
Hydrocortison in Stressdosierung, traumatische Erinnerungen und Posttraumatische Belastungsstörung

Eine randomisierte Studie an
herzchirurgischen Patienten

Alexander Dagge



2004

Aus der Klinik für Anaesthesiologie der Ludwig-Maximilians-
Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Klaus Peter

Hydrocortison in Stressdosierung, traumatische Erinnerungen und Posttraumatische Belastungsstörung

Eine randomisierte Studie an
herzchirurgischen Patienten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alexander Dagge
aus Hamburg

2004

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gustav Schelling

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. D. Inthorn
Prof. Dr. med. U. Mitzdorf
Prof. Dr. med. M. Reincke

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Klaus Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 06.05.2004

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	6
1.1	Thematische Einführung	6
1.2	Ziele und Fragestellungen	13
2	PATIENTEN UND METHODIK	14
2.1	Patientenauswahl.....	14
2.1.1	Einschlusskriterien	15
2.1.2	Ausschlusskriterien	15
2.2	Hydrocortison Dosierungsschema	16
2.3	Anästhesiologisches und chirurgisches Vorgehen.....	17
2.4	Postoperatives Management.....	18
2.5	Messung und Datengewinnung	19
2.5.1	Score Berechnung	20
2.5.1.1	SAPS II.....	20
2.5.1.2	TISS-28	20
2.6	Follow - up Untersuchungen	21
2.6.1	Instrumente und Methodik der follow - up Untersuchung.....	21
2.6.1.1	Evaluation traumatischer Erinnerungen	21
2.6.1.2	Evaluation chronischer Stresssymptome und PTSD	22
2.6.1.2.1	Reliabilität des PTSD Fragebogens.....	23
2.6.1.2.2	Validität des PTSD Fragebogens	23
2.6.1.3	Evaluation gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	24
2.7	Statistische Verfahren.....	24
3	ERGEBNISSE	28
3.1	Patientenauswahl, Vergleichbarkeit.....	28
3.1.1	Einschlüsse vs. Ausschlüsse.....	28
3.1.2	Hydrocortison vs. Kontrollen.....	31
3.1.3	Keine oder 1 vs. multiple Kategorien traumatischer Erinnerung.....	34
3.2	Einflüsse auf chronische Stresssymptome.....	36
3.2.1	Traumatische Erinnerungen und PTSD.....	36
3.2.2	Hydrocortison und PTSD	37
3.2.3	Interaktion zwischen traumatischen Erinnerungen und Hydrocortison bezüglich PTSD	38

3.3	Einflüsse auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	41
3.3.1	Traumatische Erinnerungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	41
3.3.2	Hydrocortison und gesundheitsbezogene Lebensqualität	44
3.3.3	Interaktion zwischen traumatischen Erinnerungen und Hydrocortison bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	47
4	DISKUSSION	54
4.1	Stresshormone und emotionales Gedächtnis	55
4.1.1	Konsolidierung	55
4.1.2	Abrufbarkeit	56
4.1.3	Extinktion	57
4.1.4	„Cortisolparadoxon“	58
4.2	Neuroendokrinologische Befunde bei chronischem PTSD.....	59
4.2.1	Glucocorticoide	59
4.2.2	Katecholamine.....	60
4.2.3	Stresshormone als Prädiktoren für die Entwicklung eines PTSD	60
4.3	PTSD Prophylaxe durch Hydrocortison in Stressdosierung.....	61
4.3.1	Anwendbarkeit im septischen Schock.....	61
4.3.2	Anwendbarkeit in der Herzchirurgie.....	61
4.3.3	Anwendbarkeit auf PTSD anderer Ursachen	61
4.4	Inflammation und chronische Stresssymptome	62
4.4.1	Zytokine und PTSD.....	62
4.4.2	Zytokine und traumatische Erinnerungen	64
4.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und PTSD.....	64
5	ZUSAMMENFASSUNG	66
6	DANKSAGUNG	67
7	LITERATUR.....	68
8	VERZEICHNISSE	76
8.1	Abbildungen.....	76
8.2	Tabellen.....	77
9	ANLAGEN.....	78
10	LEBENS LAUF	83

1 Einleitung

1.1 Thematische Einführung

Die Intensivmedizin ist einer der ressourcen- und kostenintensivsten Bereiche der heutigen Medizin. Allerdings haben heutzutage Patienten im Vergleich zu vor 50 Jahren in vielen vital bedrohlichen Situationen auch eine deutlich gestiegene Überlebenschance. In der BRD sind pro Jahr etwa 5,6 Mio. Pflage tage für die Intensivbehandlung kritisch kranker Patienten erforderlich und in den USA erreichen die Aufwendungen für die Intensivtherapie bereits ein Prozent des gesamten Bruttosozialproduktes. Unabdingbar stehen hierbei Vitalparameter, das für und wider eines therapeutischen Eingriffs, und andere konkret das Leben des Patienten betreffende Entscheidungen im Mittelpunkt.

Es stellt sich jedoch die Frage nach den näheren Lebensumständen der Patienten nach der Zeit der Intensivtherapie. Viele Patienten beschreiben nach Intensivbehandlung eine Beeinträchtigung Ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität^{44;66;76}, wobei diese Einschränkungen aber häufig nicht ausschließlich als eine Folge der schweren Grunderkrankung anzusehen sind, die zu dem Intensivaufenthalt geführt hat. Viele Patienten berichten häufig von Albträumen, körperlich nicht fassbaren Schmerzen, Schreckhaftigkeit, Gereiztheit, Panikattacken und dergleichen mehr⁶⁶. Insgesamt sind derartige Symptome auch mit einer chronischen Stressreaktion zu vereinbaren und entsprechen häufig dem klinischen Bild einer Posttraumatischen Belastungsstörung (im angelsächsischen Bereich auch als PTSD = posttraumatic stress disorder² bezeichnet). Des Weiteren ist diese Symptomenkonstellation häufig mit traumatischen Erinnerungen an die Intensivbehandlung assoziiert⁶⁷.

Posttraumatische Belastungsstörungen können aber nicht nur die Folge einer lebensbedrohlichen Erkrankung oder Verletzung mit anschließender Intensivbehandlung sein, sondern auch nach anderen extrem traumatisierenden Ereignissen und Erlebnissen^{31;84} auftreten, zu denen beispielsweise Naturkatastrophen⁴⁸, kriegerische Ereignisse⁹ oder terroristische Übergriffe²⁵ gehören.

Diese traumatischen Erlebnisse sind durch die Bedrohung der eigenen körperlichen Unversehrtheit oder das Miterleben einer solchen Situation bei einem anderen Menschen gekennzeichnet. Die Person erlebt dabei intensive Angst, Hilflosigkeit oder Entsetzen. Dieses Krankheitsbild ist in der Allgemeinbevölkerung nicht selten. So zeigte eine in den USA an 5877 Personen im Alter von 15-54 Jahren durchgeführte Querschnittsstudie, dass die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung (auf die

Lebenszeitprävalenz bezogen) bei Frauen bei 20,4% und bei Männern 8,2% beträgt²⁹. Die Studie zeigte weiterhin, dass 61% der Männer und 51% der Frauen in der Allgemeinbevölkerung zumindest ein traumatisches Ereignis in ihrer Biographie aufweisen. Die PTSD Prävalenz in einer US-amerikanischen Normalpopulation soll bei ca. 1% liegen²⁷.

Die Geschehnisse des 11. September in den USA haben zudem gezeigt, dass es durch terroristische Akte innerhalb kürzester Zeit auch zu einem Massenansturm von Individuen mit akuten Stressreaktionen bis hin zu schweren posttraumatischen Stressreaktionen kommen kann^{25;35;59;70;84}. So fand sich in einer epidemiologischen Feldstudie, die ca. einen Monat nach dem 11. September 2001 in Manhattan durchgeführt wurde, eine PTSD Prävalenz von 20%²⁵. Dies entspricht ca. 67000 Individuen mit dem klinischen Vollbild einer posttraumatischen Stresserkrankung²⁵.

Klinisch manifestiert sich eine PTSD durch zentrale Symptom-Cluster. Diese sind:

- Symptome des Wiedererlebens des Traumas (Intrusion)⁶⁰

Der Betroffene erlebt das Geschehene auf belastende Weise in Bildern, Filmszenen, Gerüchen, Geräuschen oder anderen Sinnesempfindungen, beziehungsweise Albträumen wieder. Diese Erinnerungen werden Intrusionen genannt und können von so starker Intensität sein, dass die betroffene Person den Eindruck hat, das Trauma aktuell wieder zu erleben (so genannte Flashbacks). Dies kann durch externe Reize, beispielsweise der Besuch eines Krankenhauses, oder interne Reize, wie Schmerzen, getriggert werden.

- Symptome der Vermeidung traumabezogener Reize (Vermeidung)⁶⁰

Der Betroffene vermeidet Situationen, die ihn an das traumatische Erlebnis erinnern oder es symbolisieren. Oft wird zudem ein Abstumpfen des emotionalen Empfindens oder auch ein deutlich vermindertes Interesse an Dingen wie Freizeitaktivitäten, Beruf etc. berichtet, die vor dem Trauma von großer persönlicher Bedeutung gewesen waren. Die Vermeidung kann zu einer erheblichen Einschränkung des alltäglichen Lebens und der Bewegungsfreiheit führen, sowie die berufliche Leistungsfähigkeit vermindern.

- Symptome des Übererregt-Seins (autonome Hyperaktivität)⁶⁰

Eine allgemeine Übererregtheit äußert sich in Ein- oder Durchschlafschwierigkeiten, Konzentrationsproblemen, übermäßiger Wachsam- oder Reizbarkeit. Mit diesen Symptomen geht eine erhöhte psycho-physiologische Reagibilität auf Reize einher, die an das Trauma erinnern⁵. Andere körperliche Symptome der Erregung, wie Zittern, Übelkeit, Herzrasen oder Atemnot können ebenfalls Ausdruck der autonomen Hyperaktivität sein.

Ein PTSD kann akut (definitionsgemäß dann weniger als drei Monate andauernd) oder – in ca. 40-50% der Fälle – chronisch (länger als drei Monate) verlaufen. Auch kann die Symptomatik mit Verzögerung – man spricht hier von einer Latenz zwischen dem ursächlichen Ereignis und dem Auftreten der ersten Symptome von mehr als 6 Monaten, in einigen in der Literatur berichteten Fällen sogar von Jahren – einsetzen¹⁴ (siehe Tabelle 1).

Diagnostische Kriterien für 309.81 (F43.1) Posttraumatische Belastungsstörung

- A. Die Person wurde mit einem traumatischen Ereignis konfrontiert, bei dem die beiden folgenden Kriterien vorhanden waren:
- (1) die Person erlebte, beobachtete oder war mit einem oder mehreren Ereignissen konfrontiert, die tatsächlichen oder drohenden Tod oder ernsthafte Verletzung oder eine Gefahr der körperlichen Unversehrtheit der eigenen Person oder anderer Personen beinhalteten.
 - (2) Die Reaktion der Person umfaßte intensive Furcht, Hilflosigkeit oder Entsetzen.
Beachte: Bei Kindern kann sich dies auch durch aufgelöstes oder agitiertes Verhalten äußern.
- B. Das traumatische Ereignis wird beharrlich auf mindestens eine der folgenden Weisen wiedererlebt:
- (1) wiederkehrende und eindringliche belastende Erinnerungen an das Ereignis, die Bilder, Gedanken oder Wahrnehmungen umfassen können.
Beachte: Bei kleinen Kindern können Spiele auftreten, in denen wiederholt Themen oder Aspekte des Traumas ausgedrückt werden.
 - (2) Wiederkehrende, belastende Träume von dem Ereignis.
Beachte: Bei Kindern können stark beängstigende Träume ohne wiedererkennbaren Inhalt auftreten,
 - (3) Handeln oder Fühlen, als ob das traumatische Ereignis wiederkehrt (beinhaltet das Gefühl, das Ereignis wiederzuerleben, Illusionen, Halluzinationen und dissoziative Flashback-Episoden, einschließlich solcher, die beim Aufwachen oder bei Intoxikationen auftreten).
Beachte: Bei kleinen Kindern kann eine traumaspezifische Neuinszenierung auftreten.
 - (4) Intensive psychische Belastung bei der Konfrontation mit internalen oder externalen Hinweisreizen, die einen Aspekt des traumatischen Ereignisses symbolisieren oder an Aspekte desselben erinnern.
 - (5) Körperliche Reaktionen bei der Konfrontation mit internalen oder externalen Hinweisreizen, die einen Aspekt des traumatischen Ereignisses symbolisieren oder an Aspekte desselben erinnern.
- C. Anhaltende Vermeidung von Reizen, die mit dem Trauma verbunden sind, oder eine Abflachung der allgemeinen Reagibilität (vor dem Trauma nicht vorhanden). Mindestens drei der folgenden Symptome liegen vor:
- (1) bewußtes Vermeiden von Gedanken, Gefühlen oder Gesprächen, die mit dem Trauma in Verbindung stehen,
 - (2) bewußtes Vermeiden von Aktivitäten, Orten oder Menschen, die Erinnerungen an das Trauma wachrufen,
 - (3) Unfähigkeit, einen wichtigen Aspekt des Traumas zu erinnern,
 - (4) deutlich vermindertes Interesse oder verminderte Teilnahme an wichtigen Aktivitäten,
 - (5) Gefühl der Losgelöstheit oder Entfremdung von anderen,
 - (6) eingeschränkte Bandbreite des Affekts (z. B. Unfähigkeit, zärtliche Gefühle zu empfinden),
 - (7) Gefühl einer eingeschränkten Zukunft (z. B. erwartet nicht, Karriere, Ehe, Kinder oder normal langes Leben zu haben).
- D. Anhaltende Symptome erhöhten Arousal (vor dem Trauma nicht vorhanden). Mindestens zwei der folgenden Symptome liegen vor:
- (1) Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen,
 - (2) Reizbarkeit oder Wutausbrüche,
 - (3) Konzentrationsschwierigkeiten,
 - (4) übermäßige Wachsamkeit (Hypervigilanz),
 - (5) übertriebene Schreckreaktion.
- E. Das Störungsbild (Symptome unter Kriterium B, C und D) dauert länger als 1 Monat.
- F. Das Störungsbild verursacht in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
- Bestimme, ob:*
Akut: Wenn die Symptome weniger als 3 Monate andauern.
Chronisch: Wenn die Symptome mehr als 3 Monate andauern.
- Bestimme, ob:*
Mit Verzögertem Beginn: Wenn der Beginn der Symptome mindestens 6 Monate nach dem Belastungsfaktor liegt.

Tabelle 1: Tabelle aus DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric IVth Edition⁶⁰) zu den diagnostischen Kriterien für die posttraumatische Belastungsstörung

Untersuchungen haben ergeben, dass die Inzidenz von PTSD bei Patienten nach langdauernder Intensivtherapie, etwa wegen eines akuten Lungenversagens⁶⁶ oder nach septischem Schock⁶⁸ sogar bis zu 30 % betragen kann. Von besonderem Interesse in diesem Zusammenhang ist dabei, dass die Ausprägung des PTSD bei diesen Patienten, mit der Zahl an traumatischen Erinnerungen an die Intensivbehandlung korreliert⁶⁶.

Es wurden in den letzten Jahren einige interessante Erklärungsmodelle für die Entstehung von posttraumatischen Belastungsstörungen, auch und vor allem auf neuroendokriner Ebene gefunden⁸⁴. So zeigen Patienten mit chronischen posttraumatischen Belastungsstörungen häufig eine erniedrigte Cortisolsekretion, also nicht wie man es bei einer chronischen Stressreaktion erwarten würde erhöhte Cortisolwerte⁸³. Dazu passt eine erhöhte Affinität von Glucocorticoidrezeptoren gegenüber Cortisol⁸⁷, eine Suppression von Cortisol im Dexamethasontest^{73;85} und eine überschießende ACTH (adrenocorticotropes Hormon = Corticotropin) Freisetzung nach Metyrapone⁸⁶, einem Inhibitor der Cortisolsynthese. Dem steht eine eingeschränkte Wirkung von ACTH auf die CRF (corticotropin releasing factor) Freisetzung und eine erhöhte CRF-Konzentration im ZNS gegenüber³⁹. Zusammenfassen lassen sich die Veränderungen auf der Glucocorticoidseite bei chronischem PTSD etwa folgendermaßen: Es besteht oft ein relativer Hypocortisolismus mit erhöhter Feedback Inhibition der HPA-Achse bei gleichzeitig hyperaktiviertem zentralen CRF System⁸⁴ (siehe Abbildung 1).

Natürlich stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, ob diese Veränderungen als Folge eines chronischen PTSD erst entstehen oder ob Patienten, die nach einer extremen Stressexposition ein PTSD entwickeln, etwa vorbestehende Abnormalitäten im Bereich der Stressantwort aufweisen, die dann sekundär zur Entwicklung einer persistierenden Stressreaktion führen. Es gibt Hinweise dafür, dass beispielsweise eine erniedrigte Cortisolexkretion unmittelbar nach Traumatisierung zumindest bei manchen Patienten die spätere Entwicklung eines PTSD begünstigt⁴⁰.

So konnte gezeigt werden, dass eine reduzierte Cortisolexkretion im 24h-Urin sowie eine erhöhte Herzfrequenz (als Indikator einer erhöhten katecholaminergen Stimulation) prädiktiv für die spätere Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsreaktion nach Verkehrsunfall ist²².

In Bezug auf schwerkranke Patienten während Intensivbehandlung ist von besonderem Interesse, dass hier zur Kreislaufstabilisierung exogen zugeführte Katecholamine wie Adrenalin oder Noradrenalin⁶⁵ zur Anwendung kommen. Solche Patienten zeigen also eine

erhöhte katecholaminerge Stimulation, während gleichzeitig oft eine funktionelle Resistenz gegenüber endogenen Glucocorticoiden¹¹ oder eine relative Nebenniereninsuffizienz³⁷ besteht. Diese Konstellation erinnert an die endokrinologischen Befunde bei Patienten mit chronischem PTSD⁸⁴ (siehe Abbildung 1) und im Langzeitverlauf entwickeln ehemalige Intensivpatienten dann tatsächlich in einem hohen Prozentsatz eine posttraumatische Stresserkrankung⁷⁷.

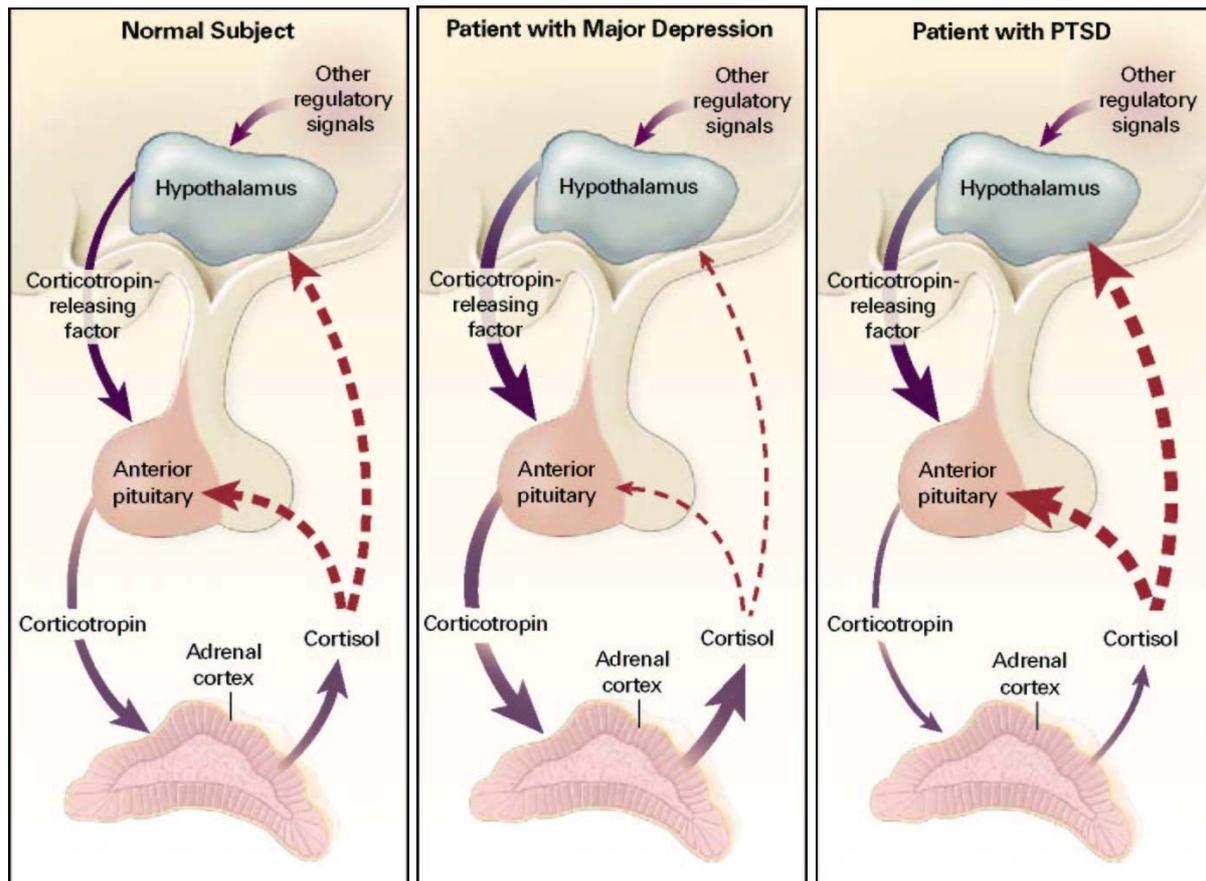


Abbildung 1: Vergleich des Ablaufs einer schweren Stressreaktion auf der Ebene der HPA-Achse zwischen Normalpersonen (links dargestellt), Patienten mit Depression (Mitte) und Patienten mit PTSD (rechts). Bei Normalpersonen und bei Patienten mit Depression führen eine akute oder länger dauernde Stressexposition zu einem Anstieg von CRF, das über eine Corticotropinerhöhung einen Anstieg des Serumcortisols vermittelt. Dabei führt in dem Regelkreis ein Cortisolanstieg zu einer Verringerung der Corticotropin- und der CRF-Freisetzung. Wichtig ist dabei die Tatsache, dass durch diesen inhibierenden Effekt des Cortisols auf CRF und Corticotropin auch eine Downregulation der Stressantwort erfolgt. Bei Patienten mit PTSD hingegen sind die Cortisolspiegel erniedrigt und die CRF-Werte erhöht. Zudem ist die Empfindlichkeit dieses negativen Feedbacksystems bei Patienten mit PTSD erhöht und bei Depressiven erniedrigt⁸⁴.

Untersuchungen konnten weiterhin zeigen, dass die Häufigkeit und Intensität chronischer Stresssymptome einschließlich der Inzidenz von PTSD bei langzeitüberlebenden Patienten nach septischem Schock durch die Gabe von Hydrocortison in Stressdosierung¹⁰ während der Intensivbehandlung (also durch eine Erhöhung der Serumcortisolspiegel während und unmittelbar nach einer akuten Stressexposition) möglicherweise reduziert werden können^{62;68}. Dabei gibt es Hinweise dafür, dass dieser Effekt über eine Beeinflussung des traumatischen Gedächtnisses durch Cortisol vermittelt wird^{20;21}. Weiterhin korrelierte die Ausprägung chronischer Stressreaktionen bei Patienten nach septischem Schock im Langzeitverlauf mit dem Quotienten aus der während der Intensivbehandlung applizierten Noradrenalinosis und dem durchschnittlichen Serumcortisolspiegel während der Intensivtherapie⁶³.

Die zuvor erwähnten Untersuchungen^{20;21}, die eine möglicherweise protektive Wirkung von Hydrocortison bezüglich der Entwicklung posttraumatischer Belastungsreaktionen nach Intensivtherapie gezeigt haben, waren jedoch in einem Fall eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie⁶⁸, im anderen Fall zwar eine randomisierte doppel-blind Studie, allerdings mit nur kleiner Fallzahl⁶². Aus methodischen Gründen eignen sich diese Studien also nur zur Generierung der Hypothese, dass Hydrocortison in Stressdosierung einen protektiven Effekt bezüglich der Entwicklung chronischer Stressreaktionen nach Intensivbehandlung aufweist, aber nicht zum Nachweis dieses Effektes. Weiterhin ist von besonderem Interesse, dass es eine Fülle von tierexperimentellen Hinweisen dafür gibt, dass das emotionale Gedächtnis durch Stresshormone (Katecholamine und Glucocorticoide) konsolidiert wird^{23;41;54;57;58}. Dies konnte mittlerweile auch beim Menschen an freiwilligen Versuchspersonen bestätigt werden^{13;16}. Andererseits haben Untersuchungen ebenfalls gezeigt, dass die PTSD Inzidenz zwar mit der Anzahl an traumatischen Erinnerungen an eine Intensivtherapie zunimmt⁶⁶, gleichzeitig aber auch die exogene Zufuhr des Stresshormones Cortisol möglicherweise einen protektiven Effekt bezüglich der Entwicklung eines PTSD aufweist⁶⁴ (s.o.).

1.2 Ziele und Fragestellungen

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher, den Einfluss von Hydrocortison in Stressdosierung auf

- (1) das traumatische Gedächtnis,
- (2) chronische Stresssymptome einschließlich PTSD
- (3) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität

nach Intensivtherapie zu untersuchen.

Dabei ging es im Besonderen um folgende Fragestellungen:

- Einfluss von Hydrocortison auf Zahl und Art traumatischer Erinnerungen an die Intensivbehandlung
- Inzidenz und Intensität chronischer Stresssymptome (beziehungsweise PTSD), als Funktion traumatischer Erinnerungen an die Intensivbehandlung
- Einfluss von Hydrocortison auf die Inzidenz und Intensität chronischer Stresssymptome (beziehungsweise PTSD)
- Effekt traumatischer Erinnerungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Intensivbehandlung
- Effekt von Hydrocortison in Stressdosierung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

2 Patienten und Methodik

2.1 Patientenauswahl

Die bisherigen Untersuchungen zum Einfluss von Hydrocortison in Stressdosierung auf die Entwicklung chronischer Stresssymptome nach Intensivbehandlung erfolgten an schwerkranken Patienten im septischen Schock. Da der septische Schock jedoch eine pathophysiologisch äußerst komplexe Situation darstellt und eine multifaktorielle Therapie erfordert, ist es schwierig den Effekt einer einzigen Intervention auf das Outcome zu isolieren¹².

Wie auch bei septischen Patienten, zeigen Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen eine ausgesprochen starke Entzündungsantwort⁴³. Sie benötigen ebenfalls postoperativ intensivmedizinische Überwachung und erhalten während dieser Zeit auch exogen zugeführte Stresshormone. Auch sie berichten über traumatische Erinnerungen an den Intensivaufenthalt⁶⁵ und zeigen, wenn gleich seltener als Patienten nach septischem Schock⁶², chronische Stresssymptome und Zeichen eines PTSD⁷⁶ mit entsprechend negativen Folgen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität⁷⁵.

Zudem bedeutet die perioperative Phase des herzchirurgischen Eingriffs, insbesondere bei Patienten mit Komplikationen, eine erhebliche Stressexposition. Ein weiterer bedeutsamer Punkt ist die relativ hohe Inzidenz ischämischer Herzerkrankungen⁴⁷ und die bei mittlerweile jährlich mehr als eine Millionen Patienten durchgeführten chirurgischen Revaskularisierungen der Herzkranzgefäße³⁶, wohingegen der septische Schock ein relativ seltener Zustand mit hoher Mortalität ist¹. Damit ist auch die Anzahl verfügbarer Patienten zur Studienteilnahme bei dem gewählten Kollektiv deutlich höher als bei den bisherigen Untersuchungen.

Daher wurden herzchirurgische Patienten ausgewählt, um die Effekte von Hydrocortison in Stressdosierungen, während hoher Stressexposition auf die Konsolidierung des traumatischen Gedächtnisses, der Entwicklung eines PTSD und den möglichen Konsequenzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu untersuchen.

Eingeschlossen in die Untersuchung wurden zwischen Dezember 1999 und Dezember 2000 insgesamt 91 Patienten. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig - Maximilians - Universität unter dem Aktenzeichen 149/00 genehmigt.

2.1.1 Einschlusskriterien

Da ein weiterer, wichtiger Hauptendpunkt dieser Studie die Effekte von Hydrocortison auf das Generalisierte Entzündungssyndrom (systemic inflammatory response syndrome = SIRS) nach kardiopulmonalem Bypass⁴³ war³⁰, wurden folgende Einschlusskriterien für herzchirurgische Patienten festgelegt:

- Geplanter aortokoronarer Bypass mit vier oder mehr Transplantaten.
- Kombiniertes aortokoronarer Bypass mit geplantem Klappenersatz, oder
- Präoperative kardiale Auswurffraktion (EF) von weniger als 40%.

Diese Kriterien wurden gewählt, weil eine Pilotstudie zeigen konnte, dass solche Patienten eine besonders ausgeprägte inflammatorische Reaktion und einen komplizierteren postoperativen Verlauf zeigen³⁰.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn Sie eine der folgenden Kriterien erfüllt haben:

- Schwangerschaft
- Interleukin 6 (IL-6) Werte präoperativ höher als 10 pg/ml
- Leberfunktionsstörung (Serumbilirubin > 3 mg/dl)
- Nierenfunktionsstörung (Serumkreatinin > 2 mg/dl)
- Nachgewiesene HIV Infektion
- Manifeste Insulin abhängiger Diabetes mellitus
- Adipositas permagna (BMI > 30 kg/m²)

- Gebrauch von steroidalen oder nicht steroidalen Antiphlogistika während der letzten 7 Tage (mit Ausnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag)
- Extrakardiale septische Foci
- Chronische oder akute entzündliche Erkrankungen
- Vorherige Intensivaufenthalte (mit Ausnahme kurzer Aufenthalte in „Coronary Care Units“)
- Schweres postoperatives Delir mit der Erfordernis psychotroper Substanzen oder temporärer körperlicher Fixierung
- Gabe von Hydrocortison für weniger als 24 Stunden

2.2 Hydrocortison Dosierungsschema

Das Design der Untersuchung war prospektiv-randomisiert und einfach verblindet (d.h. den Patienten, nicht aber den Untersuchern war die Gruppenzugehörigkeit nach der Randomisierung unbekannt).

Die erste Gruppe (im Folgenden Hydrocortisongruppe) erhielt Hydrocortison in Stressdosierungen (Pharmacia & Upjohn, Erlangen, Deutschland), beginnend mit einer Startdosis von 100 mg i.v. über 10 Minuten vor Einleitung der Anästhesie, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 10 mg/h für 24 Stunden (erster postoperativer Tag = POD 1). Im weiteren Verlauf wurde die Dosis am zweiten postoperativen Tag (POD 2) auf 5 mg/h, am dritten postoperativen Tag (POD 3) auf 3 x 20 mg i.v., und schließlich auf 3 x 10 mg i.v. am vierten postoperativen Tag reduziert. Diese Dosierung wurde gewählt, weil sie näherungsweise der maximalen endokrinen Sekretionsrate der Nebennierenrinde entspricht⁷⁸. Patienten aus der zweiten Gruppe (im Folgenden Kontrollgruppe) dienten als Kontrolle und erhielten die Standardtherapie ohne Hydrocortison.

Die Gabe der Studienmedikation wurde bei Entlassung von der Intensivstation beendet.

2.3 Anästhesiologisches und chirurgisches Vorgehen

Alle Patienten erhielten als Prämedikation eine Stunde vor Narkoseeinleitung 0,1 mg/kg KG (KG = Körpergewicht) oral Midazolam. Eine präoperativ bereits bestehende Medikation wurde beibehalten, mit Ausnahme von oralen Antidiabetika und Monoaminoxidasehemmern.

Die Patienten wurden intraoperativ mittels 6-Kanal EKG einschließlich ST-Streckenanalyse, und Pulsoxymetrie überwacht. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Midazolam (0,15 – 0,25 mg/kg KG), Sufentanil (1 – 3 µg/kg KG) und Pancuronium (0,1 mg/kg KG), die Aufrechterhaltung der Narkose mittels Sufentanil i.v. (1 – 2 µg/kg KG/h) und Isoflurane inhalativ (0,6 – 1,0 Vol.% endexpiratorisch) durchgeführt. Nach orotrachealer Intubation, wurden ein zweilumiger zentraler Venenkatheter (Arrow, Reading, PA, USA) und eine Schleuse als Einführhilfe für einen Pulmonalarterienkatheter (8,5 French) (Arrow, Reading, PA, USA) in die rechte Vena jugularis interna gelegt. Im Falle von erschwertem Weaning von der Herz-Lungen-Maschine wurde ein Pulmonalarterienkatheter (Omehda, Murray Hill, NJ, USA) eingesetzt. Zusätzlich kam die transösophageale Echokardiographie (TEE) zum Einsatz. Die Normoventilation wurde durch intermittierende Blutgasanalysen und kontinuierliche endexpiratorische CO₂ Messung überwacht. Bei einem mittleren arteriellen Druck (MAD) von weniger als 70 mmHg und Normovolämie (definiert über einen zentralen Venendruck von 8 bis 12 mmHg bei null PEEP (= positive endexpiratoric pressure), beziehungsweise normaler pulmonalkapillärer Verschlussdrücke (PCWP) von 12 bis 15 mmHg bei null PEEP), kam Noradrenalin als Vasopressor zur Anwendung. Als positiv inotrope Substanz wurde bevorzugt Adrenalin eingesetzt.

Alle Operationen wurden bei milder Hypothermie (30 – 32 °C) mit kalter Kardioplegie Lösung (Bretschneider Custidol, Köhler Chemie, Alsbach-Hähnlein, Deutschland) durchgeführt. Der extrakorporale Kreislauf wurde mittels Rollerpumpe (Stöckert, München, Deutschland) und Membranoxygenator (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) aufrechterhalten. Gefüllt wurde die Rollerpumpe unter Zusatz von 100 mmol/l Natriumbikarbonat und 5000 I.E. Heparin (Ratiopharm, Ulm, Deutschland) mit 1500 ml Ringer Lactat Lösung.

Während der Operation wurde dem Patienten gemäß der „halben Hammersmith Dosis“ (3 Mio. K.I.E.) Aprotinin (Trasylo; Bayer, Leverkusen, Deutschland) verabreicht. Nach systemischer Antikoagulation mit 400 I.E./kg KG Heparin unter ACT- (= activated clotting

time) Kontrolle (ACT > 400 bei einen Kaolin basierten Test), wurde die extrakorporale Zirkulation auf eine Flowrate von 2,4 l/min/m² eingestellt.

2.4 Postoperatives Management

Nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation wurden die Patienten bis zum Erreichen von Normokapnie und Normoxämie volumenkontrolliert beatmet. Bei Normothermie (> 35,5 °C), stabiler Hämodynamik, einer Urinausscheidung von > 0,5 ml/kg KG/h und weniger als 100 ml/h Sekret in den Thoraxdrainagen, wurde die Sedierung, die bis dahin mittels kontinuierlicher Propofolzufuhr über Spritzenpumpe erfolgte, beendet. Die Extubation erforderte die Erfüllung prädefinierter Kriterien, die auf alle Patienten Anwendung fanden (siehe Tabelle 2).

Kriterium	Ziel
Muskelrelaxation	fehlend
Atemzugvolumen	> 6 ml/kg KG
Atemfrequenz	< 35/min
PEEP	< 5 mmHg
PaO ₂ /FiO ₂ Verhältnis	> 200
Neurologie	wach, orientiert und kooperativ

Tabelle 2: Extubationskriterien auf der Intensivstation

Die hämodynamischen Parameter wurden bei Aufnahme und dann alle 4 Stunden dokumentiert. Um einen mittleren arteriellen Druck (MAD) von > 70 mmHg beziehungsweise einen peripheren Gefäßwiderstand (SVR = systemic vascular resistance) von > 800 dyn * sec * cm⁻⁵ zu erreichen, wurde bei Bedarf Noradrenalin verabreicht. Adrenalin kam zur Aufrechterhaltung eines Herzindex (cardiac index = CI) von > 2,5 l/min/m² zur Anwendung. Bei Patienten ohne Pulmonalkatheter wurde die Auswurfleistung des Herzens mittels transösophagealer Echokardiografie (TEE) kontrolliert und entsprechend mittels Adrenalin gesteigert. Noradrenalin und Adrenalin wurden jeweils in 0,02 µg/kg KG/min Schritten reduziert.

Vorraussetzung für die Verlegung von der Intensivstation war, dass die Patienten keinem arteriellen Zugang, keinem zentralen Venenkatheter und keiner Thoraxdrainage mehr bedurften. Zusätzlich waren die Unabhängigkeit von extrakardialen Schrittmachern, eine

stabile Hämodynamik und eine adäquate Urinausscheidung für die Aufnahme auf Normalstation erforderlich.

2.5 Messung und Datengewinnung

Folgende Messungen wurden vorgenommen:

- Die Interleukin 6 (IL-6) Konzentrationen wurden vor Narkoseeinleitung und 6 Stunden nach Beendigung des extrakorporalen Kreislaufs bestimmt. Zur Bestimmung der IL-6 Serumkonzentration kam ein Enzym-Immunoassay (ELISA = enzyme linked immunosorbent assay, Biosource, Solingen, Deutschland) zum Einsatz.
- Aufgrund beschriebener Effekte auf das emotionale Gedächtnis und die Stressantwort wurde die Applikationsdauer und die Gesamtdosis folgender Medikamente⁶¹ prospektiv registriert: Propofol, Midazolam, Fentanyl, Sufentanil, Etomidate, Pethidin, Pir tramid, Haloperidol, Lorazepam, Mianserin, Prothipendyl, Adrenalin, Noradrenalin, Hydrocortison, Prednisolon.
- Dauer der Beatmung (in Stunden).
- Maximaler Lactat-Serumspiegel (in mg/dl) am POD 1 (*Bestimmung mittels Blutgasanalysator (Ciba Corning, Medfiel, MA, USA))
- Durchschnittlicher Lactat-Serumspiegel* (in mg/dl), während des Aufenthalts auf der Intensivstation
- Dauer (in Stunden) erhöhter Lactat-Serumspiegel* ($> 2,2$ mg/dl), während des Aufenthalts auf der Intensivstation
- Dauer des Intensivaufenthalts (in Tagen)
- SAPS II (simplified acute physiology score)⁶⁹ nach 24 h (siehe 2.5.1.1)
- TISS-28 (simplified therapeutic intervention scoring system)⁴⁵ täglich (siehe 2.5.1.2)

Die Entscheidungen hinsichtlich Flüssigkeitshaushalt, Katecholaminbedarf, Extubationszeitpunkt, Entlassung von ICU, etc., wurden anhand eines Protokolls, das für alle Patienten auf dieser Intensivstation eingesetzt wird, getroffen und geleitet.

2.5.1 Score Berechnung

2.5.1.1 SAPS II

Der SAPS II⁶⁹ ist ein physiologischer Score zur Schweregradklassifizierung und Mortalitätsrisikoabschätzung von Intensivpatienten. Er setzt sich aus 14 physiologischen Parametern, der Art der Aufnahme (elektiv-chirurgisch, chirurgisch oder internistisch), dem Alter und den Vorerkrankungen des Patienten zusammen, ohne dass eine genaue Hauptdiagnose festgelegt werden muss. Jedem Parameterwert ist ein Punktwert zugeordnet, die addiert werden müssen. Hieraus ergibt sich ein Summenwert je Patient zwischen 0 und 163 Punkten. Je höher der Punktwert des SAPS II, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient auf der Intensivstation verstirbt.

Der SAPS II wurde zur Anwendung an Patienten auf herzchirurgischen Intensivstationen eigens validiert⁶⁹. Gemessen wurde der Score am POD 1, 24 Stunden nach Aufnahme.

2.5.1.2 TISS-28

Der TISS-28⁴⁵ (Simplified Therapeutic Intervention Scoring System) ist ein so genannter therapeutischer Score zur Beurteilung des Zeitaufwandes von therapeutischen, diagnostischen und pflegerischen Maßnahmen an einem Patienten. Hierbei werden 28 Maßnahmen beziehungsweise Maßnahmenkomplexe mit Punktwerten zwischen 1 und 8 versehen und zu einem täglich Wert addiert. Daraus ergibt sich ein Wertebereich von 0 bis 78 Punkten je Patient. Je höher der Summenwert des TISS-28, umso mehr Zeit ist für die therapeutischen, diagnostischen und pflegerischen Maßnahmen bei dem betreffenden Patienten aufgewendet worden. Ein TISS Punkt entspricht hierbei etwa 11 Minuten an pflegerischer Aktivität.

2.6 Follow - up Untersuchungen

6 Monate nach dem herzchirurgischen Eingriff wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und erneut gefragt, ob sie an der Nachuntersuchung teilnehmen würden. Hierbei wurde ihnen Sinn und Zweck der Untersuchung erläutert. Vorbereitend wurden die Patienten darauf hingewiesen, dass Angaben über ihr körperliches und geistiges Wohlbefinden, ihre momentane Lebensqualität, traumatische Erinnerungen und sonstige chronische Stresssymptome, erforderlich wären.

Nach mündlicher Zustimmung erhielten die Patienten daraufhin Fragebögen zur Evaluation traumatischer Erinnerungen an die Intensivbehandlung, chronischer Stresssymptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeschickt.

2.6.1 Instrumente und Methodik der follow - up Untersuchung

2.6.1.1 Evaluation traumatischer Erinnerungen

Alle Patienten wurden gebeten einen strukturierten und validierten Fragebogen bezüglich unterschiedlicher traumatischer Erinnerungen aus der perioperativen Phase ihres herzchirurgischen Eingriffs auszufüllen (siehe Abbildung 2).

Definiert wurden Kategorien traumatischer Erinnerungen anhand der subjektiven Erinnerungen der Patienten an den Aufenthalt auf der Intensivstation. Analog zum Fragebogen, waren dies im einzelnen Erinnerungen an Schmerzen, an Atemnot, an Albträume oder an Angst/Panik, während ihres Intensivaufenthaltes. Die Patienten sollten die Frage nach diesen Kategorien traumatischer Erinnerungen, jeweils mit „Ja“ beziehungsweise mit „Nein“ beantworten, unabhängig von der Häufigkeit oder Intensität der Erinnerungen. Die Anzahl der mit „Ja“ beantworteten Fragen entspricht somit der Anzahl an Kategorien traumatischer Erinnerungen die ein Patient aufweist. Dieser Wert wurde erfasst, da frühere Untersuchungen gezeigt haben, das die Anzahl an Kategorien traumatischer Erinnerungen mit dem PTSD Score nach Intensivtherapie korreliert⁷⁴.

Traumatische Erinnerungen

Die Fragen dieser Skala beziehen sich auf Ihre Erinnerung an die Zeit, die Sie auf der Intensivstation verbracht haben.

Wenn ich an die Zeit auf der Intensivtherapiestation zurückdenke, dann erinnere ich mich an:

Schmerzen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Atemnot	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Alpträume	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Angst	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>

Abbildung 2: Fragebogen zur Erfassung von 4 Kategorien traumatischer Erinnerungen an den Aufenthalt auf der Intensivstation (Schmerzen, Atemnot, Alpträume, Angst). Die einzelnen traumatischen Erinnerungen waren jeweils mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten.

2.6.1.2 Evaluation chronischer Stresssymptome und PTSD

Der Schweregrad chronischer Stresssymptome wurde anhand eines validierten Fragebogens⁷⁴ gemessen. Hierbei wurden das Vorhandensein und die Intensität von 10 typischen Stresssymptomen abgefragt. Dies waren im Einzelnen (1) Schlafprobleme, (2) Alpträume, (3) Depressionen, (4) Schreckhaftigkeit, (5) sozialer Rückzug, (6) Gereiztheit, (7) häufige Stimmungsschwankungen, (8) Selbstvorwürfe, (9) Angst vor Situationen, die einen an die Intensivstation erinnern und (10) Muskelverspannungen (siehe Abbildung 4). Hierbei sollten die Patienten die Intensität ihrer Symptome anhand einer Skala von 1 (nie) bis 7 (immer) einstufen. Bei einer Gesamtsumme dieser Punkte von mehr als 35 ist die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, dass die Patienten auch die Kriterien für ein PTSD erfüllen⁷⁴.

2.6.1.2.1 Reliabilität des PTSD Fragebogens

In früheren Untersuchungen, bei denen insgesamt 52 Patienten über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet wurden, konnte eine hohe Test-Retest Reliabilität des verwendeten Fragebogens festgestellt werden. Hierbei betrug der durchschnittliche α -Intraclassenkorrelationskoeffizient 0,89 ($F = 9,244$, 95 % Konfidenzintervall: 0,81 – 0,94) zwischen den Gesamtpunktzahlen zu zwei verschiedenen Messzeitpunkten⁷⁴.

2.6.1.2.2 Validität des PTSD Fragebogens

Die Validierung dieses Fragebogens wurde für Patienten nach Intensivtherapie mittels einer doppelblinden Interview - Technik gemäß den Kriterien für PTSD nach DSM - IV (Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric IVth Edition⁶⁰) durch erfahrene Psychiater durchgeführt⁷⁴. Die Überprüfung der Konstruktvalidität des Instrumentes zeigte, dass Patienten die keine oder nur maximal eine belastende Erinnerung an die Intensivbehandlungszeit hatten, auch niedrige Scores aufwiesen, die mit der Anzahl der erinnerten traumatischen Erlebnisse anstiegen. Patienten hingegen mit zwei bis drei erinnerten Kategorien traumatischer Erinnerung hatten signifikant höhere Gesamtpunktzahlen⁷⁴. Die optimale Punktezahl, ab der mit maximaler Sensitivität und Spezifität eine posttraumatische Belastungsstörung vorlag, wurde mittels ROC - Kurvenanalyse⁴² für Schwellenwerte von 5 bis 60 Punkte ermittelt. Es zeigte sich ein deutlicher Sensitivitätsanstieg bei einer Erhöhung des Schwellenwertes von 5 auf 35 Punkte bei minimalen Spezifitätsänderungen (siehe Abbildung 3). Damit ergab sich für den Fragebogen eine maximale Sensitivität für die Diagnose eines PTSD von 77 % und eine maximale Spezifität von 98 %⁷⁴.

Die innere Konsistenz des PTSD Fragebogens wurde innerhalb der Validierungsstudienpopulation überprüft. Hierbei betrug die durchschnittliche Inter-Item-Korrelation (Cronbach's α) zum ersten Messzeitpunkt 0,91 und zum Folgezeitpunkt 0,93. Basierend auf diesen Daten wurde auch bei unserer Untersuchung ein Schwellenwert von 35 Punkten zur Diagnose eines PTSD festgelegt.

2.6.1.3 Evaluation gesundheitsbezogener Lebensqualität

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL = health-related quality of life) wurde anhand des SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form Survey) Fragebogens, der aus 36 Fragen besteht, gemessen⁸¹. Der SF-36 Fragebogen erfasst acht grundlegende Gesundheitsaspekte die (1) körperliche und (2) soziale Funktionsfähigkeit, (3) körperliche und (4) emotionale Rollenfunktion, (5) körperliche Schmerzen, (6) allgemeine Gesundheitswahrnehmung, (7) Vitalität und (8) psychisches Wohlbefinden betreffen¹⁵. Weiterhin erlaubt der Fragebogen die Berechnung körperlicher und psychischer Summenscores⁸⁰. Es ergeben sich Einzelscores zwischen 0 und 100 aus den acht Skalen und den beiden Summenscores, wobei höhere Punktwerte auf eine bessere HRQL hindeuteten¹⁵. Der SF 36 wurde auch für Patienten nach Intensivtherapie validiert¹⁷. In dieser Untersuchung kam eine psychometrisch validierte deutsche Übersetzung¹⁵ dieses Instruments zur Anwendung. Die Anlage 1 zeigt den praktischen Aufbau des Fragebogens.

2.7 Statistische Verfahren

Die erforderliche Stichprobengröße wurde anhand einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie an 54 Patienten nach septischem Schock und Intensivbehandlung⁶⁸ ermittelt. Von diesen 54 Patienten erhielten 27 Hydrocortison und 27 Patienten dienten als Kontrolle. Patienten aus der Hydrocortisongruppe dieser Untersuchung hatten PTSD Scores, die durchschnittlich 7 Punkte niedriger waren, als die der Kontrollgruppe. Die Standardabweichung der PTSD Scores in diesem Studienkollektiv betrug 15 Punkte. Um signifikante Unterschiede in den PTSD Scores der einzelnen Gruppen feststellen zu können (bei einer Power von 0,8 mit $\alpha = 0,05$), sind gemäß einer Fallzahlabeschätzung circa 40 Patienten erforderlich. Frühere Untersuchungen^{65;76} zeigten weiterhin, dass PTSD- und SF-36 Summenscores in der Regel nicht normal verteilt waren, daher kamen nicht-parametrische Testverfahren zur Anwendung. Aus diesem Grund wurde die Stichprobengröße um 10 % erhöht. Die Anzahl der „drop-outs“ und der ausgeschlossenen Patienten, wurden analog früheren Untersuchungen an herzchirurgischen Patienten^{65;76} auf circa 40 % geschätzt. Zusätzlich wurde eine perioperative Sterblichkeit von 8 % angenommen. Dies ergab insgesamt eine geschätzte Stichprobengröße von 65 Patienten. Aufgrund zusätzlicher Endpunkte, die an diesem Studienkollektiv untersucht wurden (Effekt von Hydrocortison auf SIRS³⁰), wurde eine Stichprobengröße von > 90 Patienten benötigt.

Dies schien daher auch eine adäquate Fallzahl für die hier zu untersuchenden Endpunkte zu sein.

Stetige Variablen innerhalb unterschiedlicher Gruppen oder Untergruppen wurden mittels des Mann - Whitney U Test verglichen. Diskrete Variablen wurden mittels des Chi-Quadrat - oder des Fisher Tests verglichen. Weil frühere Untersuchungen gezeigt haben, dass Patienten mit mehr als einer Kategorie traumatischer Erinnerungen an die Intensivtherapie signifikant höhere PTSD Scores aufweisen⁶⁶, wurden die Patienten in 2 Untergruppen unterteilt. Die eine Gruppe hatte hierbei keine oder eine Kategorie traumatischer Erinnerungen, die andere Gruppe multiple Kategorien traumatischer Erinnerungen. Anhand einer Varianzanalyse (ANOVA) wurden dann die PTSD Scores zwischen beiden Untergruppen in Abhängigkeit von der Hydrocortisongabe und der Zahl vorhandener traumatischer Erinnerungen (≤ 1 oder > 1) verglichen. Bei der Varianzanalyse wird die aus den Gruppenmittelwerten geschätzte Stichprobenvarianz mit derjenigen innerhalb der Gruppen verglichen und somit die Nullhypothese, dass die Gruppenmittelwerte in der Grundgesamtheit gleich sind, überprüft. Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die Ergebnisse sind als Mediane und 25. bzw. 75. Perzentile dargestellt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

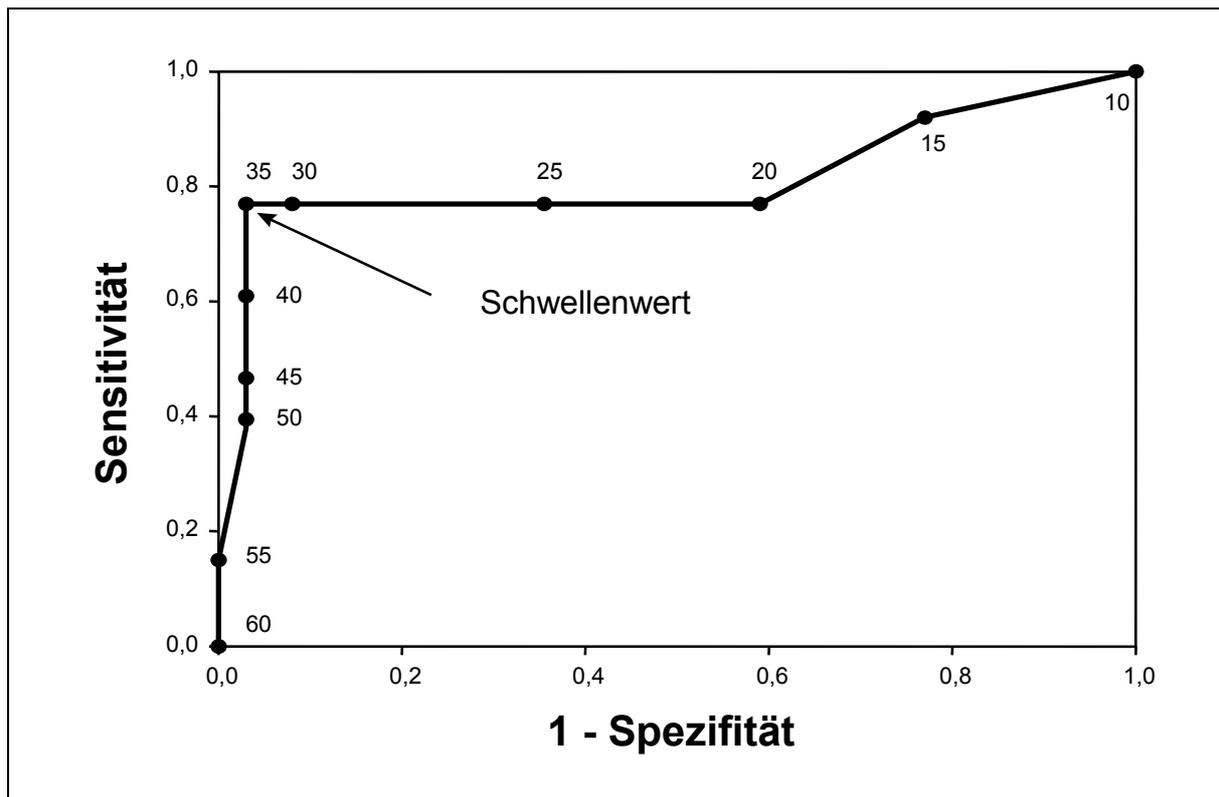


Abbildung 3: ROC Analyse zur Ermittlung des optimalen Schwellenwertes des PTSD Fragebogens. Bei der Erstellung der Kurve gilt die im psychiatrischen Interview ermittelte Diagnose eines PTSD als „Goldstandard“. Die Zahlen entlang der Kurve entsprechen dem jeweiligen Punktwert des Fragebogens, ab dem ein PTSD angenommen wird. Bei hohen Punktwerten wächst die Spezifität des Fragebogens und geht im Idealfall gegen 1, die Sensitivität geht dann aber gegen Null, d.h. viele Patienten mit manifestem PTSD werden übersehen. Umgekehrt erfasst ein niedriger Schwellenwert des Fragebogens alle Patienten und die Sensitivität geht gegen 1, gleichzeitig diagnostiziert man viele Patienten in der Stichprobe falsch positiv, d.h. die Spezifität des Fragebogens fällt und erreicht null. Der durch den Pfeil gekennzeichnete optimale Schwellenwert des Instruments ist aus der Kurve ablesbar und liegt bei 35 Punkten. Hierbei erreichen Sensitivität und Spezifität jeweils ihre Maximalwerte von 77 % beziehungsweise 98 %⁷⁴.

Skala zur Erfassung posttraumatischer Reaktionen

Ich habe in den letzten Tagen bzw. leide an...

1. Schlafproblemen

Nie immer
 1 2 3 4 5 6 7

2. Alpträumen

Nie immer
 1 2 3 4 5 6 7

3. Depressionen, fühle mich bedrückt

Nie immer
 1 2 3 4 5 6 7

4. Schreckhaftigkeit, d.h. ich erschrecke leicht, wenn ich plötzlich Geräusche höre oder Bewegungen wahrnehme

Nie immer
 1 2 3 4 5 6 7

5. das Bedürfnis, mich von den anderen zurückzuziehen

Nie immer
 1 2 3 4 5 6 7

6. Gereiztheit, d.h. ich werde schnell gereizt oder ärgere mich

Nie immer
 1 2 3 4 5 6 7

7. häufige Stimmungsschwankungen

Nie immer
 1 2 3 4 5 6 7

8. ein schlechtes Gewissen, mache mir Selbstvorwürfe, habe Schuldgefühle

Nie immer
 1 2 3 4 5 6 7

9. Angst vor Stellen oder Situationen, die mich an die Intensivstation erinnern könnten

Nie immer
 1 2 3 4 5 6 7

10. Muskelverspannungen

Nie immer
 1 2 3 4 5 6 7

Abbildung 4: Skala zur Messung chronischer Stress- und PTSD Symptome⁷⁴. Bei diesem Fragebogenteil mussten die Patienten auf einer Skala von 1 (nie) bis 7 (immer) ihre Antworten zu den Fragen bezüglich chronischer Stresssymptome durch einfaches Ankreuzen festhalten.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenauswahl, Vergleichbarkeit

3.1.1 Einschlüsse vs. Ausschlüsse

Von den initial 91 eingeschlossenen Patienten konnten 48 Patienten (53,3 %) in die Endauswertung aufgenommen (siehe Abbildung 5).

Zunächst sind 8 Patienten aus der Kontrollgruppe und 3 Patienten aus der Hydrocortisongruppe anzuführen, bei denen aus verschiedenen Gründen kein ausgefüllter Fragebogen vorlag. Hiervon konnten jeweils 2 Patienten weder telefonisch noch schriftlich erreicht werden, ein Patient aus der Hydrocortisongruppe und 4 Patienten aus der Kontrollgruppe haben keinen Fragebogen zurück geschickt und 2 Patienten aus der Kontrollgruppe wollten nicht an der follow - up Untersuchung teilnehmen.

8 Patienten verstarben im follow - up Zeitraum, 15 Fragebögen waren unvollständig ausgefüllt und konnten daher nicht ausgewertet werden. Ein Patient aus der Kontrollgruppe entwickelte während der Intensivbehandlung ein schweres Delir und wurde daher von der Teilnahme an der Untersuchung ausgeschlossen. Ein weiterer Patient hatte bereits zuvor einen längeren Aufenthalt auf einer Intensivstation hinter sich. 6 Patienten in der Hydrocortisongruppe erhielten die Studienmedikation für < 24 Stunden. Ein Patient aus der Kontrollgruppe erhielt aufgrund anderer Indikationen Prednisolon.

Zum Einschluss kamen schließlich 26 Patienten aus der Hydrocortisongruppe und 22 Patienten aus der Kontrollgruppe. Die Abbildung 5 zeigt ein Flussdiagramm zu den ein- und ausgeschlossenen Patienten, jeweils mit erklärender Begründung.

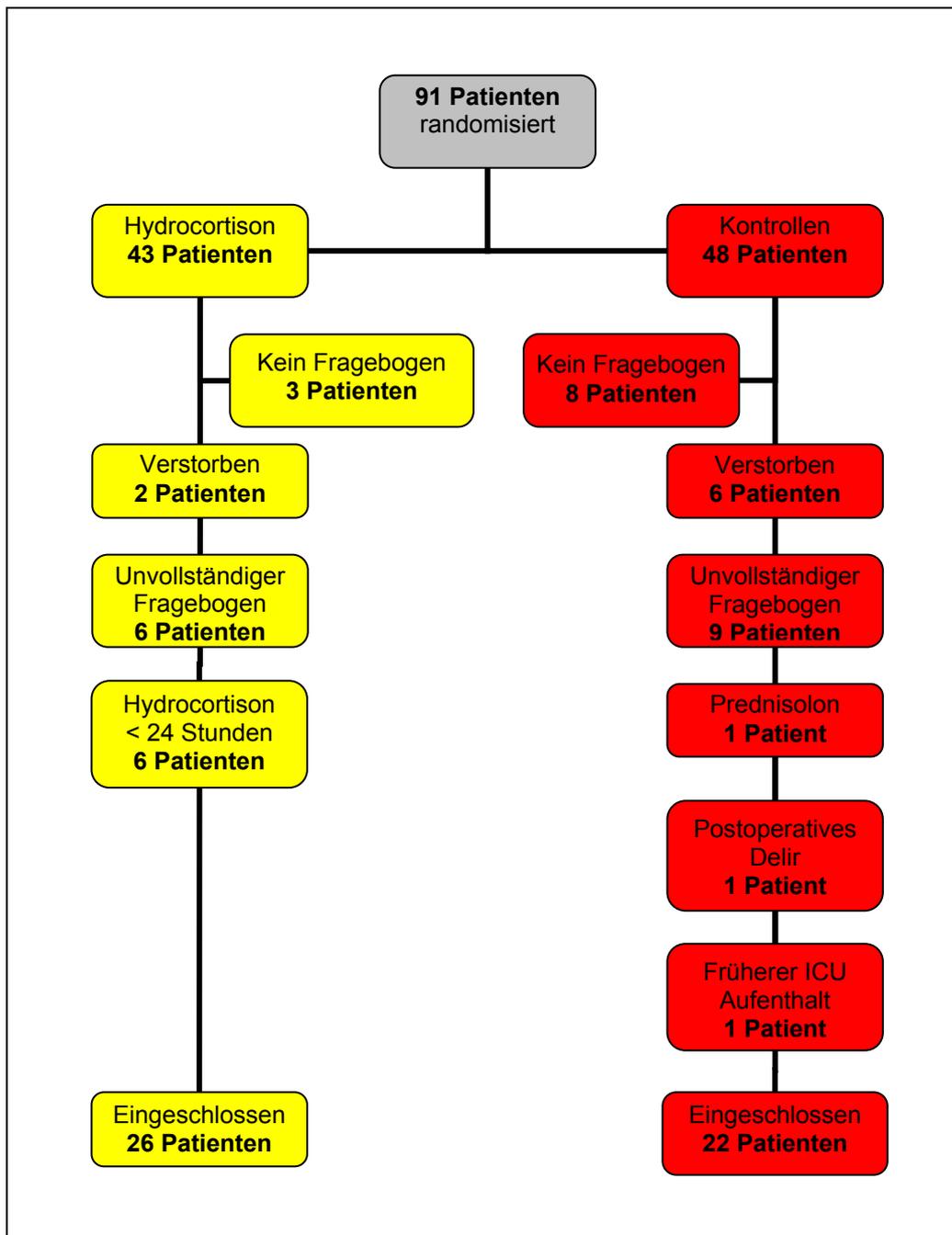


Abbildung 5: Flussdiagramm mit Begründungen zu den vorgenommenen Patienten Ein- und Ausschlüssen. Hierbei stellt jeder Block einen Grund dar, jeweils versehen mit der Anzahl der hiervon betroffenen Patienten.

Beim Vergleich von in die Studie eingeschlossenen Patienten zu den ausgeschlossenen Patienten, zeigten sich bis auf eine signifikant unterschiedliche Beatmungsdauer ($p = 0,03$) keine weiteren signifikanten Differenzen zwischen beiden Gruppen (siehe Tabelle 3).

Patienten und Behandlung	Einschlüsse	Ausschlüsse	P
	Patienten mit vollständigem Fragebogen 6 Monate post-operativ (n = 48)	Ausgeschlossene Patienten (n = 43)	
Alter [a]	69 (62 - 74)	70 (65 - 76)	0,29
Geschlecht (♂/♀) [%]	35/13 (73%/27%)	32/11 (74%/26%)	0,58 ^a
Körpergewicht [kg]	76 (70 - 83)	78 (68 - 83)	0,98
Körpergröße [cm]	171 (165 - 178)	170 (167 - 176)	0,86
ASA Score	4 (3 - 4)	4 (3 - 4)	0,48
SAPS II	31 (26 - 36)	30 (24 - 35)	0,47
Σ TISS-28	119 (93 - 220)	158 (96 - 279)	0,14
Bypass Zeit [min.]	117 (99 - 147)	111 (89 - 146)	0,39
Aortenabklemmzeit [min.]	80 (66 - 107)	69 (56 - 102)	0,27
OP Zeit [min.]	375 (330 - 440)	360 (330 - 400)	0,45
ICU Zeit [d]	3 (2 - 4)	4 (2 - 6)	0,18
Beatmungsdauer [h]	13 (10 - 21)	19 (12 - 34)	0,03
Min. Temp. ICU [°C]	35,7 (35,0 - 36,2)	35,5 (35,3 - 36,1)	0,71
Min. Hb [g/dl]	7,7 (7,3 - 8,2)	7,8 (7,4 - 8,1)	0,66
Max. Interleukin - 6 [µg/l]	605 (263 - 1492)	1052 (242 - 1759)	0,24
Max. S-Laktat [mmol/l]	6,5 (4,0 - 9,0)	7,8 (4,2 - 10,2)	0,39
S-Laktat > 2,2 mmol/l [h]	18 (11,3 - 23,8)	18 (8,0 - 28,0)	0,81
Σ Adrenalin [µg / kg KG]	47,9 (7,7 - 104,9)	26,8 (0 - 154,4)	0,79
Σ Noradrenalin [µg/kgKG]	240 (90 - 400)	180 (20 - 800)	0,90
Σ Propofol [mg / kg KG]	12,9 (7,1 - 26,9)	12,1 (7,1 - 28,3)	0,92
Σ Adrenalin [h]	14 (5,3 - 38,3)	15 (0 - 37)	0,84
Σ Noradrenalin [h]	42,5 (19 - 66,5)	30 (8 - 95)	0,88
Σ Propofol [h]	7 (4 - 15,8)	7 (5 - 22)	0,67

Legende: KG = Körpergewicht; ASA = klinischer Score zur präoperativen Beurteilung eines Patienten (ASA 1 = gesunder Patient; ASA 2 = Patient mit leichter systemischer Erkrankung; ASA 3 = Patient mit schwerer systemischer Erkrankung; ASA 4 = Patient mit schwerer systemischer Erkrankung, die eine lebensgefährliche Bedrohung darstellt; ASA 5 = Moribunder Patient, der mit oder ohne Operation sterben würde; ASA 6 = Hirntoter Patient, dessen Organe zur Transplantation entnommen werden); SAPS II = siehe 2.5.1.1; TISS-28 = siehe 2.5.1.2

Tabelle 3: Vergleich der klinischen Daten zwischen den ein- und den ausgeschlossenen Patienten. Die Ergebnisse sind als Median sowie 25. und 75. Perzentile dargestellt (Mann-Whitney-U bzw. Chi-Quadrat Test^a)

Nach dem Vergleich der Ein- und Ausschlüsse ohne die im Krankenhaus verstorbenen Patienten (n = 8), die offensichtlich eine längere Beatmungsdauer aufwiesen, unterschieden

sich die beiden Gruppen nicht mehr signifikant ($p = 0,06$ im Mann-Whitney-U Test) in der Beatmungsdauer.

Anzumerken ist ferner, dass aufgrund fehlender Daten im Bereich des SF-36 Fragebogens eines Patienten aus der Kontrollgruppe, die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der SF-36 Summenskalen lediglich bei insgesamt 47 Patienten erfolgte.

3.1.2 Hydrocortison vs. Kontrollen

Der Vergleich der Hydrocortison- und der Kontrollgruppe ergab eine ungleiche Verteilung der ASA Gruppen, als auch eine signifikant unterschiedliche maximale Interleukin-6 Konzentration (siehe Tabelle 4).

Wie in Abbildung 6 dargestellt, kamen in der Hydrocortisongruppe 16 ASA-3 Patienten im Vergleich zu 6 in der Kontrollgruppe vor. Hingegen fanden sich in der Hydrocortisongruppe 10 ASA-4 Patienten im Vergleich zu 16 in der Kontrollgruppe.

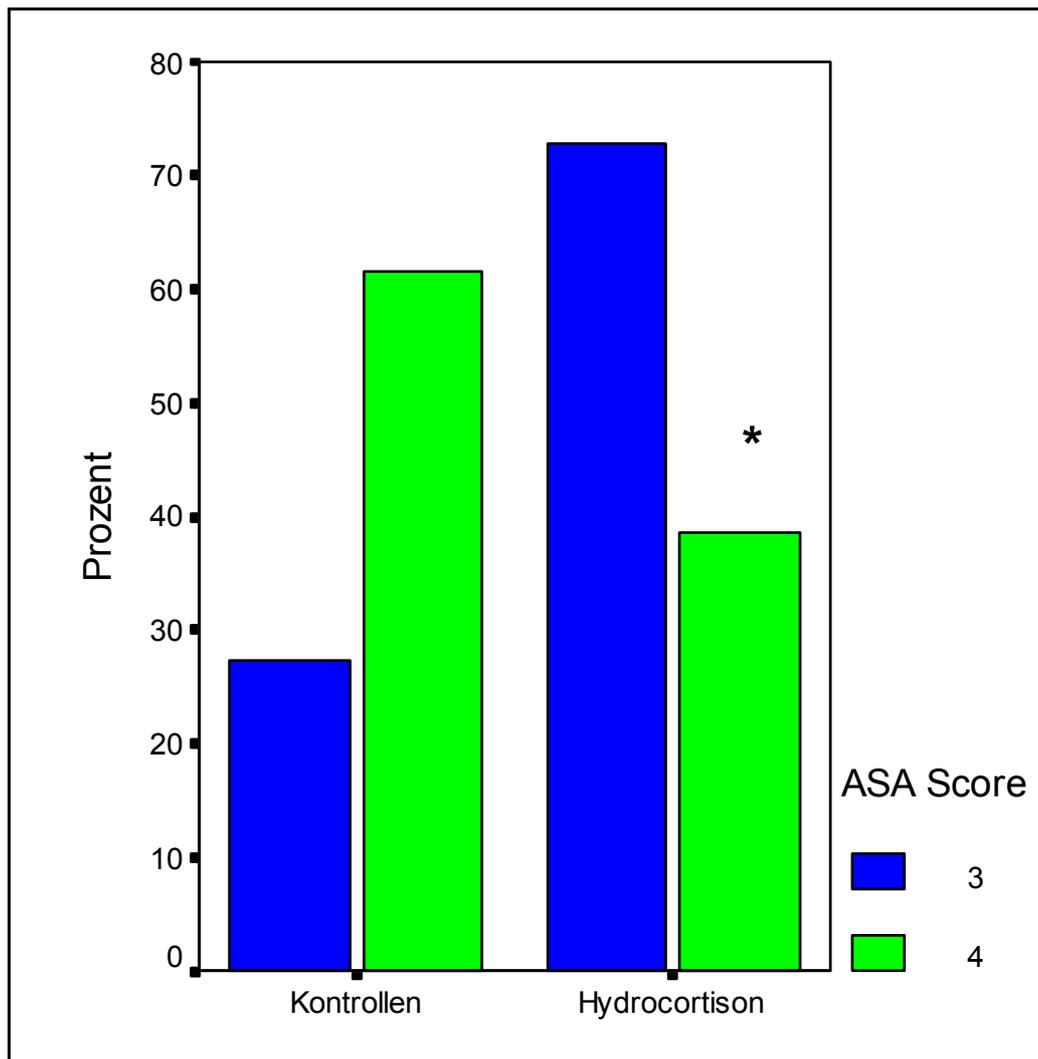
In Abbildung 7 ist die unterschiedliche maximale Interleukin - 6 Konzentration der beiden Gruppen dargestellt.

Patienten und Behandlung	Hydrocortisongruppe (n = 26)	Kontrollgruppe (n = 22)	p
Alter [a]	69 (65 - 75)	69 (60 - 72)	0,34
Geschlecht (♂/♀)[%]	20/6 (77%/23%)	15/7 (68%/32%)	0,50 ^a
Körpergewicht [kg]	76 (70 - 82)	76 (69 - 83)	0,93
Körpergröße [cm]	174 (169 - 180)	169 (164 - 176)	0,07
ASA Score	3 (3 - 4)	4 (3 - 4)	0,02
SAPS II	31 (28 - 36)	30 (22 - 37)	0,67
Σ TISS-28	119 (97 - 157)	101 (90 - 239)	0,86
Bypass Zeit [min.]	117 (98 - 149)	117 (99 - 141)	0,88
Aortenabklemmzeit [min.]	82 (59 - 113)	79 (70 - 100)	0,71
OP Zeit [min.]	372 (326 - 435)	375 (327 - 440)	1,00
ICU Zeit [d]	3 (2 - 3)	3 (2 - 5)	0,60
Beatmungsdauer [h]	12 (10 - 20)	14 (10 - 23)	0,66
Min. Temp. ICU [°C]	35,5 (35,0 - 36,3)	35,7 (35,1 - 36,2)	0,75
Min. Hb [g/dl]	7,6 (7,4 - 8,1)	7,8 (7,3 - 8,2)	0,96
Max. Interleukin - 6 [µg/l]	340 (174 - 821)	831 (464 - 1661)	0,02
Max. S-Laktat [mmol/l]	6,5 (4,2 - 8,9)	6,4 (3,3 - 9,8)	0,85
S-Laktat > 2,2 mmol/l [h]	17 (12,8 - 26,3)	18,5 (9,8 - 23,3)	0,68
Σ Adrenalin [µg / kg KG]	41,0 (4,7 - 86,3)	60,0 (9,3 - 201,6)	0,37
Σ Noradrenalin [µg/kgKG]	250 (80 - 420)	240 (14 - 340)	0,97
Σ Propofol [mg / kg KG]	13,2 (4,2 - 21,9)	12,5 (7,9 - 30,5)	0,42
Σ Adrenalin [h]	14 (2 - 33,8)	14,5 (5,8 - 43,8)	0,88
Σ Noradrenalin [h]	41,5 (13 - 55,3)	48 (19,8 - 74,3)	0,32
Σ Propofol [h]	8 (3,3 - 14,3)	6 (4,8 - 18)	0,67

Legende: KG = Körpergewicht; ASA = klinischer Score zur präoperativen Beurteilung eines Patienten (ASA 1 = gesunder Patient; ASA 2 = Patient mit leichter systemischer Erkrankung; ASA 3 = Patient mit schwerer systemischer Erkrankung; ASA 4 = Patient mit schwerer systemischer Erkrankung, die eine lebensgefährliche Bedrohung darstellt; ASA 5 = Moribunder Patient, der mit oder ohne Operation sterben würde; ASA 6 = Hirntoter Patient, dessen Organe zur Transplantation entnommen werden); SAPS II = siehe 2.5.1.1; TISS-28 = siehe 2.5.1.2

Tabelle 4: Vergleich der klinischen Daten zwischen der Hydrocortison- und der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse sind dargestellt, als Median, 25. und 75. Perzentile (Mann-Whitney-U Test bzw. Chi-Quadrat Test^a).

Die Verteilung der ASA 3 beziehungsweise der ASA 4 Patienten auf die Hydrocortison- und die Kontrollgruppe zeigt Abbildung 6.



Legende: ASA = klinischer Score zur präoperativen Beurteilung eines Patienten (ASA 1 = gesunder Patient; ASA 2 = Patient mit leichter systemischer Erkrankung; ASA 3 = Patient mit schwerer systemischer Erkrankung; ASA 4 = Patient mit schwerer systemischer Erkrankung, die eine lebensgefährliche Bedrohung darstellt; ASA 5 = Moribunder Patient, der mit oder ohne Operation sterben würde; ASA 6 = Hirntoter Patient, dessen Organe zur Transplantation entnommen werden)

Abbildung 6: Balkendiagramm zum Vergleich der Patientenverteilung bezüglich der ASA Scores in der Hydrocortison- vs. Kontrollgruppe. Die Verteilung der ASA - 3 beziehungsweise ASA - 4 Patienten erfolgte zufällig signifikant unterschiedlich (*p = 0,02 im Mann-Whitney-U Test). Hierbei fanden sich in der Hydrocortisongruppe mehr ASA 3 Patienten, als in der Kontrollgruppe. Umgekehrtes gilt für die ASA 4 Patienten.

Patienten aus anderen ASA Score Gruppen waren nicht im Studienkollektiv enthalten.

Die Abbildung 7 vergleicht die Interleukin - 6 Werte zwischen der Hydrocortison- und der Kontrollgruppe.

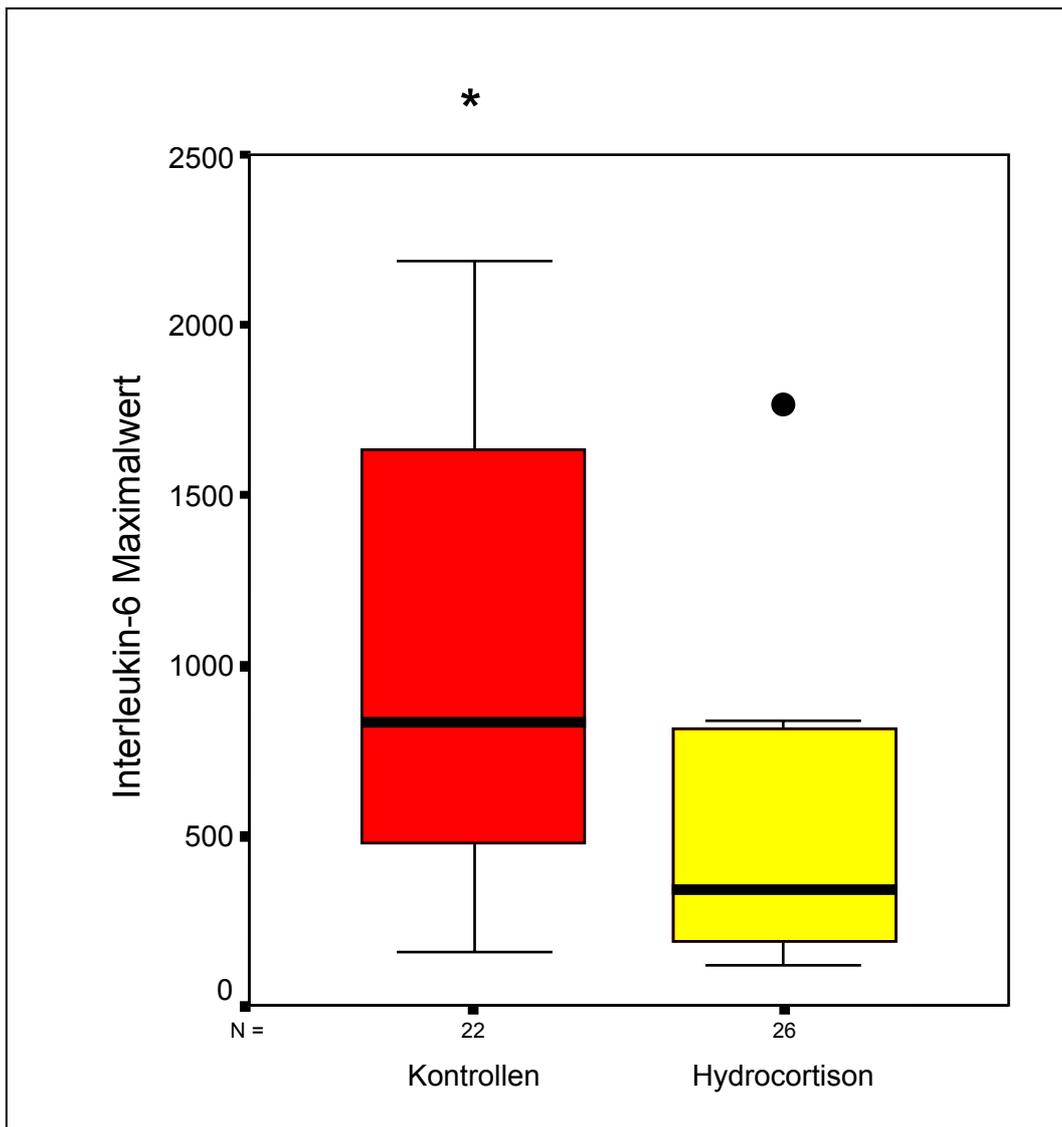


Abbildung 7: Boxplots zur Darstellung der Verteilung der maximalen Interleukin-6 Werte (in $\mu\text{g/l}$) in der Hydrocortison- und der Kontrollgruppe (* $p = 0,02$ im Mann-Whitney-U Test, • = outlier).

3.1.3 Keine oder 1 vs. multiple Kategorien traumatischer Erinnerung

Insgesamt hatten 35 Patienten keine oder eine Kategorie traumatischer Erinnerungen (17 aus der Kontrollgruppe und 18 aus der Hydrocortisongruppe). 13 Patienten (5 aus der Kontrollgruppe und 8 aus der Hydrocortisongruppe) hatten mehr als eine traumatische Erinnerung an die perioperative Phase (siehe Abbildung 8). Im Chi-Quadrat Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

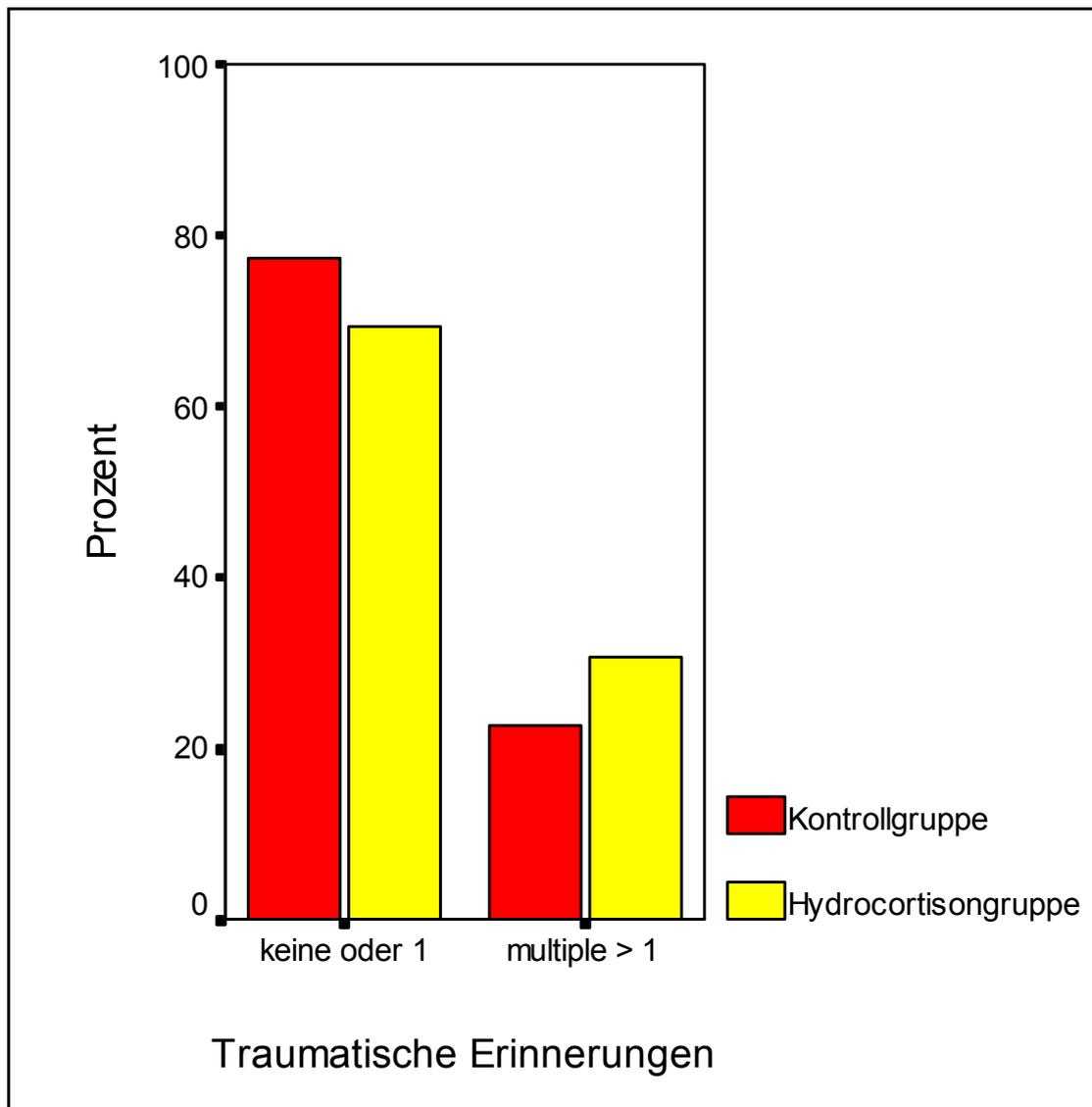


Abbildung 8: Balkendiagramm zum Vergleich der Patientenverteilung von Hydrocortisongruppe vs. Kontrollen bezüglich der Zahl an Kategorien traumatischer Erinnerungen (≤ 1 / > 1), ($p = 0,53$ im Mann-Whitney-U Test).

Die Tabelle 5 vergleicht die Anzahl und die Kategorie traumatischer Erinnerung zwischen der Hydrocortison- und der Kontrollgruppe. Hierbei kam es nicht zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen beiden Gruppen.

Kategorie traumatischer Erinnerung	Hydrocortisongruppe (n=26)	Kontrollgruppe (n=22)	p
Schmerzen (ja/nein) [% ja]	5/21 (19 %)	2/20 (9 %)	0,43
Atemnot (ja/nein) [% ja]	5/21 (19 %)	6/16 (27 %)	0,73
Alpträume (ja/nein) [% ja]	6/20 (23 %)	8/14 (36 %)	0,36
Angst (ja/nein) [% ja]	8/18 (31 %)	9/13 (40 %)	0,33

Tabelle 5: Tabelle zum Vergleich der Zahl und der Kategorien traumatischer Erinnerungen zwischen der Hydrocortison- und der Kontrollgruppe (Signifikanzen mittels Chi-Quadrat Test).

3.2 Einflüsse auf chronische Stresssymptome

Die durchschnittliche innere Konsistenz des PTSD Fragebogens war in dieser Studienpopulation etwas niedriger als in der Validierungsstichprobe⁷⁴ (Cronbach's $\alpha = 0,83$).

3.2.1 Traumatische Erinnerungen und PTSD

Bei den Patienten, die über mehr als 1 traumatische Erinnerung aus der perioperativen Phase berichteten, zeigten sich höhere PTSD Scores ($p = 0,16$ im Mann-Whitney-U Test) im Vergleich zu den Patienten, die über keine bis 1 traumatische Erinnerung berichteten (siehe Abbildung 9).

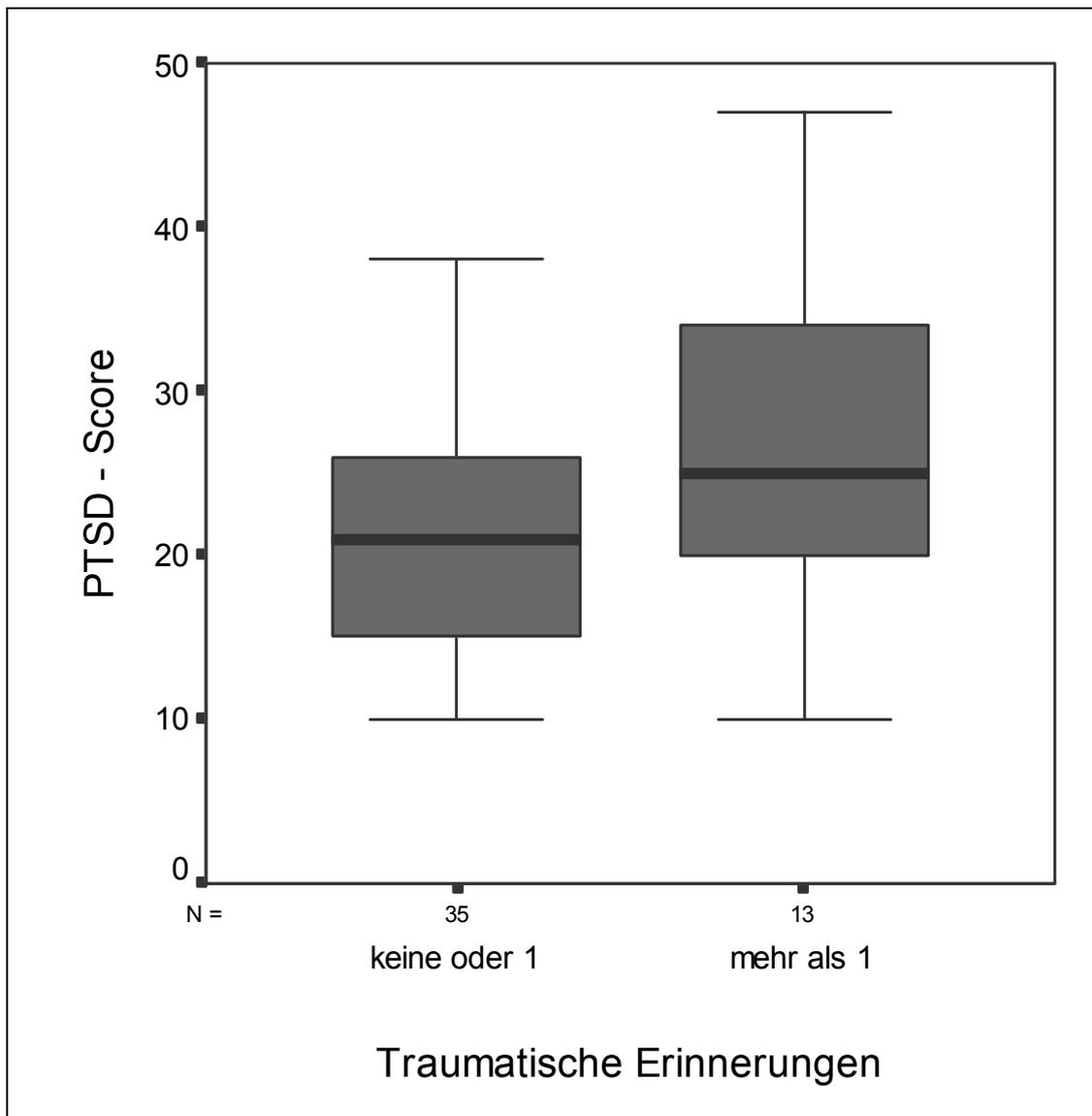


Abbildung 9: Boxplot zum Vergleich der PTSD Scores zwischen den beiden Gruppen. Es zeigt sich ein Unterschied in der Höhe der PTSD Scores, der allerdings statistisch nicht signifikant war ($p = 0,16$ im Mann-Whitney-U Test) in Abhängigkeit der Kategorienganzahl traumatischer Erinnerungen.

3.2.2 Hydrocortison und PTSD

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten Patienten aus der Hydrocortisongruppe signifikant ($p < 0,05$ im Mann-Whitney-U Test) niedrigere PTSD Scores (siehe Abbildung 10). Diesbezüglich lag in der Hydrocortisongruppe der Median bei 20 (12,8 - 26), in der Kontrollgruppe hingegen lag der Median bei 25,5 (18,8 - 32,3).

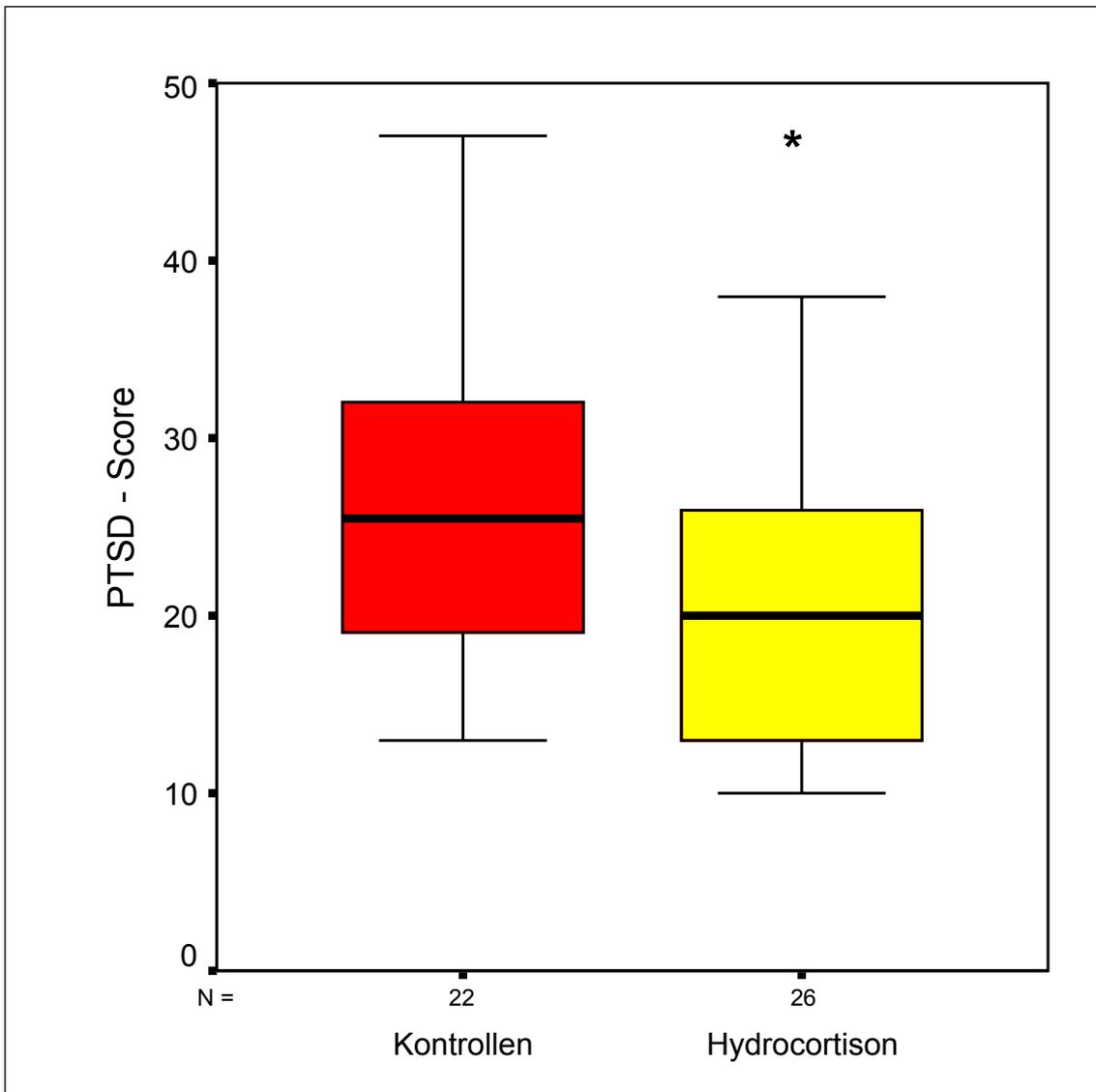


Abbildung 10: Boxplots zum Vergleich der PTSD Scores zwischen den beiden Gruppen. Es lagen in der Hydrocortisongruppe signifikant niedrigere PTSD Scores (* $p < 0,05$) im Mann-Whitney-U Test) vor, als in der Kontrollgruppe.

3.2.3 Interaktion zwischen traumatischen Erinnerungen und Hydrocortison bezüglich PTSD

Bei der Untersuchung der PTSD Scores von Hydrocortison- und Kontrollgruppe unter Berücksichtigung unterschiedlicher Untergruppen mit ≤ 1 und > 1 Kategorien traumatischer Erinnerungen, zeigten sich in der Multivarianzanalyse sowohl ein signifikanter Effekt multipler traumatischer Erinnerungen (d.h. Patienten mit multiplen traumatischen Erinnerungen hatten höhere PTSD Scores), als auch ein signifikanter Effekt einer Gabe von

Hydrocortison (d.h. Patienten mit traumatischen Erinnerungen aus der Hydrocortisongruppe zeigten jeweils signifikant niedrigere PTSD Scores ($p = 0,02$, siehe Tabelle 6 und Abbildung 11).

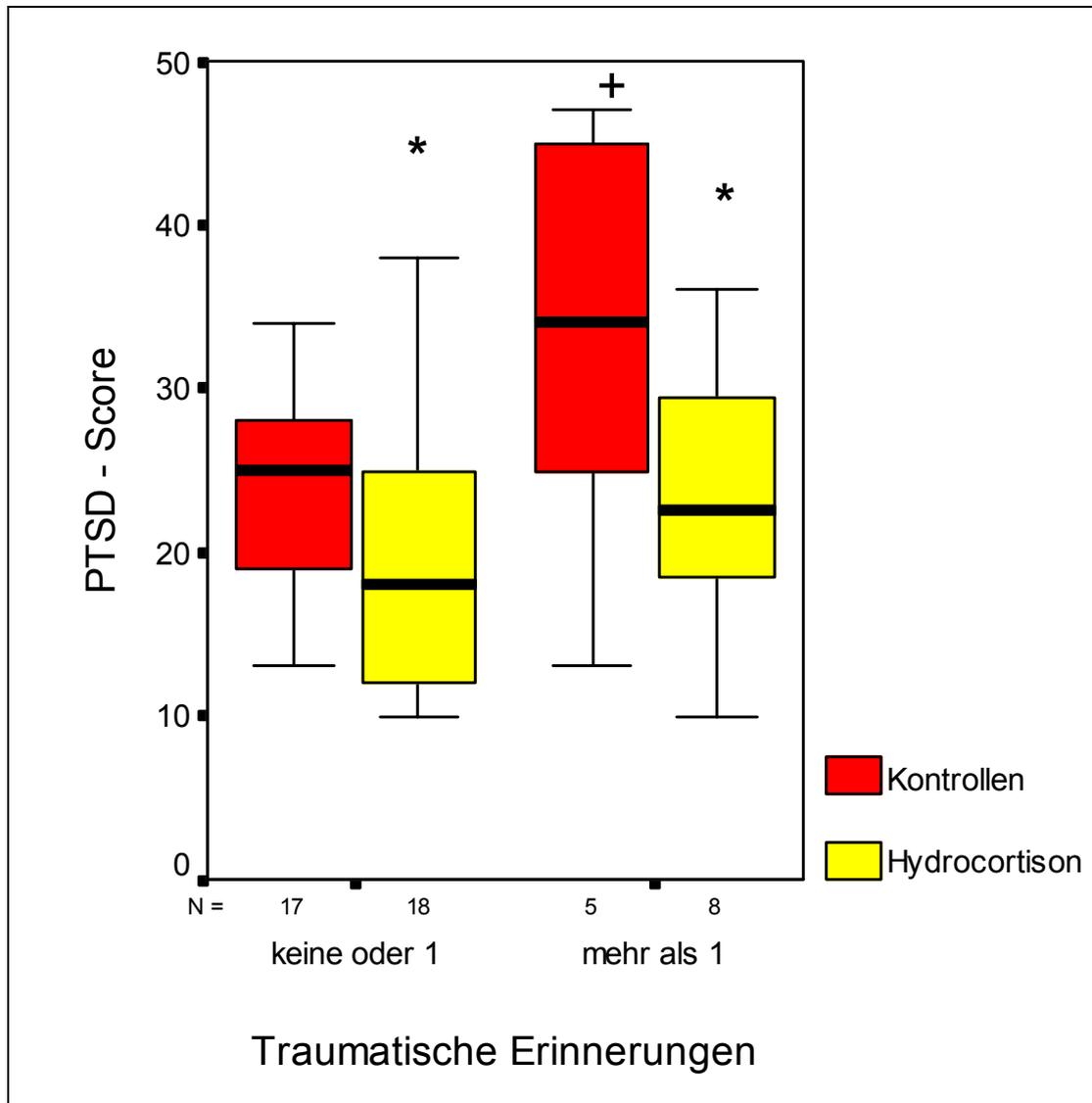


Abbildung 11: Boxplots zur Darstellung der PTSD Scores in der Hydrocortison- vs. der Kontrollgruppe in Abhängigkeit von der Zahl an Kategorien traumatischer Erinnerungen. Signifikante Unterschiede zeigten sich beim Vergleich von Patienten aus der Kontrollgruppe mit ≤ 1 vs. multipler Kategorien traumatischer Erinnerungen ($^+p = 0,03$) und beim Vergleich von beiden Hydrocortisonuntergruppen mit der jeweiligen Kontrollgruppe ($*p = 0,02$ ANOVA, siehe auch Tabelle 6).

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	707,6	3	235,9	3,3	0,03
Konstanter Term	22583,5	1	22583,5	313,2	0,00
(1) Hydrocortisongabe	430,4	1	430,4	6,0	0,02
(2) > 1 traumatische Erinnerungen	369,2	1	369,2	5,1	0,03
Interaktion zwischen (1) und (2)	59,2	1	59,2	0,8	0,37
Fehler	3172,9	44	72,1		
Insgesamt	29503,0	48			
Korrigierte Gesamtvariation	3880,5	47			

Tabelle 6: Tabelle zur Multivarianzanalyse (ANOVA) mit den PTSD Scores als abhängige Variable und der Gabe von Hydrocortison sowie der Präsenz multipler traumatischer Erinnerungen an die Intensivbehandlung als unabhängige Variablen. Es zeigten sich signifikante Effekte multipler traumatischer Erinnerungen ($p = 0,03$) und einer Hydrocortisongabe ($p = 0,02$), ohne signifikante Interaktion zwischen diesen beiden Variablen ($p = 0,37$).

Aufgrund der inhomogenen Zusammensetzung der beiden Gruppen in Bezug auf den präoperativ erhobenen ASA Score und das damit beurteilte perioperative Risiko, wurde eine weitere Varianzanalyse unter Einbeziehung der ASA Scores durchgeführt. Hier zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Einfluss des perioperativen Risikos auf die PTSD Scores (siehe Tabelle 7). Insbesondere fand sich hierbei auch kein Einfluss des ASA Scores auf den PTSD Score ($p = 0,69$), keine Interaktion zwischen Hydrocortisongabe und ASA Score ($p = 0,35$) sowie kein Effekt einer Interaktion zwischen multiplen traumatischen Erinnerungen an die Intensivstation und den ASA Scores ($p = 0,50$, siehe Abbildung 6). Allerdings fand sich ein signifikanter Einfluss der Interaktion aller 3 Variablen ($p = 0,01$).

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	1172,6	7	167,5	2,5	0,03
Konstanter Term	17431,0	1	17431,0	257,5	0,00
(1) Hydrocortisongabe	700,6	1	700,6	10,4	<0,01
(2) > 1 traumatische Erinnerungen	276,9	1	276,9	4,1	0,05
(3) ASA Score	10,8	1	10,8	0,2	0,69
Interaktion zwischen (1) und (2)	118,4	1	118,4	1,8	0,19
Interaktion zwischen (1) und (3)	60,3	1	60,3	0,9	0,35
Interaktion zwischen (2) und (3)	31,9	1	31,9	0,5	0,50
Interaktion zwischen (1), (2) und (3)	451,4	1	451,4	6,7	0,01
Fehler	2707,9	40	67,7		
Insgesamt	29503,0	48			
Korrigierte Gesamtvariation	3880,5	47			

Tabelle 7: Tabelle zur Multivarianzanalyse (ANOVA) mit den PTSD Scores als abhängige Variable und der Gabe von Hydrocortison, der Präsenz multipler traumatischer Erinnerungen an die Intensivbehandlung, sowie dem ASA Score als unabhängige Variablen. Hierbei betrug $R^2 = 0,30$ ($R^2 = 0,18$).

3.3 Einflüsse auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

3.3.1 Traumatische Erinnerungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei den Patienten, die mehr als 1 traumatische Erinnerung aus der perioperativen Phase aufwiesen, zeigten sich niedrigere SF-36 Scores als Ausdruck einer niedrigeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu den Patienten, die über keine oder 1 traumatische Erinnerung berichteten (siehe Tabelle 8). Signifikant waren diese Unterschiede bei der körperlichen Rollenfunktion ($p = 0,03$ im Mann-Whitney-U Test), bei der Vitalität ($p = 0,05$ im Mann-Whitney-U Test), und bei der sozialen Funktionsfähigkeit ($p = 0,04$ im Mann-Whitney-U Test).

SF - 36 Parameter (Wertebereich 0 - 100)	≤ 1 traumatische Erinnerung	> 1 traumatische Erinnerung	p
Körperliche Funktionsfähigkeit	75 (45 - 91,7)	66,7 (44,4 - 72,5)	0,17
Körperliche Rollenfunktion	50 (0 - 75)	0 (0 - 29,2)	0,03
Körperliche Schmerzen	84 (62 - 100)	64 (46,5 - 100)	0,22
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	64,5 (55,8 - 72)	57 (47 - 64,5)	0,14
Vitalität	65 (55 - 75)	40 (32,5 - 65)	0,05
Soziale Funktionsfähigkeit	100 (62,5 - 100)	62,5 (50 - 93,8)	0,04
Emotionale Rollenfunktion	66,7 (33,3 - 100)	0 (0 - 100)	0,08
Psychisches Wohlbefinden	80 (70 - 88)	76 (54 - 84)	0,18

Tabelle 8: Tabelle zum Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Patienten mit ≤ 1 Kategorie traumatischer Erinnerungen und Patienten mit multiplen traumatischen Erinnerungen anhand der 8 Items des SF-36. Ergebnisse dargestellt als Median, 25. und 75. Perzentile (Signifikanzen mittels Mann-Whitney U Test).

Bei der Betrachtung der körperlichen und psychischen Summenskalen ergaben sich ebenfalls niedrigere SF - 36 Werte, bei Patienten mit mehr als einer Kategorie traumatischer Erinnerungen (siehe Abbildung 12 und Abbildung 13). Diese Unterschiede war jedoch statistisch nicht signifikant ($p \geq 0,06$).

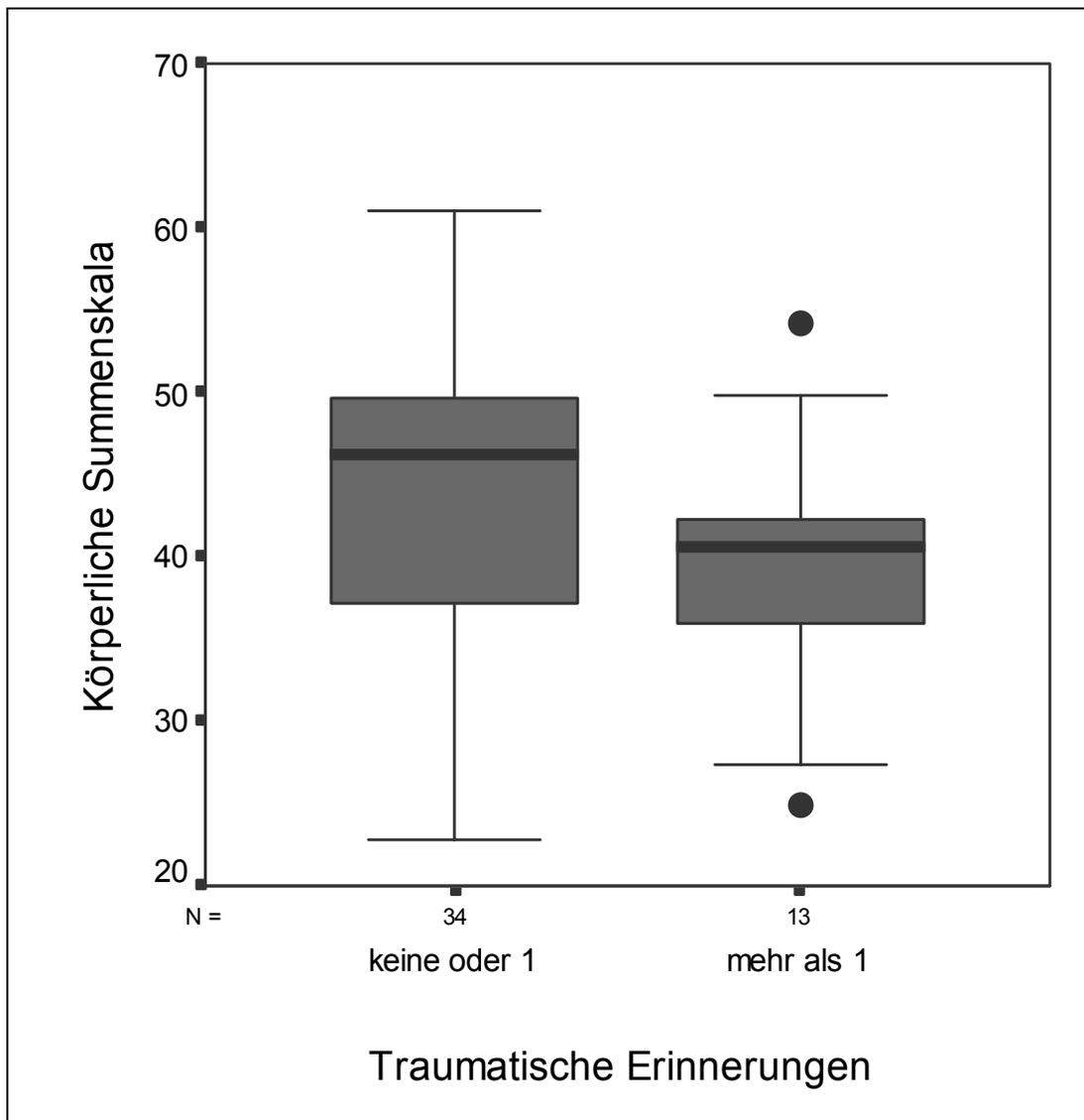


Abbildung 12: Boxplots zum Vergleich der körperlichen Summenskala des SF - 36 zwischen Patienten mit ≤ 1 Kategorie traumatischer Erinnerungen und Patienten mit multiplen Kategorien traumatischer Erinnerungen ($p = 0,23$ im Mann-Whitney U Test).

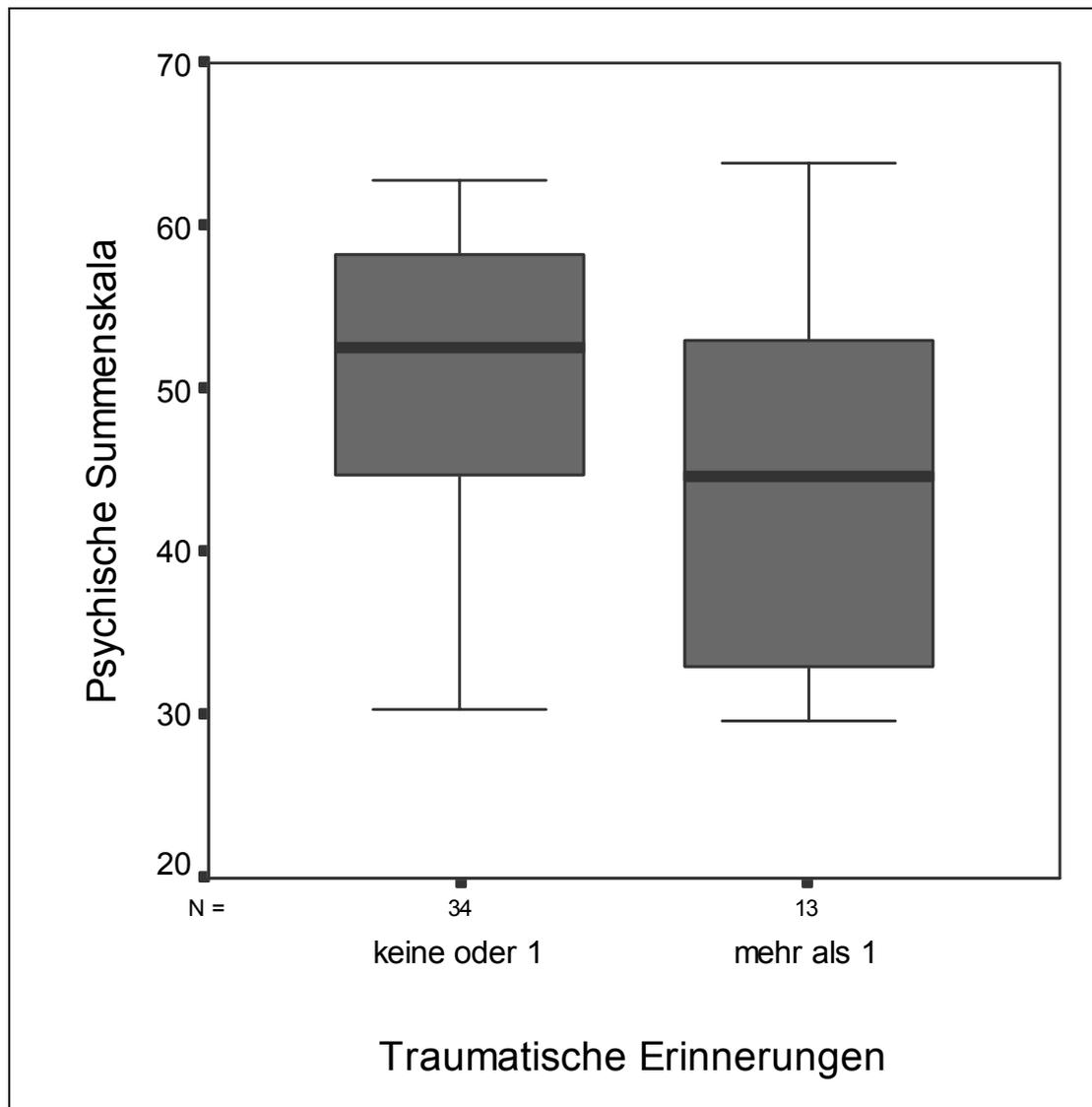


Abbildung 13: Boxplots zum Vergleich der psychischen Summenskala des SF-36 zwischen Patienten mit ≤ 1 Kategorie traumatischer Erinnerungen und Patienten mit multiplen Kategorien traumatischer Erinnerungen ($p = 0,06$ im Mann-Whitney U Test).

3.3.2 Hydrocortison und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Vergleich der SF-36 Scores zwischen den Gruppen zeigte niedrigere Werte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 9). Die Patienten in der Hydrocortisongruppe hatten ausnahmslos höhere mediane SF-36 Werte, jedoch ohne dass dieser Unterschied statistisch signifikant war.

SF - 36 Parameter (Wertebereich 0 - 100)	Hydrocortisongruppe (n = 26)	Kontrollgruppe (n = 22)	p
Körperliche Funktionsfähigkeit	72,5 (61,3 - 94,6)	65,8 (40 - 85)	0,23
Körperliche Rollenfunktion	33,3 (0 - 100)	25 (0 - 100)	0,57
Körperliche Schmerzen	84 (62 - 100)	74 (41 - 100)	0,33
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	62 (55,8 - 67)	57 (42,5 - 74,5)	0,92
Vitalität	62,5 (47,5 - 75)	57,5 (40 - 71,3)	0,55
Soziale Funktionsfähigkeit	100 (62,5 - 100)	75 (50 - 100)	0,18
Emotionale Rollenfunktion	100 (0 - 100)	33,3 (0 - 100)	0,16
Psychisches Wohlbefinden	82 (71,5 - 89)	78 (60 - 88)	0,35

Tabelle 9: Tabelle der SF-36 Items zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Abhängigkeit von Hydrocortison. Die Ergebnisse sind als Median, 25. und 75. Perzentile dargestellt, Signifikanzen wurden mit dem Mann-Whitney U Test berechnet.

Gleiches gilt für die errechneten SF - 36 Summenskalen (körperliche und psychische Summenskala) (siehe Abbildung 14 und Abbildung 15). Auch hier wiesen die Patienten aus der Kontrollgruppe niedrigere SF-36 Werte auf, ohne dass dieser Unterschied statistische Signifikanz erreicht hätte ($p \geq 0,14$ im Mann-Whitney U Test).

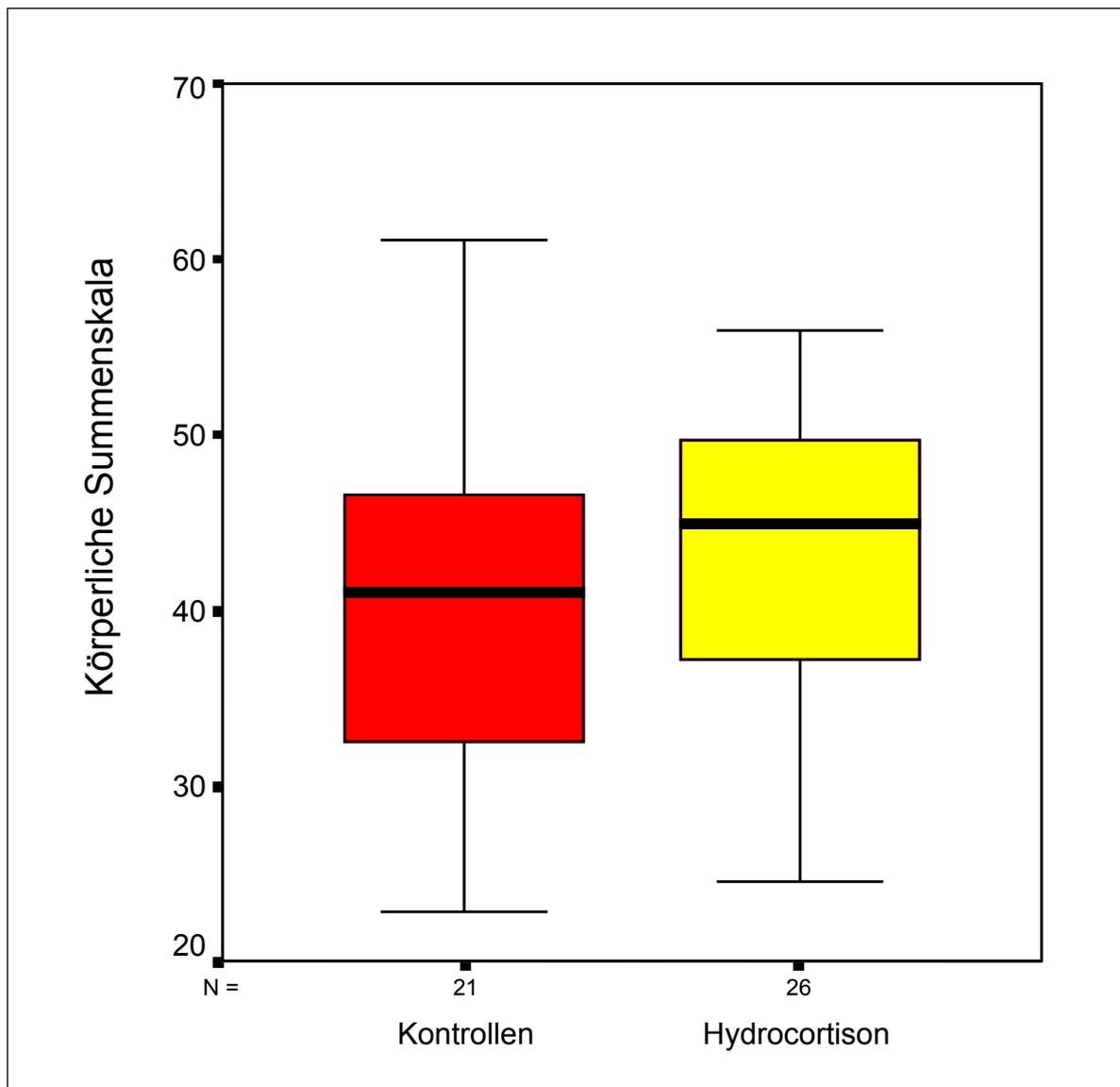


Abbildung 14: Boxplots zum Vergleich der körperlichen Summenskalen von Hydrocortison- vs. Kontrollgruppe ($p = 0,30$ im Mann-Whitney U Test).

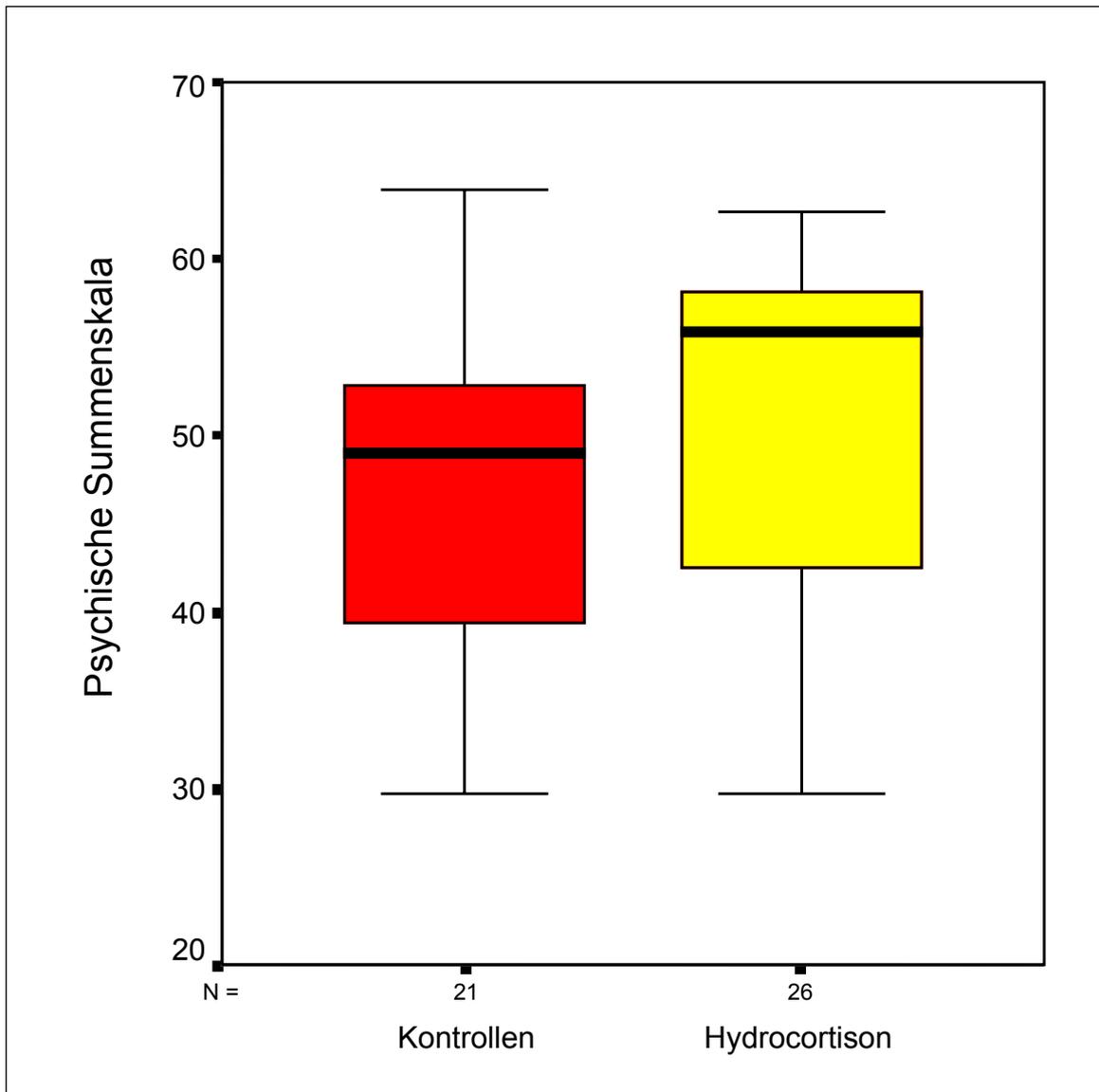


Abbildung 15: Boxplots zum Vergleich der psychischen Summenskalen von Hydrocortison- vs. Kontrollgruppe ($p = 0,14$ im Mann-Whitney U Test).

3.3.3 Interaktion zwischen traumatischen Erinnerungen und Hydrocortison bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität

Auch bei der Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der SF-36 Items von Hydrocortison- und Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Zahl traumatischer Erinnerungen an die Intensivbehandlung zeigten sich als Ausdruck einer niedrigeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität niedrigere SF - 36 Scores in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Hydrocortisongruppe (siehe Tabelle 10).

SF - 36 Parameter (Wertebereich 0 - 100)	Hydrocortisongruppe (n = 26)		Kontrollgruppe (n = 22)	
	≤ 1 traumatische Erinnerung	> 1 traumatische Erinnerung	≤ 1 traumatische Erinnerung	> 1 traumatische Erinnerung
Körperliche Funktionsfähigkeit	82,5(66,3 - 95)	67,5 (50 - 77,5)	65 (40 - 87,5)	66,7 (22,5-72,5)
Körperliche Rollenfunktion	50 (0 - 100) ⁺	12,5 (0 - 31,3) ⁺	25 (12,5 - 75)	0(0 - 50)
Körperliche Schmerzen	84 (71 - 100)	74 (62 - 100)	80 (46,5 - 100)	41 (36 - 82)
Allg. Gesundheitswahrnehmung	62(55,8 - 70,5)	59,3(51,8 - 65,8)	67 (48 - 75,8)	47 (28,5 - 72)
Vitalität	70(54,6 - 76,3)	52,5(36,3 - 67,5)	60 (50 - 72,5) ⁺	40 (10 - 62,5) ⁺
Soziale Funktionsfähigkeit	100 (75 - 100) ⁺	68,8(62,5-96,9) ⁺	75 (56,3 - 100)	50 (31,3 - 87,5)
Emotionale Rollenfunktion	100 (25 - 100)	33,3 (0 - 100)	33,3(33,3-100) ⁺	0 (0 - 50) ⁺
Psychisches Wohlbefinden	84 (69,5 - 92)	78 (73 - 86)	80 (70 - 88) ⁺	56 (44 - 80) ⁺

Tabelle 10: Tabelle zur Darstellung von SF-36 Items in Hydrocortison- vs. Kontrollgruppe in Abhängigkeit von der Zahl an Kategorien traumatischer Erinnerungen. Die Ergebnisse sind als Median, 25. und 75. Perzentile dargestellt, Signifikanzen wurden mit dem Mann-Whitney-U Test berechnet (* p < 0,05, ⁺p < 0,1).

Die Betrachtung der Summenskalen des SF-36 bezüglich der Hydrocortison- und der Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der jeweils vorhandenen Anzahl an Kategorien (≤ 1 / > 1) traumatischer Erinnerungen ergaben sich niedrigere Summenwerte bei den Patienten mit mehr als 1 Kategorie traumatischer Erinnerungen (siehe Abbildung 16 und Abbildung 17). Diese Unterschiede zeigten aber nur bezüglich der psychischen Summenskala einen Trend zu statistischer Signifikanz (siehe Tabelle 12 und Abbildung 17).

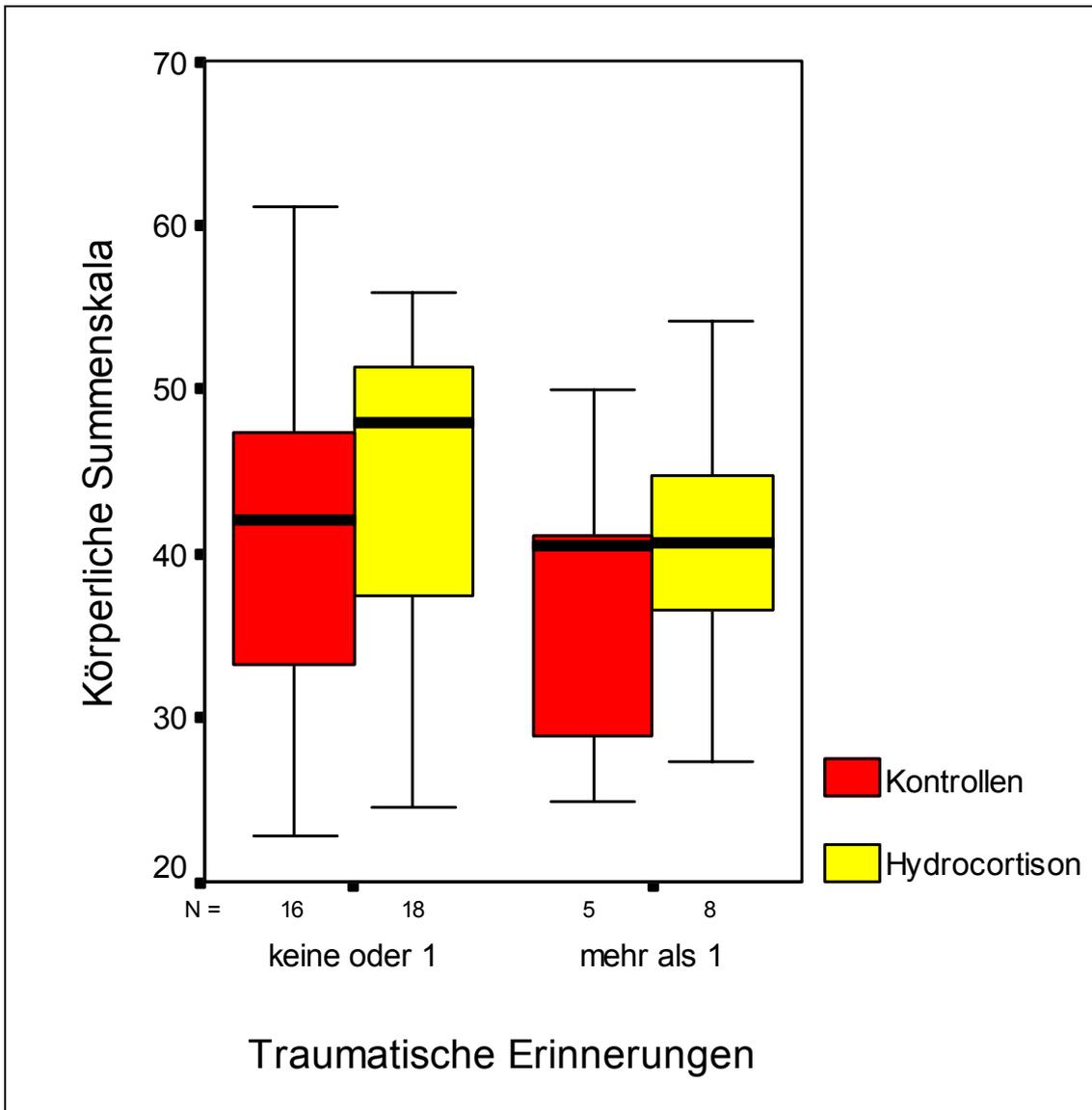


Abbildung 16: Boxplots zur Darstellung von körperlicher Summenskala in Hydrocortison- vs. Kontrollgruppe in Abhängigkeit von der Anzahl an Kategorien traumatischer Erinnerungen.

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	219,0	3	73,0	0,7	0,54
Konstanter Term	60074,0	1	60074,0	605,7	0
(1) Hydrocortisongabe	89,8	1	89,8	0,9	0,35
(2) > 1 traumatische Erinnerungen	136,0	1	136,0	1,4	0,25
Interaktion zwischen (1) und (2)	2,1	1	2,1	0,1	0,86
Fehler	4265,2	43	99,2		
Insgesamt	86706,2	47			
Korrigierte Gesamtvariation	4484,2	46			

Tabelle 11: Tabelle zur Multivarianzanalyse (ANOVA) mit der körperlichen Summenskala als abhängige Variable und der Gabe von Hydrocortison und der Präsenz multipler traumatischer Erinnerungen an die Intensivbehandlung als unabhängige Variablen. Hierbei betrug $\alpha = 0,05$ ($R^2 = -0,02$).

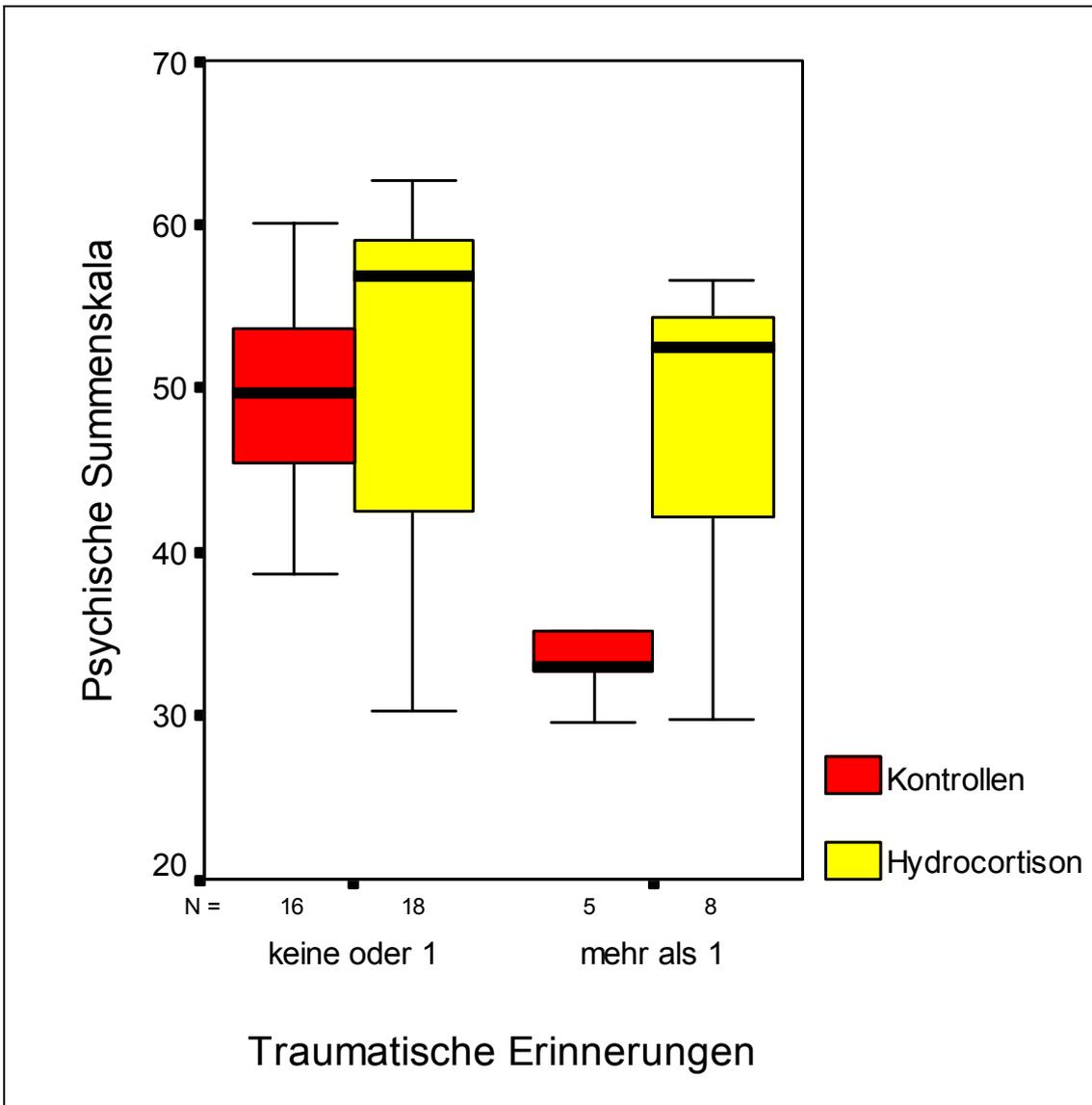


Abbildung 17: Boxplot zur Darstellung von psychischer Summenskala in Hydrocortison- vs. Kontrollgruppe in Abhängigkeit von der Anzahl an Kategorien traumatischer Erinnerungen.

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	699,5	3	233,2	2,6	0,06
Konstanter Term	80418,9	1	80418,9	901,6	0
(1) Hydrocortisongabe	298,4	1	298,4	3,4	0,07
(2) > 1 traumatische Erinnerungen	503,7	1	503,7	5,7	0,02
Interaktion zwischen (1) und (2)	104,2	1	104,2	1,2	0,29
Fehler	3835,6	43	89,2		
Insgesamt	118307,0	47			
Korrigierte Gesamtvariation	4535,1	46			

Tabelle 12: Tabelle zur Multivarianzanalyse (ANOVA) mit der psychischen Summenskala als abhängige Variable und der Gabe von Hydrocortison und der Präsenz multipler traumatischer Erinnerungen, als unabhängige Variablen. Hierbei betrug $a R^2 = 0,15$ ($R^2 = 0,10$). Es zeigte sich ein signifikanter Effekt multipler traumatischer Erinnerungen ($p = 0,02$) und ein Trend bezüglich eines signifikanten Einflusses von Hydrocortison ($p = 0,07$).

Auch bei der Untersuchung der Ergebnisse des SF-36 Fragebogens wurde wegen der bereits erwähnten inhomogenen Zusammensetzung der beiden Gruppen in Bezug auf das perioperative Risiko (ASA Score, siehe Abbildung 6) eine weitere Varianzanalyse durchgeführt. Unter Einbeziehung des Einflusses der ASA Scores, ergab sich jedoch auch hier kein Anhalt für einen statistisch signifikanten Einfluss des perioperativen Risikos auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe Tabelle 13). Hierbei zeigte sowohl der alleinige Einfluss des ASA Scores auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ($p = 0,87$), als auch der Einfluss der Interaktion zwischen Hydrocortisongabe und ASA Score ($p = 0,37$), beziehungsweise der Einfluss der Interaktion zwischen multiplen traumatischen Erinnerungen an die Intensivstation und ASA Score ($p = 0,87$) keine statistische Signifikanz.

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	1022,2	7	146,0	1,6	0,16
Konstanter Term	52798,3	1	52798,3	586,2	0
(1) Hydrocortisongabe	443,8	1	443,8	4,9	0,03
(2) > 1 traumatische Erinnerungen	380,0	1	380,0	4,2	0,05
(3) ASA Score	2,4	1	2,4	< 0,1	0,87
Interaktion zwischen (1) und (2)	170,8	1	170,8	1,9	0,18
Interaktion zwischen (1) und (3)	76,1	1	76,1	0,9	0,37
Interaktion zwischen (2) und (3)	2,5	1	2,5	< 0,1	0,87
Interaktion zwischen (1), (2) und (3)	282,9	1	282,9	3,1	0,08
Fehler	3512,9	39	90,1		
Insgesamt	118307,0	47			
Korrigierte Gesamtvariation	4535,1	46			

Tabelle 13: Tabelle zur Multivarianzanalyse (ANOVA) mit der psychischen Summenskala als abhängige Variable und der Gabe von Hydrocortison, der Präsenz multipler traumatischer Erinnerungen an die Intensivbehandlung, sowie dem ASA Score als unabhängige Variablen. Hierbei betrug a $R^2 = 0,23$ ($R^2 = 0,09$).

4 Diskussion

Die vorliegende Untersuchung hat gezeigt, dass Hydrocortison in Stressdosierung während der perioperativen Phase herzchirurgischer Eingriffe die Intensität chronischer Stresssymptome nach dem Eingriff reduziert. Grundsätzlich stimmen die Ergebnisse dieser Untersuchung mit denen von zwei anderen Studien überein, die ebenfalls einen protektiven Effekt von Hydrocortison in Stressdosierung bei schwerkranken Patienten bezüglich der Entwicklung einer PTSD nach Intensivbehandlung nachweisen konnten^{62;68}. Die PTSD Inzidenz war in der vorliegenden Studie allerdings wesentlich niedriger als in den oben erwähnten Untersuchungen an Überlebenden nach septischen Schock (10,4 % gegenüber 40,4 %⁶⁸, beziehungsweise gegenüber 38,9 %⁶²). Darüber hinaus zeigten sich ebenfalls niedrigere PTSD Scores, sowohl in der Hydrocortison- als auch in der Kontrollgruppe im Vergleich zu den Studien bei Patienten nach septischem Schock (20 und 26 in der vorliegenden Studie, gegenüber 34 und 36 in der prospektiven, randomisierten Untersuchung⁶², beziehungsweise gegenüber 23 und 36 in der Fall-Kontroll-Studie⁶⁸). Eine schwerwiegendere Grunderkrankung bei den Patienten nach septischem Schock und damit verbunden ein sehr viel längerer Intensivaufenthalt (ein Median von 3 Tagen in der vorliegenden Studie, gegenüber durchschnittlich 35 Tagen⁶⁸, beziehungsweise 27 Tagen⁶² in den Studien nach septischem Schock) erklärt sehr wahrscheinlich diesen Unterschied. Hinzu kommt der höhere Anteil an Patienten mit multiplen traumatischen Erinnerungen nach septischem Schock im Vergleich zur hier vorliegenden Studie an herzchirurgischen Patienten (27 % in der vorliegenden Studie, gegenüber 74 %⁶⁸, beziehungsweise gegenüber 50 %⁶²). Diese insgesamt niedrigere Stressexposition der herzchirurgischen Patienten dieser Studie, im Vergleich zu den Patienten nach septischem Schock, resultiert in einer insgesamt niedrigeren PTSD Inzidenz und erklärt, warum kein signifikanter Unterschied in der absoluten PTSD Inzidenz zwischen der Hydrocortison- und der Kontrollgruppe gezeigt werden konnte. Es gab jedoch, analog der Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie an Überlebenden nach septischem Schock mit vergleichbarer Patientenzahl⁶⁸, einen signifikanten Unterschied in den PTSD Scores zwischen Hydrocortison- und Kontrollgruppe bei diesem herzchirurgischen Patientenkollektiv. Die erwähnten früheren Untersuchungen haben auch gezeigt, dass Patienten mit einer höheren Zahl traumatischer Erinnerungen an die Intensivbehandlung, jeweils höhere PTSD Scores aufwiesen⁶⁶, wobei die PTSD Scores aber bei denjenigen Patienten, die im Umfeld der Stressexposition Hydrocortison erhielten, bei gegebener Zahl

traumatischer Erinnerungen, jeweils signifikant niedriger waren⁶⁸. Einerseits legt dies den Gedanken nahe, dass zumindest ein Teil des Hydrocortison - Effektes über eine Beeinflussung des emotionalen Gedächtnisses vermittelt wird. Andererseits ist bekannt, dass beispielsweise Stresshormone, wie Glucocorticoide sogar zu einer Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses führen⁵⁴, also eigentlich eine höhere Zahl traumatischer Erinnerungen verursachen müssten. Der hier nachgewiesene protektive Effekt von Glucocorticoiden bezüglich der Entwicklung eines PTSD erscheint vor diesem Hintergrund paradox. Daher soll im Folgenden der Einfluss von Stresshormonen auf die einzelnen Phasen des Gedächtnisses etwas näher betrachtet werden.

4.1 Stresshormone und emotionales Gedächtnis

Die Funktion des Gedächtnisses lässt sich in unterschiedliche Phasen einteilen: (1) die Konsolidierung, (2) der Abruf und (3) die Extinktion von Gedächtnisinhalten. Die Beeinflussung dieser einzelnen Phasen kann jeweils zu einer Verbesserung oder Verschlechterung der Gedächtnisleistung führen.

4.1.1 Konsolidierung

Die Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses geschieht, wie in vielen tierexperimentellen Grundlagenuntersuchungen nachgewiesen, in Abhängigkeit von Stresshormonen, insbesondere von Adrenalin, Noradrenalin, Glucocorticoiden und dem hypothalamischen Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH). Auch Untersuchungen am Menschen (gesunde, freiwillige Versuchspersonen) konnten einen Teil der tierexperimentellen Ergebnisse zur emotionalen Gedächtniskonsolidierung bestätigen. Konkret gab es bei diesen Untersuchungen Übereinstimmungen im Falle der Konsolidierung durch exogen zugeführte Stresshormone, beziehungsweise im Falle der Inhibierung emotionaler Gedächtnisinhalte durch die entsprechenden Antagonisten der Stresshormone, und zwar sowohl im Tierexperiment an Ratten („water maze“ und „inhibitory avoidance (I/A)“ Training)^{41;57}, wie auch bei freiwilligen Versuchspersonen^{13;16}. Der Mechanismus der stresshormoninduzierten Gedächtniskonsolidierung erklärt etwa, warum emotional relevante Sachverhalte besser erinnert werden, als emotional neutrale⁴¹, ein auch im alltäglichen Leben bekanntes Phänomen.

Kritisch kranke Patienten auf Intensivstationen benötigen im Rahmen einer Schockbehandlung häufig exogen zugeführte Stresshormone, wie Adrenalin oder Noradrenalin und teilweise auch Glucocorticoide. Analog zu den oben erwähnten tierexperimentellen Befunden und den Erkenntnissen an gesunden, freiwilligen Versuchspersonen korrelierte auch in einer nicht randomisierten Studie an herzchirurgischen Patienten die Anzahl traumatischer Erinnerungen mit der applizierten Gesamtdosis an Katecholaminen und Hydrocortison⁶⁵. Dies kann als Bestätigung für den in tierexperimentellen und präklinischen Studien gefundenen gedächtniskonsolidierenden Effekt von Katecholaminen und Glucocorticoiden gesehen werden. In der vorliegenden Untersuchung fand sich allerdings kein Zusammenhang zwischen der Hydrocortisongabe und der Zahl traumatischer Erinnerung und auch in den bisherigen Studien bei Patienten im septischen Schock war die Zahl der traumatischen Erinnerungen an die Intensivbehandlung bei den Patienten aus der Hydrocortisongruppe nicht höher^{62;68}. Dies kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass in den randomisierten Studien die benötigten Katecholamindosen jeweils - zumindest im Trend - niedriger waren. Da der Effekt von Katecholaminen bezüglich der Gedächtniskonsolidierung zumindest im Tierexperiment ausgeprägter ist, als der der Glucocorticoide⁵⁸, könnte dies den fehlenden Effekt von Hydrocortison auf die Zahl traumatischer Erinnerungen in der vorliegenden Studie erklären. Aufgrund dieser Dissoziation der Hydrocortisoneffekte auf die PTSD Scores auf der einen Seite und die Anzahl traumatischer Erinnerungen an die Zeit auf der Intensivstation auf der anderen Seite, erscheint es unwahrscheinlich, dass die Verminderung der PTSD Scores durch Hydrocortison in Stressdosierungen, lediglich durch einen Effekt auf die Gedächtniskonsolidierung zustande kommt.

4.1.2 Abrufbarkeit

In Anbetracht der zuvor erwähnten Hinweise, dass Hydrocortison nicht nur über die Veränderung der Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses einen Effekt auf chronische Stresssymptome haben kann, sind Überlegungen zu der Beeinflussung der Abrufbarkeit emotionaler Erinnerungen von besonderem Interesse. In der Tat lässt sich spekulieren, dass die verminderten PTSD Scores in der Hydrocortisongruppe auf die Interaktion von Hydrocortison mit eben diesem Aspekt der Gedächtnisfunktion zurück zu führen ist.

Entsprechend den genannten Untersuchungen zum Einfluss von Glucocorticoiden auf die Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses, haben sowohl tierexperimentelle, als auch

Untersuchungen an freiwilligen Versuchspersonen gezeigt, dass Glucocorticoide zu einer Hemmung der Abrufbarkeit von Gedächtnisinhalten führen können^{20;21;55}.

Im Gegensatz zur Konsolidierung von Gedächtnisinhalten, die sich in einer verstärkten Aktivierung der basolateralen Amygdalaanteile widerspiegelt, sind für die Abrufbarkeit von Gedächtnisinhalten andere Hirnareale hauptverantwortlich. Allerdings ist auch für den erfolgreichen Abruf von Gedächtnisinhalten eine Aktivierung basolateraler Kerngebiete des Hippocampus erforderlich⁵⁶. Hierbei scheint der Einfluss auf die Abrufbarkeit von Gedächtnis vor allem auf eine hemmende Wirkung von Glucocorticoiden auf den Hippocampus zurück zu führen zu sein, welcher als mögliches physiologisch-anatomisches Korrelat dieses Effekts, wiederum eine hohe Dichte von Steroidrezeptoren aufweist⁵². Eine direkte intrahippocampale Applikation eines Glukokortikoid-Rezeptor-Agonisten bei der Ratte, ergab eine Störung des räumlichen Gedächtnisses⁵⁶. Auch beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Glucocorticoide zu einer Hemmung des episodischen Gedächtnisses führen²¹, die mit einer Abnahme des zerebralen Blutflusses im medialen Temporallappen, genauer im Gyrus parahippocampalis assoziiert ist¹⁹. Dieses Hirnareal wird normalerweise beim erfolgreichen Abruf von Gedächtnisinhalten aktiviert.

Des Weiteren gibt es Hinweise dafür, dass die Entwicklung eines PTSD nicht schlagartig nach einer massiven Traumatisierung erfolgt, sondern dass sich dessen Entstehung über einen gewissen Zeitraum erstreckt. Während dieses Zeitraums soll es aufgrund positiver Feedback-Mechanismen zu zyklischem Abruf und Rekonsolidierung traumatischer Informationen kommen⁵¹, wobei sich die PTSD Symptomatik mit jedem Zyklus verstärkt⁴⁹. Auch konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten nach Verkehrsunfall mit erniedrigter Cortisolexkretion im Urin, als Hinweis auf verminderte Cortisolserumkonzentrationen, gehäuft zu traumatischen Erinnerungen an das Unfallgeschehen und zu einer erhöhten Inzidenz von PTSD kommt²². Gleichermäßen könnte natürlich auch eine kurzfristige Unterbrechung der Abrufbarkeit von Gedächtnisinhalten durch erhöhte Serumcortisolspiegel in enger zeitlicher Relation zu einem traumatisierenden Ereignis, die Inzidenz und Intensität von PTSD Symptomen vermindern.

4.1.3 Extinktion

Neben den Effekten von Stresshormonen auf Konsolidierung und Abrufbarkeit von Gedächtnis, zeigen verschiedene Untersuchungen auch auslöschende Effekte auf Gedächtnisinhalte.

Die Löschung emotional relevanter Gedächtnisinhalte ist aber nicht mit einem einfachen „Vergessen“ zu verwechseln, sondern stellt einen aktiven Vorgang dar, der am einfachsten als „neu lernen“ zu verstehen ist. So sind im Tierexperiment Ratten in Gegenwart erniedrigter Corticosteronwerte beispielsweise unfähig, bestimmte erlernte, Angst assoziierte Verhaltensweisen aufzugeben, auch wenn sich die ursprünglich als bedrohlich erlebte experimentelle Situation entscheidend geändert hat und von ihr keine Bedrohung mehr ausgeht. Dies kann mit einer Lösungsresistenz der ursprünglich im Gedächtnis gespeicherten traumatischen Informationen bei Cortisolmangel erklärt werden²⁸. Zudem ist seit längerem bekannt, dass Glucocorticoide die Extinktion von Vermeidungsverhalten fördern können⁷.

4.1.4 „Cortisolparadoxon“

Zusammenfassend muss man feststellen, dass Glucocorticoide auf der einen Seite zwar das emotionale Gedächtnis für traumatische Ereignisse konsolidieren, auf der anderen Seite hingegen durch Hemmung der Abrufbarkeit von Gedächtnisinhalten auch einen protektiven Effekt bezüglich der Entwicklung posttraumatischer Belastungsstörungen nach Intensivtherapie aufweisen. Der simultane Effekt von Glucocorticoiden auf die Gedächtniskonsolidierung einerseits (Förderung) und den Abruf von Gedächtnisinhalten andererseits (Hemmung) ist auch tierexperimentell beschrieben⁵⁵. Man könnte spekulieren, dass Glucocorticoide möglicherweise für einen geordneten Ablauf der Encodierung von Informationen im ZNS wichtig sind. Hier wäre ein gleichzeitig erfolgreicher Abruf von Informationen aus dem Gedächtnis unter Umständen störend. Da sich in der Untersuchung kein Unterschied bezüglich der Zahl traumatischer Erinnerungen zwischen den Patienten der Hydrocortison- und der Kontrollgruppen gezeigt hat, scheint bei Anwendung eines prospektiv-randomisierten Studiendesigns der gedächtniskonsolidierende Effekt der Glucocorticoide klinisch keine Rolle zu spielen. Mithin könnte man postulieren, dass der protektive Effekt von Cortisol bezüglich chronischer Stresssymptome über einen hemmenden Effekt auf das episodische (emotionale) Gedächtnis vermittelt wird.

Alternativ könnte man jedoch auch einen anderen Effekt des Hydrocortisons auf die Pathomechanismen, die zur Entwicklung eines PTSD führen, verantwortlich machen. In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, dass Patienten mit chronischem PTSD eine anhaltende, atypische Stressreaktion zeigen, die man möglicherweise auf eine nicht adäquate

Terminierung („downregulation“) der ursprünglichen akuten biologischen Stressreaktion zurückführen kann. So ist eine wesentliche physiologische Funktion des Cortisols im Rahmen einer akuten Stressreaktion, eine Herabregulation und Terminierung eben dieser pathologisch persistierenden Reaktion. Wie bereits zuvor erwähnt, haben einige prospektive Studien gezeigt, dass Patienten, die nach einer akuten Stressexposition chronische Stresssymptome oder ein PTSD entwickeln, im zeitlichen Umfeld der akuten Stressexposition auch reduzierte Cortisolspiegel aufwiesen, was die Persistenz der Stressreaktion mit erklären könnte.

4.2 Neuroendokrinologische Befunde bei chronischem PTSD

4.2.1 Glucocorticoide

Patienten mit chronischen posttraumatischen Belastungsreaktionen weisen häufig eine erniedrigte Cortisolsekretion auf - also nicht, wie man es bei einer chronischen Stressreaktion erwarten würde, erhöhte Cortisolwerte. Im Einklang hiermit stehen auch bereits zuvor aufgeführte Untersuchungsergebnisse, die bei Patienten mit chronischem PTSD eine erhöhte Affinität von Glucocorticoidrezeptoren für Cortisol⁸⁷, eine Supersuppression von Cortisol im Dexamethasontest^{73;85} und eine überschießende ACTH Reaktion nach Blockade der Cortisolsynthese durch Metyrapone⁸⁶ festgestellt haben. Demgegenüber steht jedoch eine eingeschränkte Wirkung von ACTH auf die CRF Freisetzung und eine erhöhte CRF-Konzentration im ZNS selbst⁸³.

Man muss indessen darauf hinweisen, dass diese Veränderungen zwar in den meisten Untersuchungen zu dieser Thematik gefunden wurden, es aber auch Studien gibt, bei denen dies nicht der Fall war. So gibt es auch Studienergebnisse, die bei PTSD Patienten eine leicht erhöhte Cortisolexkretion feststellten⁵⁰. Dies könnte auf die Materialgewinnung, und die vorherrschenden Umweltbedingungen zurückzuführen sein. Auch eine zeitnahe, erneute Stresssituation, bedingt durch die Angst oder Erwartung der Blutabnahme beziehungsweise Urinabgabe, kann zu einer Erhöhung der Serumcortisolspiegel führen⁸³. Andererseits gibt es auch Hinweise dafür, dass die Serumcortisolwerte und die Cortisolexkretion bei Patienten mit PTSD in erster Linie von der Intensität der ursprünglichen Stressexposition determiniert werden und nicht vom Auftreten einer PTSD Symptomatik⁸.

Zusammenfassend besteht bei Patienten mit chronisch posttraumatischer Belastungsstörung ein relativer Hypocortisolismus mit verstärkter Feedback Inhibierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bei gleichzeitig hyperaktiviertem zentralen CRF System⁸⁴.

4.2.2 Katecholamine

Die Veränderungen bezüglich der endogenen katecholaminergen Stimulation bei Patienten mit PTSD gelten, insbesondere verglichen mit den scheinbar paradoxen Befunden beim Einfluss von Glucocorticoiden auf PTSD, als eindeutiger. So weist die Mehrzahl aller Patienten mit chronischem PTSD die Zeichen einer erhöhten endogenen sympathiko-adrenergen Aktivierung auf^{26;32;38;72;84;88}. Dies kann als Hinweis darauf verstanden werden, dass es sich bei der Posttraumatischen Belastungsstörung, um eine atypische, persistierende und nicht adäquat terminierte Form einer chronischen Stressreaktion handelt⁸⁴.

4.2.3 Stresshormone als Prädiktoren für die Entwicklung eines PTSD

Diese Überlegungen werden durch die Tatsache gestützt, dass etwa Patienten nach Verkehrsunfall mit erhöhter Herzfrequenz, als Ausdruck einer erhöhten katecholaminergen Stimulation⁷¹, und reduzierter Cortisolexkretion²² ein erhöhtes PTSD Risiko im Langzeitverlauf aufweisen. In Untersuchungen korrelierte dementsprechend auch die Intensität typischer PTSD Symptome (Übererregbarkeit, Vermeidungsverhalten, Schlafstörungen und Vermeidungsverhalten bezüglich der Intensivstation) mit dem Quotienten aus applizierter Noradrenalinosis und durchschnittlicher Serumcortisolkonzentration⁶³. Folglich kann man annehmen, dass für die adäquate Beendigung einer hochakuten Stressreaktion ein bestimmtes Verhältnis aus katecholaminergem Stimulation und Cortisol-induzierter Downregulation erforderlich ist und dass bei einem (relativen) Cortisolmangel, diese Beendigung der Stressreaktion unterbleibt und sie unter dem klinischen Bild eines PTSD persistiert. Hydrocortison in Stressdosierung könnte daher seinen prophylaktischen Effekt bezüglich der Entwicklung eines PTSD auch mittels einer Terminierung der Stressantwort entfalten²⁴.

4.3 PTSD Prophylaxe durch Hydrocortison in Stressdosierung

4.3.1 Anwendbarkeit im septischen Schock

Die Verwendung von Hydrocortison in Stressdosierungen zur Prophylaxe eines PTSD nach septischem Schock wurde in verschiedenen Studien untersucht^{62;68} und kann hierzu als effektives Mittel angesehen werden. Zumal ergeben sich im septischen Schock weitere Indikationen zur Anwendung von Hydrocortison^{3;10}.

4.3.2 Anwendbarkeit in der Herzchirurgie

Abschließend ist eine Beurteilung der Effektivität einer PTSD Prophylaxe durch exogene Zufuhr von Hydrocortison anhand der vorliegenden Studie an herzchirurgischen Patienten wohl nicht möglich. Es gibt jedoch starke Hinweise auf dessen Wirksamkeit. Wie auch bei Patienten im septischen Schock, hat Hydrocortison in Stressdosierung jedoch auch andere, günstige Effekte bei Patienten nach kardiopulmonalem Bypass (CPB), die dessen Anwendung als gerechtfertigt erscheinen lassen. Diese betreffen insbesondere einen modulierenden Effekt auf die CPB induzierte, systemisch inflammatorische Reaktion³⁰.

4.3.3 Anwendbarkeit auf PTSD anderer Ursachen

Die Anwendung von Hydrocortison, als prophylaktische Maßnahme zur Verhinderung einer PTSD Entwicklung muss sich bestimmten Rahmenbedingungen fügen, ohne die kein wesentlicher Effekt auf die PTSD Inzidenz zu erwarten ist. Hierzu zählt die bereits zuvor erwähnte Bedingung, Hydrocortison über einen gewissen Zeitraum und nicht als Einmalgabe anzuwenden, als auch die Notwendigkeit Hydrocortison bereits vor oder unmittelbar nach Stressexposition zu applizieren. Ist eine Applikation der Glucocorticoide anhand obiger Parameter jedoch möglich, so ist zumindest theoretisch die Anwendung von Hydrocortison zur PTSD Prophylaxe denkbar. Der relativ geringe Unterschied in der Cortisonausscheidung zwischen Patienten mit und ohne Entwicklung einer chronischen Stressreaktion nach Verkehrsunfall²² deutet möglicherweise darauf hin, dass bereits sehr geringe und damit praktisch nebenwirkungsfreie, auch über längere Zeit verabreichbare Hydrocortison Dosen, für

einen prophylaktischen Effekt bezüglich der Entwicklung einer posttraumatischen Stressreaktion ausreichen.

Auch für die Wirksamkeit von low-dose Hydrocortison bei manifestem, chronischem PTSD gibt es erste Hinweise. So konnte durch Hydrocortisongabe in einer Pilotstudie an 3 Patienten mit seit langer Zeit vorbestehender posttraumatischer Belastungsstörung, eine signifikante Reduktion ($\geq 38\%$) bezüglich der Inzidenz und Intensität traumatischer Erinnerungen erzielt werden¹⁸.

4.4 Inflammation und chronische Stresssymptome

Auch Mediatoren systemischer Entzündungsreaktionen können als Einflussgröße auf chronische Stresssymptome, wie die posttraumatische Belastungsstörung und traumatische Erinnerungen, angesehen werden. Im Folgenden steht die Beobachtung des Effekts bestimmter Zytokine auf diese Zustände, als auch des Effekts von Hydrocortison auf diese Mediatoren im Mittelpunkt.

4.4.1 Zytokine und PTSD

Neben den beschriebenen Effekten auf das Gedächtnis kritisch kranker Patienten, haben Glucocorticoide auch weitere, viel weiter verbreitete Indikationen und Wirkungen. Eine dieser Indikationen, ist der Einfluss auf die Intensität eines SIRS - ein Zustand, der bei Patienten mit septischem Schock oder bei herzchirurgischen Patienten nach kardiopulmonalem Bypass regelhaft auftritt⁴³. Hydrocortison führt bei diesen Patienten zu einer deutlichen Erniedrigung proinflammatorischer Zytokine, wie beispielsweise Interleukin 6 (IL-6) und Interleukin 8 (IL-8)¹¹. Auch die hier vorliegende Studie belegt signifikant niedrigere IL-6 Spiegel bei herzchirurgischen Patienten, die perioperativ Hydrocortison erhielten.

Theoretisch könnten die in dieser Studie beobachteten Effekte von Hydrocortison auf PTSD Symptome, auf die antiinflammatorische Wirkung von Hydrocortison bei herzchirurgischen Patienten mit kardiopulmonalem Bypass zurückgeführt werden. Bekräftigt wird diese Annahme durch die Tatsache, dass Patienten mit chronischem PTSD zusätzlich zu einem relativen Hypocortisolismus^{83;84}, erhöhte IL-6 Konzentrationen in ihrer Rückenmarksflüssigkeit aufweisen⁴. Auch bei dem hier vorliegenden Patientenkollektiv, wiesen die

Patienten die Hydrocortison erhielten und damit höhere Serumcortisolspiegel hatten, niedrigere IL-6 Plasmakonzentrationen 6 Stunden nach kardiopulmonalem Bypass, als auch niedrigere PTSD Scores 6 Monate postoperativ auf.

Interessanterweise haben in der vorliegenden Studie, die Patienten (n = 5) mit maximalen PTSD Symptomintensitäten und Vorliegen von manifestem PTSD (PTSD Scores > 35, laut dem verwendeten Fragebogen⁷⁴), signifikant niedrigere IL-6 Plasmakonzentrationen 6 Stunden nach Beendigung des kardiopulmonalem Bypasses. Das Verhältnis zwischen IL-6 Konzentrationen im Plasma und in der Rückenmarksflüssigkeit scheint komplex zu seien. Unterschiede in den jeweiligen Konzentrationen lassen jedoch vermuten, dass zentrales und peripheres Kompartiment unterschiedlich reguliert werden. Nach chirurgischen Eingriffen erhöhen, beziehungsweise erniedrigen sich beide Konzentrationen analog, jedoch ohne signifikante Korrelation⁸². In nichtmenschlichen Primaten hingegen, führt die exogene Zufuhr von Glucocorticoiden nicht zu einer Suppression der IL-6 Freisetzung im zentralen Nervensystem⁵³.

Unter der Annahme, dass niedrigere periphere IL-6 Konzentrationen, verminderte IL-6 Konzentrationen im zentralen Nervensystem widerspiegeln und das niedrigere IL-6 Konzentrationen mit einer erhöhten Inzidenz von PTSD nach Herzchirurgie einhergehen, könnte man postulieren, dass zentrales IL-6 einen neuroprotektiven Effekt nach kardiopulmonalem Bypass hat. In der Tat gibt es Hinweise, dass IL-6 die Überlebensrate von katecholaminergen Neuronen verbessert³⁴ und das es im Rahmen der Parkinsonschen Erkrankung eine neuroprotektive Funktion zu erfüllen scheint⁴⁶. Bestätigt wird diese Annahme noch zusätzlich durch die Tatsache, dass bei Patienten mit PTSD, die zentralen IL-6 Konzentrationen erhöht waren, der Schweregrad der PTSD Symptome jedoch negativ mit den IL-6 Konzentrationen in der Rückenmarksflüssigkeit korrelierten. Anderes ausgedrückt, hatten die Patienten mit den schwerwiegendsten PTSD Symptomen, die niedrigsten zentralen IL-6 Konzentrationen⁴.

In jedem Fall ist die Beziehung zwischen peripheren und zentralen Entzündungsreaktionen, Effekten von Glucocorticoiden und PTSD multifaktoriell. Der in dieser Studie festgestellte protektive Effekt von Hydrocortison auf die Entstehung eines PTSD nach Herzchirurgie, kann vermutlich nicht durch die immunregulatorischen Effekte der Glucocorticoide erklärt werden.

4.4.2 Zytokine und traumatische Erinnerungen

Entsprechend den oben erwähnten Einflüssen von Zytokinen, wie IL-6 oder IL-8 auf die Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung, sind auch traumatische Erinnerungen an die Intensivbehandlung (z.B. Albträume/Halluzinationen, Schmerzen, Atemnot oder Angst/Panik) bei manchen Patienten möglicherweise auf die, bei schweren systemisch inflammatorischen Reaktionen freigesetzten Zytokine zurück zu führen. Interessanterweise zeigten Untersuchungen auch eine spezifische Beziehung zwischen den unterschiedlichen Arten traumatischer Erinnerungen und bestimmten Zytokinen. In einer dieser Untersuchungen korrelierte Interleukin-2sR (IL-2sR) mit dem Item Albträume/Halluzinationen des Fragebogens zu traumatischen Erinnerungen⁶². Erklärbar ist dies wohlmöglich durch den nachgewiesenen psychotropen Effekt von Il-2 in therapeutischer Anwendung bei malignen Melanom³³, Nierenzellkarzinom⁶ oder kolorektalem Karzinom⁷⁹.

4.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und PTSD

Es zeigt sich sowohl in der vorliegenden, als auch in zurückliegenden Studien^{62;65;68;76}, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit PTSD, wesentlich gegenüber der der gesunden Allgemeinbevölkerung beeinträchtigt ist. Dies ergibt sich schon aus dem relativ hohen Leidensdruck der Patienten, als Folge der PTSD Symptomatik. Angst und Albträume, die Gewissheit das erlebte Trauma immer wieder in Form von sich aufdrängenden Gedanken und Bildern erneut erdulden zu müssen, macht es dem Patienten nahezu unmöglich, keine Beeinträchtigung seiner Lebensqualität zu erfahren.

Das Auftreten einer Posttraumatischen Belastungsstörung nach herzchirurgischen Eingriffen führt vor allem zu einer Beeinträchtigung der psychosozialen Funktionsfähigkeit der betroffenen Patienten⁷⁶. Interessanterweise zeigen solche Patienten aber auch keine Verbesserung ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit nach dem Eingriff. In einer unlängst publizierten Kohortenstudie⁶⁵ an 148 Patienten, betrug die PTSD Inzidenz vor dem herzchirurgischen Eingriff 4,8 % und erhöhte sich 6 Monate nach koronarer Revaskularisierung auf 18,2 %. Die Patienten mit neu aufgetretenem PTSD hatten eine signifikant erhöhte Zahl traumatischer Erinnerungen an die perioperative Phase, beschrieben eine signifikante Verschlechterung bezüglich psychosozialer Aspekte ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zeigten keine Verbesserung ihrer körperlichen

Funktionsfähigkeit. Mithin könnte eine wirksame Prophylaxe chronischer Stresserkrankungen nach herzchirurgischen Eingriffen zu einer Verbesserung der Ergebnisqualität dieser häufig durchgeführten Eingriffe beitragen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt eine prospektiv - randomisierte Untersuchung zur Prophylaxe chronischer Stresssymptome bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen durch die perioperative Gabe von Hydrocortison in Stressdosierung. Bei der Planung der Untersuchung wurde davon ausgegangen, dass Patienten mit manifesten chronischen Stresserkrankungen (etwa der Posttraumatischen Belastungsstörung) häufig eine Tendenz zu erniedrigten Serumcortisolkonzentrationen aufweisen. Die zentrale Hypothese der Untersuchung war somit, dass erhöhte Serumcortisolwerte, während der akuten Stressexposition eines herzchirurgischen Eingriffs, die Entwicklung chronischer Stresssymptome im Langzeitverlauf nach dem Eingriff zu verhindern vermögen. In die Studie wurden initial 91 herzchirurgische Patienten eingeschlossen, von denen 48 Hydrocortison (Hydrocortisongruppe) erhielten und 43 einer Standardtherapie (Kontrollgruppe) zugeführt wurden. Patienten der Interventionsgruppe erhielten 100 mg Hydrocortison i.v. präoperativ, dann 10 mg/h für die ersten 24 h postoperativ, 5 mg/h für die zweiten 24 h postoperativ, 3 x 20mg i.v. für die dritten 24 h postoperativ und 3 x 10mg i.v. für die vierten 24 h postoperativ. Diese Dosis wurde gewählt, weil sie initial in etwa der Sekretionsrate der Nebennierenrinde unter maximaler Stimulation entspricht. Zum follow-up Zeitpunkt nach 6 Monaten konnten 48 Patienten (22 Patienten der Kontrollgruppe und 26 Patienten der Hydrocortisongruppe) kontaktiert und bezüglich traumatischer Erinnerungen an die perioperative Phase des herzchirurgischen Eingriffs, der Inzidenz und Intensität chronischer Stresssymptome und ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht werden. Patienten der Hydrocortisongruppe zeigten zum Erhebungszeitpunkt eine statistisch signifikant niedrigere Intensität chronischer Stresssymptome und einen Trend zu einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bezüglich der Zahl traumatischer Erinnerungen an die perioperative Phase des herzchirurgischen Eingriffs, gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Daraus lässt sich schließen, dass die perioperative Gabe von Hydrocortison in Stressdosierung zu einer Verbesserung der Ergebnisqualität herzchirurgischer Eingriffe führen könnte. Dieser Ansatz sollte an Hand größerer Patientenkollektive überprüft werden.

6 Danksagung

Ich danke allen an dieser Studie Beteiligten. Im Einzelnen natürlich zunächst den Patienten, die durch Ihre Teilnahme überhaupt die Studie ermöglicht haben und denen diese Arbeit in erster Linie dienen soll. Herrn apl. Prof. Dr. med. Gustav Schelling danke ich für die Überlassung des Themas, sowie für die hervorragende kontinuierliche Hilfe und Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit. Herrn PD Dr. med. Erich Kilger gilt mein Dank für die gute Zusammenarbeit, die Bereitstellung von Räumlichkeiten und die Möglichkeit der Partizipation an dem Studienkollektiv. Meiner Familie danke ich für die Unterstützung, Nachsicht und Rücksichtnahme in der Zeit des Studiums.

7 Literatur

1. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulme R, Lepage E, Le Gall R: Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108-21
2. American Psychiatric Association: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994,
3. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Journal of the American Medical Association* 2002; 288: 862-71
4. Baker DG, Ekhtor NN, Kasckow JW, Hill KK, Zoumakis E, Dashevsky BA, Chrousos GP, Geraciotti TD, Jr.: Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations in posttraumatic stress disorder. *Neuroimmunomodulation*. 2001; 9: 209-17
5. Blanchard EB, Hickling EJ, Taylor AE, Loos WR, Gerardi RJ: Psychological morbidity associated with motor vehicle accidents. *Behav.Res.Ther.* 1994; 32: 283-90
6. Bleumer I, Oosterwijk E, De Mulder P, Mulders PF: Immunotherapy for renal cell carcinoma. *Eur.Urol.* 2003; 44: 65-75
7. Bohus B, De Wied D: General, Comparative and Clinical Endocrinology of the Adrenal Cortex. Edited by Chester-Jones I, Henderson IW. London, Academic, 1980, pp 265-347
8. Boscarino JA: Posttraumatic stress disorder, exposure to combat, and lower plasma cortisol among Vietnam veterans: Findings and clinical implications. *J.Consult.Clin.Psychol.* 1996; 191-201
9. Bremner JD, Southwick SM, Darnell A, Charney DS: Chronic PTSD in Vietnam combat veterans: course of illness and substance abuse. *Am.J.Psychiatry* 1996; 153: 369-75
10. Briegel J, Forst F, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Stoll C, Peter K: Stress Doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single center study. *Crit.Care Med.* 1999; 27: 723-32

11. Briegel J, Jochum M, Gippner-Steppert C, Thiel M: Immunomodulation in septic shock: hydrocortisone differentially regulates cytokine responses. *Journal of the American Society of Nephrology* 2001; 12 Suppl 17: S70-S74
12. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Régnier B: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults - A multicenter prospective study in intensive care units. *Journal of the American Medical Association* 1995; 274: 968-74
13. Buchanan TW, Lovallo WR: Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 307-17
14. Buckley TC, Blanchard EB, Hickling EJ: A prospective examination of delayed onset PTSD secondary to motor vehicle accidents. *J Abnorm.Psychol.* 1996; 105: 617-25
15. Bullinger M, Kirchberger I: Der SF - 36 Fragebogen zum Gesundheitszustand., 1 Edition. Göttingen, Hogrefe -Verlag, 1995,
16. Cahill L, Alkire MT: Epinephrine enhancement of human memory consolidation: Interaction with arousal and encoding. *Neurobiol.Learn.Mem.* 2003; 79: 194-8
17. Chrispin PS, Scotton H, Rogers J, Lloyd D, Ridley SA: Short Form 36 in the intensive care unit: assessment of acceptability, reliability and validity of the questionnaire. *Anaesthesia* 1997; 52: 15-23
18. D.J.-F.de Quervain: International Society of Psychoneuroendocrinology (ISPNE) XXXIV ISPNE - Meeting, New York City, September 2003. Abstracts. *Psychoneuroendocrinology* 2003;
19. de Quervain DJ-F, Henke K, Aerni A, Treyer V, McGaugh JL, Berthold T, Nitsch RM, Buck A, Roozendaal B, Hock C: Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe. *Eur.J.Neurosci.* 2003; 17: 1296-302
20. de Quervain D-F, Roozendaal B, McGaugh JL: Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature* 1998; 394: 787-90
21. de Quervain D-F, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C: Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat.Neurosci.* 2000; 3: 313-4
22. Delahanty DL, Raimonde AJ, Spoonster E: Initial posttraumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims. *Biol.Psychiatry* 2000; 48: 940-7
23. Ferry B, Roozendaal B, McGaugh JL: Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long- term memory storage: a critical involvement of the amygdala. *Biol.Psychiatry* 1999; 46: 1140-52

24. Friedman MJ: Future pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: Prevention and treatment. *Psychiatric Clinics of North America* 2002; 25: 427-41
25. Galea S, Ahern J, Resnick H, Kilpatrick D, Bucuvalas M, Gold J, Vlahov D: Psychological sequelae of the September 11 terrorist attacks in New York City. *N.Engl.J Med.* 2002; 346: 982-7
26. Hawk LW, Dougall AL, Ursano RJ, Baum A: Urinary catecholamines and cortisol in recent-onset posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. *Psychosomatic Medicine* 2000; 62: 423-34
27. Helzer JE, Robins LN, McEvoy L: Post-traumatic stress disorder in the general population. Findings of the epidemiologic catchment area survey. *N.Engl.J Med.* 1987; 317: 1630-4
28. Hernandez-Poudevida P, McEwen BS, Quirk GJ: Inhibition of corticosterone with metyrapone prevents extinction of the conditioned emotional response (CER). Program No. 83.15., Abstract Viewer/Initiary Planner. Washington, DC, Society of Neuroscience, CD-ROM., 2002,
29. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB: Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch.Gen.Psychiatry* 1995; 52: 1048-60
30. Kilger E, Weis F, Briegel J, Frey L, Goetz A, Reuter D, Nagy A, Schuetz A, Lamm P, Knoll A, Peter K: Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2003; 31: 1068-74
31. Koopman C, Classen C, Cardena E, Spiegel D: When disaster strikes, acute stress disorder may follow. *J.Trauma.Stress.* 1995; 8: 29-46
32. Kosten TR, Mason JW, Giller EL, Ostroff RB, Harkness L: Sustained urinary norepinephrine and epinephrine elevation in post- traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1987; 12: 13-20
33. Kruit WH, Goey SH, Monson JR, Stahel RA, Calabresi F, Mertelsmann R, Holdener EE, Eggermont AM, Bolhuis RL, de Mulder PH, .: Clinical experience with the combined use of recombinant interleukin-2 (IL2) and interferon alfa-2a (IFN alpha) in metastatic melanoma. *Br.J.Haematol.* 1991; 79 Suppl 1: 84-6
34. Kushima Y, Hama T, Hatanaka H: Interleukin-6 as a neurotrophic factor for promoting the survival of cultured catecholaminergic neurons in a chemically defined medium from fetal and postnatal rat midbrains. *Neurosci.Res.* 1992; 13: 267-80
35. Lavie P: Sleep disturbances in the wake of traumatic events. *N.Engl.J Med.* 2001; 345: 1825-32

36. Mangano DT: Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N.Engl.J Med* 2002; 347: 1309-17
37. Marik PE, Zaloga GP: Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 141-5
38. Mason JW, Giller EL, Kosten TR, Harkness L: Elevation of urinary norepinephrine/cortisol ratio in posttraumatic stress disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1988; 176: 498-502
39. McEwen BS: The neurobiology and neuroendocrinology of stress Implications for post-traumatic stress disorder from a basic science perspective. *Psychiatric Clinics of North America* 2002; 25: 469-94
40. McFarlane AC, Atchison M, Yehuda R: The acute stress response following motor vehicle accidents and its relation to PTSD. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1997; 821: 437-41
41. McGaugh JL, Roozendaal B: Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Current Opinion in Neurobiology* 2002; 12: 205-10
42. Metz CE: Basic Principles of ROC curve analyses. *Seminars in Nuclear Medicine* 1978; VIII: 283-98
43. Miller BE, Levy JH: The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 1997; 11: 355-66
44. Miranda AF, Miranda S: Quality of life and longterm survival after intensive care discharge. *Med.J.Malaya.* 1991; 46: 66-71
45. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W: Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med* 1996; 24: 64-73
46. Muller T, Blum-Degen D, Przuntek H, Kuhn W: Interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid inversely correlate to severity of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1998; 98: 142-4
47. Murray CJ, Lopez AD: Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 1997; 349: 1269-76
48. Najarian LM, Goenjian AK, Pelcovitz D, Mandel F, Najarian B: Relocation after a disaster: Posttraumatic stress disorder in armenia after the earthquake. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 1996; 374-83
49. Pitman RK: Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biol.Psychiatry* 1989; 26: 221-3

50. Pitman RK, Orr SP: Twenty-four hour urinary cortisol and catecholamine excretion in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol.Psychiatry* 1990; 27: 245-7
51. Pitman RK, Orr SP, Shalev AY: Once bitten, twice shy: beyond the conditioning model of PTSD [editorial]. *Biol.Psychiatry* 1993; 33: 145-6
52. Reul JM, de Kloet ER: Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* 1985; 117: 2505-11
53. Reyes TM, Coe CL: Resistance of central nervous system interleukin-6 to glucocorticoid inhibition in monkeys. *Am.J Physiol* 1998; 275: R612-R618
54. Roozendaal B: 1999 Curt P. Richter award. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 213-38
55. Roozendaal B: Stress and Memory: Opposing Effects of Glucocorticoids on Memory Consolidation and Memory Retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory* 2002; 78: 578-95
56. Roozendaal B, Griffith QK, Buranday J, de Quervain DJ-F, McGaugh JL: The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: Dependence on the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1328-33
57. Roozendaal B, Quirarte GL, McGaugh JL: Stress-activated hormonal systems and the regulation of memory storage. *Ann NY Acad Sci* 1997; 821: 247-58
58. Roozendaal B, Quirarte GL, McGaugh JL: Glucocorticoids interact with the basolateral amygdala beta-adrenoceptor--cAMP/cAMP/PKA system in influencing memory consolidation. *Eur.J Neurosci.* 2002; 15: 553-60
59. Rosenheck R: Reactions to the events of September 11. *N.Engl.J Med.* 2002; 346: 629-30
60. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Wittchen HU, Zaudig M: 309.81 (F43.1) Posttraumatische Belastungsstörung, Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV, IV Edition. Edited by Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Wittchen HU, Zaudig M. Göttingen, Hogrefe, 1996, pp 487-92
61. Schelling G: Effects of Stress Hormones on Traumatic Memory Formation and the Development of Posttraumatic Stress Disorder in Critically Ill Patients. *Neurobiology of Learning and Memory* 2002; 78: 596-609
62. Schelling G, Briegel J, Roozendaal B, Stoll C, Rothenhausler HB, Kapfhammer HP: The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors. *Biol.Psychiatry* 2001; 50: 978-85

63. Schelling, G., Briegel, J., Stoll, C., Rothenhausler, H. B., and Kapfhammer, H. P. The Effect of the Norepinephrine Dosage/Serum Cortisol Ratio during Septic Shock on Post-Traumatic Stress Disorder in Survivors. *Anesthesiology* 94, A 516. 2000.
64. Schelling, G., Kilger, E., Roozendaal, B., Briegel, J., Dagge, A., Rothenhausler, H. B., Nollert, G, and Kapfhammer, H. Stress Doses of hydrocortisone, traumatic memories and post-traumatic stress disorder in patients after cardiac surgery: a randomized study. *Biol.Psychiatry* . 2003.(In Press)
65. Schelling G, Richter M, Roozendaal B, Rothenhausler H, Stoll C, Nollert G, Schmidt M, Kapfhammer H: Exposure to high stress in the ICU may have negative effects on health-related quality of life outcomes after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2003; 31: 1971-80
66. Schelling G, Stoll C, Haller M, Briegel J, Manert W, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Polasek J, Meier M, Preuss U, Bullinger M, Schüffel W, Peter K: Health-Related Quality of Life and Post-Traumatic Stress Disorder in Survivors of the Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS). *Crit Care Med* 1998; 25: 651-9
67. Schelling, G., Stoll, C., Haller, M., Kapfhammer, H. P., Rothenhäusler, H. B., Krauseneck, T., Durst, K., and Briegel, J. The Effect of Hydrocortisone During Septic Shock on Post - Traumatic Stress Disorder (PTSD) in Survivors. *Anesthesiology* 89(3A). 1998.
68. Schelling G, Stoll C, Kapfhammer HP, Rothenhausler HB, Krauseneck T, Durst K, Haller M, Briegel J: The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in survivors. *Crit Care Med* 1999; 27: 2678-83
69. Schuster HP, Schuster FP, Ritschel P, Wilts S, Bodmann KF: The ability of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) to predict outcome in coronary care patients. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1056-61
70. Schuster MA, Stein BD, Jaycox L, Collins RL, Marshall GN, Elliott MN, Zhou AJ, Kanouse DE, Morrison JL, Berry SH: A national survey of stress reactions after the September 11, 2001, terrorist attacks. *N.Engl.J Med.* 2001; 345: 1507-12
71. Shalev AY, Sahar T, Freedman S, Peri T, Glick N, Brandes D, Orr SP, Pitman RK: A prospective study of heart rate response following trauma and the subsequent development of posttraumatic stress disorder. *Arch.Gen.Psychiatry* 1998; 55: 553-9
72. Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A, Morgan CA, III, Arnsten A, Charney DS: Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol.Psychiatry* 1999; 46: 1192-204
73. Stein MB, Yehuda R, Koverola C, Hanna C: Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. *Biol.Psychiatry* 1997; 42: 680-6

74. Stoll C, Kapfhammer HP, Haller H, Briegel J, Krauseneck T, Durst K, Schelling G: Sensitivity and specificity of a screening test to document traumatic experiences and to diagnose post-traumatic stress disorder in patients after intensive care treatment. *Intensive Care Med* 1999; 25: 697-704
75. Stoll, C., Richter, M, Nollert, G, and Schelling, G. Health-Related Quality of Life (HRQL) and Life Satisfaction (LS) after Cardiac Surgery and Postoperative ICU - Treatment: Effect of Age. *Anesthesiology* 95, A53. 2000.
76. Stoll C, Schelling G, Goetz AE, Kilger E, Bayer A, Kapfhammer HP, Rothenhausler HB, Kreuzer E, Reichart B, Peter K: Health-related quality of life and post-traumatic stress disorder in patients after cardiac surgery and intensive care treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 505-12
77. Tedstone JE, Tarrrier N: Posttraumatic stress disorder following medical illness and treatment. *Clin.Psychol.Rev.* 2003; 23: 409-48
78. Thomas JP, el Shaboury AH: Aldosterone secretion in steroid-treated patients with adrenal suppression. *The Lancet* 1971; 1: 623-5
79. Walker LG, Walker MB, Heys SD, Lolley J, Wesnes K, Eremin O: The psychological and psychiatric effects of rIL-2 therapy: a controlled clinical trial. *Psychooncology.* 1997; 6: 290-301
80. Ware JE, Kosinski M, Keller DS: SF-36 Physical & Mental Health Summary Scales, A User`s Manual. Boston, The Health Institute, New England Medical Center, 1994,
81. Ware JE, Sherbourne CD: The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-81
82. Yeager MP, Lunt P, Arruda J, Whalen K, Rose R, DeLeo JA: Cerebrospinal fluid cytokine levels after surgery with spinal or general anesthesia. *Reg Anesth.Pain Med* 1999; 24: 557-62
83. Yehuda R: Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 2002; 25: 341-68, vii
84. Yehuda R: Post-traumatic stress disorder. *N.Engl.J Med.* 2002; 346: 108-14
85. Yehuda R, Halligan SL, Grossman R, Golier JA, Wong C: The cortisol and glucocorticoid receptor response to low dose dexamethasone administration in aging combat veterans and holocaust survivors with and without posttraumatic stress disorder. *Biol.Psychiatry* 2002; 52: 393-403
86. Yehuda R, Levengood RA, Schmeidler J, Wilson S, Guo LS, Gerber D: Increased pituitary activation following metyrapone administration in post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21: 1-16

87. Yehuda R, Lowy MT, Southwick SM, Shaffer D, Giller-EL J: Lymphocyte glucocorticoid receptor number in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 499-504
88. Yehuda R, Southwick S, Giller EL, Ma X, Mason JW: Urinary catecholamine excretion and severity of PTSD symptoms in Vietnam combat veterans. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1992; 180: 321-5

8 Verzeichnisse

8.1 Abbildungen

Abbildung 1:.....	11
Abbildung 2:.....	22
Abbildung 3:.....	26
Abbildung 4:.....	27
Abbildung 5:.....	29
Abbildung 6:.....	33
Abbildung 7:.....	34
Abbildung 8:.....	35
Abbildung 9:.....	37
Abbildung 10:.....	38
Abbildung 11:.....	39
Abbildung 12:.....	43
Abbildung 13:.....	44
Abbildung 14:.....	46
Abbildung 15:.....	47
Abbildung 16:.....	49
Abbildung 17:.....	51

8.2 Tabellen

Tabelle 1:.....	9
Tabelle 2:.....	18
Tabelle 3:.....	30
Tabelle 4:.....	32
Tabelle 5:.....	36
Tabelle 6:.....	40
Tabelle 7:.....	41
Tabelle 8:.....	42
Tabelle 9:.....	45
Tabelle 10:.....	48
Tabelle 11:.....	50
Tabelle 12:.....	52
Tabelle 13:.....	53

9 Anlagen

Anlage 1: SF-36 Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Anm.: Im Abschnitt A waren die anderen Fragebögenanteile bezüglich traumatischer Erinnerungen und PTSD, siehe Abbildung 2 und Abbildung 4, zusammengefasst).

Abschnitt B: Fragen zum Gesundheitszustand

B1

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltagsleben zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Ausgezeichnet (1)

Sehr gut (2)

Gut (3)

Weniger gut (4)

Schlecht (5)

2. Im Vergleich zu der Zeit vor Ihrer schweren Erkrankung, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Derzeit viel besser als vor der Erkrankung (1)
- Derzeit etwas besser als vor der Erkrankung (2)
- Etwa so wie vor der Erkrankung (3)
- Derzeit etwas schlechter als vor der Erkrankung (4)
- Derzeit viel schlechter als vor der Erkrankung (5)

3. Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt?

Wenn "Ja", wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

	<u>TÄTIGKEITEN</u>	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a)	anstrengende Tätigkeiten , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b)	mittelschwere Tätigkeiten z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c)	Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d)	mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e)	einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f)	sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g)	mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h)	mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i)	eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j)	sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

	SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a)	Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b)	Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c)	Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d)	Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich musste mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

	SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a)	Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b)	Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c)	Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht.....1
- Etwas2
- Mäßig3
- Ziemlich.....4
- Sehr5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ich hatte keine Schmerzen1
- Sehr leicht2
- Leicht.....3

- Mäßig4
- Stark5
- Sehr stark.....6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht.....1
- Ein bisschen2
- Mäßig3
- Ziemlich4
- Sehr5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist.

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

	BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a)	... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
b)	... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
c)	... so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
d)	... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
e)	... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f)	... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
g)	... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
h)	... glücklich?	1	2	3	4	5	6
i)	... müde?	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Immer1
- Meistens2
- Manchmal3
- Selten4
- Nie.....5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

	AUSSAGEN	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
a)	Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b)	Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c)	Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
d)	Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

10 Lebenslauf

Name: Alexander Dagge

Geburtsdatum: 02. Januar 1975

Geburtsort: Hamburg

Familienstand: Verheiratet, zwei Kinder

Eltern: Ulrich Dagge
Erika Dagge, geb. Siegmann

Schulbildung: 1981-1983 Deutsche Schule London, Grossbritannien
1983-1985 Grundschule Lemsahl-Mellingstedt, Hamburg
1985-1989 Gymnasium Oberalster, Hamburg
1989-1991 Deutsche Schule Den Haag, Niederlande
1991-1992 Deutsche Schule London, Grossbritannien
1992-1994 Gymnasium Oberalster, Hamburg

Zivildienst: 1994-1996 Rettungsdienst, Deutsches Rotes Kreuz, Hamburg

Studium: 1997-2003 Humanmedizin an der LMU München
18.03.1999 Physikum
13.04.2000 1. Staatsexamen
27.03.2002 2. Staatsexamen
16.04.2003 3. Staatsexamen

Beruf: seit 08.2003 Arzt im Praktikum an der Klinik für
Anästhesiologie und Intensivtherapie des
Klinikums Schwerin, akademisches
Lehrkrankenhaus der Universität Rostock