenenstudien zur Verfügung standen, gab es

keine relevanten Bedenken hinsichtlich der Sicherheit einer täglichen Gabe von 25 mg DHEA per os.

Anstelle von DHEAS wurde DHEA substituiert, welches auch in den neuesten klinischen Studien an erwachsenen Patienten mit NNRI zum Einsatz kam. Im Gegensatz zum DHEAS wurde die Pharmakologie von DHEA in den Studien für Erwachsene gut untersucht (Allolio et al 2007; Arlt et al 1998) und es ist einfacher erhältlich. Es wurde die geringste Dosis DHEA eingesetzt, die einen beschriebenen Effekt in der Behandlung von erwachsenen Frauen mit NNRI hatte (Johannsson et al 2002) und konnten DHEAS-Serumkonzentrationen messen, welche fast identisch zu denen der altersentsprechenden gesunden Referenzpopulation waren. Wenn man dazu im Vergleich die erwachsenen Frauen in einem durchschnittlichen Alter von 40 bis 57 Jahren betrachtet, welche mit 25 bis 50 mg DHEA behandelt wurden, lagen die DHEAS-Serumspiegel ungefähr bei 2000 ng/ml (= 5,4 µmol/l), was über den altersentsprechenden mittleren Konzentrationen liegt (Arlt et al 1999; Gurnell et al 2008; Hunt et al 2000; Johannsson et al 2002; van Thiel et al 2005).

4.3. Diskussion der Ergebnisse

4.3.1. Psychometrie

Die tägliche Verabreichung von 25 mg DHEA per os über ein Jahr, bei einer Gruppe von weiblichen Adoleszenten mit zentraler NNRI, hat einen eindeutigen Effekt auf das psychische Wohlbefinden der Patientinnen gezeigt. Diese psychischen Belastungen wurden mittels der Symptom-Checkliste SCL-90-R objektiviert. In der Verum-Gruppe wurde das Wohlbefinden besser, während es in der Placebo-Gruppe sogar schlechter wurde. Zusätzlich zeigte die Allgemeine Depressionsskala, welche das Vorhandensein von depressiven Symptomen misst, eine Verbesserung bei den Probandinnen der Verum-Gruppe. Diese positiven Effekte konnten mit der Normalisierung der Serumkonzentrationen von DHEAS und dem Androstandiol-Glucuronid in Zusammenhang gebracht werden, während diese in der Placebo-Gruppe pathologisch erniedrigt blieben.

Die Ergebnisse dieser Studie erhärten die Vermutung, dass DHEA und Androgene einen günstigen Effekt auf das psychische Wohlbefinden haben. Der genaue biochemische Vorgang, welcher diesen DHEA-Effekt bewirkt ist immer noch unklar und die genaue Zuordnung welcher dieser Effekte von welchem DHEA-Metaboliten ausgeht ist sehr schwierig. Diese Effekte sind aber von höchster Bedeutung für die jungen Patientinnen einer chronischen Erkrankung.

4.3.2. Serumhormonspiegel

Der DHEA- Gipfel während der gesamten Lebenszeit eines Menschen ist in der Adoleszenz. In diesem Alter ist die DHEAS-Serumkonzentration bei circa 2000 ng/ml. Deshalb ist ein DHEA-Mangel verursacht durch einen NNRI für Adoleszenten am schwerwiegendsten. Bei unseren Studienpatientinnen lagen vor Beginn der Studie die Serumspiegel von DHEA unter 200 ng/ml.

DHEA ist die Hauptquelle der Androgene im weiblichen Geschlecht. Die therapeutische Substitution eines schwerwiegenden Hormonmangels sollte positive Effekte zeigen, wenn das Hormon irgendeinen relevanten physiologischen Wert für den Menschen hat.

Interessanterweise geschahen diese klinischen Veränderungen und die Besserung des Wohlbefindens in der Verum-Gruppe ohne dass sich eine Normalisierung der Testosteronspiegel im Morgen-Serum einstellte, während sich die Androgen Abbauprodukte C19 im Urin sich normalisierten. Zusätzlich stellte sich eine Normalisierung der Serumspiegel von Androstandiol-Glucuronid ein, welcher ein aussagekräftiger Marker für die periphere Androgen Produktion und dessen Wirkung ist (Rittmaster 1993). Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass die Normalisierung der Serumkonzentration von DHEAS und Androstandiol-Glucuronid die lokale Produktion Testosteron und Dihydrotestosteron anhebt und es dadurch zum einem Wachstum der Sekundärbehaarung kommt.

4.4. Diskussion der Literatur

Dieses ist die erste kontrollierte Studie, welche die DHEA-Substitution bei pädiatrischen Patientinnen untersucht. Craen et al. berichteten von einer individuellen Behandlung von sechs Mädchen mit einem Hypopituitarismus und niedrigen DHEAS-Serumkonzentrationen. Er behandelte sie mit 15 mg DHEAS/m² Körperoberfläche. Laut dieser Studie litten einige, aber nicht alle Probandinnen an einer zentralen NNRI (Craen et al 1982). Die Behandlungsdauer variierte zwischen 6 und 28 Monaten. In diesem Bericht wurde von einem Anstieg der DHEAS-Serumkonzentration und einem Wachstum der Pubesbehaarung berichtet. Wit und seine Mitarbeiter berichteten ihre Erfahrung mit der individuellen Behandlung von vier Mädchen mit zentraler oder peripherer NNRI (Alter zwischen 15 und 17,3 Jahren) mit einer Dosis von 25-50 mg DHEAS oral (Wit et al 2001). Die Behandlung dauerte zwischen zwei und vier Jahre. Sie beschrieben ebenfalls eine Normalisierung der DHEAS-Serumspiegel und ein positiven Effekt auf das Pubeswachstum. In keiner der beiden Studien wurde über eine unerwünschte Arzneimittelwirkung von DHEAS berichtet.

Die Ergebnisse dieser Studie erhärten die Vermutung, dass DHEA und Androgene einen günstigen Effekt auf das psychische Wohlbefinden bei Patientinnen mit NNRI haben. Ähnliche Ergebnisse erzielten einige Erwachsenenstudien (Arlt et al 1999; Brooke et al 2006; Gurnell et al 2008; Hunt et al 2000; Johannsson et al 2002; van Thiel et al 2005). Es gibt jedoch auch Studien, die diesen Effekt nicht gezeigt haben (Lovas et al 2003).

In einer Langzeitstudie von Arlt et al. zeigte sich durch die DHEA-Substitution ein positiver Effekt auf das psychische Wohlbefinden, die depressive Verstimmung und Ängstlichkeit und die Sexualität bei Frauen mit NNRI (Arlt et al 1999).

Brooke et al. berichtet, dass Patienten mit einem Panhypopituitarismus eine beeinträchtigte Lebensqualität haben. Diese Patienten haben einen schwerwiegenden Androgenmangel und es wurde gezeigt, dass DHEA einen positiven Effekt auf das Wohlbefinden und die Stimmung von Patienten mit NNRI und

Hypopituitarismus hat. Dieser Effekt konnte eindrucksvoller bei Frauen als bei Männern mit Hypopituitarismus und Wachstumshormonsubstitution beobachtet werden (Brooke et al 2006).

Howland und Wolkowitz et al. untersuchten den therapeutischen Einsatz von DHEA bei Patienten mit einer Depression. Howland zeigte in seiner Studie, dass das Steroidhormon DHEA eine wichtige Rolle in der Regulierung der Stimmung hat und möglicherweise auch antidepressive Effekte bei depressiven Patienten aufweist (Howland 2010). Wolkowitz et al. beschreibt in seiner Studie, dass sich einige Patienten mit einer Major Depression nach DHEA-Substitution in der Hamilton Depressionsskala messbar verbesserten, wohingegen dieser Effekt bei der Placebo-Gruppe ausblieb. Es werden jedoch noch umfassendere Studien benötigt (Wolkowitz et al 1999).

Aufgrund der DHEA-Substitution konnte eine Normalisierung der Serumspiegel von DHEAS und Androstadiol-Glucuronid gemessen werden, jedoch blieb eine Normalisierung von Androstendion und Testosteron aus. Die Diskrepanz zwischen normalen Serumkonzentrationen von Androgen Metaboliten und dennoch erniedrigte Aktivität von Androgenen wurde schon in DHEA-Studien beobachtet, in denen es um den DHEA-Defizit bei gesunden postmenopausalen Frauen ging (Arlt et al 1999; Labrie et al 1997).

4.5. Schlussfolgerung aus der Arbeit

In unserer Studie wurde zum ersten Mal gezeigt, dass die Substitution von DHEA bei weiblichen Adoleszenten und jungen Frauen mit zentraler NNRI einen wesentlichen Einfluss auf das Wachstum der Sekundärbehaarung hat, was auf die Wirksamkeit dieses Medikaments hinweist. Für die Patientinnen mit der Belastung einer komplexen Hormonmangelerkrankung ist die Normalisierung der körperlichen Erscheinung sehr wichtig.

Außerdem wurde eine deutliche Verbesserung des psychischen Wohlbefindens und der depressiven Verstimmungen beobachtet. Dies ist für Adoleszente sehr hilfreich, da man in diesem Alter generell anfälliger für psychische Krisen ist.

In Zukunft werden internationale Langzeitstudien mit größerer Patientenzahl benötigt, um die Änderung der Lebensqualität, dem Körperbau und den metabolischen Parameter abschätzen zu können.

5. Zusammenfassung

Hintergrund

Die Wirkung von oral verabreichtem DHEA auf die Atrichia pubis und das psychische Wohlbefinden bei jungen Frauen mit einer zentralen NNRI ist derzeit noch unbekannt. Unsere Studie hatte das Ziel, diese Therapieform zu bewerten.

Methoden

Es wurden 23 junge Frauen von 13 bis 26 Jahren (mittleres Alter 18 Jahre) für diese doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Arzneimittelstudie rekrutiert.

Die Einschlusskriterien waren ein ATCH-Mangel plus mindestens einen Mangel an zwei weiteren hypophysären Hormonen, ein Serum-DHEA-Konzentration < 400ng/ml und ein Pubertätsstadium von > B2.

Die Ausschlusskriterien waren eine zerebrale Bestrahlung, Tumorremission < 1 Jahr, Blindheit, hypothalamische Adipositas, psychische Erkrankung und unzuverlässige Hormoneinnahme.

Die Patienten wurden in eine Placebo-Gruppe (n=12) und eine Verum-Gruppe mit der Einnahme von 25 mg HPLC-DHEA p.o. täglich für zwölf Monate (n=11) randomisiert, nachdem sie in eine Tumor-Gruppe (n=16) und eine Nicht-Tumor-Gruppe (n=7) stratifiziert wurden.

Die Wirksamkeit wurde durch die klinische Bestimmung der Pubesstadien nach Tanner zum Zeitpunkt 0, 6 und 12 Monate (primärer Endpunkt) und durch die psychometrische Evaluation (Symptom Checkliste 90 R, Allgemeine Depressionsskala) zum Zeitpunkt 0 und 12 Monate (sekundärer Endpunkt) ermittelt.

Die Androgenserumspiegel und Sicherheitsparameter wurden zum Zeitpunkt 0, 6 und 12 Monate gemessen. Die Androgenausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin wurde zum Zeitpunkt 0 und 12 Monate gemessen.

In der Placebo-Gruppe beendeten vier Patientinnen die Studie vorzeitig. Eine Patientin bekam ein Kraniopharyngeom-Rezidiv, bei einer Patientin mani-

festierte sich eine Typ I Diabetes mellitus und 2 Patientinnen konnten aufgrund von Wohnortwechsels nicht mehr an der Studie teilnehmen.

In der Verum-Gruppe schied eine Patientin im Laufe der Studie aufgrund von wiederkehrenden Angstzuständen aus.

Ergebnisse

Die DHEA-Substitution führte zu einem signifikanten Anstieg des Pubesstadiums nach Tanner von Stadium 1-3 zu Stadium 3-5 (im Durchschnitt um 1,5 Stadien nach oben), während in der Placebo-Gruppe kein Wachstum der Pubesbehaarung festgestellt werden konnte (relatives Risiko: 0,138; 95-Konfidenzintervall: 0,021-0,914, $p= 0,0046$).

Des Weiteren führte die DHEA-Substitution zu einer signifikanten Verbesserung des Wohlbefindens in sieben aus neun Skalen und dem Global Severity Index in der Verum-Gruppe, wohingegen sich bei der Placebo-Gruppe keine Besserung einstellte. Unter anderem befanden sich bei diesen sieben Skalen eine Verbesserung bei der Depressivität, der Angst und der Unsicherheit im Sozialkontakt ($p < 0,048$).

In der Verum-Gruppe stellte sich eine Normalisierung des DHEAS und Androstadiol-Glucuronid Serumspiegels ($p < 0,006$) und der Androgenmetaboliten im Urin ($p < 0,0001$) ein. Die Serumspiegel von Androstendion stieg in der DHEA-Gruppe ebenfalls an, lag aber nicht im altersentsprechenden Normbereich ($p < 0,02$).

In der Placebo-Gruppe gab es keine Änderung der Serum- und Urinhormonspiegel.

Diskussionsergebnisse

Wie auch von Crean et al. und Wit et al. beschrieben, wurde ein Zusammenhang zwischen dem Pubeswachstum und der Substitution von DHEA festgestellt.

Außerdem zeigte sich in der Verum-Gruppe eine signifikante Verbesserung des psychometrisch messbaren Wohlbefindens, welches in Studien von Arlt et al., Hunt et al. und anderen ebenfalls beobachtet wurde.

Diese Effekte stellen sich ein, auch wenn der Testosteron Serumspiegel nicht im altersentsprechenden Normbereich liegt. Dieses Phänomen ist bei Arlt et al. und Labrie et al. ebenfalls aufgefallen.

Howland und Wolkowitz et al. zeigten in ihren Studien, dass DHEA einen antidepressiven Effekt bei Patienten mit Depressionen aufweist, auch wenn diese per se keinen Mangel an DHEA haben.

Es werden noch umfassende, internationale Langzeitstudien mit großen Teilnehmerzahlen benötigt, um weitere Veränderungen und mögliche spät auftretende Nebenwirkungen abschätzen zu können. Die Änderung der Lebensqualität, dem Körperbau und den metabolischen Parameter wären hierbei von besonderem Interesse.

Schlussfolgerung

Die orale Substitution von täglich 25 mg DHEA bei adolescenten Frauen mit zentraler Nebennierenrindeninsuffizienz bringt folgende Vorteile: Die Atrichia Pubis verschwindet und das psychische Wohlbefinden verbessert sich signifikant.

6. Anhang

6.1. Datenerhebungsbögen, Case Record Form (CRF)

Grunderfassungsbogen DHEA2000 - Seite 1

Klinikum (Stempel):

Prüfzentrumsnummer:

Datum: , , 200

Patientennummer: DHEA2000--

Prüfarzt

Patienteninitialen ..

Geburtsdatum: 19
T T M M J J

Unterschrift

Hauptdiagnose:

- Z.n. Craniopharyngeom
- Z.n. cerebralen Tumor:
- Z.n. Hypophysitis
- Hypophysenfehlbildung
- Septo-Optische Dysplasie
-

Nachweis der zentralen Nebenniereninsuffizienz durch:

- | | | | |
|---|----------------------|---|----------------------|
| | | | Datum |
| <input type="checkbox"/> Insulintest | Cortisol : | basal <input type="text"/> max. <input type="text"/> $\mu\text{g/dl}$ | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Metyrapontest | 11-Desoxy-Cortisol : | <input type="text"/> $\mu\text{g/dl}$ | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> low- dose ACTH- Test | Cortisol : | basal <input type="text"/> max. <input type="text"/> $\mu\text{g/dl}$ | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> andere Befunde: | | | |

Letzte DHEAS - Bestimmung:

Serum - Spiegel: ng/dl Datum

Andere nachgewiesene Hormonmangelzustände:

- WH
- TSH
- ADH
- FSH/ LH
- Prolaktin

Vorausgegangene Therapiemaßnahmen:

cerebrale OP: Welche ?
Wann ?

Bestrahlung: Dauer: Wochen, Gesamtdosis: Gray

Fraktionierung: Tage/ Woche

Grunderfassungsbogen DHEA2000 - Seite 2

Medikation zum Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung:

Untersuchung am: ...200 Patientennr.: DHEA2000-- Pat.-Initialen ..

	morgens	mittags	abends
<input type="checkbox"/> Hydrocortison:	<input type="text"/> <input type="text"/> mg	<input type="text"/> <input type="text"/> mg	<input type="text"/> <input type="text"/> mg
<input type="checkbox"/> Wachstumshormon:			<input type="text"/> . <input type="text"/> mg
<input type="checkbox"/> L- Thyroxin:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> µg		
<input type="checkbox"/> Desmopressin- Acetat:	<input type="text"/> <input type="text"/> µg		<input type="text"/> <input type="text"/> µg
<input type="checkbox"/> Östrogen-/ Gestagen:	Präparat:		
<input type="checkbox"/> weitere Medikation:		

Menses- Anamnese:

<input type="checkbox"/> Menarche	mit <input type="text"/> . <input type="text"/> Jahren	<input type="checkbox"/> spontan	<input type="checkbox"/> induziert
<input type="checkbox"/> keine Menarche	normaler Zyklus:	<input type="checkbox"/> ja	
		<input type="checkbox"/> nein:	<input type="checkbox"/> Oligomenorrhö (>31d) <input type="checkbox"/> Polymenorrhö (<25d) <input type="checkbox"/> sek. Amenorrhö <input type="checkbox"/> Zusatzblutungen

Körperliche Angaben:

Gewicht :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg	Größe:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm
RR:	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg		
Tannerstadien:	B <input type="text"/> (1-5)	P <input type="text"/> (1-6)	
Akne:	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja,	Ort:	<input type="checkbox"/> Gesicht <input type="checkbox"/> Brust <input type="checkbox"/> Rücken
		Schweregrad:	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV
Hirsutismus:	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja,	Ferriman-Score:	<input type="text"/> <input type="text"/>
Urinsammelbehälter ausgehändigt	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja		

Bemerkungen:

.....

.....

1**Verlaufsbogen DHEA2000
Visite 1 - Seite 1****1**

Klinikum (Stempel):

Prüfzentrumsnummer: Datum: .200 Uhrzeit Patientennummer: DHEA2000-

Prüfarzt

Patienteninitialen .Geburtsdatum: 19
T T M M J J

Unterschrift

Aktuelle Medikation (ab Visite 1):

	morgens	mittags	abends
Hydrocortison:	<input type="text"/> <input type="text"/> mg	<input type="text"/> <input type="text"/> mg	<input type="text"/> <input type="text"/> mg
Wachstumshormon:			<input type="text"/> <input type="text"/> mg
L- Thyroxin:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> µg		
Desmopressin- Acetat:	<input type="text"/> <input type="text"/> µg		<input type="text"/> <input type="text"/> µg
Östrogen-/ Gestagen:	Präparat:		
weitere Medikation:		

Menses- Anamnese:

normaler Zyklus: ja nein: Oligomenorrhö (>31d)
 Polymenorrhö (<25d)
 sek. Amenorrhö
 Zusatzblutungen

Körperliche Angaben:

Gewicht : kg Größe: cm
 RR: mmHg
 Tannerstadien: B (1-5) P (1-6)
 Akne: nein ja, Ort: Gesicht Brust Rücken
 Schweregrad: I II III IV
 Hirsutismus: nein ja, Ferriman-Score:
 Blutentnahme nein ja
 24-h-Urin nein ja
 Medikation ausgehändigt nein ja
 Psychometrie durchgeführt nein ja

1

Verlaufsbogen DHEA2000
Visite 1 - Seite 2

1

Bemerkungen

.....

.....

Hirsutismus-Score nach Ferriman

Berechnung des Scores

Addieren Sie die Einzelscores (0-4) jeder Zeile zum Gesamtscore (0-36).

Keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
Keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
Keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>

1**Laborblatt DHEA2000
Visite 1****1**

Klinikum (Stempel):

Prüfzentrumsnummer: Datum: , 200 Uhrzeit Patientennummer: DHEA2000--

Prüfarzt

Patienteninitialen .Geburtsdatum: .. 19
T T M M J J

Unterschrift

Bitte tragen Sie die Blutparameter, die in Ihrem Haus ermittelt worden sind, hier ein !

βHCG	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L
Leukozyten:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	/μL
Hämoglobin:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	g/L
Thrombozyten:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	x10 ³ /μL
GPT:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L
GOT:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L
γGT:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L
AP:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L
Kreatinin:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
Harnstoff:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
Na:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L
K:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L
Ca:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L
Ph:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L
Cholesterin:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
LDL:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
HDL:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL

2

Verlaufsbogen DHEA2000 Visite 2 - Seite 1

2

Klinikum (Stempel):

Prüfzentrumsnummer: Datum: .200 Uhrzeit Patientennummer: DHEA2000--

Prüfarzt

Patienteninitialen .Geburtsdatum: .19
T T M M J J

Unterschrift

Aktuelle Medikation (gültig ab Visite 2):

	morgens	mittags	abends
Hydrocortison:	<input type="text"/> <input type="text"/> mg	<input type="text"/> <input type="text"/> mg	<input type="text"/> <input type="text"/> mg
Wachstumshormon:			<input type="text"/> <input type="text"/> mg
L- Thyroxin:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> µg		
Desmopressin- Acetat:	<input type="text"/> <input type="text"/> µg		<input type="text"/> <input type="text"/> µg
Östrogen-/ Gestagen:	Präparat:		
weitere Medikation:		

Studienmedikationvon 200 ausgehändigten Kapseln N= (Anzahl) wieder mitgebracht**Menses- Anamnese:**

normaler Zyklus: ja nein: Oligomenorrhö (>31d)
 Polymenorrhö (<25d)
 sch. Amenorrhö
 Zusatzblutungen

Körperliche Angaben:Gewicht : kg Größe: cmRR: / mmHgTannerstadien: B (1-5) P (1-6)

Akne: nein ja, Ort: Gesicht Brust Rücken
 Schweregrad: I II III IV

Hirsutismus: nein ja, Ferriman-Score:

2

**Verlaufsbogen DHEA2000
Visite 2 - Seite 2**

2

- Blutentnahme nein ja
 Medikation ausgehändigt nein ja
 Urinsammelbehälter ausgehändigt nein ja

Wirkungen und Nebenwirkungen unter Studienmedikation

.....

Hirsutismus-Score nach Ferriman

Berechnung des Scores

Addieren Sie die Einzelscores (0-4) jeder Zeile zum Gesamtscore (0-36).

Keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
Keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
Keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>

2

Laborblatt DHEA2000 Visite 2

2

Klinikum (Stempel):

Prüfzentrumsnummer: Datum: , 200 Uhrzeit Patientennummer: DHEA2000--

Prüfarzt

Patienteninitialen .Geburtsdatum: , 19
T T M M J J

Unterschrift

Bitte tragen Sie die Blutparameter, die in Ihrem Haus ermittelt worden sind, hier ein !

βHCG	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L
Leukozyten:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	/μL
Hämoglobin:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	g/L
Thrombozyten:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	x10 ³ /μL
GPT:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L
GOT:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L
γGT:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L
AP:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L
Kreatinin:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
Harnstoff:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
Na:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L
K:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L
Ca:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L
Ph:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L
Cholesterin:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
LDL:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
HDL:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL

3

Verlaufsbogen DHEA2000 Visite 3 - Seite 1

3

Klinikum (Stempel):

Prüfzentrumsnummer: Datum: .200 Uhrzeit Patientennummer: DHEA2000--

Prüfarzt

Patienteninitialen .Geburtsdatum: ..19
T T M M J J

Unterschrift

Aktuelle Medikation (gültig ab Visite 3):

	morgens	mittags	abends
Hydrocortison:	<input type="text"/> <input type="text"/> mg	<input type="text"/> <input type="text"/> mg	<input type="text"/> <input type="text"/> mg
Wachstumshormon:			<input type="text"/> <input type="text"/> mg
L- Thyroxin:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> µg		
Desmopressin- Acetat:	<input type="text"/> <input type="text"/> µg		<input type="text"/> <input type="text"/> µg
Östrogen-/ Gestagen:	Präparat:		
weitere Medikation:		

Studienmedikationvon 200 ausgehändigten Kapseln N= (Anzahl) wieder mitgebracht**Menses- Anamnese:**

normaler Zyklus: ja nein: Oligomenorrhö (>31d)
 Polymenorrhö (<25d)
 sch. Amenorrhö
 Zusatzblutungen

Körperliche Angaben:Gewicht : kg Größe: cmRR: / mmHgTannerstadien: B (1-5) P (1-6)Akne: nein ja, Ort: Gesicht Brust RückenSchweregrad: I II III IVHirsutismus: nein ja, Ferriman-Score:

3

Verlaufsbogen DHEA2000
Visite 3 - Seite 2

3

Blutentnahme nein ja
 24-h-Urin nein ja
 Psychometrie durchgeführt nein ja

Wirkungen und Nebenwirkungen unter Studienmedikation

.....

.....

Hirsutismus-Score nach Ferriman

Berechnung des Scores

Addieren Sie die Einzelscores (0-4) jeder Zeile zum Gesamtscore (0-36).

Keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
Keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
Keine 0	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>

3

Laborblatt DHEA2000 Visite 3

3

Klinikum (Stempel):

Prüfzentrumsnummer: Datum: 200 Uhrzeit Patientennummer: DHEA2000--

Prüfarzt _____

Patienteninitialen .Geburtsdatum: ..19
T T M M J J

Unterschrift _____

Bitte tragen Sie die Blutparameter, die in Ihrem Haus ermittelt worden sind, hier ein !

BHCG	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L
Leukozyten:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	/ μ L
Hämoglobin:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	g/L
Thrombozyten:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	$\times 10^9/\mu$ L
GPT:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L
GOT:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L
γ GT:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L
AP:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L
Kreatinin:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
Harnstoff:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
Na:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L
K:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L
Ca:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L
Ph:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmol/L
Cholesterin:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
LDL:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
HDL:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL

Psychometrische Fragebögen für Mädchen / Frauen mit DHEA- Mangel

1. Visite (0. Monat) <input type="checkbox"/>	2. Visite (12. Monat) <input type="checkbox"/>
Datum: _ _ . _ _ .200 _	Uhrzeit: _ _ . _ _
Patientennummer: DHEA2000- _ _ - _ _	Klinikstempel:
Patienteninitialen: _ . _ . <small>Vor- Nachname</small>	Geburtsdatum: _ _ . _ _ .19 _ _
Bildungsstand: <input type="checkbox"/> Haupt- / Realschule <input type="checkbox"/> Abitur <input type="checkbox"/> Studentin <input type="checkbox"/> abgeschl. Studium <input type="checkbox"/> unbekannt	
SCL-90-R	
Du findest nachstehend eine Liste von Problemen und Beschwerden, die man manchmal hat. Bitte jede Frage sorgfältig lesen und dann entscheiden, wie stark du durch diese Beschwerden gestört oder bedrängt worden bist, und zwar während der vergangenen sieben Tage bis heute. Mach hinter jeder Frage ein Kreuz bei der für dich am besten zutreffenden Antwort!	
Bitte beantworte jede Frage!	

Stärke deiner Zustimmung:

überhaupt nicht	ein wenig	Ziemlich	stark	sehr stark
0	1	2	3	4

Wie sehr littest du in den letzten sieben Tagen unter...

1. Kopfschmerzen	0	1	2	3	4
2. Nervosität oder innerer Unruhe /innerem Zittern	0	1	2	3	4
3. immer wieder auftauchenden unangenehmen Gedanken, Worten oder Ideen, die dir nicht mehr aus dem Kopf gehen	0	1	2	3	4
4. Ohnmachts- oder Schwindelgefühlen	0	1	2	3	4
5. Verminderung deines Interesses oder deiner Freude an Sexualität	0	1	2	3	4
6. allzu kritischer Einstellung gegenüber anderen	0	1	2	3	4
7. der Idee, dass irgend jemand Macht über deine Gedanken hat	0	1	2	3	4
8. dem Gefühl, dass andere an den meisten deiner Schwierigkeiten Schuld sind	0	1	2	3	4
9. Gedächtnisschwierigkeiten	0	1	2	3	4
10. Beunruhigung wegen Achtlosigkeit und Nachlässigkeit	0	1	2	3	4
11. dem Gefühl, leicht reizbar oder verärgert zu sein	0	1	2	3	4
12. Herz- oder Brustschmerzen	0	1	2	3	4

Stärke deiner Zustimmung:

überhaupt nicht	ein wenig	Ziemlich	stark	sehr stark
0	1	2	3	4

Wie sehr littest du in den letzten sieben Tagen unter...

13. Furcht auf offenen Plätzen oder auf der Strasse	0	1	2	3	4
14. Energielosigkeit oder Verlangsamung in den Bewegungen oder im Denken	0	1	2	3	4
15. Gedanken, sich das Leben zu nehmen	0	1	2	3	4
16. Hören von Stimmen, die sonst keiner hört	0	1	2	3	4
17. Zittern	0	1	2	3	4
18. dem Gefühl, dass man den meisten Menschen nicht trauen kann	0	1	2	3	4
19. schlechtem Appetit	0	1	2	3	4
20. Neigung zum Weinen	0	1	2	3	4
21. Schüchternheit oder Unbeholfenheit im Umgang mit dem anderen Geschlecht	0	1	2	3	4
22. der Befürchtung, ertappt oder erwischt zu werden	0	1	2	3	4
23. plötzlichem Erschrecken ohne Grund	0	1	2	3	4
24. Gefühlsausbrüchen, denen du gegenüber machtlos warst	0	1	2	3	4
25. Befürchtungen, wenn du alleine aus dem Haus gehst	0	1	2	3	4
26. Selbstvorwürfen über bestimmte Dinge	0	1	2	3	4
27. Kreuzschmerzen	0	1	2	3	4
28. dem Gefühl, dass es dir schwer fällt, etwas anzufangen	0	1	2	3	4
29. Einsamkeitsgefühlen	0	1	2	3	4
30. Schwermut (Freudlosigkeit / Düsterkeit)	0	1	2	3	4
31. dem Gefühl, sich zu viele Sorgen machen zu müssen	0	1	2	3	4
32. dem Gefühl sich für nichts zu interessieren	0	1	2	3	4
33. Furchtsamkeit	0	1	2	3	4
34. Verletzlichkeit in Gefühlsdingen	0	1	2	3	4
35. der Idee, dass andere Leute von deinen geheimsten Gedanken wissen	0	1	2	3	4
36. dem Gefühl, dass andere dich nicht verstehen oder teilnahmslos sind	0	1	2	3	4
37. dem Gefühl, dass Leute unfreundlich sind oder dich nicht leiden können	0	1	2	3	4
38. der Notwendigkeit, alles sehr langsam zu tun, um sicher zu sein, dass alles richtig ist	0	1	2	3	4
39. Herzklopfen oder Herzjagen	0	1	2	3	4
40. Übelkeit oder Magenverstimmung	0	1	2	3	4
41. Minderwertigkeitsgefühlen gegenüber anderen	0	1	2	3	4
42. Muskelschmerzen (Muskelkater, Gliederreißen)	0	1	2	3	4
43. dem Gefühl, dass andere dich beobachten oder über dich reden	0	1	2	3	4
44. Einschlafschwierigkeiten	0	1	2	3	4
45. dem Zwang, wieder und wieder nachzukontrollieren, was du machst	0	1	2	3	4

Stärke deiner Zustimmung:

überhaupt nicht	ein wenig	Ziemlich	stark	sehr stark
0	1	2	3	4

Wie sehr littest du in den letzten sieben Tagen unter...

46. Schwierigkeiten, sich zu entscheiden	0	1	2	3	4
47. Furcht vor Fahrten in Bus, Straßenbahn, U-Bahn oder Zug	0	1	2	3	4
48. Schwierigkeiten beim Atmen	0	1	2	3	4
49. Hitzewallungen oder Kälteschauern	0	1	2	3	4
50. Die Notwendigkeit bestimmte Dinge, Orte oder Tätigkeiten zu meiden, weil du durch diese erschreckt wirst	0	1	2	3	4
51. Leere im Kopf	0	1	2	3	4
52. Taubheit oder Kribbeln in einzelnen Körperteilen	0	1	2	3	4
53. dem Gefühl, einen Klumpen (Kloß) im Hals zu haben	0	1	2	3	4
54. einem Gefühl der Hoffnungslosigkeit angesichts der Zukunft	0	1	2	3	4
55. Konzentrationsschwierigkeiten	0	1	2	3	4
56. Schwächegefühl in einzelnen Körperteilen	0	1	2	3	4
57. dem Gefühl, gespannt oder aufgeregt zu sein	0	1	2	3	4
58. Schweregefühl in den Armen oder den Beinen	0	1	2	3	4
59. Gedanken an den Tod und ans Sterben	0	1	2	3	4
60. dem Drang, sich zu überessen	0	1	2	3	4
61. einem unbehaglichen Gefühl, wenn Leute dich beobachten oder über dich reden	0	1	2	3	4
62. dem Auftauchen von Gedanken, die nicht deine eigenen sind	0	1	2	3	4
63. dem Drang, jemanden zu schlagen, zu verletzen oder ihm Schmerz zuzufügen	0	1	2	3	4
64. frühem Erwachen am morgen	0	1	2	3	4
65. zwanghafter Wiederholung derselben Tätigkeit wie Berühren, Zählen, Waschen	0	1	2	3	4
66. unruhigem oder gestörtem Schlaf	0	1	2	3	4
67. dem Drang, Dinge zu zerbrechen oder zu zerschmettern	0	1	2	3	4
68. Ideen oder Anschauungen, die andere nicht mit dir teilen	0	1	2	3	4
69. starker Befangenheit im Umgang mit anderen	0	1	2	3	4
70. Abneigung gegen Menschenmengen, z. B. beim Einkaufen oder im Kino	0	1	2	3	4
71. einem Gefühl, dass alles sehr anstrengend ist	0	1	2	3	4
72. Schreck und Panikanfälle	0	1	2	3	4
73. Unbehagen beim Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit	0	1	2	3	4
74. der Neigung, immer wieder in Erörterungen oder Auseinandersetzungen zu geraten	0	1	2	3	4
75. Nervosität, wenn du alleine gelassen wirst	0	1	2	3	4
76. mangelnde Anerkennung deiner Leistung durch andere	0	1	2	3	4
77. Einsamkeitsgefühle, selbst wenn du in Gesellschaft bist	0	1	2	3	4

Stärke deiner Zustimmung:

überhaupt nicht	ein wenig	Ziemlich	stark	sehr stark
0	1	2	3	4

Wie sehr littest du in den letzten sieben Tagen unter...

78. so starker Ruhelosigkeit, dass du nicht stillsitzen kannst	0	1	2	3	4
79. dem Gefühl, wertlos zu sein	0	1	2	3	4
80. dem Gefühl, dass dir etwas Schlimmes passieren wird	0	1	2	3	4
81. dem Bedürfnis, laut zu schreien oder mit Gegenständen zu werfen	0	1	2	3	4
82. der Furcht, in der Öffentlichkeit in Ohnmacht zu fallen	0	1	2	3	4
83. dem Gefühl, dass die Leute dich ausnutzen, wenn du es zulassen würdest	0	1	2	3	4
84. sexuellen Vorstellungen, die ziemlich unangenehm für dich sind	0	1	2	3	4
85. dem Gedanken, dass du für deine Sünden bestraft werden sollst	0	1	2	3	4
86. schreckenerregende Gedanken und Vorstellungen	0	1	2	3	4
87. dem Gedanken, dass etwas ernstlich mit deinem Körper nicht in Ordnung ist	0	1	2	3	4
88. dem Eindruck, sich einer anderen Person nie so richtig nahe fühlen zu können	0	1	2	3	4
89. Schuldgefühlen	0	1	2	3	4
90. dem Gedanken, dass irgendetwas mit deinem Verstand nicht in Ordnung ist	0	1	2	3	4

ADS (allgemeine Depressionsskala)

Bitte beantworte jede Frage, diese beziehen sich auf das Befinden in den letzten sieben Tagen!

Häufigkeit deiner Zustimmung:

selten oder überhaupt nicht (weniger als 1 Tag)	manchmal (1 bis 2 Tage lang)	öfters (3 bis 4 Tage lang)	meistens, die ganze Zeit (5 bis 7 Tage lang)
0	1	2	3

Während der letzten Woche...

1. haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen	0	1	2	3
2. hatte ich kaum Appetit	0	1	2	3
3. konnte ich meine Traurigkeit nicht loswerden, obwohl mich meine Freunde/ Familie aufzumuntern versuchten	0	1	2	3
4. kam ich mir genauso „gut“, vor wie andere	0	1	2	3
5. hatte ich Mühe mich zu konzentrieren	0	1	2	3
6. war ich deprimiert / niedergeschlagen	0	1	2	3
7. war alles anstrengend für mich	0	1	2	3
8. dachte ich voller Hoffnung an die Zukunft	0	1	2	3
9. dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag	0	1	2	3
10. hatte ich Angst	0	1	2	3
11. habe ich schlecht geschlafen	0	1	2	3
12. war ich fröhlich gestimmt	0	1	2	3
13. habe ich weniger als sonst geredet	0	1	2	3
14. fühlte ich mich einsam	0	1	2	3
15. waren die Leute unfreundlich zu mir	0	1	2	3
16. habe ich das Leben genossen	0	1	2	3
17. musste ich weinen	0	1	2	3
18. war ich traurig	0	1	2	3
19. hatte ich das Gefühl, dass die Leute mich nicht leiden können	0	1	2	3
20. konnte ich mich zu nichts aufraffen	0	1	2	3

7. Literaturverzeichnis

- Abraham GE. 1974. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 39:340-6
- Achermann JC, Silverman BL. 2001. Dehydroepiandrosterone replacement for patients with adrenal insufficiency. *Lancet* 357:1381-2
- Al-Aridi R, Abdelmannan D, Arafah BM. 2010. Biochemical Diagnosis of Adrenal Insufficiency: The added Value of Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEA-S) Measurements. *Endocr Pract*:1-32
- Allolio B, Arlt W, Hahner S. 2007. DHEA: why, when, and how much-- DHEA replacement in adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol (Paris)* 68:268-73
- Ankarberg C, Norjavaara E. 1999. Diurnal rhythm of testosterone secretion before and throughout puberty in healthy girls: correlation with 17beta-estradiol and dehydroepiandrosterone sulfate. *J Clin Endocrinol Metab* 84:975-84
- Arlt W, Allolio B. 2003. Adrenal insufficiency. *Lancet* 361:1881-93
- Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, et al. 1999. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 341:1013-20
- Arlt W, Justl HG, Callies F, Reincke M, Hubler D, et al. 1998. Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen replacement: pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1928-34
- Auchus RJ. 2011. The physiology and biochemistry of adrenarche. *Endocr Dev* 20:20-7
- Brooke AM, Kalingag LA, Miraki-Moud F, Camacho-Hubner C, Maher KT, et al. 2006. Dehydroepiandrosterone improves psychological well-being in male and female hypopituitary patients on maintenance growth hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3773-9
- Craen M, Du Caju MV, Bourguignon JP, Ernould C, Malvaux P, et al. 1982. Effects of oral treatment with DHEAS in girls with hypopituitarism. *Pediatr Res* 16:888
- Elmlinger MW, Kuhnel W, Ranke MB. 2002. Reference ranges for serum concentrations of lutropin (LH), follitropin (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults. *Clin Chem Lab Med* 40:1151-60

- Essau CA, Conradt J, Petermann F. 2000. Frequency, comorbidity, and psychosocial impairment of anxiety disorders in German adolescents. *J Anxiety Disord* 14:263-79
- Ferriman D, Gallwey JD. 1961. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 21:1440-7
- Ge X, Natsuaki MN, Conger RD. 2006. Trajectories of depressive symptoms and stressful life events among male and female adolescents in divorced and nondivorced families. *Dev Psychopathol* 18:253-73
- Guerry JD, Hastings PD. 2011. In Search of HPA Axis Dysregulation in Child and Adolescent Depression. *Clin Child Fam Psychol Rev*
- Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, et al. 2008. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 93:400-9
- Hahner S, Allolio B. 2005. Management of adrenal insufficiency in different clinical settings. *Expert Opin Pharmacother* 6:2407-17
- Hahner S, Allolio B. 2009. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:167-79
- Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, Weismann D, Koschker AC, et al. 2007. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3912-22
- Hazeldine J, Arlt W, Lord JM. 2010. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 120:127-36
- Howland RH. 2010. Use of endocrine hormones for treating depression. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 48:13-6
- Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, et al. 2000. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4650-6
- Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. 2000. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 21:671-96
- Johannsson G, Burman P, Wiren L, Engstrom BE, Nilsson AG, et al. 2002. Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2046-52
- Kleinbaum D, Kupper L, Morgenstern H. 1982. Epidemiologic research: Principles and quantitative methods. *Belmont, Calif.: Lifetime Learning Publications* Sections 17.4, 17.5
- Labrie F, Belanger A, Cusan L, Candas B. 1997. Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active

- androgens and estrogens but of their metabolites: intracrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2403-9
- Labrie F, Luu-The V, Belanger A, Lin SX, Simard J, et al. 2005. Is dehydroepiandrosterone a hormone? *J Endocrinol* 187:169-96
- Lovas K, Gebre-Medhin G, Trovik TS, Fougner KJ, Uhlving S, et al. 2003. Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: no benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1112-8
- Lovas K, Loge JH, Husebye ES. 2002. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56:581-8
- Miller KK, Sesmilo G, Schiller A, Schoenfeld D, Burton S, Klibanski A. 2001. Androgen deficiency in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 86:561-7
- Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS. 1994. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1360-7
- Morohashi K. 1997. The ontogenesis of the steroidogenic tissues. *Genes Cells* 2:95-106
- O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, Raynaud F, Dearnaley D, et al. 2004. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 90:2317-25
- Radloff LS. 1977. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measure* 1:385-401
- Remer T, Boye KR, Hartmann MF, Wudy SA. 2005. Urinary markers of adrenarche: reference values in healthy subjects, aged 3-18 years. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2015-21
- Rittmaster RS. 1993. Androgen conjugates: physiology and clinical significance. *Endocr Rev* 14:121-32
- Rittner HL, Lee PD, Blum WF, Doerr HG, Steiss J, et al. 1997. Developmental patterns of serum 3 alpha-androstanediol glucuronide. *J Endocrinol Invest* 20:245-50
- Steinhausen HC, Metzke CW. 2000. [The General Depression Scale in diagnosis of adolescents]. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 49:419-34
- Sulcova J, Hill M, Hampl R, Starka L. 1997. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. *J Endocrinol* 154:57-62
- van Thiel SW, Romijn JA, Pereira AM, Biermasz NR, Roelfsema F, et al. 2005. Effects of dehydroepiandrosterone, superimposed on

- growth hormone substitution, on quality of life and insulin-like growth factor I in patients with secondary adrenal insufficiency: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3295-303
- Vermeulen A. 1995. Dehydroepiandrosterone sulfate and aging. *Ann N Y Acad Sci* 774:121-7
- Weber A, Clark AJ, Perry LA, Honour JW, Savage MO. 1997. Diminished adrenal androgen secretion in familial glucocorticoid deficiency implicates a significant role for ACTH in the induction of adrenarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46:431-7
- Wit JM, Langenhorst VJ, Jansen M, Oostdijk WA, van Doorn J. 2001. Dehydroepiandrosterone sulfate treatment for atrichia pubis. *Horm Res* 56:134-9
- Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, et al. 1999. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 156:646-9
- Young J, Couzinet B, Nahoul K, Brailly S, Chanson P, et al. 1997. Panhypopituitarism as a model to study the metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2578-85

8. Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Binder für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung.

Für die gute Zusammenarbeit bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Dr. Christoph Meisner vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

Frau Doris Guenon danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Einarbeitung in das für die Auswertungen verwendete Statistikprogramm JMP.

Des Weiteren danke ich Tobias Binder für die Zweiteingabe der Daten in die Studiendatenbank koordobas.

Mein besonderer Dank gilt allen Teilnehmerinnen dieser Studie und deren Familien, für die Bereitschaft dieses Projekt trotz der damit verbundenen Unannehmlichkeiten zu unterstützen.

Allen teilnehmenden Studienzentren danke ich für ihre Bereitschaft, sich an der multizentrischen Studie aktiv zu beteiligen.

Ganz besonders möchte ich meinem Mann, meiner Familie sowie allen Freunden danken, die mich in dieser Zeit ermutigt und unterstützt haben.