

Eine gefährliche Erkrankung mit unspezifischer Symptomatik

Nebennierenrindeninsuffizienz

Dr. med. Stefan Fischli

Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Departement Medizin, Luzerner Kantonsspital

Die Diagnose einer Nebennierenrindeninsuffizienz kann im klinischen Alltag aufgrund der häufig unspezifischen Symptome verpasst werden. Ohne Behandlung handelt es sich um eine potentiell lebensbedrohende Erkrankung. Je nach Ursache und Verlauf (akut oder chronisch) sind unterschiedliche Symptome und Befunde vorhanden. Die vorliegende Übersichtsarbeit soll einen aktuellen und praxisrelevanten Überblick über Pathophysiologie, Ursachen, Diagnose und Therapie der Nebennierenrindeninsuffizienz liefern.

Einleitung

Gut 160 Jahre nach der Erstbeschreibung der primären Nebennierenrindeninsuffizienz durch Thomas Addison und 66 Jahre nach Vergabe des Nobelpreises an Kendall, Reichstein und Hench für die Entdeckung und erstmalige klinische Anwendung des Kortisons wird die Nebennierenrinden-Ersatztherapie auch heute mit seit Jahrzehnten praktisch unveränderten Präparaten durchgeführt. Neuere Daten zeigen den Einfluss der Erkrankung und deren Behandlung auf Morbidität und möglicherweise Mortalität und verdeutlichen, dass wir mit den aktuellen Therapiemodalitäten noch recht weit weg sind von einer möglichst physiologischen Ersatzbehandlung eines komplexen und hochdynamischen Systems.

Physiologie und Pathophysiologie der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (Abb. 1)

Physiologie

Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System (Kortisolachse) spielt eine wichtige Rolle bei der Adaptation des Organismus an Stress-Situationen. Die Aktivierung der Kortisolachse bewirkt die Bereitstellung wichtiger Energiesubstrate, eine Flüssigkeitsretention, die Erhöhung von Blutdruck und Herzminutenvolumen und eine Kontrolle der Immunantwort. Nur die Integrität der gesamten Achse gewährleistet – zusammen mit dem Sympathikus – eine adäquate «Stress-Antwort» und sichert damit die Aufrechterhaltung der für die Homöostase wichtigen Körperfunktionen [1]. Das zentrale Steuerungshormon der Kortisolachse ist das hypophysäre *adrenokortikotrope Hormon (ACTH)*,



das pulsatil und im zirkadianen Rhythmus sezerniert wird. Die ACTH- und damit auch die Kortisolsekretion erreicht das Maximum am frühen Morgen und den Tiefpunkt um Mitternacht. Die Pulsatilität der ACTH-Sekretion scheint bei allen ACTH-vermittelten Wirkungen eine zentrale Rolle zu spielen [2]. ACTH unterliegt der Kontrolle mehrerer sekretagoger Faktoren wie «corticotropin-releasing hormone» (CRH) oder antidiuretischem Hormon (ADH). Die Bindung von ACTH an Melanocortin-2-Rezeptoren adrenokortikaler Zellen führt zur Stimulation der Kortisol synthese und -sekretion und vermittelt trophische Effekte auf das Nebennierengewebe.



Stefan Fischli

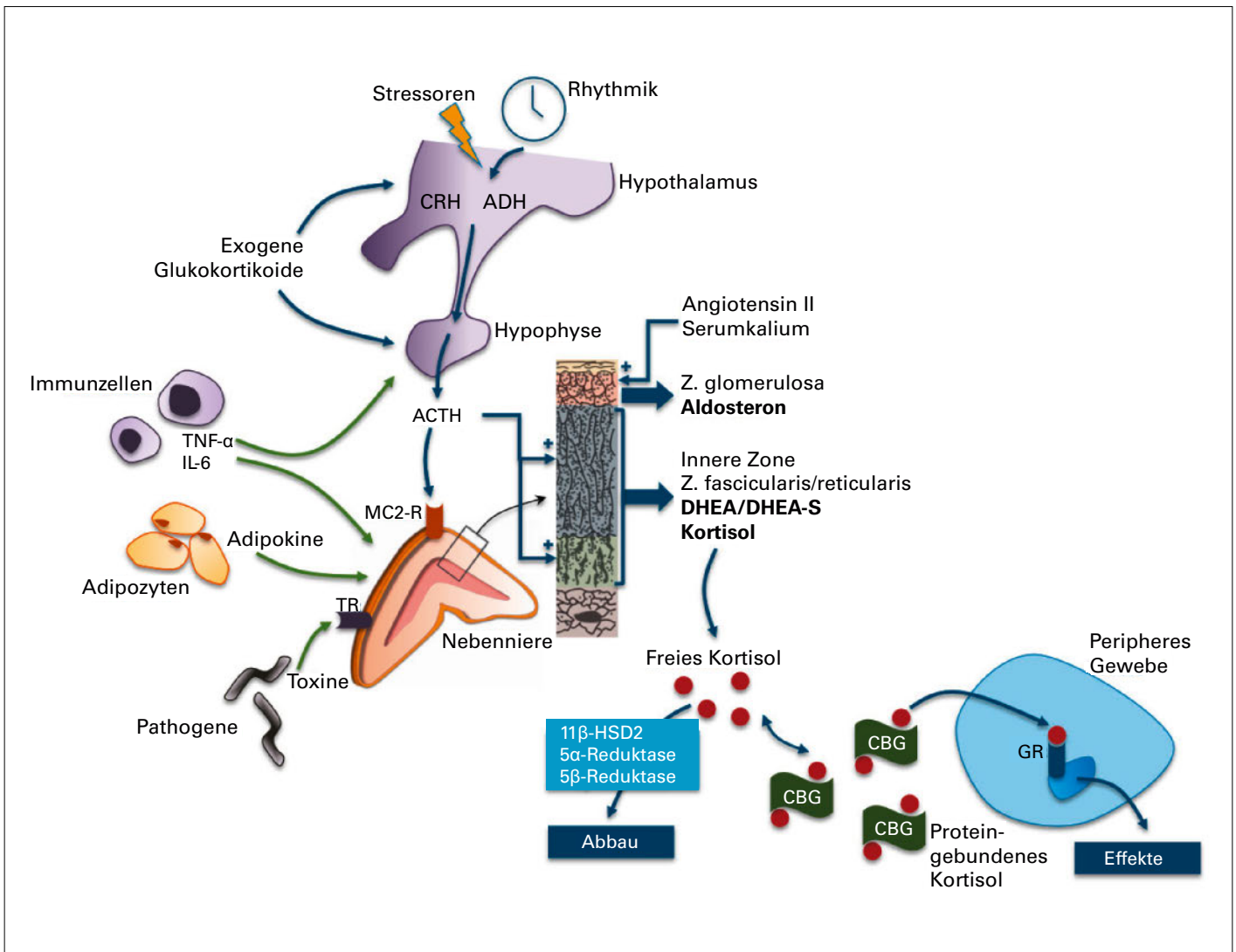


Abbildung 1: Physiologie/Pathophysiologie der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und des peripheren Kortisolstoffwechsels. Grüne Pfeile kennzeichnen Mechanismen, die ACTH-unabhängig die Kortisolachse stimulieren können.

CRH: corticotropin-releasing hormone; **ADH:** antidiuretisches Hormon; **ACTH:** adrenokortikotropes Hormon; **MC2-R:** Melanocortin-2-Rezeptor; **TR:** Toll-like Rezeptor; **GR:** Glukokortikoid-Rezeptor; **CBG:** corticosteroid-binding globulin; **11βHSD2:** 11β-Hydroxysteroiddehydrogenase 2; **TNF-α:** Tumor necrosis factor α; **IL-6:** Interleukin 6.

Die Kortisolachse kann auch über ACTH-unabhängige Faktoren stimuliert werden. Dazu gehören Zytokine, Adipokine, endotheliale Substanzen, bakterielle und virale Toxine und die direkte neuronale Innervation [1, 3].

Das im Plasma zirkulierende Kortisol ist zu etwa 95% proteingebunden (an «corticosteroid-binding globulin» [CBG] und Albumin); nur rund 5% liegt in freier Form vor und kann eine Wirkung durch Bindung an den Hormonrezeptor entfalten. Verschiedene Zustände erhöhen oder erniedrigen die Konzentration an Bindungsproteinen, was dazu führt, dass sich die im Labor bestimmten Gesamthormonkonzentrationen ebenfalls verändern: Erhöhte CBG-Werte finden sich bei hohen

Östrogenspiegeln (z.B. Schwangerschaft, Einnahme oraler Kontrazeptiva) und bei der Hyperthyreose. Eine Hypothyreose und Proteinmangelzustände (z.B. nephrotisches Syndrom, schwere Leberinsuffizienz, Malnutrition) erniedrigen dagegen die CBG-Konzentration. Das in der Zona glomerulosa produzierte Aldosteron wird primär über das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem und sekundär über andere Faktoren wie Serumkalium reguliert. Die adrenalen Androgene *Dehydroepiandrosteron* (DHEA) und *Dehydroepiandrosteron-Sulfat* (DHEA-S) stammen aus der inneren Zone (Z. fascicularis/reticularis) der Nebenniere, unterliegen der Kontrolle von ACTH und sind durch Alter und Geschlecht beeinflusst.

Pathophysiologie

Wie andere endokrine Krankheiten wird die Nebennierenrindeninsuffizienz nach Ort der Störung als primär (Nebenniere), sekundär (Hypophyse) bzw. tertiär (Hypothalamus) klassifiziert. Letztere zwei Formen werden auch unter dem Begriff der *zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz* zusammengefasst. Bei der *primären Form* ist die gesamte Nebenniere, also Glukokortikoid-, Mineralokortikoid- und DHEA-/DHEA-S-Sekretion, betroffen. Der Ausfall der einzelnen Hormone unterliegt bei der Autoimmunadrenalitis einer zeitlichen Sequenz. Die Aldosteron-produzierende Zona glomerulosa ist zuerst betroffen und initial ist die Erkrankung durch einen tiefen Aldosteronspiegel, hohe Reninwerte, jedoch eine intakte Kortisolsekretion gekennzeichnet [4]. Auch die DHEA-Sekretion ist bereits im präklinischen Stadium eingeschränkt [5]. Bei der *zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz* führt ein CRH- und/oder ACTH-Mangel innerhalb kurzer Zeit zur Atrophie der Nebennieren. Dabei fällt die Sekretion von Kortisol und der adrenalen Androgene aus, die Aldosteronausschüttung bleibt jedoch *immer* intakt. Tiefe DHEA-/DHEA-S-Spiegel sind deshalb auch ein typischer Befund bei Patienten mit einer zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz [6, 7].

Die Addisonkrise illustriert eindrücklich das Fehlen wichtiger Glukokortikoidwirkungen bei einer Stressreaktion.

Schwerste Erkrankungen wie zum Beispiel eine Sepsis stellen für die Kortisolachse eine Extremsituation dar und betreffen nicht nur die Regulationsebene, sondern auch den Kortisolmetabolismus und die Hormonwirkung im peripheren Gewebe bzw. am Rezeptor. Neuere Daten zeigen, dass die Kortisolproduktion bei kritisch Erkrankten – wenn überhaupt – nur minimal gesteigert ist [8, 9]. Das ACTH ist in den ersten Tagen erhöht und fällt danach ab (sog. *ACTH-Kortisol-Dissoziation*) [10]. Einer der wichtigsten Mechanismen, der in solchen Situationen hohe Serumkortisolspiegel gewährleistet, ist die rasche und drastische Reduktion des Kortisolabbaus durch Hemmung der dafür bestimmten Enzyme (11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 2, 5 α - und 5 β -Reduktasen) [8]. Zusätzlich sorgen weitere Anpassungen für eine vermehrte Verfügbarkeit von Kortisol in der Peripherie (Abfall der CBG-Konzentration mit Anstieg des freien Kortisols, erhöhte Affinität des Glukokortikoidrezeptors für Kortisol durch Zytokine) [11]. Noch immer kontrovers werden in der Literatur die Existenz, eine einheitliche Definition bzw. die zugrundeliegenden Mechanismen einer *relativen Nebennierenrindeninsuffizienz* bei kritisch Kranken diskutiert («critical illness-related corticosteroid insufficiency», CIRCI) [12]. Postuliert werden der Ein-

fluss proinflammatorischer Zytokine auf ACTH- und Glukokortikoid-Rezeptoren, kritische Ischämien im hypothalamo-hypophysären System und der Nebenniere, der Wegfall der trophischen Effekte durch tiefe ACTH-Spiegel, Substratmangel durch tiefes Cholesterin und oxidativer Stress [13].

Die *Addisonkrise* als Extremform des absoluten Glukokortikoidmangels illustriert eindrücklich das Fehlen wichtiger Glukokortikoidwirkungen bei einer Stressreaktion [14], nämlich den Wegfall *permissiver und suppressiver* Effekte.

Der permissive Effekt auf die Katecholaminwirkung wird über verschiedene Mechanismen vermittelt: Glukokortikoide erhöhen zirkulierende Katecholaminspiegel durch Induktion des Schlüsselenzyms der Adrenalin synthese (Phenylethanolamin-N-Methyltransferase, PNMT) bzw. Hemmung der für den Abbau verantwortlichen Enzyme (z.B. Catechol-O-Methyltransferase, COMT) und durch direkte Wirkungen an adrenergen Rezeptoren (z.B. Erhöhung der Bindungs-Kapazität bzw. -Affinität) bzw. Beeinflussung von Postrezeptor-mechanismen [14]. Der Wegfall dieser permissiven Effekte führt zur «Katecholaminresistenz» und damit zur Hypotonie. Diese wird verstärkt durch einen Volumen- und Natriumverlust (wegen Mineralokortikoidmangel, Erbrechen oder Durchfall).

Der suppressive Effekt der Glukokortikoide verhindert eine überschüssige Immunantwort, indem z.B. die Freisetzung und Wirkung entzündlicher Zytokine (TNF- α , IL-1 und IL-6) gehemmt und die Zytokin-vermittelte Glukokortikoidresistenz am Rezeptor antagonisiert werden [15]. Neben der Erstmanifestation einer Nebennierenrindeninsuffizienz gehören Infektionen (v.a. gastrointestinale), Operationen, emotionaler Stress oder Auslassen bzw. fehlende Steigerung der Glukokortikoidtherapie zu den häufigsten Auslösern einer Addisonkrise [16, 17].

Ursachen (Tab. 1)

Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz

In Europa ist heutzutage die *Autoimmunadrenalitis* die häufigste Ursache einer *primären Nebennierenrindeninsuffizienz* [18]. Sie ist mit einer Inzidenz von 4,4–6/Mio./Jahr eine seltene Krankheit, die jedoch zunehmend häufiger diagnostiziert wird [19]. Die Autoimmunadrenalitis stellt eine «klassische» Autoimmunerkrankung dar. Durch zelluläre Immunabwehrmechanismen kommt es zur Zerstörung der gesamten Nebennierenrinde. Die Erkrankung tritt isoliert oder im Rahmen eines sog. polyglandulären Autoimmunsyndroms auf [20] (Abb. 2a, und Tab. 1).

In Entwicklungsländern ist die Nebennierentuberkulose (Abb. 2b) immer noch der Hauptgrund eines primär bedingten Hypokortisolismus [21] und muss als Differentialdiagnose bei Patienten aus diesen Ländern berücksichtigt werden.

Die häufigste monogene Ursache einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz ist das autosomal-

rezessiv vererbte *adrenogenitale Syndrom (AGS)*, in den meisten Fällen verursacht durch einen 21-Hydroxylase-Mangel.

Die *Adrenoleukodystrophie* ist ein seltener X-chromosomaler Defekt in der Steroidbiosynthese mit Akkumulation überlangkettiger Fettsäuren («very long chain fatty acids», VLCFA) vorwiegend in der Nebennieren-

Tabelle 1: Ursachen der Nebennierenrindeninsuffizienz.

Ursache	Bemerkungen
Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz	
<i>Autoimmunadrenalis (M. Addison)</i>	
– Isoliert (30–40%)	Assoziiert mit HLA-DR3/-DR4
– Polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ I (5–10%)	Autosomal-rezessiv vererbt; Mutationen im AIRE-Gen (autoimmuneregulator-gene); assoziierte Erkrankungen: Hypoparathyreoidismus, chron. mukokutane Candidiasis, prämatüre Ovarialinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1, Dystrophien ektodermaler Gewebe (Nägel, Zahnschmelz), Alopecia areata, Autoimmunhepatitis, perniziöse Anämie
– Polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ II (60%)	Assoziiert mit HLA-DR3/-DR4; assoziierte Erkrankungen: Hypo-/Hyperthyreose, prämatüre Ovarialinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1, perniziöse Anämie, Zöliakie, Vitiligo, Alopecia areata
<i>Infektiös</i>	
– Tuberkulöse Adrenalis	Häufigste Ursache einer primären Insuffizienz in Entwicklungsländern
– HIV-assoziiert	
– Pilzinfektionen (z.B. Histoplasmose, Kryptokokkose)	V.a. bei immunsupprimierten Patienten
<i>Genetische Erkrankungen</i>	
– Adrenogenitales Syndrom	Autosomal-rezessiv vererbt; am häufigsten 21-Hydroxylasemangel
– Adrenoleukodystrophie	X-chromosomal vererbt
<i>Bilaterale Nebennieren-Blutung/-Infarkt</i>	
	Thrombopenie, Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, orale Antikoagulation, Antiphospholipidsyndrom
<i>Nebenniereninfiltration</i>	
	Metastasen (z.B. Bronchus-, Mamma-, Colon-Ca), Amyloidose, Sarkoidose
<i>St. n. Adrenalektomie bds.</i>	
Zentrale Nebennierenrindeninsuffizienz	
<i>Exogene Glukokortikoide</i>	
	Häufigste Ursache einer zentralen Insuffizienz (Anamnese!)
– St. n. Behandlung eines hypophysären oder adrenalen Cushing-Syndroms	
<i>Hypothalamo-hypophysäre Tumoren</i>	
	Ausfälle anderer Hypophysenfunktionen (Hypopituitarismus), evtl. Zeichen des lokalen Tumorwachstums (Gesichtsfeldausfälle)
– Hypophysenadenome	Häufigste Ursache
– Kraniopharyngeom	
– Meningeom	
– Metastasen (selten)	Selten; meist Mamma-, Colon- oder Bronchus-Ca
<i>Hypophysitis</i>	
– Lymphozytär	Isoliert, bei polyglandulärem Autoimmunsyndrom, selten
– Therapie mit Immune-checkpoint-Inhibitoren	Anti-CTLA-4-Antikörper (z. B. Ipilimumab, bis 15%), Anti PD-1-/ PD-L1-Antikörper (z.B. Pembrolizumab, bis 6%)
<i>Hypophysenapoplexie</i>	
– Sheehan Syndrom	Peripartal auftretend (Hypotonie und grosser Blutverlust)
<i>Infiltrative Erkrankungen</i>	
	Sarkoidose, Langerhanszell-Histiozytose, Hämochromatose, Wegener-Granulomatose, Tuberkulose
<i>Schädelhirntraumata</i>	
– St. n. Bestrahlung	Jahre dauernde Latenz bis Auftreten möglich
<i>Seltene monogenetische Ursachen</i>	
	Isolierter ACTH-Ausfall oder kombinierter Ausfall mehrerer hypophysärer Hormone
Medikamentös-bedingte Nebennierenrindeninsuffizienz	
<i>Glukokortikoide (vgl. oben)</i>	
<i>Immune-checkpoint-Inhibitoren (vgl. oben)</i>	
<i>CYP3A4-Induktoren: ↑ Kortisolabbau</i>	Mitotan, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramat
<i>Inhibitoren der adrenalen Steroidhormonsynthese: ↓ Kortisolproduktion</i>	Mitotan, Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Metyrapon, Etomidat

rinde und im ZNS. Betroffen sind überwiegend Männer, Frauen sind Konduktorinnen. Meistens zeigen sich bereits in jungem Alter Symptome der ZNS-Beteiligung (Verhaltensauffälligkeiten, neurokognitive Defizite bis hin zur dementiellen Entwicklung).

Zentrale Nebennierenrindeninsuffizienz

Die häufigste Ursache einer zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz ist die Therapie mit *exogenen Glukokortikoiden* [22]. Bereits eine kurzdauernde perorale Therapie führt bei über 40% der Patienten zu einer – in der Regel – passageren Nebennierenrindeninsuffizienz [23]. Neben substanzspezifischen Charakteristika wie Halbwertszeit oder glukokortikoider Wirkstärke sind vor allem Dauer und kumulative Dosis entscheidend bei der Entwicklung einer iatrogenen Nebennieren-

rindeninsuffizienz [24]. Alle diese Faktoren korrelieren jedoch nur ungenau mit dem Risiko, einen Hypokortisolismus auch tatsächlich zu entwickeln [25]. Eine Nebennierenrindeninsuffizienz kann bei *jeder* Applikationsart (topisch bzw. systemisch) auftreten, wobei sie bei lokaler Anwendung (inhalativ, intranasal, dermal) seltener auftritt als bei peroraler oder parenteraler Gabe [24].

Tumoren im hypothalamo-hypophysären Bereich sind die häufigsten Ursachen einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz [26]. Sie führen zum Ausfall der CRH- bzw. der ACTH-Sekretion. Meistens sind zusätzlich andere Hormonausfälle nachweisbar (Hypopituitarismus). Die autoimmune lymphozytäre *Hypophysitis* ist eine sehr seltene Erkrankung. In den letzten Jahren werden Hypophysitiden jedoch wieder vermehrt ge-

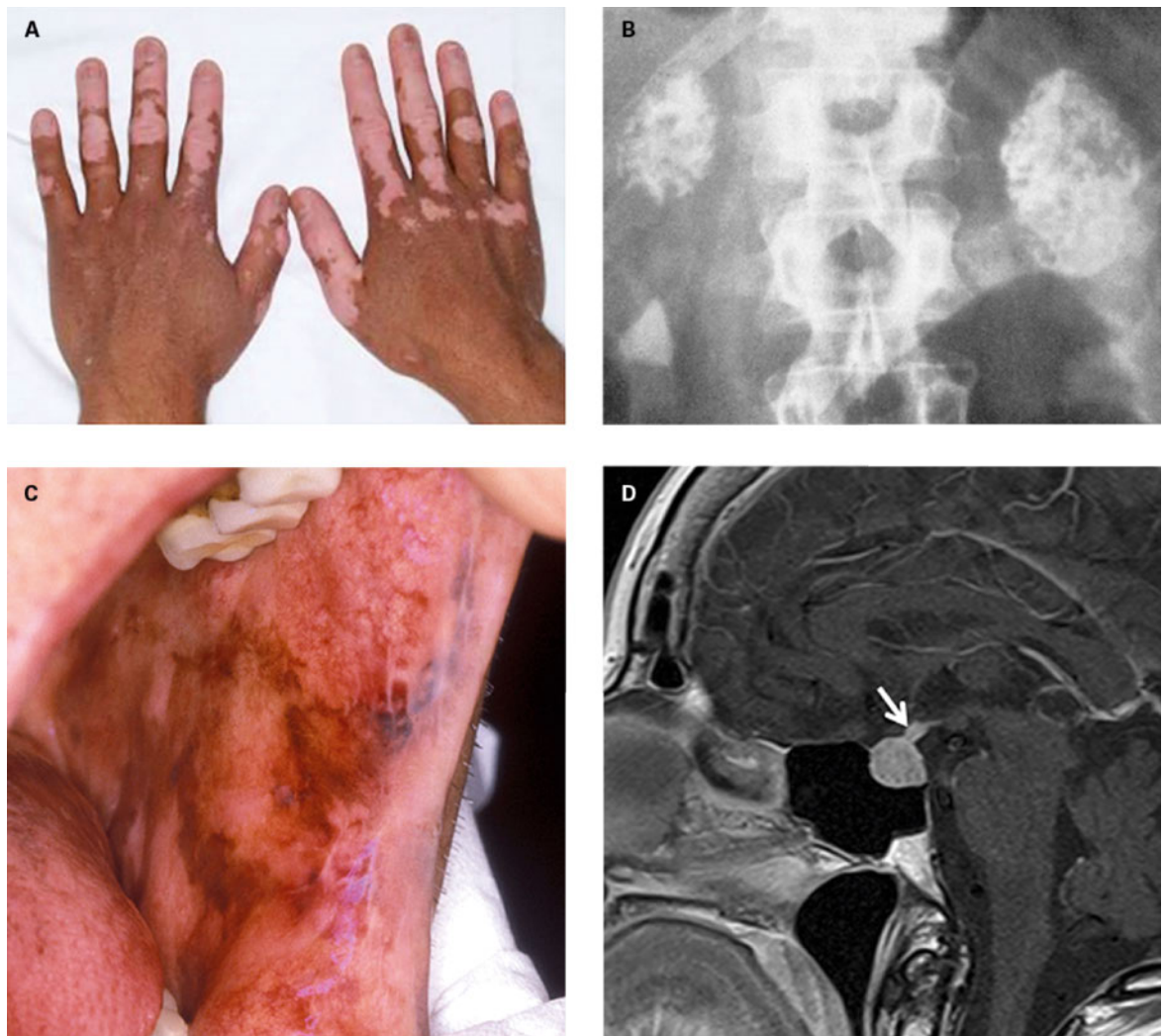


Abbildung 2: Befunde bei primärer und zentraler Nebennierenrindeninsuffizienz.

A: Pat. mit polyglandulärem Autoimmunsyndrom Typ II: Typisches hyperpigmentiertes Hautkolorit und Vitiligo.

B: Nebennierentuberkulose: bds. verkalkte Nebennieren in der Abdomenübersichtsaufnahme.

C: Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut bei M. Addison.

D: Ipilimumab-assoziierte Hypophysitis: kugelig aufgetriebene Hypophyse mit Verdickung des Stiels (Pfeil).

sehen: Neuere onkologische Immuntherapien (sog. «immune checkpoint inhibitors», z.B. Ipilimumab) führen recht häufig zu immunvermittelten endokrinen Nebenwirkungen [27], unter anderem auch zur Hypophysitis (Abb. 2d). Sie tritt bei bis zu 15% der behandelten Patienten auf und führt auch zu Ausfällen anderer Hypophysenvorderlappenfunktionen (Insuffizienz der Schilddrüsen- und Gonadenachse) [28]. In Tabelle 1 sind weitere Ursachen einer Nebennierenrindeninsuffizienz aufgeführt.

Klinisches Bild (Tab. 2)

Ein *Kortisolmangel* verursacht häufig unspezifische Symptome, und die klinische Präsentation ist davon abhängig, ob sich der Mangel in einer Akutsituation (Addisonkrise) oder als chronische Insuffizienz manifestiert. Nicht selten werden die Patienten initial mit einer psychiatrischen oder gastroenterologischen Diagnose falsch oder erst nach einer Latenz diagnostiziert [29]. Typische Beschwerden eines Kortisolmangels sind Fatigue, depressive Stimmungslage, Gewichtsverlust, Anorexie, Abdominalbeschwerden (Erbrechen, Übelkeit oder Diarrhoe), Arthralgien oder Myalgien [30]. Gelegentlich gesellt sich Fieber mit Anstieg der Entzündungs-

parameter dazu und imitiert das Bild eines akuten Infektes. Dieser muss um so mehr angezweifelt werden, wenn gleichzeitig die für den Hypokortisolismus typische Eosinophilie vorliegt.

Der *Aldosteronmangel* bei der primären Nebennierenrindeninsuffizienz führt aufgrund reduzierter tubulärer Kalium- und H⁺-Sekretion zur Hyperkaliämie und zur metabolischen Azidose. Beides tritt aber inkonstant auf [18, 31, 32]. Das Mineralokortikoiddefizit kann ebenfalls zum renalen Natrium- und Volumenverlust beitragen und neben Salzhunger eine orthostatische Hypotonie verursachen. Eine Hyponatriämie findet sich – wenn auch etwas seltener – bei der zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz [33, 34]. Die wichtigste Ursache hierbei ist die vermehrte Sekretion von anti-diuretischem Hormon (ADH) durch hohe CRH-Spiegel [35], intravasales Volumendefizit bzw. der Wegfall der Sekretionshemmung von Kortisol auf die ADH-Sekretion [36].

Der *Mangel an Dehydroepiandrosteron (DHEA)* macht sich nur bei Frauen bemerkbar (evtl. Verlust der Sekundärbehaarung, trockene Haut und Libidoverlust). Die Hypoglykämie tritt vor allem bei Kindern auf, kann sich bei Erwachsenen mit gleichzeitig bestehendem Typ-1-Diabetes (polyglanduläres Autoimmunsyndrom)

Tabelle 2: Klinik der Nebennierenrindeninsuffizienz.

Symptome	Ursachen
Müdigkeit, Fatigue, depressive Stimmungslage	Glukokortikoidmangel, Androgenmangel (Frauen)
Schwindel (in Orthostase)	Mineralokortikoidmangel, Glukokortikoidmangel
Gewichtsverlust	Glukokortikoidmangel
Nausea, Erbrechen, Abdominalschmerzen	Glukokortikoidmangel, Mineralokortikoidmangel
Muskuloskelettale Beschwerden (Myalgien, Arthralgien)	Glukokortikoidmangel, evtl. begleitende Hypothyreose (bei polyglandulärem Autoimmunsyndrom)
Hauttrockenheit (Frauen)	Androgenmangel
Libidoabnahme (Frauen)	Androgenmangel
Befunde	Ursachen
Hyperpigmentation der Haut (nur primäre Form)	↑ POMC-Spaltprodukte
Blasse Hautfarbe (nur sekundäre Form)	POMC-Mangel, evtl. Anämie (durch Hypogonadismus, Hypothyreose bei Hypopituitarismus)
Verlust der Sekundärbehaarung (Frauen)	Androgenmangel
Hypotonie	Mineralokortikoidmangel, Glukokortikoidmangel
Fieber	Glukokortikoidmangel
Laborbefunde	Ursachen
Hyponatriämie	Mineralokortikoidmangel, Glukokortikoidmangel, SIADH (durch Glukokortikoidmangel)
Hyperkaliämie (nur primäre Form)	Mineralokortikoidmangel
Metabolische Azidose (nur primäre Form)	Mineralokortikoidmangel
Hypoglykämie (v.a. Kinder)	Glukokortikoidmangel
Eosinophilie, Lymphozytose	Glukokortikoidmangel
TSH-Erhöhung	Glukokortikoidmangel, evtl. Autoimmunthyreopathie
Hyperkalzämie	Glukokortikoidmangel

POMC: Pro-Opiomelanocortin, SIADH: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

aber beispielsweise in einem reduzierten Insulinbedarf und Tendenz zu Hypoglykämien niederschlagen. Je nach zugrundeliegender Ätiologie können zusätzliche Symptome und Befunde erhoben werden: Zeichen der Hypophyseninsuffizienz bei zentraler Nebennierenrindeninsuffizienz bzw. andere Manifestationen eines polyglandulären Autoimmunsyndromes (Tab. 1). Ein spezifisches und exklusives Zeichen der primären Form ist die Hyperpigmentation, die an Haut und Schleimhäuten (z.B. ororal), im Besonderen an sonnenexponierten oder mechanisch-beanspruchten Stellen (Knöchel, Hosensbund) vorkommt (Abb. 2a/c). Sie entsteht durch die vermehrte Stimulation von Melanocortin-1-Rezeptoren in der Haut durch hohe Spiegel von zirkulierendem ACTH und anderen Spaltprodukten des hypophysären Pro-Opiomelanocortins (POMC) [37]. Im Gegensatz dazu ist die Haut bei der sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz nicht hyperpigmentiert. Gerade Patienten mit einem Hypopituitarismus zeigen häufig ein blasses (alabasterfarbenes) Hautkolorit. Der Patient in der *Addisonkrise* präsentiert sich mit einer schweren Hypotonie bzw. einem (therapierefraktären) Volumenmangelschock. Meistens finden sich gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe bis hin zur Pseudoperitonitis sowie eine Einschränkung des Bewusstseins (Somnolenz oder Koma). Die Symptome können – wie das begleitende Fieber oder Erbrechen – Ausdruck des Hypokortisolismus oder des zugrundeliegenden Auslösers (z.B. gastrointestinaler Infekt) sein. Laborchemisch kann eine Hyponatriämie/Hyperkaliämie, eine metabolische Azidose und gelegentlich eine Hypoglykämie gefunden werden. Häufig ist der akuten Dekompensation eine längere Phase mit unspezifischen Kortisolmangel-Symptomen vorausgegangen. Die Krise entwickelt sich meist innerhalb weniger Stunden und gefährdet den Patienten bei fehlender Therapie vital.

Diagnose (Abb. 3)

Basale Hormonkonzentrationen

Bestimmungen des *Serumkortisols* sind wegen der zirkadianen Schwankungen häufig wenig verlässlich. Zu beachten ist, dass die Assays das Gesamtkortisol messen, das durch die Konzentration der Bindungsproteine (CBG) beeinflusst wird. Wie oben erwähnt, erhöhen orale Kontrazeptiva das CBG und damit das Serumkortisol und können eine normale Nebennierenrindenfunktion vortäuschen [38]. Allgemein weist ein basales Morgenkortisol (8.00 Uhr) von unter 80 nmol/l auf eine Nebennierenrindeninsuffizienz hin, ein Wert über 400–500 nmol/l schliesst eine solche

weitgehend aus [39, 40]. Das DHEA-S hat im Gegensatz zum DHEA eine längere Halbwertszeit im Serum, unterliegt keiner zirkadianen Rhythmik und ist bereits im präklinischen bzw. relativem Stadium der Nebennierenrindeninsuffizienz [5] und bei der primären bzw. sekundären Form erniedrigt [6, 7, 41]. Die Bestimmung eines basalen DHEA-S-Wertes stellt deshalb im klinischen Alltag ein nützlicher Parameter dar. Ein normaler, d.h. im alter- und geschlechtsadaptierten Referenzbereich liegender DHEA-S-Wert macht eine Nebennierenrindeninsuffizienz unwahrscheinlich [42]. Zu beachten gilt, dass das DHEA-S nach Glukokortikoidmedikation für längere Zeit erniedrigt bleibt und der Wert durch peroral eingenommene DHEA-Präparate (z.B. sog. «Antiaging-Produkte») falsch-hoch ausfällt.

Dynamische Tests

Häufig werden jedoch basale Hormonkonzentrationen keine abschliessende Aussage erlauben, und eine dynamische Austestung ist notwendig. *Metyrapon- und Insulinhypoglykämietest* erfassen Funktion und Integrität der gesamten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse, werden im Alltag aufgrund des Aufwandes und möglicher Nebenwirkungen jedoch nur in Ausnahmefällen durchgeführt. Der *ACTH-Stimulationstest* hat sich als einfacher Test durchgesetzt, der zu jeder Tageszeit durchgeführt werden kann [43]. Dabei wird 1 µg oder 250 µg Tetracosactid (ACTH₁₋₂₄ [Synacthen®]) i.v. als Bolus appliziert und nach 20 [44] oder 30 Minuten (1 µg-Test) bzw. 30 und/oder 60 Minuten (250 µg-Test) das Kortisol bestimmt. Ein stimuliertes Kortisol (peak-Wert) von ≥ 500 –550 nmol/l schliesst eine Insuffizienz aus. Der Zeitpunkt der Blutentnahme beim 250µg-Test spielt insofern eine Rolle, als dass der Kortisolwert bei 60 Minuten noch weiter steigen kann [45] und bei alleiniger Betrachtung des 30 Minutenwertes die Gefahr besteht, dass gewisse Patienten fälschlicherweise als insuffizient klassifiziert werden [46]. Zu beachten ist, dass der ACTH-Stimulationstest streng genommen nur die adrenale Reaktion auf exogenes ACTH überprüft und die applizierte Dosis einem supra-physiologischen Stimulus entspricht. Bei einer zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz, vor allem im Akutstadium und vor Ausbildung einer Nebennierenatrophie, kann der Synacthen-Test deshalb falsch negativ ausfallen [47]. Der 1 µg-Test weist in solchen Situationen eine leicht bessere Sensitivität als der 250 µg-Test auf [48–50]. Zur weiteren Lokalisationsdiagnostik wird *ACTH* und *Renin* bestimmt. Der Nachweis von *Anti-21-Hydroxylase-Antikörpern*, die in bis zu 85 bis 100% [18, 51] gefunden werden und die gegen ein Schlüsselenzym der adrenalen Steroidbiosynthese gerichtet sind, sichert die Diagnose der Autoimmunadrenalitis. Je nach Ätio-

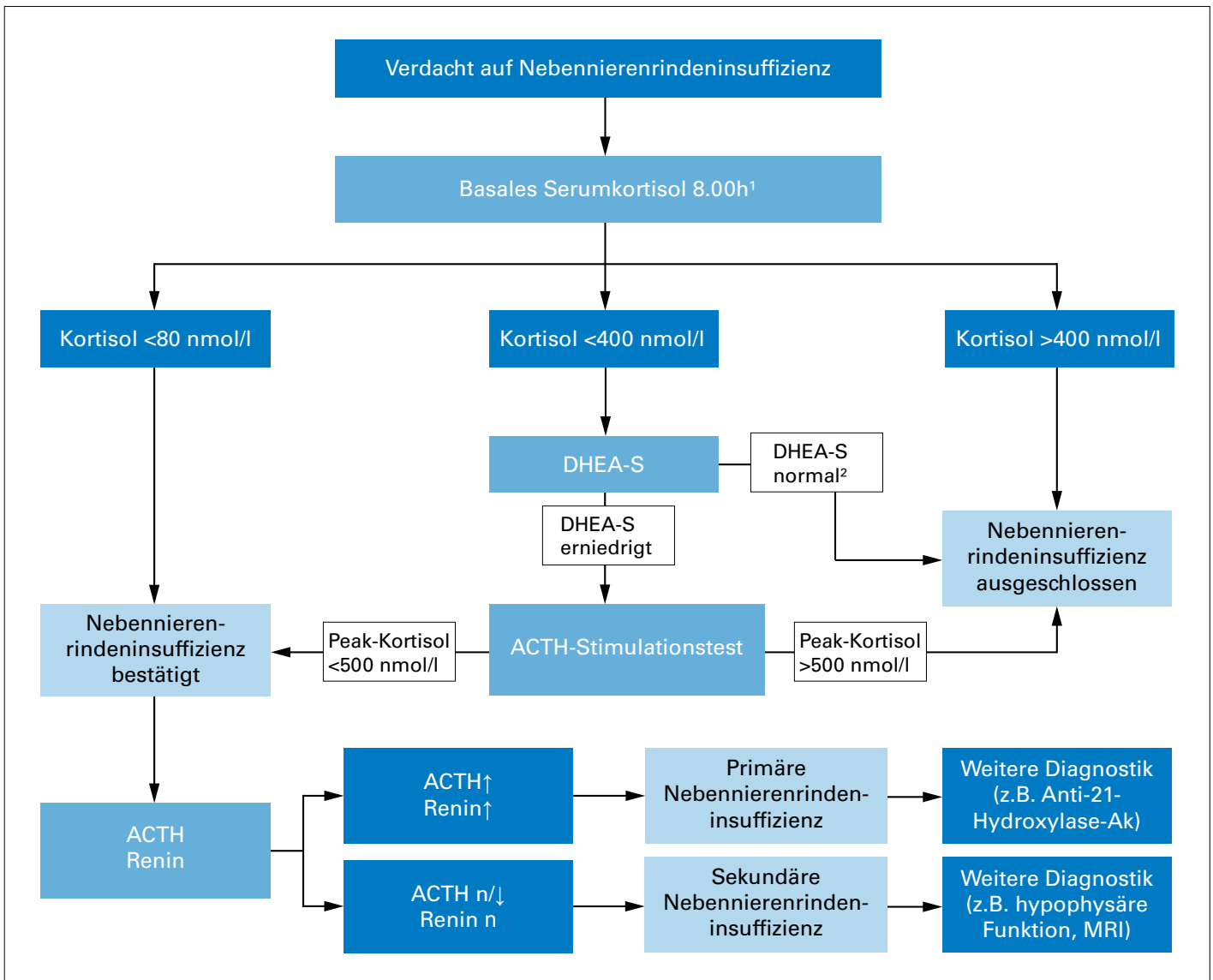


Abbildung 3: Diagnostik bei Nebennierenrindeninsuffizienz.

¹ Das basale Kortisol im Serum ist abhängig von der CBG-Konzentration und ist falsch hoch bei erhöhten CBG-Konzentrationen (z.B. Östrogene, Schwangerschaft, Hyperthyreose) bzw. falsch tief bei erniedrigten CBG-Konzentrationen (z.B. Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom, Hypothyreose).

² Normal bezeichnet ein im Alters- und Geschlechts-adaptierten Referenzbereich liegendes DHEA-S.

logie erfolgen dann zusätzliche Abklärungen: hypophysäre Funktion und Bildgebung mittels Schädel-MRI bei der zentralen Form, Suche nach anderen Manifestationen eines polyglandulären Autoimmunsyndroms (z.B. Schilddrüsenfunktion).

Spezielle diagnostische Situationen

Die Abklärung der Nebennierenrindenfunktion vor Absetzen einer chronischen Glukokortikoidtherapie kann sich schwierig gestalten. Falls die Grunderkrankung es zulässt, sollte die Therapie schrittweise auf eine Erhaltungsdosis (z.B. 5 mg Prednison/Tag) reduziert werden. Bei der Diagnostik ist zu beachten, dass – neben dem Hydrokortison – die meisten syntheti-

sehen Glukokortikoidpräparate (z.B. Prednisolon, Methylprednisolon) zu einer Kreuzreaktivität im Kortisolassay führen, was die Resultate verfälscht [52, 53]. Inhalative Glukokortikoide scheinen dabei von klinisch-relevanten Interaktionen ausgenommen zu sein [54], ebenso wird Dexamethason in den kommerziell erhältlichen Immunoassays nicht mitgemessen. Andererseits beeinflussen Prednison, Prednisolon und Dexamethason aufgrund der Halbwertszeit den Kortisolwert für mind. 48 bis 72 Stunden. In der Praxis hat es sich deshalb bewährt, vorgängig einen Wechsel auf das kurzwirksame Hydrokortison vorzunehmen und das basale/stimulierte Kortisol nach einer 24-stündigen Unterbrechung der Therapie zu bestimmen [20].

Die labormässige Evaluation der Nebennierenrindenfunktion bei kritisch kranken Patienten ist schwierig: Messungen des Gesamtkortisols sind wegen der tiefen CBG-Konzentration unzuverlässig, und das Ansprechen der Nebenniere auf Stimulation mit ACTH ist durch verschiedenste Faktoren (z.B. Zytokine) verändert. Ein ACTH-Stimulationstest wird aufgrund des Fehlens einheitlicher diagnostischer Grenzen bzw. der diagnostischen Unschärfe nicht empfohlen [12, 55].

Therapie (Tab. 3)

Die Therapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz soll eine physiologische und dem zirkadianen Rhythmus angepasste Versorgung mit Glukokortikoiden erlauben, gleichzeitig aber das Risiko für Therapie-assoziierte Nebenwirkungen möglichst gering halten. Patienten mit einer Nebennierenrindeninsuffizienz haben trotz Ersatztherapie eine schlechtere Lebensqualität. Sie sind häufiger von affektiven Störungen betroffen und weisen ein erhöhtes Risiko auf, arbeitsunfähig zu werden [56–59]. Die Ursachen dafür sind vielfältig, nicht zuletzt aber auch darin begründet, dass wir trotz Behandlung mit «physiologischem» Hydrokortison die zirkadiane Rhythmik der endogenen Sekretion nur ungenau nachbilden [60].

Eine zu hoch gewählte Glukokortikoiddosis beeinflusst kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. Gewicht, Blutdruck, Lipide) negativ, vermindert die Knochendichte und erhöht das Frakturrisiko. Eine Dosis um 20 mg Hydrokortisonäquivalent/Tag wirkt sich sowohl auf kardiovaskuläre [61] wie auch ossäre [62] Parameter neutral aus. Im Gegensatz dazu ist der Patient durch eine zu geringe Kortisoldosis in Akutsituationen durch die Addisonkrise gefährdet. Mit einer Inzidenz von 5–10 Episoden/100 Patientenjahre [16, 17, 63] ist sie eine relativ häufige Komplikation und wahrscheinlich einer der Gründe für die vermehrte Sterblichkeit bei Patienten mit primärer [64–66] oder zentraler [67] Nebennierenrindeninsuffizienz. Therapeutischer Hyper- und Hypokortisolismus beeinflussen also Morbidität und wahrscheinlich auch die Mortalität [68, 69]. Es gilt deshalb der Grundsatz, dass die Glukokortikoiddosis in der chronischen Ersatztherapie so hoch wie nötig aber so tief wie möglich gewählt wird, die Anpassung der Dosis in Akutsituationen jedoch zügig und genügend hoch erfolgen sollte.

Die tägliche Produktionsrate von Kortisol beträgt etwa 5–6 mg/m² Körperoberfläche [70]. Unter Berücksichtigung interindividueller Unterschiede im Metabolismus entspricht dies etwa einer täglichen peroralen Hydrokortisondosis von 10–12 mg/m² bzw. 15–25 mg/Tag. Die Dosis muss in allen Situationen mit erhöhtem Kortisolbedarf gesteigert werden und ggf. parenteral appliziert werden (Tab. 4). Länger wirksame Glukokortikoidpräparate wie Prednison kommen nur in Ausnahmesituationen (z.B. Probleme mit der Medikamentenadhärenz) zum Einsatz, da darunter Nebenwirkungen möglicherweise häufiger auftreten [62].

Ein Mineralokortikoidersatz ist *ausschliesslich* bei der primären Nebennierenrindeninsuffizienz notwendig. Dazu wird Fludrokortison (Florinef®) mit einer tgl. Dosis von 0,05–0,2 mg verabreicht. Für das Monitoring

Tabelle 3: Therapie der Nebennierenrindeninsuffizienz.

Glukokortikoidersatztherapie

Hydrokortison (Hydrokortison Galepharm®):

- Dosis: 15–25 mg/Tag (Dosis bei primärer Form in der Regel etwas höher)
- Evtl. nur Stressdosis (10–20 mg bei Bedarf) bei knapp normalem Synacthentest (peak-cortisol >450 nmol/l) bei sekundärer Insuffizienz
- Dosis aufgeteilt in 2–3 Gaben (⅓ morgens, ⅓ späterer Nachmittag)
- Dual-release Hydrokortison (Plenadren®, Einnahme einmal tgl.) ist erhältlich, in der Schweiz jedoch nicht zugelassen.
- Andere Präparate (Prednison, Dexamethason) sollten nur in Ausnahmefällen bzw. speziellen Indikationen (z.B. adrenogenitales Syndrom) verwendet werden
- Bei Erbrechen muss zwingend auf eine parenterale Applikation (SoluCortef® i.v., i.m., s.c.) gewechselt werden
- Anpassung in Situationen mit erhöhtem Kortisolbedarf (Tab. 4)

Monitoring:

- Biochemische Parameter (z.B. basales Kortisol oder Kortisol im 24h-Urin) nicht genügend verlässlich
- Hinweise auf Untersubstitution: Symptome (z.B. Müdigkeit, Übelkeit, Myalgien), Gewichtsabnahme, Hypotonie
- Hinweise auf Übersubstitution: Gewichtszunahme, Hypertonie, Hyperkortisolismus-Stigmata (z.B. Striae), Hypokaliämie, Hyperglykämie

Mineralokortikoidersatztherapie (nur bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz)

Fludrokortison (Florinef®)

- Dosis 0,05–0,2 mg/Tag als Einmaldosis morgens
- Eine Mineralokortikoidersatztherapie ist erst ab Glukokortikoiddosen ≤50 mg Hydrokortison/Tag notwendig

Monitoring:

- Biochemische Parameter: Renin (Ziel: oberes Drittel des Referenzbereiches), Serum-Natrium/-Kalium
- Hinweise auf Untersubstitution: orthostatische Hypotonie (Abfall syst. Blutdruck in Orthostase ≥20 mmHg), Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Renin ↑
- Hinweise auf Übersubstitution: Ödeme, Hypertonie, Hypokaliämie, Renin ↓

Androgensatztherapie (DHEA)

- Keine zugelassenen bzw. unter pharmazeutischer Kontrolle hergestellte Präparate in der Schweiz verfügbar
- Präparate via Internet ubiquitär erhältlich, jedoch nicht empfohlen (CAVE: pharmazeutische Qualität bzw. Zusammensetzung!)
- Substitution bewirkt mögliche Besserung des Wohlbefindens, Lebensqualität

Addisonkrise

- 100 mg Hydrokortison (SoluCortef®) als Bolus i.v., gefolgt von 100–200 mg/24 h i.v. (in Glucose 5%)
- Volumenersatz mit NaCl 0,9% (initial 1l/Stunde, bzw. unter entsprechendem Monitoring)
- Suche/Behandlung eines allfälligen Auslösers (z.B. Infekt)
- Supportive Behandlung: Intensivmedizinische Überwachung evtl. Intubation, Thromboseprophylaxe

Übrige Punkte

- Abgabe eines Notfallausweises und einer Patientenbroschüre
- Regelmässige Schulung von Pat. und Angehörigen: Regeln für Glukokortikoidanpassung (Tab. 4), Auslöser/Symptome einer Addisonkrise
- Prüfen von Medikamenteninteraktionen, die Hydrokortisonspiegel erniedrigen (Tab. 1)
- Bei Autoimmunadrenalitis: ggf. Suche nach weiteren Autoimmunerkrankungen, TSH und evtl. Vit. B12 jährlich

Tabelle 4: Anpassung der Glukokortikoidtherapie in speziellen Situationen.

Grad	Leichter Stress	Moderater Stress	Grosser Stress
Beispiele	<ul style="list-style-type: none"> – Erkältung – Fieber 37,5–38 °C – Leichtere sportl. Aktivität (z.B. 30–60 min. Joggen) – Kleine medizinische Eingriffe (z.B. Gastroskopie) – Psychischer Stress (z.B. Prüfung) 	<ul style="list-style-type: none"> – Fieber 38–39 °C – Ausgeprägte sportl. Aktivitäten (z.B. mehrstündige Wanderung) – Mittlere medizinische Eingriffe (z.B. Exzision in LA) 	<ul style="list-style-type: none"> – Fieber >39 °C – OP in Allgemeinanästhesie – Geburt – Schwere Erkrankung (z.B. Pneumonie)
Anpassung ¹	1,5- bis 2-fache Tagesdosis	2- bis 3-fache Tagesdosis	3- bis 4-fache Tagesdosis Ggf. parenterale Applikation ²

¹ Die Anpassung erfolgt durch Vervielfachung der Tagesdosis (perorale Einnahme) bzw. durch Einnahme einer zusätzlichen Dosis vor z.B. sportlichen Aktivitäten. Nach Eingriffen bzw. Erkrankungen wird die Dosis schrittweise innerhalb der folgenden Tage wieder auf die ursprüngliche Dosis reduziert

² Die parenterale Applikation muss immer rasch bei Gastroenteritis mit Erbrechen +/- Durchfall und bei schweren Erkrankungen bzw. Operationen durchgeführt werden: 50–100 mg SoluCortef® i.v. als Bolus bzw. bei Narkoseeinleitung, gefolgt von 100–200 mg/24 h i.v.; Reduktion und erneute Umstellung auf perorale Form im Verlauf je nach Klinik

dieser Therapie sind neben klinischen, laborchemische Parameter wie Natrium, Kalium und der Reninwert entscheidend, wobei bei Letzterem ein Wert im oberen Normbereich angestrebt wird [71].

Die Schulung von Patienten mit einer Nebennierenrindeninsuffizienz und ihrer Angehörigen ist zentral und muss regelmässig wiederholt werden. Sie umfasst, neben allgemeinen Aspekten über Art und Behandlung der Erkrankung, die Abgabe eines Notfallausweises und das regelmässige Überprüfen der Regeln zur Dosisanpassung bzw. die Möglichkeit zur parenteralen Selbstapplikation von Hydrokortison (z.B. subkutan [72]). Von der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie wurde 2015 eine Patientenbroschüre in drei Sprachen herausgegeben [73], die sich als nützliches Mittel bei der Schulung von Patienten bewährt (Abb. 4).

Glukokortikoidtherapie bei kritisch Kranken

Bei kritisch kranken Patienten ist eine Glukokortikoidtherapie in allen Fällen indiziert, bei denen der Verdacht auf eine absolute Insuffizienz besteht, d.h. bei Patienten mit vorbestehender primärer oder sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz, bei Patienten unter chronischer Glukokortikoidtherapie wegen anderen Indikationen oder einer sich akut entwickelnden Nebennierenrindeninsuffizienz (z.B. Waterhouse-Friderichsen-Syndrom). Die Datenlage ist jedoch unklar, ob und mit welchen Dosen eine relative Insuffizienz bei Intensivpatienten – im Besonderen mit septischem Schock – behandelt werden soll und ob die Behandlung die Mortalität reduziert. Eine Therapie wird von den meisten Experten empfohlen im Falle eines schweren septischen Schocks mit prolongierter Hypotonie trotz adäquater Volumen- und Vasopressortherapie [55].

Auf der Basis der neueren Daten, die den deutlich verringerten Abbau und die Zunahme der Halbwertszeit von Kortisol zeigen [8], scheinen die täglichen Dosen von ≥ 200 mg Hydrokortison in diesem Kontext jedoch zu hoch.



Abbildung 4: Patientenbroschüre Nebennierenrindeninsuffizienz.

Korrespondenz:
Dr. med. Stefan Fischli
Leitender Arzt
Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung
Departement Medizin
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16
stefan.fischli[at]luzs.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Eine intakte Nebennierenrindenfunktion gewährleistet die Adaptation des Organismus an Stresssituationen. Die Integrität des gesamten hypothalamo-hypophysären-adrenalen Systems ist für eine korrekte Stressantwort notwendig.
- Die häufigste Ursache einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz ist die Autoimmunadrenalitis, in Entwicklungsländern die tuberkulöse Adrenitis. Die zentrale Nebennierenrindeninsuffizienz wird am häufigsten durch die exogene Glukokortikoidtherapie verursacht.
- Klinische (Hyperpigmentierung) und laborchemische (Serumkalium, Renin, ACTH) erlauben die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Form. Basale Kortisolkonzentrationen können wenig aussagekräftig sein und sind durch Faktoren beeinflusst, die den CBG-Spiegel verändern (z. B. Östrogene). Die diagnostische Aussagekraft erhöht sich durch zusätzlich Bestimmung eines DHEA-S Wertes. Häufig wird jedoch ein Stimulationstest (sog. ACTH-Test) notwendig.
- Die Ersatztherapie bei chronischer Nebennierenrindeninsuffizienz erfolgt mit Hydrokortison. Nur bei der primären Form wird zusätzlich Fludrokortison (ein Mineralokortikoid) substituiert. Die Hydrokortisondosis wird bei der chronischen Ersatztherapie so tief wie möglich gewählt (Reduktion des Risikos für Nebenwirkungen). In Akutsituationen muss die Dosis zügig und genügend hoch angepasst werden.
- Die Addisonkrise ist eine potentiell fatale Komplikation der Nebennierenrindeninsuffizienz. Ein wichtige Rolle bei der Prävention bzw. der korrekten Behandlung nimmt die regelmässige Schulung von Patienten und Angehörigen ein.

Danksagung

Für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die konstruktiven Anregungen möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Kollegen Dr. med. R. Eberhard, FMH Allgemeine Innere Medizin Luzern und Prof. Dr. med. C. Henzen, FMH Endokrinologie/Diabetologie Luzern bedanken.

Disclosure statement

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Empfohlene Literatur

- Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Mar;3(3):216–26.
- Bornstein SR. Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med.* 2009 Mai;360(22):2328–39.
- Boonen E, Bornstein SR, Van den Berghe G. New insights into the controversy of adrenal function during critical illness. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Oct;3(10):805–15.
- Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;100(6):2171–80.
- Øksnes M, Ross R, Løvås K. Optimal glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan;29(1):3–15.
- Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2015 Mar;172(3):R115–24.

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Literatur

- Bornstein SR, Chrousos GP. Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 May;84(5):1729–36.
- Spiga F, Waite EJ, Liu Y, Kershaw YM, Aguilera G, Lightman SL. ACTH-dependent ultradian rhythm of corticosterone secretion. *Endocrinology.* 2011 Apr;152(4):1448–57.
- Bornstein SR. Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med.* 2009 Mai;360(22):2328–39.
- Betterle C, Scalici C, Presotto F, Pedini B, Moro L, Rigon F, et al. The natural history of adrenal function in autoimmune patients with adrenal autoantibodies. *J Endocrinol.* 1988 Jun;117(3):467–75.
- Laureti S, Candeloro P, Aglietti MC, Giordano R, Arvat E, Ghigo E, et al. Dehydroepiandrosterone, 17alpha-hydroxyprogesterone and aldosterone responses to the low-dose (1 micro g) ACTH test in subjects with preclinical adrenal autoimmunity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Nov;57(5):677–83.
- Nasrallah MP, Arafah BM. The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov;88(11):5293–8.
- Fischli S, Jenni S, Allemann S, Zwahlen M, Diem P, Christ ER, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):539–42.
- Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med.* 2013 Apr 18;368(16):1477–88.
- Boonen E, Meersseman P, Vervenne H, Meyfroidt G, Guiza F, Wouters PJ, et al. Reduced nocturnal ACTH-driven cortisol secretion during critical illness. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014 Apr 15;306(8):E883–92.
- Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM, Haanen C. Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Apr;80(4):1238–42.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003 Feb 20;348(8):727–34.
- Boonen E, Bornstein SR, Van den Berghe G. New insights into the controversy of adrenal function during critical illness. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Oct;3(10):805–15.
- Boonen E, Van den Berghe G. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: New concepts to further unravel adrenal insufficiency during critical illness. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2016 Jan 25;
- Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev.* 2000 Feb;21(1):55–89.
- Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2015 Mar;172(3):R115–24.
- Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb;100(2):407–16.
- White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2010 Jan;162(1):115–20.
- Erichsen MM, Løvås K, Skiningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;94(12):4882–90.
- Løvås K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Jun;56(6):787–91.
- Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Mar;3(3):216–26.
- Kelestimur F. The endocrinology of adrenal tuberculosis: the effects of tuberculosis on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and adrenocortical function. *J Endocrinol Invest.* 2004 Apr;27(4):380–6.
- Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, Meyer G, Schöfl C, Stalla GK. Adrenal cortical insufficiency--a life threatening illness with multiple etiologies. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Dec 23;110(51-52):882–8.
- Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet Lond Engl.* 2000 Feb 12;355(9203):542–5.
- Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;100(6):2171–80.
- Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA.* 1999 Aug 18;282(7):671–6.
- Regal M, Páramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Dec;55(6):735–40.
- Fischli S, Allelein S, Zander T, Henzen C. [Endocrinologic side effects of oncologic treatment with anti-CTLA-4-antibodies]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014 May;139(19):996–1000.
- Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary.* 2016 Feb;19(1):82–92.
- Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci.* 2010 Jun;339(6):525–31.
- Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996 Oct 17;335(16):1206–12.
- Kong MF, Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 Dec;41(6):757–61.
- Nerup J. Addison's disease—clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1974 May;76(1):127–41.
- Diederich S, Franzen N-F, Bähr V, Oelkers W. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: report on 28 cases. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2003 Jun;148(6):609–17.
- Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med.* 1989 Aug 24;321(8):492–6.
- Kalogeras KT, Nieman LK, Friedman TC, Doppman JL, Cutler GB, Chrousos GP, et al. Inferior petrosal sinus sampling in healthy subjects reveals a unilateral corticotropin-releasing hormone-induced arginine vasopressin release associated with ipsilateral adrenocorticotropin secretion. *J Clin Invest.* 1996 May 1;97(9):2045–50.
- Erkut ZA, Pool C, Swaab DF. Glucocorticoids suppress corticotropin-releasing hormone and vasopressin expression in human hypothalamic neurons. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jun;83(6):2066–73.
- Mountjoy KG, Robbins LS, Mortrud MT, Cone RD. The cloning of a family of genes that encode the melanocortin receptors. *Science.* 1992 Aug 28;257(5074):1248–51.
- Klose M, Lange M, Rasmussen AK, Skakkebaek NE, Hilsted L, Haug E, et al. Factors influencing the adrenocorticotropin test: role of contemporary cortisol assays, body composition, and oral contraceptive agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Apr;92(4):1326–33.
- Hägg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987 Feb;26(2):221–6.
- Jones SL, Trainer PJ, Perry L, Wass JA, Besser GM,

- Grossman A. An audit of the insulin tolerance test in adult subjects in an acute investigation unit over one year. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 Jul;41(1):123–8.
41. Urban MD, Lee PA, Gutai JP, Migeon CJ. Androgens in pubertal males with Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980 Oct;51(4):925–9.
 42. Al-Aridi R, Abdelmannan D, Arafah BM. Biochemical diagnosis of adrenal insufficiency: the added value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2011 Apr;17(2):261–70.
 43. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, Rosner I, Shen-Or Z, Adawi F, et al. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Apr;72(4):773–8.
 44. Park YJ, Park KS, Kim JH, Shin CS, Kim SY, Lee HK. Reproducibility of the cortisol response to stimulation with the low dose (1 microg) of ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Aug;51(2):153–8.
 45. Mayenknecht J, Diederich S, Bähr V, Plöckinger U, Oelkers W. Comparison of low and high dose corticotropin stimulation tests in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 May;83(5):1558–62.
 46. Chitale A, Musonda P, McGregor AM, Dhataria KK. Determining the utility of the 60 min cortisol measurement in the short synacthen test. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jul;79(1):14–9.
 47. Streeten DH, Anderson GH, Bonaventura MM. The potential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jan;81(1):285–90.
 48. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TAM, Ambrosi B, Atkinson AB, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4245–53.
 49. Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, Greenman Y, Limor R, Stern N. Low-dose (1 microgram) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 microgram) test. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 May;52(5):633–40.
 50. Thaler LM, Blevins LS. The low dose (1-microg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Aug;83(8):2726–9.
 51. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev*. 2002 Jun;23(3):327–64.
 52. Krasowski MD, Drees D, Morris CS, Maakestad J, Blau JL, Ekins S. Cross-reactivity of steroid hormone immunoassays: clinical significance and two-dimensional molecular similarity prediction. *BMC Clin Pathol*. 2014;14:33.
 53. Roberts RF, Roberts WL. Performance characteristics of five automated serum cortisol immunoassays. *Clin Biochem*. 2004 Jun;37(6):489–93.
 54. Stokes FJ, Bailey LM, Ganguli A, Davison AS. Assessment of endogenous, oral and inhaled steroid cross-reactivity in the Roche cortisol immunoassay. *Ann Clin Biochem*. 2014 Jul;51(Pt 4):503–6.
 55. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580–637.
 56. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, Weismann D, Koschker A-C, Quinkler M, et al. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Oct;92(10):3912–22.
 57. Løvås K, Loge JH, Husebye ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 May;56(5):581–8.
 58. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Venz M, Allolio B, Quinkler M. Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2008 Dec;159(6):811–7.
 59. Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV. The risk of affective disorders in patients with adrenocortical insufficiency. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Jun;31(5):614–22.
 60. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2009 May;160(5):719–29.
 61. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggström M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct;91(10):3954–61.
 62. Koetz KR, Venz M, Diederich S, Quinkler M. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan;97(1):85–92.
 63. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2010 Mar;162(3):597–602.
 64. Erichsen MM, Løvås K, Fougner KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2009 Feb;160(2):233–7.
 65. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec;91(12):4849–53.
 66. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, Sjöberg O, Nilsson B, Ekblom A, et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Nov;69(5):697–704.
 67. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, Höybye C, Holmer H, Dahlqvist P, et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr;98(4):1466–75.
 68. Øksnes M, Ross R, Løvås K. Optimal glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jan;29(1):3–15.
 69. Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, Lennernäs H, Quinkler M, Monson JP, et al. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Jan;82(1):2–11.
 70. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Jan;72(1):39–45.
 71. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Jul;75(1):259–64.
 72. Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2013 Aug;169(2):147–54.
 73. <http://www.sdgshop.ch/index.php?page=product&info=649>.