

Lars Priebe

Dr. med.

## **Molekularbiologische Diagnostik und Therapie des adrenogenitalen Syndroms (AGS)**

Geboren am 26.12.1969 in Celle

Reifeprüfung am 11.05.89 in Gaggenau

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990/91 bis WS 1996/97

Physikum am 01.09.1992 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heilbronn

Staatsexamen am 21.04.97 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. U. Schwabe

Das adrenogenitale Syndrom (AGS) wird in über 90 % der Fälle durch genetisch bedingte Enzymdefekte der 21-Hydroxylase verursacht. Neben einem aktiven Gen der 21-Hydroxylase (CYP21B) kommt auch ein inaktives Pseudo-Gen (CYP21A) vor. In 25-30% der Fälle sind Deletionen des CYP21B-Gens für die Erkrankung verantwortlich.

Mit Hilfe der unspezifischen Amplifikation der beiden CYP21-Gene mittels PCR können Deletionen des CYP21B-Gens nachgewiesen werden. Im Vergleich mit dem Southern Blot ergeben sich die Vorteile des geringeren Zeitaufwandes von 3-4 Tagen, der geringeren Strahlenbelastung und dem Einsatz geringerer DNA-Konzentrationen, wodurch auch eine pränatalen AGS-Diagnostik möglich ist.

Die unspezifischen Amplifikation ermöglicht im Gegensatz zu anderen PCR-Methoden eine interne Kontrolle durch mitamplifikation des inaktiven Pseudogens und ist unabhängig von weiteren Mutationen im CYP21B-Gen. Durch densitometrische Auswertung der PCR-Produkte ist eine genaue Differenzierung zwischen homozygoter und heterozygoter Deletion möglich.

Die Therapiekontrolle der Hydrocortisontherapie beim AGS erfolgt durch Bestimmung des 17-Hydroxyprogesteron-Serumspiegels, der die klinischen Zeichen der Über- oder Unterdosierung des Hydrocortisons und klinische Parameter wie das Skeletalter und das Wachstum gut reflektiert und in ihre Aussagekraft unterstützt. Die 17-Hydroxyprogesteron-Serumspiegel sollten zwischen 300 und 600 ng/dl liegen.

Die Dosierung des Hydrocortisons muß aufgrund starker individueller Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie für jeden Einzelfall ermittelt werden. Als Anhaltspunkt gelten 15-25 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Vor dem 4. Lebensjahr sollte, um Wachstumsreserven nicht zu reduzieren, die Hydrocortisondosis jedoch eher niedriger gewählt werden. Für die Diagnosestellung eines AGS mit Salzverlust in den ersten Lebenstagen hat sich der 17OHP-Serumspiegel ebenfalls als verlässlicher Parameter herausgestellt. Bei 17OHP-Serumspiegeln über 20000 ng/dl in den ersten Lebenstagen kann von einem klassischen AGS mit Salzverlust ausgegangen werden. Bei einem einfach virilisierendem AGS liegen die 17OHP-Serumspiegel meist unter 10000 ng/dl. Die Diagnose eines Salzverlust-AGS kann somit vor der Salzverlustkrise gestellt werden und diese durch eine früh einsetzende Therapie verhindert werden.

An das Promotionsbüro  
der Medizinischen Fakultät  
Im Neuenheimer Feld 346  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Lars Priebe  
Wittumweg 47  
74078 Heilbronn

Ber.: Promotion zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades von Lars Priebe

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei schicke ich Ihnen den schulichen Werdegang und die Kurzfassung meiner Arbeit auf Diskette und als Probedruck. Desweiteren liegen mein Lebenslauf und eine beglaubigte Kopie des Zeugnisses des 3. Staatsexamens bei.

Der Vorschlag für den Zweitreferenten wird Ihnen durch meinen Betreuer, Herrn Priv. Doz. Dr. med E. Schulze, übergeben.

Alle übrigen Unterlagen habe ich Ihnen bereits am 28.05.98 persönlich überreicht.

Vielen Dank

Lars Priebe