

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke  
Abteilung Intensivmedizin  
Leiter: Prof. Dr. med. R. Gärtner

---

# **Störung der Steroidhormon-Synthese bei Patienten mit schwerer Sepsis**

Kurz- und Langzeitergebnisse bei 65 primär auf die Intensivstation  
aufgenommenen Patienten im septischen und kardiogenen Schock im  
Vergleich zu einer Kontrollgruppe von 01/01 - 06/02

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

vorgelegt von  
Ariane Rashidi Kia  
aus  
München

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. Roland Gärtner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Josef Briegel

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. M. Angstwurm

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.2009

**Für meine Familie**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>9</b>
<b>I.) Einleitung .....</b>	<b>10</b>
<b>II.) Fragestellung .....</b>	<b>11</b>
<b>III.) Methoden.....</b>	<b>11</b>
<b>IV.) Ergebnisse.....</b>	<b>14</b>
IV.1.) Patientencharakterisierung.....	14
IV.2.) Basales Cortisol, ACTH-stimuliertes Cortisol (Delta max Cortisol) & ACT.....	19
IV.2.1.) Basales Cortisol & ACTH-stimuliertes Cortisol (Delta max Cortisol) .....	19
IV.2.2.) ACTH .....	21
IV.2.3.) Zusammenhänge zwischen ACTH, basalem Cortisol und Delta max Cortisol.....	21
IV.2.3a) Zusammenhänge: ACTH und Cortisol bzw. ACTH und Delta max Cortisol .....	21
IV.2.3b) Zusammenhänge: basales Cortisol und Delta max Cortisol .....	23
IV.2.4.) Verschiedene Definitionen für die Inzidenz der Nebennieren-Insuffizienz .....	24
IV.2.5.) ACTH, basales und stimuliertes Cortisol bei Patienten mit bzw. ohne Sedierung.....	25
IV.2.6.) Schlussfolgerung.....	27
IV.3.) Cortisol-Vorstufen: Progesteron und 17 OH-Progesteron.....	28
IV.3.1.) Progesteron .....	28
IV.3.1a) Basales Progesteron und ACTH-stimuliertes Progesteron (Delta max Progesteron)	28
IV.3.1b) Zusammenhänge zwischen basalem und stimuliertem Progesteron.....	29
IV.3.1c) Zusammenhänge zwischen basalem Progesteron und basalem Cortisol bzw. basalem Progesteron und Delta max Cortisol.....	29

IV.3.1d) Zusammenhänge zwischen Delta max Progesteron und Delta max Cortisol bzw. Delta max Progesteron und basalem Cortisol.....	30
IV.3.2.) 17 OH-Progesteron .....	32
IV.3.2a) Basales 17 OH-Progesteron und ACTH-stimuliertes 17 OH-Progesteron (Delta max 17 OH-Progesteron) .....	32
IV.3.2b) Zusammenhänge: basales und stimuliertes 17 OH-Progesteron .....	33
<u>        </u> Nur in der septischen Patientengruppe liegen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem basalen und dem stimulierten 17-OH Progesteron vor.....	33
IV.3.2c) Zusammenhänge: basales 17 OH-Progesteron und basales Cortisol bzw. basales 17 OH-Progesteron und Delta max Cortisol.....	33
IV.3.2d) Zusammenhänge: basales 17 OH-Progesteron und basales Progesteron bzw. basales 17OH-Progesteron und Delta max Progesteron.....	34
IV.3.2e) Zusammenhänge: Delta max 17 OH-Progesteron und Delta max Cortisol bzw. Delta max 17 OH-Progesteron und Delta max Progesteron.....	34
IV.3.3.) Zusammenfassung .....	36
IV.4.) Mineralocorticoid Aldosteron und Renin .....	37
IV.4.1.) Basales und stimuliertes Aldosteron (Delta max Aldosteron).....	37
IV.4.2.) Renin.....	38
IV.4.3.) Zusammenhänge zwischen Renin, Aldosteron und Delta max Aldosteron .....	39
IV.4.3a) Zusammenhänge: Renin und basales Aldosteron bzw. Renin und stimuliertes Aldosteron (Delta max Aldosteron) .....	39
IV.4.3b) Zusammenhänge: basales Aldosteron und Delta max Aldosteron .....	40
IV.4.4.) Renin, basales und stimuliertes Aldosteron bei Patienten mit bzw. ohne Sedierung .	40
IV.4.5.) Zusammenhänge: basales bzw. stimuliertes Aldosteron im Zusammenhang mit basalem bzw. stimuliertem Cortisol, basalen bzw. stimulierten Vorläufer-Hormonen (Progesteron, 17 OH-Progesteron).....	43
IV.4.5a) Zusammenhänge: basales Aldosteron und basales Cortisol bzw. basales Aldosteron und Delta max Cortisol .....	43
IV.4.5b) Zusammenhänge: basales Aldosteron und basales Progesteron bzw. basales Aldosteron und Delta max Progesteron .....	43
IV.4.5c) Zusammenhänge: Delta max Aldosteron und Delta max Cortisol bzw. Delta max Progesteron und Delta max 17 OH-Progesteron .....	43
IV.4.6.) Zusammenfassung .....	44

IV.5.) DHEAS .....	44
IV.5.1.) Basales und stimuliertes Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS).....	44
IV.5.2.) Zusammenhänge: basales DHEAS und basales Progesteron .....	45
IV.5.3.) Zusammenfassung .....	46
IV.6.) Hormone im Zusammenhang mit dem Katecholaminbedarf zum Zeitpunkt des Stimulativstests und im Verlauf von 4 Tagen .....	47
IV.7.) Hormone im Zusammenhang mit Krankheitsschwere, Vitalparametern und klinischer Chemie.....	48
IV.8.) Hormon-Konzentrationen bei Wiederholung des ACTH-Stimulationstests kurz vor Entlassung von der Intensivstation .....	49
IV.9.) Mortalität und 28-Tages-Überlebensrate .....	51
IV.9.1.) Mortalität und 28-Tages-Überlebensrate im Zusammenhang mit den Krankheits-Scores, sowie den Vital- und Laborparameter .....	51
IV.9.2.) Mortalität und 28-Tages-Überlebensrate im Zusammenhang mit den basalen und stimulierten Konzentrationen der bestimmten Hormone .....	51
<b>V.) Diskussion .....</b>	<b>52</b>
V.1.) Allgemein.....	52
V.2.) Schock-bedingte Nebennierenrinden-Insuffizienz.....	53
V.3.) basales Cortisol .....	54
V.3.1.) erhöhtes basales Cortisol bei Patienten im Schock.....	54
V.3.2.)Unterschiedliche, anhand des basalen Cortisols festgelegte Definitionen einer gestörten Nebennierenrinden-Funktion und mögliche Ursachen für das erhöhte basale Cortisol bei Patienten im Schock .....	55
V.3.2a) Krankheitsschwere .....	56
V.3.2b) Katecholamine (endogener Haushalt bzw. exogener Bedarf).....	57
V.3.2c) Cytokine .....	58
V.3.2d) Cortisol-bindendes Globulin (CBG) .....	59

V.4.) ACTH-stimuliertes Cortisol (Delta max Cortisol).....	61
V.4.1.) Erniedrigtes Delta max Cortisol bei Patienten im Schock und mögliche Ursachen ....	61
V.4.1a) Sedierung.....	62
V.4.1b) Katecholamine und Krankheitsschwere.....	63
V.5.) ACTH.....	64
V.6.) Die Vorstufen Progesteron und 17 OH-Progesteron (basal und stimuliert) .....	66
V.7.) Renin, basales und stimuliertes Aldosteron .....	69
V.8.) Dehydroepiandrosteon-Sulfat (DHEAS) .....	72
V.9.) Normalisierung der Hormon-Konzentrationen bei Wiederholung des ACTH-Stimulationstests kurz vor Verlegung von der Intensivstation im Vergleich zu den Werten der Kontrollgruppe .....	75
<b>VI. Zusammenfassung und Schlußfolgerungen.....</b>	<b>75</b>
<b>VII.) Literaturverzeichnis.....</b>	<b>78</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>90</b>
<b>Anhang: Fragebogen.....</b>	<b>91</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>93</b>
<b><u>Abbildungsverzeichnis</u></b>	
Graphik (1) Cortisol-Konzentration basal = vor und maximal nach ACTH-Stimulation in den einzelnen Patientengruppen.....	20
Graphik (2) ACTH-Konzentration basal in den einzelnen Patientengruppen.....	21
Graphik (3) ACTH- und Delta max Cortisol-Konzentrationen der einzelnen Patienten - gruppen im Zusammenhang mit Darstellung des oberen und unteren Grenzwertes für ACTH.....	22

Graphik (4) Basale Cortisol-Konzentrationen und dessen Delta max nach Stimulation der einzelnen Patientengruppen im Zusammenhang mit Darstellung des unteren Grenzwertes für Delta max Cortisol.....	23
Graphik (5) Vergleich der ACTH-Konzentrationen der einzelnen Schock-Kategorien mit Sedierung bzw. ohne Sedierung.....	25
Graphik (6) Vergleich der basalen Cortisol-Konzentrationen der kardiogenen Patienten mit bzw. ohne Sedierung.....	26
Graphik (7) Vergleich der basalen Cortisol-Konzentrationen der septischen Patienten mit bzw. ohne Sedierung.....	26
Schema (1) Syntheseschritte der Nebennierenrindenhormone.....	28
Graphik (8) Progesteron-Konzentration basal = vor, 30 und 60 nach ACTH-Stimulation in den einzelnen Patientengruppen.....	29
Graphik (9) Basale Progesteron- und Delta max Cortisol-Konzentrationen der einzelnen Patientengruppen im Zusammenhang.....	30
Graphik (10) Basale Delta max Progesteron- und Delta max Cortisol-Konzentrationen der einzelnen Patientengruppen im Zusammenhang mit Darstellung des unteren Grenzwertes für Delta max Cortisol.....	31
Graphik (11) 17-OH Progesteron-Konzentration basal = vor, 30 und 60 nach ACTH-Stimulation in den einzelnen Patientengruppen.....	32
Graphik (12) Basale 17-OH Progesteron- und Delta max Cortisol-Konzentrationen der einzelnen Patientengruppen im Zusammenhang.....	34
Graphik (13) Delta max 17 OH-Progesteron- und Delta max Cortisol-Konzentrationen der einzelnen Patientengruppen im Zusammenhang mit Darstellung des unteren Grenzwertes für Delta max Cortisol.....	35
Graphik (14) Delta max 17 OH-Progesteron- und Delta max Progesteron-Konzentrationen der einzelnen Patientengruppen im Zusammenhang.....	36
Graphik (15) Aldosteron-Konzentration basal = vor, 30 und 60 nach ACTH-Stimulation in den einzelnen Patientengruppen.....	38
Graphik (16) basale Renin-Konzentration in den einzelnen Patientengruppen.....	39
Graphik (17) Vergleich der basalen Renin-Konzentrationen der einzelnen Patientengruppen mit bzw. ohne Sedierung.....	40
Graphik (18) Vergleich der basalen Aldosteron-Konzentrationen der septischen Patienten mit bzw. ohne Sedierung .....	41



Graphik (19) Vergleich der basalen Aldosteron-Konzentrationen der kardiogenen Patienten mit bzw. ohne Sedierung .....	42
Graphik (20) DHEAS-Konzentration basal = vor, 30 und 60 nach ACTH-Stimulation in den einzelnen Patientengruppen .....	45
Graphik (21) basale DHEAS- und Progesteron-Konzentrationen der einzelnen Patientengruppen im Zusammenhang .....	46
Graphik (22) Delta max Cortisol Konzentrationen bei Aufnahme und vor Verlegung von der Intensivstation in den einzelnen Patientengruppen.....	49
Graphik (23) Delta max Progesteron-Konzentrationen bei Aufnahme und vor Verlegung von der Intensivstation in den einzelnen Patientengruppen.....	50
Graphik (24) Basale und maximal stimulierte Progesteron Konzentrationen bei Aufnahme bzw. vor Verlegung von der Intensivstation in den einzelnen Patientengruppen.....	50
Graphik (25) Renin bei überlebenden bzw. verstorbenen Schock-Patienten.....	52

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle (1) Testzusammenfassung der einzelnen Hormone.....	12
Tabelle (2) Umrechnungsfaktoren der Hormon-Konzentrationen in SI-Einheit.....	13
Tabelle (3) Kategorisierung des Kreislaufversagens entsprechend des kardiovaskulären Teils des Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) Score.....	13
Tabelle (4) Patienten-Charakterisierung nach Alter, Gewicht, Geschlecht, Krankheits-schwere und Überleben .....	16
Tabelle (5) Patientencharakterisierung nach Vitalparametern.....	16
Tabelle (6) Patientencharakterisierung nach klinischen Chemie.....	17
Tabelle (7) Patientencharakterisierung nach der Therapie zum Zeitpunkt des ACTH-Stimulations-Test.....	18
Tabelle (8) Patientencharakterisierung nach den mikrobiologischen Ergebnissen .....	18
Tabelle (9) Normal-Bereich und Mediane der basalen Hormon-Konzentrationen und 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts.....	19
Tabelle 10) Verschiedene Nebennierenrindenfunktions-Definitionen gemäß verschiedener Studien und die Anwendung dieser auf die Ergebnisse dieser Studie.....	24

## **Abkürzungsverzeichnis**

ACTH = adrenokortikotropes Hormon

Ald = Aldosteron

APACHE II score = Acute physiology and Chronic Health Evaluation II score

BMI = Body-Mass-Index

CBG = Cortisol-bindendes Globulin

Cs = Cortisol

CRH = Corticotropin-Releasing-Hormone

CrP = C-reaktives Protein

DHEAS = Dihydroepiandrosteron-Sulfat

dm = delta max

HF = Herzfrequenz

HPA-Achse = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

IL-6 = Interleukin-6

LOD System = Logistic Organ Dysfunction System

MAP = mittlerer arterieller Druck

Med = Median

PCT = Procalcitonin

Pr = Progesteron

P450c11 = 11 $\beta$ -Hydroxylase

P450c17 = 17-alpha Hydroxylase

P450c21 = 21-Hydroxylase

RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

SIRS = Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom

SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II

SOFA = sepsis-related organ failure assessment score

TNF-alpha = Tumor-Nekrose-Faktor-alpha

ZVD = zentralvenöser Druck

3 $\beta$ -HSD = 3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase

11 $\beta$ -HSD = 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase

17-OHP = 17 OH-Progesteron

## **I.) Einleitung**

Eine sekundäre Nebennieren-Funktionsstörung bei schwerer Sepsis oder septischem Schock wird schon lange vermutet. Vor mehr als 50 Jahren wurde eine verminderte Nebennierenfunktion nach Steroid-Therapie bereits festgestellt <sup>1</sup>. Die Definition der sekundären Nebennieren-Funktionsstörung, sowie die Debatte über ihre klinische Relevanz bei schwer kranken Patienten sind fast 30 Jahre alt. Dabei wurden verschiedene Funktionstests für chronisch kranke Patienten entwickelt. Es wurden niedrig oder hoch dosierte Stimulationstests durchgeführt, ohne dass man eine klare Antwort über das Vorhandensein einer Nebennieren-Funktionsstörung erhielt. Diese Tests sind nun aber bei Patienten auf einer Intensivstation, die bereits maximal belastet („gestresst“) sind nicht von Nutzen.

Da die Hochdosis-Therapie mit Glukokortikoiden keine Erniedrigung <sup>2</sup> bzw. sogar eine Erhöhung <sup>3</sup> der Mortalität in der behandelten Patientengruppe zeigte, wurde die Cortison-Substitution lange bei den Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock als kontraindiziert gewertet. Trotzdem wurde aber in den letzten Jahren immer klarer, dass eine Steroidhormon-Substitution für Patienten im septischen Schock eine günstige Wirkung hat <sup>4</sup>. Die CORTICUS-Studie spricht sich für die Substitution von Hydrocortison allein aus. Eine bereits veröffentlichte Studie konnte eine geringere Mortalität bei Substitution von Mineralokortikoiden und Glukokortikoiden nachweisen <sup>5</sup>. Hinzu kommt, dass es bereits Studien gibt, die die potentiell vorteilhafte Wirkung von niedrig-dosiertem Hydrocortison bei Kreislaufinstabilität gezeigt haben <sup>6</sup>.

Damit scheint bei einer signifikanten Anzahl von schwer kranken Patienten eine relevante Störung der Nebenniere vorhanden zu sein. Die Cortison-Substitution mit oder ohne Mineralokortikoid wird seitdem bei Patienten im septischen Schock empfohlen.

Die Pathophysiologie und die klare Definition der Nebennierenstörung bleiben bis jetzt ungeklärt. Eine Bestimmung der Nebennieren-Androgene wird als Marker für die Nebennierenreserve vorgeschlagen <sup>7</sup>. Daraus folgt, dass nicht nur die Glukokortikoide an der Pathophysiologie beteiligt zu sein scheinen, sondern auch andere in der Nebenniere produzierte Steroidhormone. Hinzu kommt, dass die Störung der Nebennierenfunktion auch bei Patienten mit anderen Schockformen, wie dem kardiogenen Schock auftreten kann.

In dieser Studie haben wir nun am Tag der Aufnahme prospektiv die Nebennierenrinden-Reaktion auf einen hoch-dosierten ACTH Stimulationstest bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden von Sepsis und Multiorgan-Störungen untersucht. Diese Ergebnisse werden mit der Nebennieren-Reaktion der Kontrollpersonen und der Patienten im kardiogenen

Schock verglichen. Um die schrittweise Synthese der Steroide zu analysieren, werden die wichtigsten Steroidhormone der Nebenniere neben Cortisol und Aldosteron bestimmt. Diese sind Progesteron und 17-Hydroxy-Progesteron als Marker für die Vorstufen, sowie Dehydroepiandrosteron-Sulfat als Marker für die Synthese der Sexualhormone in der Nebenniere.

## **II.) Fragestellung**

Ist die positive Wirkung einer Hydrocortison-Therapie bei Sepsis nun auf eine Störung im Bereich der Steroidsynthese zurück zu führen, in welchem Bereich der Synthese befindet sich diese und welche möglichen Ursachen können hierfür vorliegen? Das heißt, wie verhalten sich einzelne Hormone in unterschiedlichen Synthese-Stadien und Bereichen der Steroidsynthese basal und stimuliert (durch ACTH) bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. kardiogenem Schock im Vergleich zu einer Kontrollgruppe und wo liegt die mögliche Ursache für einen Unterschied zwischen den Gruppen?

## **III.) Methoden**

Von Januar 2001 bis Juni 2002 werden alle Patienten eingeschlossen, die bei Aufnahme auf der internen Intensivstation die SIRS-Kriterien erfüllen. Hierbei zählen nur Patienten, die primär auf die Intensivstation aufgenommen werden, d.h. Patienten, die sich nicht schon anderweitig stationär in einem Krankenhaus aufgehalten haben.

Bei 43 Patienten liegt, gemäß den etablierten Definitionen<sup>8</sup> die Diagnose schwere Sepsis oder septischer Schock vor. Des Weiteren werden 22 Patienten im kardiogenen Schock eingeschlossen, wobei es sich bei 8 Patienten um einen kardiogenen Schock in Folge einer kardiopulmonalen Reanimation handelt.

An all diesen Patienten wird innerhalb von 6h nach Aufnahme unabhängig von der Uhrzeit ein ACTH-Stimulations Test durchgeführt.

In der Kontrollgruppe wird der ACTH-Stimulations Test standardisiert zwischen 8:00 und 9:00 Uhr durchgeführt. Die Patienten sind nüchtern und halten bis Ende des Tests Bettruhe ein. Die gesunden Personen der Kontrollgruppe halten eine mindestens 1-stündige Ruhephase vor Durchführung des Tests ein.

Alle überlebenden Patienten und alle Personen der Kontrollgruppe sind über die Durchführung des Tests aufgeklärt und damit einverstanden.

Ausschlusskriterien sind eine verspätete Diagnose einer relevanten Infektion, nosokomiale Infektionen, nekrotisierende Pankreatitis und eine größere Verletzung oder Operation innerhalb der letzten 7 Tage. Bei den Patienten im kardiogenen Schock ist des Weiteren eine schwere Infektion ein Ausschlusskriterium.

Weitere Ausschlusskriterien sind eine anamnestisch bekannte Nebennierenrinden-Insuffizienz bzw. -Funktionsstörung, eine Steroidtherapie bis zu 14 Tage vor bzw. während des Tests, sowie eine Behandlung mit Medikamenten, von denen bekannt ist, dass sie die Nebenniere oder den Cortisol-Metabolismus beeinflussen, z.B. Ketoconazol und Etomidate. Dies gilt auch für die weiblichen Personen, die zum Zeitpunkt des Tests Kontrazeptiva oder Geschlechtshormone einnehmen.

Für den Stimulations-Test wird den Patienten 250µg Cosyntropin i.v. verabreicht. Cosyntropin (Handelsname: Synacthen®; Wirkstoff: Tetracosactid-hexaacetat; Firma: Novartis) ist synthetisches ACTH, bestehend aus den biologisch aktiven N-terminalen 24 Aminosäuren (endogenes ACTH besteht aus 39 Aminosäuren).

Es wird basal, d.h. direkt vor und 30, sowie 60 Minuten nach ACTH-Stimulation Serum abgenommen und Cortisol (Cs), Aldosteron (Ald), Progesteron (Pr), 17 OH-Progesteron (17-OHP) und Dihydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS) bestimmt. Basal wird außerdem ACTH und Renin ermittelt. Alle verwendeten Tests sind auf dem Markt erhältlich und zeigen eine niedrige Kreuzreaktivität. (siehe Tabelle (1))

Aus den Cortisol-, Aldosteron-, DHEAS-, Progesteron- und den 17-OH Progesteron-Werten wird der maximale Wert nach Stimulation (30 oder 60 Minuten) bestimmt, aus welchem zusammen mit dem basalen Wert die maximale Differenz (delta max = dm) errechnet wird.

Schließlich werden noch die Quotienten Pr/Cs, 17-OHP/Cs, Pr/Ald und 17-OHP/Ald aus den basalen, den delta max- und den maximalen Werten bestimmt.

Tabelle (1) Testzusammenfassung der einzelnen Hormone<sup>9-15</sup>

	Artikelnummer	Firma	Testprinzip	Sensitivität	Kreuz reakt.	Interassay CV (%)	Intraassay CV (%)
ACTH	62-7004	Nichols Advantage	Immunoassay *	>1pg/ml	n.n.	7,2	2,7
Renin	62-7036	Nichols Advantage	Immunoassay *	> 0,8µU/ml	n.n.	4,37	4,68
Cortisol	110776/ 672184	ADVIA Centaur	Immunoassay *	> 5,5 nmol/l	<0,5%	3,64	3,29
Aldosteron	12254	Adaltis	Immunoassay *	> 0,017 pmol/l	<0,1%	4,7	4,5
Progesteron	125362/ 672184	ADVIA Centaur	Immunoassay *	>0,48 nmol/l	<1%	3,57	5,25
17-OH Prog.	DSL-10-6800	IBL Hamburg	Immunoassay *	> 0,105nmol/l	<5%	5,46	5,0
DHEAS	62-7021	Nichols Advantage	Immunoassay *	1µg/dl	<0,4%	9	6,83

\* direkter kompetitiver chemiluminometrischer Immunoassay

\*\* direkter chemiluminometrischer Sandwich-Immunoassay

n.n. = nicht nachweisbar

Die Konzentrationen in konventioneller Einheit werden in die SI-Einheit überführt, so dass alle Hormonkonzentrationen in molarer Größeneinheit angegeben sind. In Tabelle (2) sind die Umrechnungsfaktoren aus der konventionellen Einheit in SI-Einheit angegeben.

Tabelle (2) Umrechnungsfaktoren der Hormon-Konzentrationen in SI-Einheit

Hormon	ACTH	Cortisol	Aldosteron	Progesteron	17-OHP	DHEAS
konventionelle Einheit	pg/ml	µg/dl	pg/ml	ng/ml	ng/ml	µg/ml
Umrechnungsfaktor	:4,55	x27,5	x0,277	x3,2	x3,03	x2,7
SI - Einheit	pmol/l	nmol/l	nmol/l	nmol/l	nmol/l	nmol/l

Entscheidungen für die weitere Therapie nach dem ACTH Stimulations-Test sind unabhängig vom basalen „Hormonstatus“ und dem Testergebnis.

Zusätzliche Daten, wie Beatmung, Sedierung, Überleben, Überlebenszeit (bis 28 Tage nach Aufnahme), Geschlecht, Alter, Katecholamin-Dosis, Infektionsquelle, Erreger, Blutkultur-ergebnis, Routine-Laborwerte und Vitalparameter werden vermerkt.

Retrospektiv wird die Sedierung zum Zeitpunkt des ACTH Stimulations-Tests genau kontrolliert und dokumentiert. Zu den dokumentierten Medikamenten zählen Propofol, Midazolam, Fentanyl, Etomidate und Piritramid. Dabei stellen wir anhand der Akten nachträglich fest, dass 11 Patienten (9 septische und 2 kardiogene Patienten) vor Durchführung des ACTH-Tests Etomidate erhalten haben. Bei diesen Patienten werden die sich aus dem Stimulations-Test ergebenden Daten nicht in die Berechnungen mit eingeschlossen. Damit bleiben 34 Patienten im septischen und 20 Patienten im Kardiogenen Schock.

Die Katecholamin-Dosis wird zu unterschiedlichen Zeitpunkten mittels des kardiovaskulären Teils des sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score <sup>16</sup> (hier „Katecholamin-Score“) quantitativ und qualitativ anschaulich gemacht: ein Patient mit 4 Punkten benötigt eine höhere Dosis (bzw. ein potenteres Katecholamin) als ein Patient mit 3 Punkten. (siehe Tabelle (3)).

Tabelle (3) Kategorisierung des Kreislaufversagens entsprechend des kardiovaskulären Teils des Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) Score <sup>16</sup>

<b>0 Punkte</b>	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte*</b>	<b>3 Punkte*</b>	<b>4 Punkte*</b>
MAP >70mmHg + kein Katecholamin-Bedarf	MAP <70mmHg + kein Katecholamin-Bedarf	Dopamin < 350 oder Dobutamin (jede Dosierung)	Dopamin > 350 oder Adrenalin < 7 oder Noradrenalin < 7	Dopamin > 1050 oder Adrenalin > 7 oder Noradrenalin > 7

\* Katecholamin-Dosis in µg/70kg/min für > 1Stunde

Um den Schweregrad der Erkrankung einschätzen zu können, wird an jedem Schockpatienten der Acute physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score <sup>17</sup>, der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) <sup>18</sup> und das Logistic Organ Dysfunction (LOD) System <sup>19</sup> ermittelt.

Des Weiteren wird die primäre Infektionsquelle im septischen Schock bzw. die primäre Ursache für den kardiogenen Schock vermerkt.

Für die statistische Auswertung und die Diagramme wird das Programm SPSS 10.0 verwendet. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kategorien werden durch den Student t-Test bei unabhängigen Stichproben bei Normalverteilung bestimmt, sowie den nicht-parametrischen Mann-Whitney-Test (Wilcoxon log rank test) bei zwei unabhängige Stichproben, wenn keine Normalverteilung vorliegt. Innerhalb der Kategorien eignet sich zur Berechnung der signifikanten Unterschiede der nicht-parametrische Wilcoxon log rank-Test bei zwei verbundenen Stichproben. Korrelationen werden anhand der nicht-parametrischen Korrelation nach Kendall-Tau-b bestimmt.

Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse dieser Studie werden v.a. gruppierte Balkendiagramme der Werte als Median angewandt, die einerseits durch verschiedene Variablen, andererseits aber auch über die Kategorien einer Variable definiert werden.

Andere angewandte Diagrammarten sind einfache Streudiagramme der einzelnen Werte, sowie gruppierte Fehlerbalkendiagramme, definiert durch die Kategorien einer Variable, die den Mittelwert mit +/- 2 Standardabweichungen darstellen.

## **IV.) Ergebnisse**

### **IV.1.) Patientencharakterisierung**

Es werden insgesamt 65 Patienten, die entweder im septischen oder im kardiogenen Schock primär auf die Intensivstation aufgenommen werden, untersucht. Davon haben 43 Patienten einen septischen und 22 Patienten einen kardiogenen Schock.

Wie bereits erwähnt fallen bei wiederholtem Durchsehen der Akten 11 Patienten (9 septische und 2 kardiogene) auf, die Etomidate erhalten haben. Diese werden aus der Studie ausgeschlossen. Somit bleiben 34 septische und 20 kardiogene Patienten übrig.

Bei den septischen Patienten handelt es sich dabei in 22 Fällen um eine Sepsis in Folge einer Pneumonie. In sieben Fällen ist die Ursache eine Infektion im Bauchraum. Zwei Patienten leiden unter einer Bakteriämie in Folge von Abszessen. Ein Patient wird aufgenommen mit

Endokarditis, einer mit Katheter-bezogener Sepsis und einer mit Sepsis in Folge eines Hundebisses. 32% der septischen Patienten haben positive Blutkulturen, wovon 55% (n=6) nur durch gram-positive, 9% (n=1) nur durch gram-negative, 18% (n=2) nur durch Pilze und 18% (n=2) durch unterschiedliche Keime verursacht werden (siehe Tabelle (7)). Die durch unterschiedliche Keime positiven Blutkulturen müssen sehr wahrscheinlich als Kontamination gewertet werden.

Bei den kardiogenen Patienten handelt es sich in 45% (n=9) der Fälle um einen kardiogenen Schock nach Reanimation außerhalb des Krankenhauses (siehe Tabelle (3)). Weitere 4 Patienten werden mit kardiogenem Schock aufgrund eines akuten Myokardinfarkts aufgenommen, sowie 7 aufgrund einer Kardiomyopathie oder einer dekompensierten Herzinsuffizienz.

Die Kontrollgruppe umfasst 30 Personen. Sie beinhaltet 7 gesunde Personen, 18 Tumor-Patienten und 5 Patienten mit anderen Erkrankungen.

Durchschnittliches Alter der septischen Patienten ist 59 Jahre und der kardiogenen Patienten 62 Jahre. Die Kontrollgruppe hat ein durchschnittliches Alter von 52 Jahren (siehe Tabelle (4)).

Die Patientengruppen unterscheiden sich nicht signifikant in Bezug auf den Body-Mass-Index (BMI). Die septischen Patienten haben einen BMI von 23, die Kardiogenen von 25 und die Kontrollgruppe von 24. Der APACHE II Score beträgt im Median 19 Punkte für die septischen Patienten und 17 Punkte für die kardiogenen Patienten (siehe Tabelle (4)). 47% der septischen und 60% der kardiogenen Patienten müssen künstlich beatmet werden (siehe Tabelle (4)).

Die Überlebensrate der septischen Patienten ist mit 65% signifikant höher als bei den kardiogenen Patienten mit 50%. Die 28-Tages-Überlebenszeit, welche in unserer Studie der Mortalität entspricht, beträgt im septischen Schock 28 Tage und im Kardiogenen 24 Tage (siehe Tabelle (4)).

74% (n=25) der septischen und 80% (n=16) der kardiogenen Patienten benötigen bei Aufnahme Katecholamin-Therapie zur Stabilisierung des Kreislaufs (siehe Tabelle (7)).

Eine künstliche Beatmung benötigen 47% (n=16) der septischen Patienten und 60% (n=12) der Kardiogenen (siehe Tabelle (4)). 56% (n=19) der Patienten im septischen Schock und 65% (n=13) erhalten als Therapie eine Sedierung unterschiedlicher Intensität (je nach Bedarf) (siehe Tabelle (7)).



Eine genaue tabellarische Patienten-Charakterisierung und Darstellung der Vitalparameter, der laborchemischen und mikrobiologischen Ergebnisse, sowie der Therapie finden sich in Tabelle (4), (5), (6), (7) und (8).

Tabelle (4) Patienten-Charakterisierung nach Alter, Gewicht, Geschlecht, Krankheitsschwere und Überleben

KATEGORIE	SEPSIS	95% CI	KARDIOGEN	95% CI	KONTROLLE	95% CI
Anzahl (n)	34		20		30	
Alter (Med)	59	(53-64)	63	(56-68)	58	(23-79)
BMI (Med)	23	(22-25)	25	(20-30)	24	(16-29)
<b>Geschlecht</b>						
Männer (n)	27 (79%)		16 (81%)			
Frauen (n)	7 (21%)		4 (19%)			
intern (n)	32		20		30	
chirurgisch (n)	2		0		0	
APACHE Score <sup>17</sup> (Med)	19	(17-24)	17	(12-21)	/	
SAPS II Score <sup>18</sup> (Med)	37	(34-48)	43	(39-58)	/	
LOD Score <sup>19</sup> (Med)	5	(4-6)	7	(5-8)	/	
Beatmung (n)	16 (47%)		12 (60%)		0	
<b>Survival</b>						
verstorben (n)	12 (35%)		10 (50%)		0	
überlebt (n)	22 (65%)		10 (50%)		30	
Überlebenszeit (Med)	28	(20-26)	24	(12-23)	/	

Med= Median / n= Anzahl

Tabelle (5) Patientencharakterisierung nach Vitalparametern

KATEGORIE	SEPSIS	95% CI	KARDIOGEN	95% CI
Temperatur °C (Med) **	39.3	(38.3-39.4)	37.6	(37-38.6)
Blutdruck systolisch (Med)	106	(92-117)	90	(81-100)
HF/min (Med)	110	(104-121)	100	(88-115)
MAP (mmHg) (Med)	61	(53-68)	57	(52-67)
ZVD (Med) *	8	(6-10)	8	(8-13)

Med= Median / n= Anzahl

\* signifikanter Unterschied (p<0,05 Mann-Whitney-Test)

\*\* signifikanter Unterschied (p<0,01 Mann-Whitney-Test)

Tabelle (6) Patientencharakterisierung nach klinischen Chemie

KATEGORIE	SEPSIS	95% CI	KARDIOGEN	95% CI
<b>BLUTBILD</b>				
Leukozyten (x10 <sup>3</sup> /μL) (Med)	8.9	(7.8-12.2)	10.0	(9.0-13.8)
Eosinophilenanteil in % (Med)	0.3	(0.2-1.31)	0.3	(0.08-2.05)
Eosinophilenanteil absolut (Med)	0.06	(0.01-0.2)	0.12	(-0.03-0.29)
Thrombozyten(x10 <sup>3</sup> /μL) (Med) *	146	(116-210)	229	(170-264)
<b>ENTZÜNDUNGSPARAMETER</b>				
CRP (Med) **	14.9	(14.3-23.3)	2.5	(2.3-9.0)
PCT (Med) *	9	(6-126)	2	(-1-13)
<b>ELEKTROLYTE</b>				
Natrium (mmol/L) (Med)	137	(134-138)	135	(129-137)
Kalium (mmol/L) (Med)	4	(3.8-4.3)	4.2	(3.9-5.0)
Calcium (mmol/L) (Med) *	1.96	(1.9-2.0)	2.04	(2.0-2.2)
<b>ORGANVERSAGEN</b>				
Blutzucker (mg/dL) (Med)	123	(118-181)	149	(141-251)
Harnstoff (mg/dL) (Med)	27	(26.2-41.3)	28.5	(29.1-54.7)
Creatinin (mg/dL) (Med)	1.5	(1.5-2.7)	1.8	(1.6-4.1)
Urin (L/Tag) (Med)	2.26	(2.1-3.5)	3.02	(2.1-4.4)
Bilirubin (mg/dL)	1.5	(1.2-2.3)	1.4	(1.2-3.7)
Quick	66	(55-68)	54	(38-62)
Lactat (mmol/L) (Med) *	1.8	(1.9-5.4)	4.5	(2.8-10.5)
<b>BLUTGASE</b>				
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (Med)	177	(166-227)	222	(179-257)
pH (Med)	7.41	(7.35-7.44)	7.44	(7.39-7.47)
BE (Med)	-3.3	(-5.7- -1.0)	-1.8	(-3.5-2.6)

Med= Median / n= Anzahl

\* signifikanter Unterschied (p&lt;0,05 Mann-Whitney-Test)

\*\* signifikanter Unterschied (p&lt;0,01 Mann-Whitney-Test)

Tabelle (7) Patientencharakterisierung nach der Therapie zum Zeitpunkt des ACTH-Stimulations-Test

KATEGORIE	SEPSIS	95% CI	KARDIOGEN	95% CI
<b>Katecholamine (basal) (n)</b>	25 (74%)		16 (80%)	
Dopamin (>300µg/min) (n / Med)	7 / 800	(400-1400)	5 / 500	(300-900)
Dobutamin (µg/min) (n / Med)	6 / 200	(200-300)	11 / 300	(200-500)
Noradrenalin (µg/min) (n / Med)	11 / 16.5	(8.5-40.5)	2 / 26.1	(0-118.2)
Adrenalin (µg/min) (n / Med)	2 / 29.7	(0-281.3)	4 / 26.4	(7.6-40.4)
<b>Steroide nach ACTH-Test</b>				
Hydrocortison (n)	28 (82%)		14 (70%)	
Solu Decortin H (n)	12 (35%)		7 (35%)	
<b>Katecholamine °</b>				
zum Zeitpunkt der Steroidgabe (n)	21 (62%)		13 (65%)	
6h nach Steroidgabe (n)	19 (56%)		13 (65%)	
12h nach Steroidgabe (n)	18 (53%)		13 (65%)	
24h nach Steroidgabe (n)	17 (50%)		13 (65%)	
48h nach Steroidgabe (n)	9 (26%)		8 (40%)	
72h nach Steroidgabe (n)	6 (18%)		5 (25%)	
96h nach Steroidgabe (n)	2 (6%)		5 (25%)	
<b>Sedierung (n)</b>				
Etomidate (n)	0 (0%)		0 (0%)	
Propofol (n)	3 (9%)		1 (5%)	
Midazolam (n)	17 (50%)		7 (35%)	
Fentanyl (n)	3 (9%)		1 (5%)	
Piritramid (n)	14 (41%)		5 (25%)	
<b>CVVHD / HD / MARS (n) ^</b>	1 (3%)		0 (0%)	

Med= Median / n= Anzahl

„n“ entspricht dem ersten Wert und gibt die Anzahl der Patienten an, die das jeweilige Katecholamin erhielten; „Med“ entspricht dem zweiten Wert und gibt die mediane Dosis des jeweiligen Katecholamins an, die die Patienten erhielten.

° Dopamin > 300µg/min

^ während des Stimulations-Tests

Tabelle (8) Patientencharakterisierung nach den mikrobiologischen Ergebnissen

KATEGORIE	SEPSIS	95% CI	KARDIOGEN	95% CI
<b>pos. Blutkulturen (n)</b>	11 (32%)		0	
nur Gram-pos (n)	6 (18%)		0	
nur Gram-neg (n)	1 (3%)		0	
nur Pilze (n)	2 (6%)		0	
gemischt (n)	2 (6%)		0	

Med= Median / n= Anzahl

Signifikant niedrigere Konzentrationen in der septischen Patientengruppe im Vergleich zur Kardiogenen ergeben sich für den Zentralvenösen Druck (ZVD), die Thrombozyten, die Lactat- und Calcium-Konzentrationen. Dagegen sind die Körpertemperatur, das C-reaktive Protein (CrP) und die Procalcitonin-Konzentrationen (PCT) bei den Patienten im septischen Schock signifikant höher als bei den Kardiogenen.

In Tabelle (9) werden der Normal-Bereich und alle Mediane der basalen Hormon-Konzentrationen mit 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts der einzelnen Schock-Kategorien dargestellt.

Tabelle (9) Normal-Bereich und Mediane der basalen Hormon-Konzentrationen und 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts

KATEGORIE	Einheit	Geschl.	Norm	SEPSIS		KARD.		KONTR.	
				Median	CI 95%	Median	CI 95%	Median	CI 95%
ACTH	pmol/l		2-11	<b>4.51</b>	(5.7 - 14.9)	<b>3.41</b>	(0.6 - 12.4)	<b>4.4</b>	(3.6 - 6.7)
Renin	µU/ml		2,4-29*	<b>45.6</b>	(68.3 - 463)	<b>275.4</b>	(0 - 5890)	<b>25.2</b>	(12.4 - 38.8)
Cortisol	nmol/l		119-618	<b>499.1</b>	(447 - 778)	<b>577.5</b>	(419 - 946)	<b>419.4</b>	(390 - 456)
Aldosteron	nmol/l		3.3-41.6*	<b>17.6</b>	(28.9-91.8)	<b>58.0</b>	(77.4-236.3)	<b>55.7</b>	(40.8-66.7)
Progesteron	nmol/l		0.9-3.9	<b>4.0</b>	(3.6 - 5.8)	<b>3.2</b>	(2.7 - 5.1)	<b>0.96</b>	(1 - 1.7)
DHEAS	nmol/l		30-410	<b>6.0</b>	(6.0-10)	<b>3.6</b>	(3-7)	<b>4</b>	(4-7)
17OH-Prog.	nmol/l		1.8-10.1	<b>3.1</b>	(3.3 - 8.7)	<b>3.2</b>	(2.2 - 4.7)	<b>2.2</b>	(1.9 - 3.8)

\* in liegender Position

## IV.2.) Basales Cortisol, ACTH-stimuliertes Cortisol (Delta max Cortisol) & ACTH

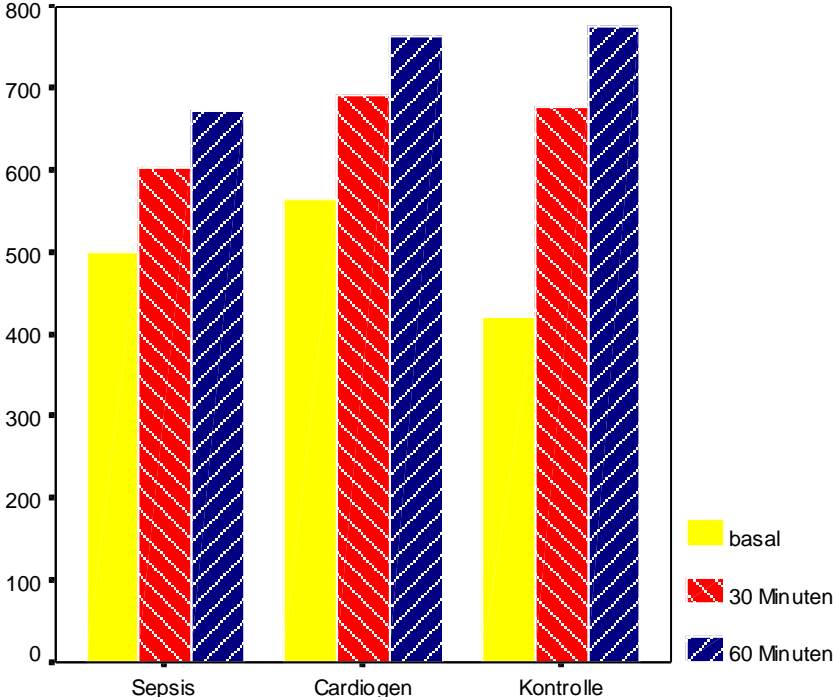
### IV.2.1.) Basales Cortisol & ACTH-stimuliertes Cortisol (Delta max Cortisol)

Die basalen Cortisol-Konzentrationen der Kontrollgruppe (419,4nmol/l) sind signifikant niedriger als in der kardiogenen (577,5nmol/l) ( $p=0,001$ ) und als auch in der septischen Patientengruppe (499,1nmol/l) ( $p=0,03$ ). Das basale Cortisol der septischen und kardiogenen Patienten unterscheiden sich nicht signifikant ( $p=0,42$ ).

Die Stimulierbarkeit, d.h. das Delta max Cortisol der Kontrollgruppe ist mit (319nmol/l) signifikant höher als sowohl in der Patientengruppe mit septischem Schock (132nmol/l) ( $p=0,000$ ), wie auch bei den kardiogenen Patienten (215,9nmol/l) ( $p=0,002$ ).

Schließlich findet man signifikante Anstiege der Cortisol-Konzentration in jeder einzelnen Patientengruppen innerhalb einer Stunde nach ACTH-Stimulation ( $p=000$  für alle 3 Kategorien). (Siehe Graphik (1))

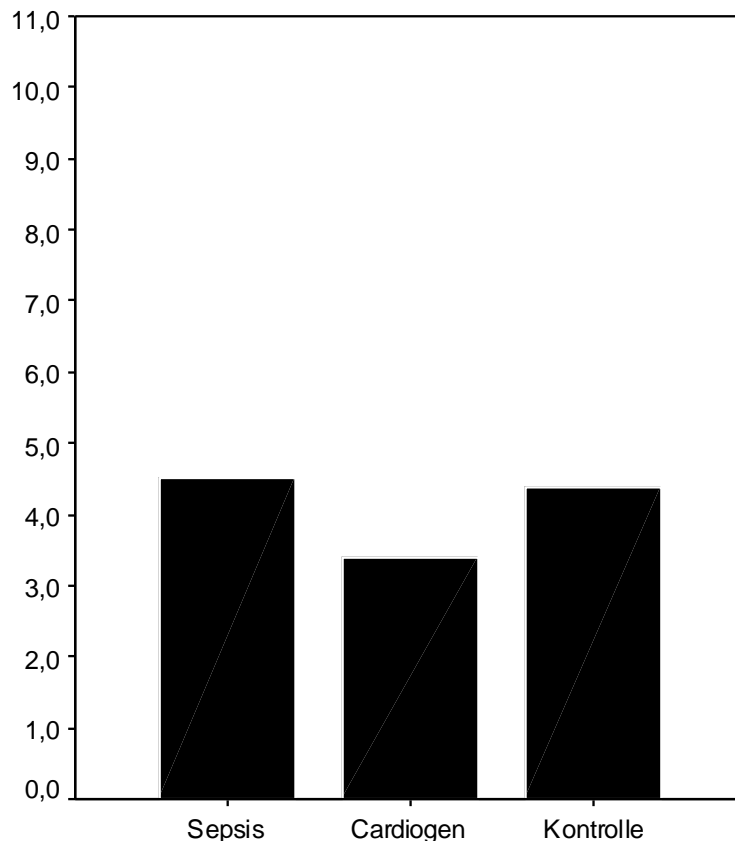
Graphik (1) Cortisol-Konzentration basal (= vor) und maximal nach ACTH-Stimulation in den einzelnen Patientengruppen



#### IV.2.2.) ACTH

Der Median der basalen ACTH-Konzentrationen ist in beiden Schockgruppen (Sepsis: 4,51pmol/l, Kardiogen: 3,41pmol/l) nicht über den oberen Grenzwert von 11pmol/l erhöht und die Werte zeigen auch keine signifikanten Unterschiede zu den ACTH-Werten der Kontrollgruppe (4,4pmol/l). (siehe Graphik (2))

Graphik (2) ACTH-Konzentration basal in den einzelnen Patientengruppen



#### IV.2.3.) Zusammenhänge zwischen ACTH, basalem Cortisol und Delta max Cortisol

##### IV.2.3a) Zusammenhänge: ACTH und Cortisol bzw. ACTH und Delta max Cortisol

Betrachtet man nun die einzelnen basalen ACTH-Konzentrationen in Zusammenhang mit den basalen Cortisol-Konzentrationen so fallen 11 septische Patienten, 1 kardiogener Patient und 2 Personen der Kontrollgruppe mit ACTH-Konzentrationen über 11pmol/l auf, d.h. zu hohen ACTH-Werten.

Das basale Cortisol ist bei den 11 septischen Patienten mit ACTH-Werten über 11pmol/l signifikant höher als bei den 8 septischen Patienten mit ACTH-Werten unter 2pmol/l ( $p=0,016$ ).

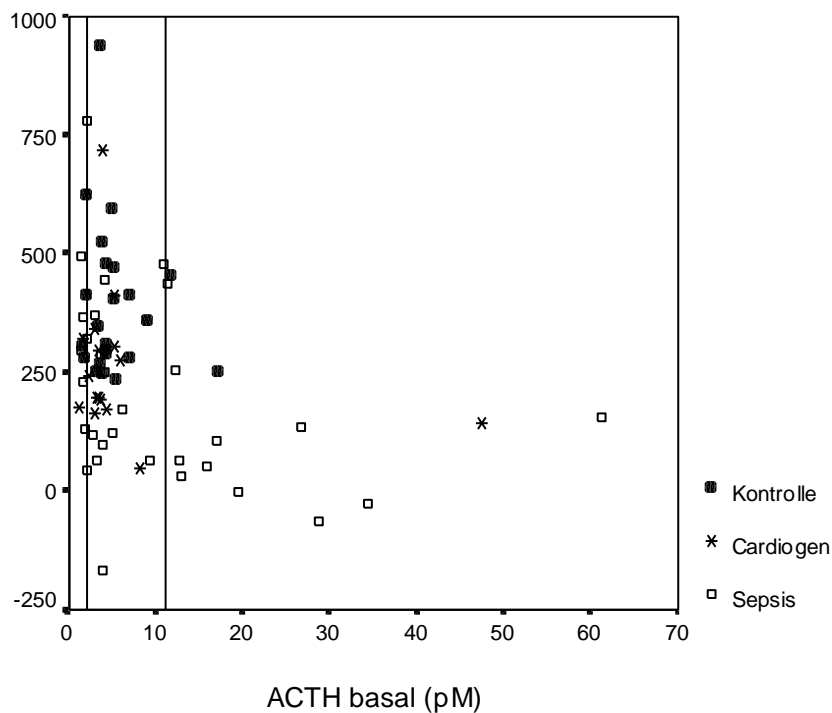
Betrachtet man nun die ACTH-Werte mit dem Delta max Cortisol, so fallen 9 septische Patienten und 1 kardiogener Patient auf, die ACTH-Konzentrationen von über 11pmol/l und gleichzeitig ein Delta max Cortisol von weniger als 250nmol/l ( $9\mu\text{g/dl}$ ) haben. Dies trifft auf keine Person der Kontrollgruppe zu.

ACTH-Werte von geringer als 2pmol/l zusammen mit einem Delta max Cortisol von weniger als 250nmol/l ( $9\mu\text{g/dl}$ ) zeigen 3 Patienten im septischen Schock und 1 im Kardiogenen.

Das Delta max Cortisol ist bei den septischen Patienten mit ACTH-Werten über 11pmol/l ( $66\text{nmol/l}$ ) signifikant geringer als bei Patienten mit ACTH-Werten unter 2pmol/l ( $309\text{nmol/l}$ ) ( $p=0,045$ ).

Dieses (Dm Cs) korreliert bei den septischen Patienten signifikant negativ mit den ACTH-Werten ( $r=-0,34$  / $p=0,008$ ). Das heißt, dass im septischen Schock bei steigenden ACTH-Konzentrationen die Stimulierbarkeit des Cortisols auf ACTH abnimmt. (Siehe Graphik (3))

Graphik (3) ACTH- und Delta max Cortisol-Konzentrationen der einzelnen Patientengruppen im Zusammenhang mit Darstellung des oberen und unteren Grenzwertes für ACTH



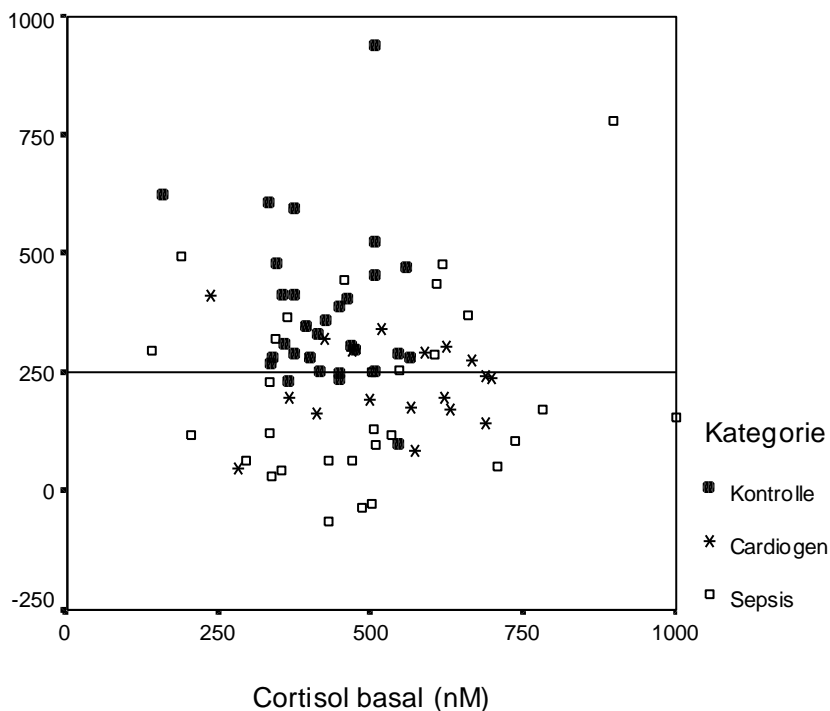
Zusammenfassend kann man sagen, dass im septischen Schock mit steigender ACTH-Konzentration auch die basalen Cortisol-Konzentration steigt, aber die Stimulierbarkeit der Nebenniere auf ACTH abnimmt.

#### IV.2.3b) Zusammenhänge: basales Cortisol und Delta max Cortisol

In der Kontrollgruppe zeigen 87% (26 von 30) der Personen unabhängig vom basalen Cortisol ein delta max Cortisol von  $\geq 250\text{nmol/l}$  ( $9\mu\text{g/dl}$ ). Dies zeigen nur 33 % (n=14) der septischen Patienten und 39% (n=9) der kardiogenen Patienten.

Das heißt, 67% der Patienten im septischen Schock und 61% der Patienten im kardiogenen Schock zeigen einen Anstieg der Cortisol-Konzentration nach ACTH-Stimulation von weniger als  $250\text{nmol/l}$  ( $9\mu\text{g/dl}$ ). (siehe Graphik (4))

Graphik (4) Basale Cortisol-Konzentrationen und dessen Delta max nach Stimulation der einzelnen Patientengruppen im Zusammenhang mit Darstellung des unteren Grenzwertes für Delta max Cortisol



Es ergeben sich keine signifikanten Korrelationen in den einzelnen Patientengruppen zwischen den basalen Cortisol-Konzentrationen und dessen Anstieg nach Stimulation.



#### IV.2.4.) Verschiedene Definitionen für die Inzidenz der Nebennieren-Insuffizienz

Für die Diagnose einer Nebennierenrinden-Insuffizienz bei schwerer Erkrankung gibt es in Bezug auf die basale Cortisol-Konzentration unterschiedliche Definitionen (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10) Verschiedene Nebennierenrindenfunktions-Definitionen gemäß verschiedener Studien und die Anwendung dieser auf die Ergebnisse dieser Studie

	<b>Norm-Werten bei schwerer Erkrankung</b>	<b>In dieser Studie insuffizient →</b>
Oelkers et al <sup>20</sup> May et al <sup>21</sup> Grinspoon & Biller <sup>22</sup>	basal oder post-corticotropin Plasma-Cortisol Konzentration (=maximale Cortisol-Konzentration) $\geq 552\text{nmol/l}$	Sepsis: 11 (32%) Kardiogen: 1 (5%)
Marik et al <sup>23</sup>	basale Plasma-Cortisol Konzentration $>690\text{nmol/l}$	Sepsis: 25 (74%) Kardiogen: 17 (85%)
Cooper et al <sup>24</sup>	basale Plasma-Cortisol Konzentration $>938\text{nmol/l}$ bei akut kranken Patienten	Sepsis: 30 (88%) Kardiogen: 18 (90%)

Nimmt man eine maximale Cortisol-Konzentration (= größter Wert unter basalem, 30 und 60 Minuten-Wert) von  $552\text{nmol/l}$  ( $20\mu\text{g/dl}$ ) als Schwellenwert<sup>20, 21, 22</sup>, so sind in dieser Studie 33% (11 von 34) der septischen Patienten und 5% (1 von 20) der kardiogenen Patienten nebennierenrindeninsuffizient. Dies trifft auf keine Person der Kontrollgruppe zu.

Verwendet man  $690\text{nmol/l}$  ( $25\mu\text{g/dl}$ ) als kritischen Grenzwert für die basale Cortisol-Konzentration<sup>23</sup>, so zeigen 76% (25 von 34) der septischen Patienten und 81% (17 von 20) der kardiogenen Patienten keine adäquate basale Corticosteroid-Produktion /-Ausschüttung.

Bereits 88% (29 der 34) der septischen Patienten und 90% (19 der 20) der kardiogenen Patienten sind nebennierenrindeninsuffizient, wenn man  $938\text{nmol/l}$  ( $34\mu\text{g/dl}$ ) als untere Norm-Grenze setzt<sup>24</sup>.

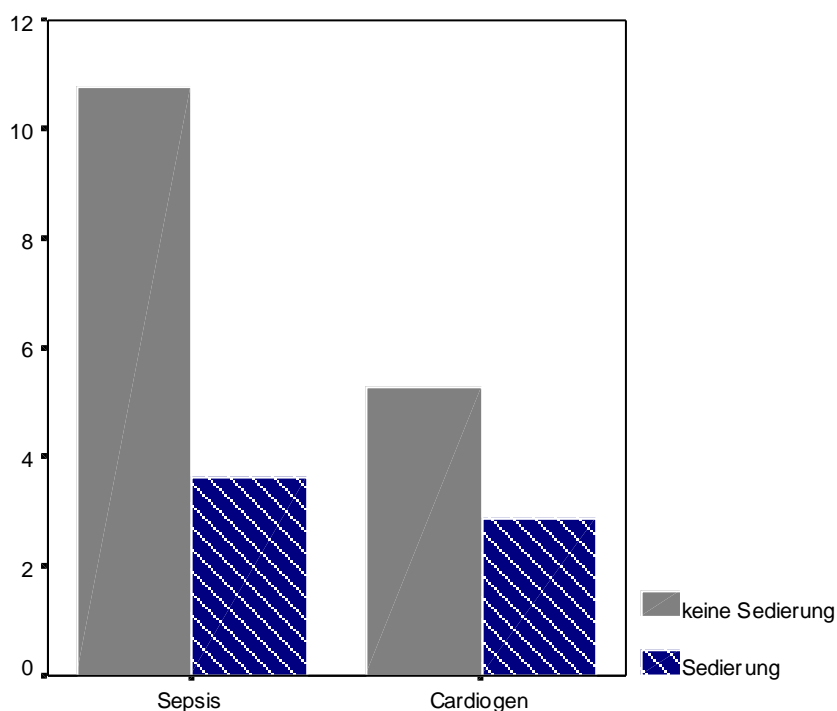
Alle Personen der Kontrollgruppe haben basale Cortisol-Konzentrationen unter  $690\text{nmol/l}$  und damit auch unter  $938\text{nmol/l}$ . Es handelt sich dabei um keine schwer kranken Patienten.

Erwähnt werden muss, dass es bei 8 Patienten im septischen (24%) und bei 1 im kardiogenen Schock (5%) innerhalb der 30 bzw. 60 Minuten zu keinem Ansteigen der Cortisol-Konzentration von mehr als 10% kommt. Diese Patienten unterscheiden sich in Therapie, Überlebenszeit und Krankheitsschwere nicht von den übrigen Patienten. Auffällig ist nur, dass diese 9 Patienten signifikant höhere Procalcitonin-Konzentrationen zeigen ( $p=0,035$ ). Auch das basale Cortisol mit  $704\text{nmol/l}$  und die ACTH-Konzentration mit  $19,3\text{pmol/l}$  ist bei diesen 9 Patienten signifikant höher als bei den übrigen Patienten mit  $468\text{nmol/l}$  Cortisol ( $p=0,029$ ) und  $3,7\text{pmol/l}$  ACTH ( $p=0,001$ ).

#### IV.2.5.) ACTH, basales und stimuliertes Cortisol bei Patienten mit bzw. ohne Sedierung

Betrachtet man die einzelnen Kategorien im Zusammenhang mit der Sedierung, so zeigt nur die kardiogene Patientengruppe bei den nicht sedierten Patienten signifikante höhere ACTH-Werte als bei den sedierten Patienten ( $p=0,02$ ). Bei den septischen Patienten liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den sedierten und nicht sedierten Patienten in Bezug auf das ACTH vor. (siehe Graphik (5))

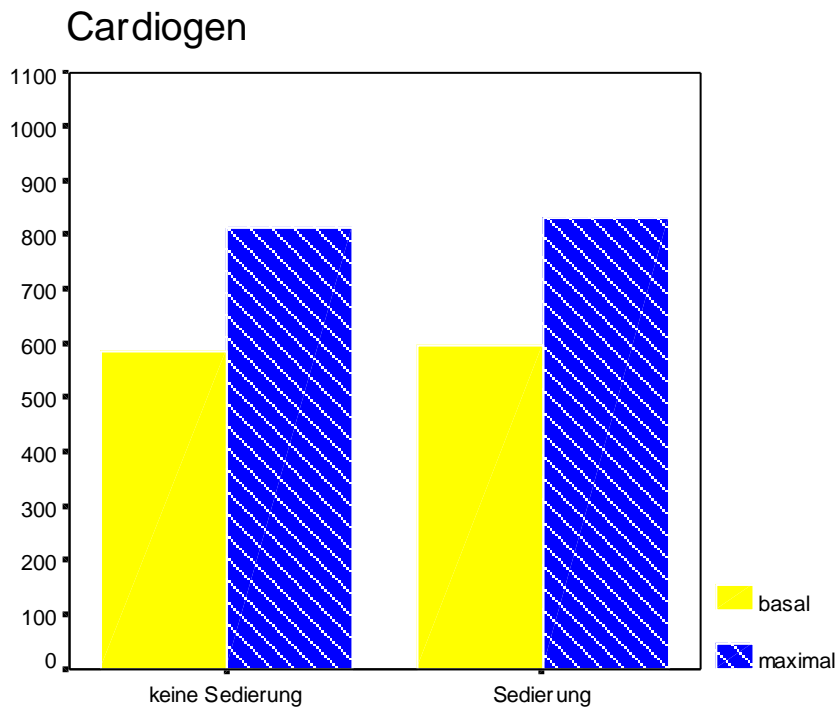
Graphik (5) Vergleich der ACTH-Konzentrationen der einzelnen Schock-Kategorien mit Sedierung bzw. ohne Sedierung



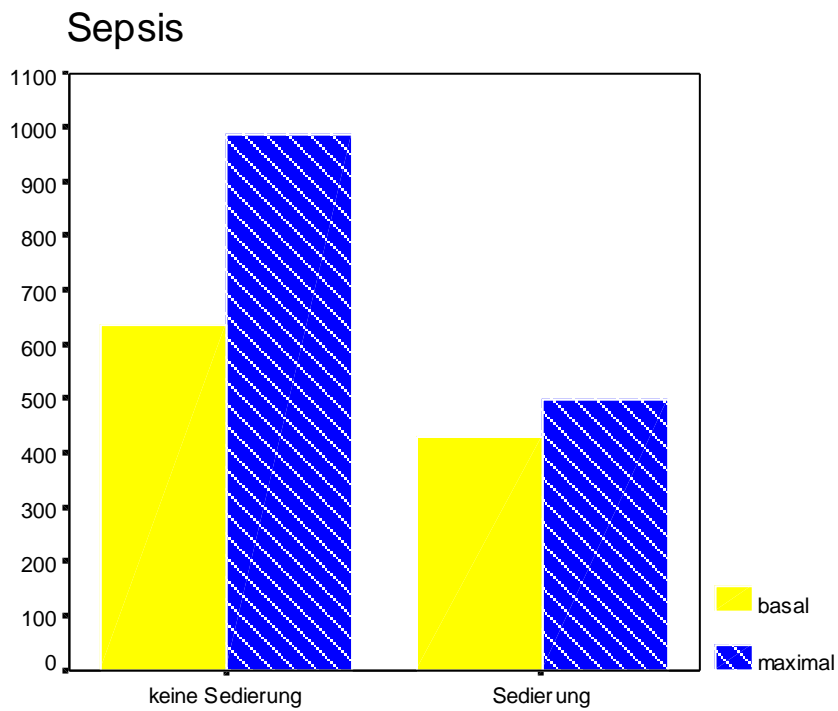
Das basale Cortisol zeigt in der sedierten septischen Patientengruppe signifikant niedrigere Konzentrationen (430,6nmol/l) als in der nicht sedierten septischen Patientengruppe (636,2nmol/l) ( $p=0,001$ ). Auch das Delta max Cortisol ist bei den sedierten septischen Patienten mit 99,4nmol/l signifikant niedriger als bei den septischen Patienten ohne Sedierung mit 212,5nmol/l ( $p=0,03$ ).

Im kardiogenen Schock besteht sowohl für das Cortisol als auch für seine Stimulierbarkeit kein signifikanter Unterschied zwischen den sedierten (597,5 bzw. 186,3nmol/l) und den nicht sedierten Patienten (587,9 bzw. 292,6nmol/l). (siehe Graphik (6) und (7))

Graphik (6) Vergleich der basalen Cortisol-Konzentrationen der kardiogenen Patienten mit bzw. ohne Sedierung



Graphik (7) Vergleich der basalen Cortisol-Konzentrationen der septischen Patienten mit bzw. ohne Sedierung



Zusammenfassend ist zu betonen, dass diese signifikanten Unterschiede, d.h. das erhöhte basale Cortisol mit dem erniedrigten delta max Cortisol auch unabhängig von Sedierung auftreten (siehe IV.2.1.)).

#### **IV.2.6.) Schlussfolgerung**

Wir können zeigen, dass das basale Cortisol bei den Patienten im jeweiligen Schock gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht ist. Der Anstieg der Cortisol-Konzentration nach ACTH-Stimulation (Delta max Cortisol) ist bei den jeweiligen Schock-Patienten im Vergleich zum Normalkollektiv signifikant erniedrigt, auch wenn es in jeder einzelnen Gruppe zu einem signifikanten Anstieg der Cortisol-Konzentration innerhalb einer Stunde kommt.

Die basalen ACTH-Konzentrationen sind im Median im Normbereich und zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen an.

Außerdem können wir zeigen, dass das verminderte Delta max Cortisol unabhängig von der basalen Cortisol-Konzentration auftritt, da es keine signifikante Korrelation der beiden Werte miteinander zeigt und unabhängig von der basalen Cortisol-Konzentration 67% der septischen und 61% der kardiogenen Patienten Delta max Cortisol Werte  $<250\text{nmol/l}$  aufweisen (Kontrolle: 13%). Des Weiteren ist die verminderte Stimulierbarkeit des Cortisols auch nicht ausschließlich Folge der Sedierung, da signifikante Unterschiede zwischen sedierten und nicht sedierten Patienten nur in der septischen Patientengruppe auftreten, nicht aber in der Kardiogenen.

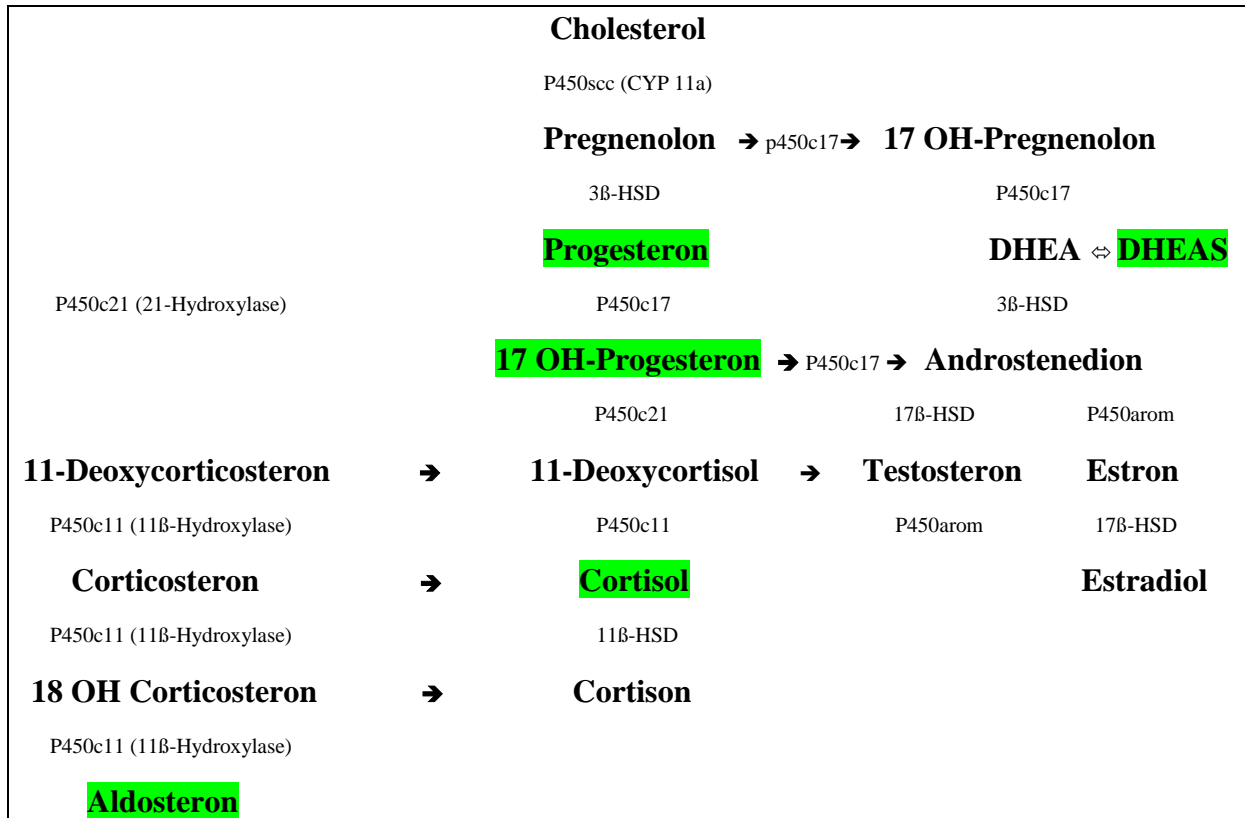
Schließlich können wir unter Verwendung verschiedener Definitionen zeigen, dass bei bis zu 88% der septischen bzw. bis zu 91% der kardiogenen Patienten eine Störung der Nebennierenrinden-Funktion bei normalem ACTH vorliegt.

Unter Berücksichtigung all dieser Ergebnisse kommen wir zu dem Schluss, dass eine Störung der Cortisol-Synthese auf der Basis der Nebenniere vorliegen könnte und bestimmen daraufhin die Cortisol-Vorstufen Progesteron und 17 OH-Progesteron.

### IV.3.) Cortisol-Vorstufen: Progesteron und 17 OH-Progesteron

Schema (1) stellt, ausgehend vom Cholesterol die einzelnen Syntheseschritte der Steroid-Hormone mit den dazugehörigen Enzymen in der Nebennierenrinde dar.

Schema (1) Syntheseschritte der Nebennierenrindenhormone



**Markiert:** Hormone, die in dieser Studie bestimmt wurden

#### IV.3.1.) Progesteron

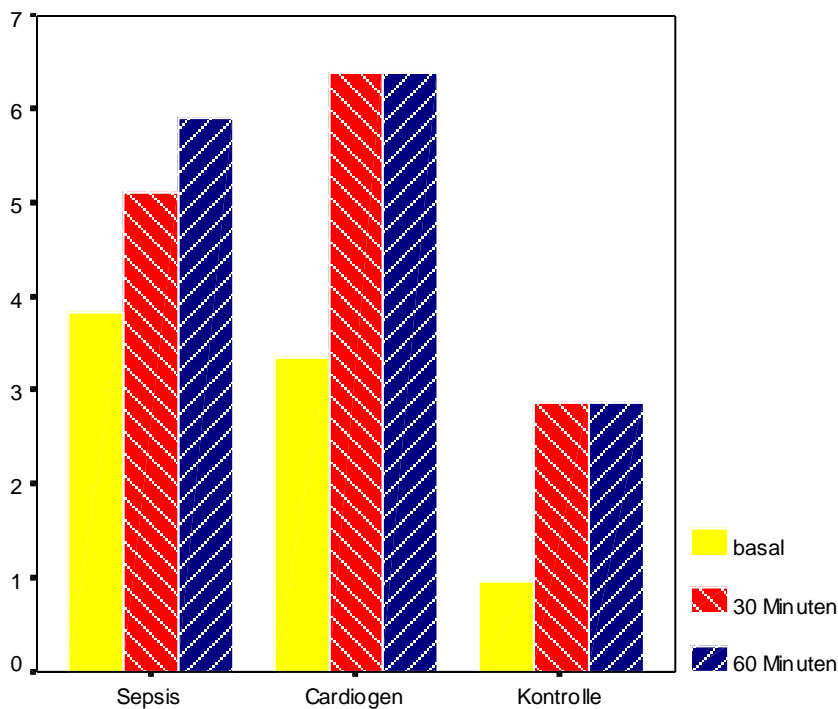
##### IV.3.1a) Basales Progesteron und ACTH-stimuliertes Progesteron (Delta max Progesteron)

Das basale Progesteron ist in der Kontrollgruppe mit 0,96nmol/l signifikant niedriger als bei den Patienten im septischen Schock mit 4,0nmol/l (p=0.000) und im kardiogenen Schock mit 3,2nmol/l (p=0.000).

Das delta max Progesteron ist in der Kontrollgruppe (1,6nmol/l) signifikant geringer als bei den Patienten im kardiogenen Schock (3,2nmol/l) (p=0,01). Die septischen Patienten zeigen mit 1,92nmol/l keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe.

Der Progesteron-Anstieg nach ACTH-Stimulation in den einzelnen Patientengruppen ist signifikant (p=0,000 für alle drei Kategorien). (Siehe Graphik (8))

Graphik (8) Progesteron-Konzentration basal (= vor), 30 und 60 nach ACTH-Stimulation in den einzelnen Patientengruppen



#### IV.3.1b) Zusammenhänge zwischen basalem und stimuliertem Progesteron

Es fällt auf, dass die basalen Progesteron-Konzentrationen bei allen Personen der Kontrollgruppe (100%) unabhängig vom Anstieg nach Stimulation  $\leq 3,9 \text{ nmol/l}$  ( $1,2 \text{ ng/ml}$ ) liegen, welches den oberen Grenzwert für das Progesteron darstellt. Dies trifft nur auf 52% der septischen und auf 67% der kardiogenen Patienten zu.

Zwischen dem basalen und dem Delta max Progesteron ergibt sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Zusammenhang.

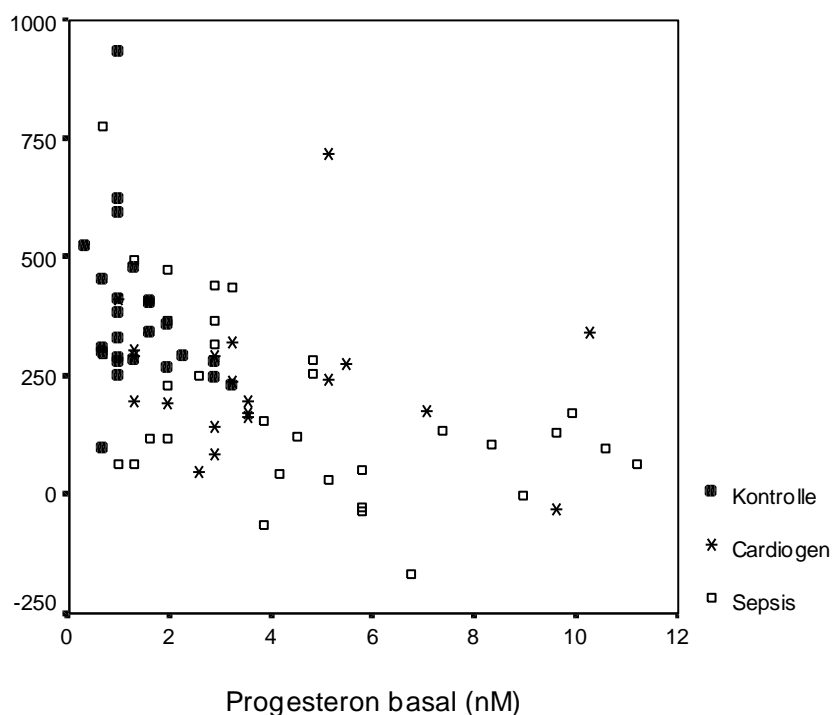
#### IV.3.1c) Zusammenhänge zwischen basalem Progesteron und basalem Cortisol bzw. basalem Progesteron und Delta max Cortisol

Die basale Progesteron-Konzentration korreliert in der septischen Patientengruppe signifikant positiv mit dem basalen Cortisol ( $r=0,33$  /  $p=0,009$ ) aber signifikant negativ mit dem delta max Cortisol ( $r=-0,34$  /  $p=0,006$ ). Damit kann man nun sagen, dass mit steigender basaler Progesteron-Konzentration in der septischen Patientengruppe das Cortisol geringer stimulierbar ist.

Vergleicht man die Höhe der basalen Konzentrationen der Patienten im Schock mit denen der Kontrollgruppe, so fällt auf, dass das basale Progesteron der Patienten im septischen und kardiogenen Schock im Vergleich zur Kontrollgruppe verhältnismäßig höher ist, als das für

das basale Cortisol gilt. Das basale Progesteron im septischen Schock ist 4,2mal und das der kardiogenen Patienten 3,3mal höher als das basale Progesteron der Kontrollgruppe, wogegen das basale Cortisol der septischen Patienten nur 1,2mal und das der Kardiogenen nur 1,4mal höher ist als die basalen Konzentrationen der Kontrolle. Das basale Progesteron ist also bei den Patienten im Schock im Vergleich zur Kontrolle verhältnismäßig höher als das basale Cortisol. (siehe Graphik (9))

Graphik (9) Basale Progesteron- und Delta max Cortisol-Konzentrationen der einzelnen Patientengruppen im Zusammenhang



Nimmt man den Quotienten aus Progesteron und Cortisol, so ergeben sich hoch signifikante Unterschiede zwischen den Patienten im jeweiligen Schock und der Kontrollgruppe. Der Quotient ist in der Kontrollgruppe mit 0,024 signifikant niedriger als 0,064 bei den Patienten im septischen Schock ( $p=0.001$ ) und auch als 0,048 bei den Patienten im kardiogenen Schock ( $p=0.000$ ). Zwischen der septischen und der kardiogenen Gruppe ergibt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,29$ ).

#### IV.3.1d) Zusammenhänge zwischen Delta max Progesteron und Delta max Cortisol bzw. Delta max Progesteron und basalem Cortisol

Vergleicht man nun die Anstiege der Progesteron- und der Cortisol-Konzentration nach ACTH-Stimulation der einzelnen Patientengruppen miteinander, so fällt wieder das niedrigere

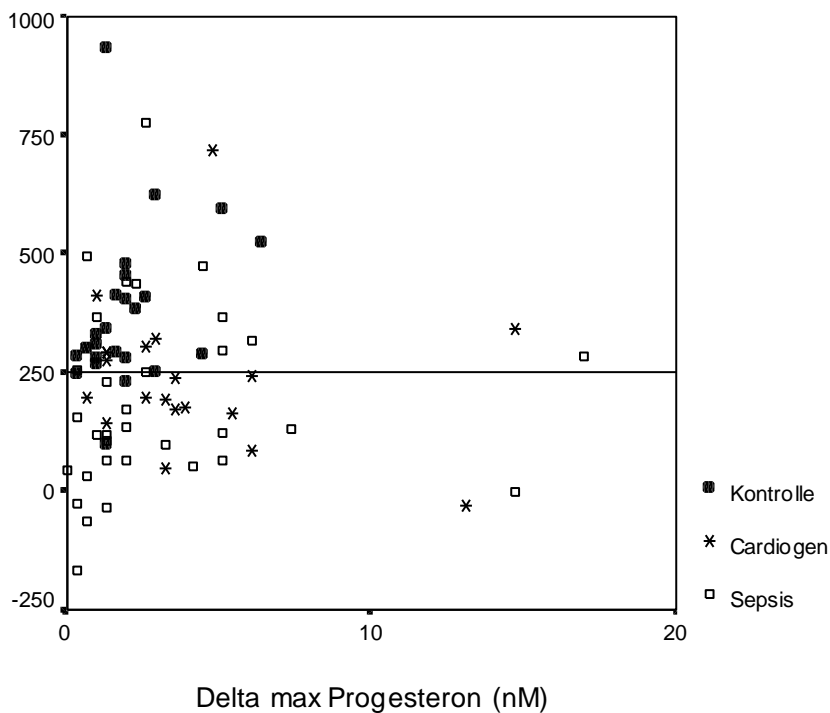
delta max Cortisol (<250nmol/l) der Patienten im Schock gegenüber der Kontrollgruppe auf (siehe auch VI.2.3.)).

Das delta max Progesteron der Patienten im Schock lässt sich, betrachtet man Graphik (10) trotz signifikantem Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den kardiogenen Patienten (siehe VI.3.1a)) nicht von den Werten der Kontrollgruppe abgrenzen.

Das heißt, alle drei Patientengruppen haben unabhängig davon, ob ein Schockzustand vorliegt und unabhängig von der Art des Schocks ähnliche bzw. „normale“ Progesteron-Anstiege nach ACTH-Stimulation, während der Cortisol-Anstieg nur in der Kontrollgruppe im Normbereich (>250nmol/l) liegt.

Das Delta max Cortisol und das Delta max Progesteron korrelieren in keiner der Patientengruppen signifikant miteinander. (siehe Graphik (10))

Graphik (10) Basale Delta max Progesteron- und Delta max Cortisol-Konzentrationen der einzelnen Patientengruppen im Zusammenhang mit Darstellung des unteren Grenzwertes für Delta max Cortisol



Auch mit der basalen Cortisol-Konzentration zeigt das Delta max Progesteron in allen drei Patientengruppen keine signifikanten Korrelationen.



### IV.3.2.) 17 OH-Progesteron

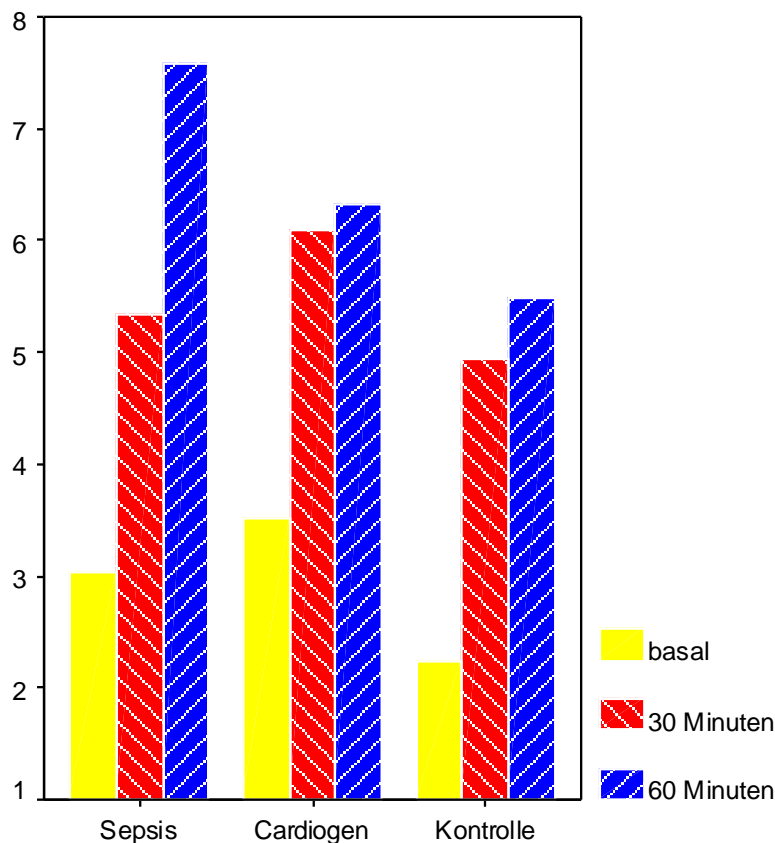
#### IV.3.2a) Basales 17 OH-Progesteron und ACTH-stimuliertes 17 OH-Progesteron (Delta max 17 OH-Progesteron)

Das basale 17 OH-Progesteron ist in der septischen Patientengruppe (3,1nmol/l) signifikant höher als in der Kontrollgruppe (2,2nmol/l) ( $p=0,03$ ). Die Konzentration in der kardiogenen Patientengruppe mit 3,2nmol/l zeigt keine signifikanten Unterschiede zu den anderen Gruppen.

Das Delta max 17-OH-Progesteron zeigt ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kategorien, d.h. es liegt in allen drei Patientengruppen ein ähnlicher Anstieg der 17 OH-Progesteron-Konzentration nach ACTH-Stimulation vor und dieser liegt im Normbereich, da er sich nicht signifikant vom Normalkollektiv (Kontrollgruppe) abgrenzen lässt (Sepsis: 3,0nmol/l, Kardiogen: 2,7nmol/l, Kontrolle: 2,6nmol/l).

Der maximale Anstieg der 17 OH-Progesteron-Konzentration in den einzelnen Patientengruppen ist in allen drei Gruppen signifikant ( $p=0,000$  für alle drei Patientengruppen). (siehe Graphik (11))

Graphik (11) 17-OH Progesteron-Konzentration basal (= vor), 30 und 60 nach ACTH-Stimulation in den einzelnen Patientengruppen



#### **IV.3.2b) Zusammenhänge: basales und stimuliertes 17 OH-Progesteron**

Nur in der septischen Patientengruppe liegen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem basalen und dem stimulierten 17-OH Progesteron vor.

Bei den kardiogenen Patienten findet sich eine signifikant positive Korrelation ( $r=0,48/ p=0,04$ ), wogegen die Kontrollgruppe aber einen signifikant negativen Zusammenhang ( $r= -0,6/ p=0,003$ ) zwischen dem basalen 17-OH Progesteron und seinem Delta max zeigt.

#### **IV.3.2c) Zusammenhänge: basales 17 OH-Progesteron und basales Cortisol bzw. basales 17 OH-Progesteron und Delta max Cortisol**

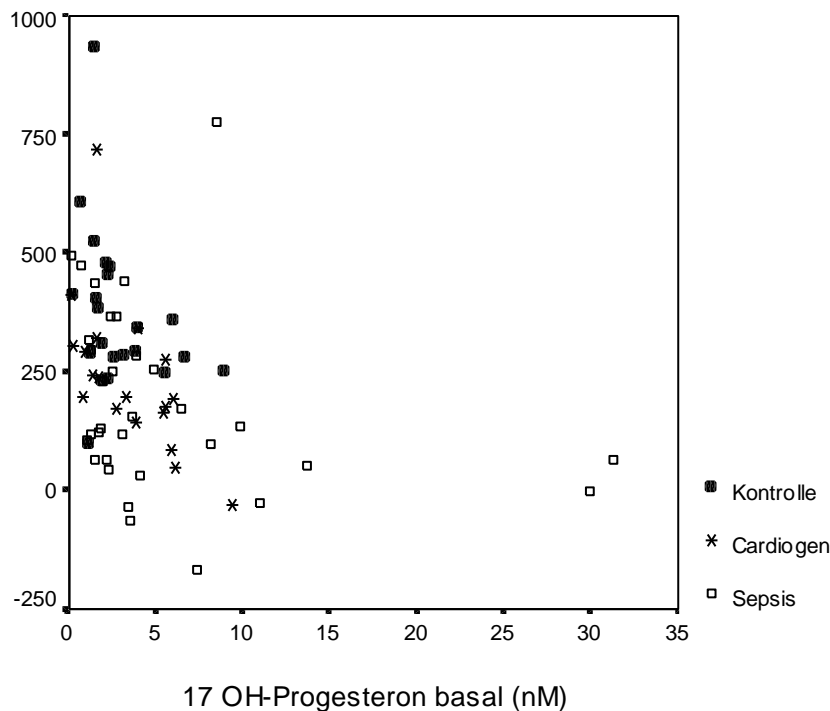
Ähnlich wie beim basalen Progesteron (siehe IV.3.1c)) besteht in der septischen Patientengruppe auch für das basale 17 OH-Progesteron ein signifikant positiver Zusammenhang mit dem basalen Cortisol ( $r=0,4/ p=0,001$ ).

Die basalen 17 OH-Progesteron-Konzentrationen der septischen Patienten ergeben einen 1,41-fachen, die der Kardiogenen einen 1,45-fachen Wert als die basalen Werte der Kontrollgruppe. Damit sind die basalen 17 OH-Progesteron-Konzentrationen ebenfalls verhältnismäßig höher als die basalen Cortisol-Konzentrationen der Patienten im Schock im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe.

Betrachtet man den Quotienten aus der basalen 17OH-Progesteron- und der basalen Cortisol-Konzentration, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen (Sepsis 0,0065, kardiogener Schock 0,0065, Kontrolle 0,0052).

Das basale 17 OH-Progesterons korreliert bei den septischen Patienten ( $r=-0,28/ p=0,02$ ) und auch bei den kardiogenen Patienten ( $r=-0,39/ p=0,016$ ) signifikant negativ mit dem delta max Cortisol. (siehe Graphik (12))

Graphik (12) Basale 17-OH Progesteron- und Delta max Cortisol-Konzentrationen der einzelnen Patientengruppen im Zusammenhang



Zusammenfassend kann man sagen, dass umso geringer das Delta max Cortisol im septischen Schock ist, desto höher ist das basale 17 OH-Progesteron und auch das basale Progesteron.

#### IV.3.2d) Zusammenhänge: basales 17 OH-Progesteron und basales Progesteron bzw. basales 17OH-Progesteron und Delta max Progesteron

In allen drei Patientengruppen besteht eine signifikant positive Korrelation des basalen 17 OH-Progesterons mit dem basalen Progesteron (Sepsis:  $r=0,46$  / $p=0,00$ ; Kardiogen:  $r=0,38$  / $p=0,02$ ; Kontrolle:  $r=0,49$  / $p=0,008$ ).

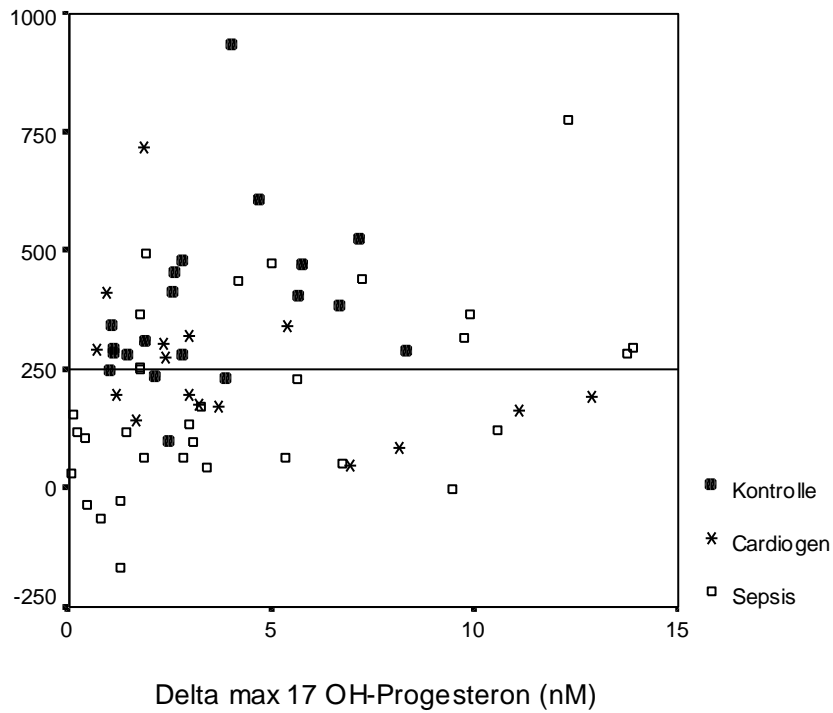
Mit dem Delta max Progesteron korreliert die basale 17 OH-Progesteron-Konzentration nur in der Kontrollgruppe signifikant negativ ( $r=-0,44$  / $p=0,017$ ).

#### IV.3.2e) Zusammenhänge: Delta max 17 OH-Progesteron und Delta max Cortisol bzw. Delta max 17 OH-Progesteron und Delta max Progesteron

Wie schon beim Delta max Progesteron (siehe auch IV.3.1d)) lassen sich auch die Delta max 17 OH-Progesteron-Konzentrationen der Patientengruppen im Schock nicht von der Kontrollgruppe abgrenzen (im Gegensatz zum delta max Cortisol → siehe IV.2.3.)). Somit liegt bei den Patienten im Schock der Anstieg der 17 OH-Progesteron-Konzentration nach ACTH-Stimulation im Normbereich.

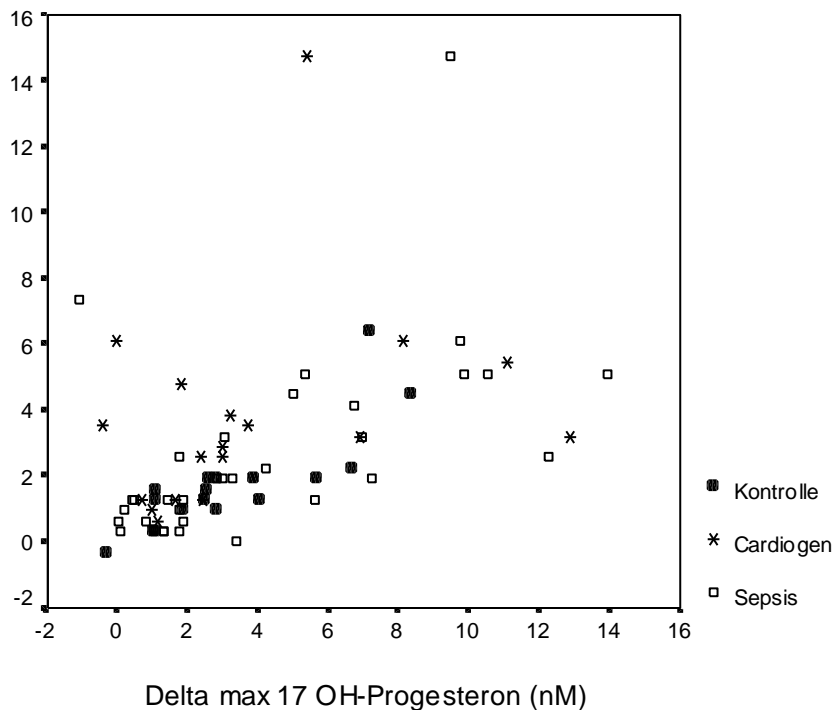
Es besteht in allen drei Patientengruppen keine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Werten (Delta max 17 OH-Progesteron und Delta max Cortisol). (siehe Graphik (13))

Graphik (13) Delta max 17 OH-Progesteron- und Delta max Cortisol-Konzentrationen der einzelnen Patientengruppen im Zusammenhang mit Darstellung des unteren Grenzwertes für Delta max Cortisol



Die Stimulierbarkeit des Progesterons und des 17OH-Progesterons korrelieren in der septischen Patientengruppe ( $r=0,5$  /  $p=0,00$ ) und auch in der Kontrollgruppe ( $r=0,68$  /  $p=0,00$ ) signifikant positive miteinander. (siehe Graphik (14))

Graphik (14) Delta max 17 OH-Progesteron- und Delta max Progesteron-Konzentrationen der einzelnen Patientengruppen im Zusammenhang.



#### IV.3.3.) Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen wir, dass das basale Progesteron und das basale 17-OH Progesteron im Schock, d.h. im septischen und auch im kardiogenen Schock höher sind als bei der Kontrollgruppe. Zusätzlich lassen sich Progesteron und 17-OH Progesteron im Schock normal bis übernormal stimulieren.

Außerdem scheint eine Progesteron-Konzentration  $>3,9\text{nmol/l}$  (oberer Grenzwert) unabhängig von seinem späteren Anstieg (Delta max Progesteron) mit dem Schockgeschehen in Zusammenhang zu stehen, da keine Person der Kontrollgruppe (0%), aber 48% der septischen und 33% der kardiogenen Patienten diese Konzentrationen aufweisen (genauso wie eine Delta max Cortisol Konzentration  $<250\text{nmol/l}$  unabhängig von der basalen Cortisol-Konzentration).

Das 17 OH-Progesteron und das Delta max 17 OH-Progesteron weisen keine solchen Unterschiede bzw. Abgrenzungen zwischen den Patientengruppen auf.

In Bezug auf die Hormone untereinander können wir zeigen, dass das basale Progesteron und 17 OH-Progesteron in allen drei Patientengruppen signifikant positiv miteinander korreliert. In der septischen Patientengruppe korrelieren diese beiden Hormone (basales Progesteron und 17 OH-Progesteron) auch signifikant positiv mit der basalen Cortisol-Konzentration.

Aber mit steigender Konzentration dieser beiden Cortisol-Vorstufen (Progesteron und 17 OH-Progesteron) nimmt die Stimulierbarkeit des Endprodukts Cortisol (Delta max Cortisol) im Schock signifikant ab.

Auffällig ist noch, dass die basalen Progesteron- und auch die basalen 17 OH-Progesteron-Konzentrationen der Patienten im jeweiligen Schock im Vergleich zur Kontrollgruppe verhältnismäßig höher sind als das basale Cortisol der Patienten im jeweiligen Schock zur Kontrollgruppe.

Wichtig ist noch die Tatsache, dass der Quotient aus Progesteron und Cortisol bei den Patienten im septischen und im kardiogenen Schock signifikant höher ist als bei den Personen der Kontrolle ( $p=0,00$ ).

#### **IV.4.) Mineralokortikoid Aldosteron und Renin**

Des Weiteren bestimmen wir noch Aldosteron als Endprodukt der mineralokortikoiden Steroidsynthese in der Nebennierenrinde und Renin als Hauptstimulator des Aldosterons.

##### **IV.4.1) Basales und stimuliertes Aldosteron (Delta max Aldosteron)**

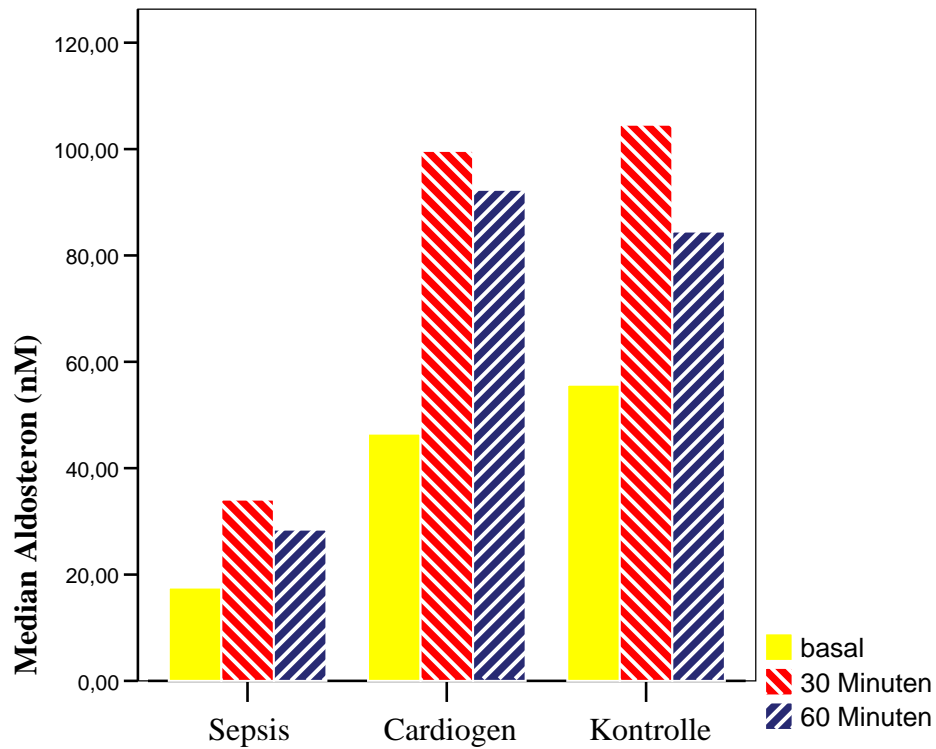
Das basale Aldosteron ist sowohl bei den kardiogenen Patienten mit 58,0nmol/l ( $p =0,006$ ), als auch bei den Personen der Kontrollgruppe mit 55,7nmol/l ( $p=0,036$ ) signifikant höher als bei den septischen Patienten (17,6nmol/l).

Die Aldosteron-Konzentrationen der kardiogenen Patienten sind auch signifikant höher als in der Kontrollgruppe ( $p=0,015$ ).

Das Delta max Aldosteron ist wie schon bei den basalen Konzentrationen in der septischen Patientengruppe (4,7nmol/l) signifikant geringer als bei den Patienten im kardiogenen Schock (46,7nmol/l) ( $p =0,008$ ) und als bei der Kontrollgruppe (44,7nmol/l) ( $p=0,002$ ). Die Anstiege in den einzelnen Gruppen sind signifikant ( $p=0,000$  für alle drei Kategorien). (siehe Graphik (15))

Betrachtet man den oberen Grenzwert für das Aldosteron (41,6nmol/l), so zeigen nur 30% der septischen Patienten, aber 58% der kardiogenen Patienten erhöhte Aldosteron-Werte.

Graphik (15) Aldosteron-Konzentration basal (= vor), 30 und 60 nach ACTH-Stimulation in den einzelnen Patientengruppen

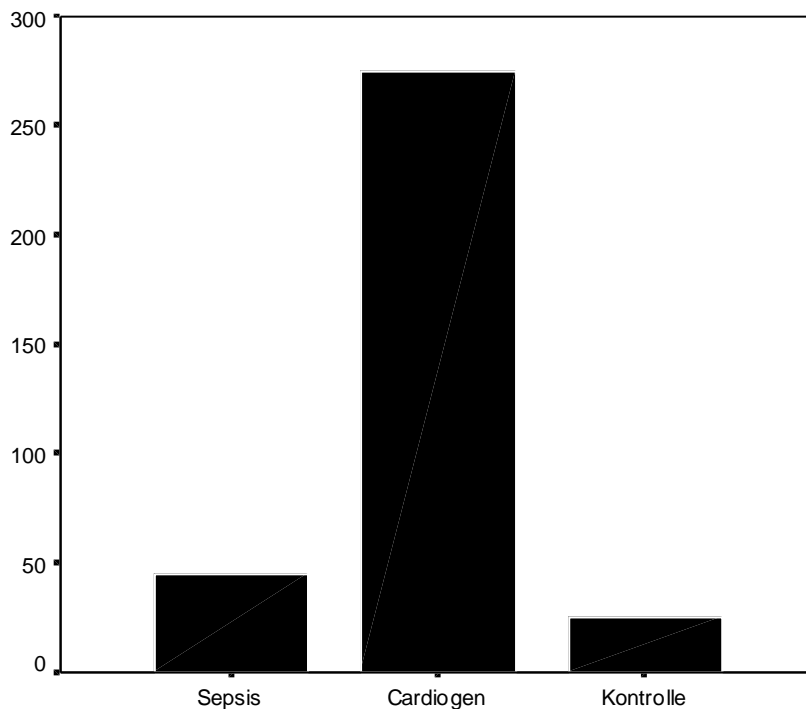


#### IV.4.2.) Renin

Das basale Renin ist in der kardiogenen Patientengruppe mit  $275,4\mu\text{U}/\text{ml}$  um ein Vielfaches und signifikant höher als bei den Patienten im septischen Schock mit  $45,6\mu\text{U}/\text{ml}$  ( $p=0,034$ ) und den Personen der Kontrollgruppe mit  $25,2\mu\text{U}/\text{ml}$  ( $p=0,003$ ).

In der septischen Patientengruppe ist die Renin-Konzentration auch signifikant höher als in der Kontrollgruppe ( $p=0,02$ ). (siehe Graphik (16))

Graphik (16) basale Renin-Konzentration in den einzelnen Patientengruppen



70% der Patienten im Schock (64% der septischen und 83% der kardiogenen Patienten) haben erhöhte Renin-Konzentrationen ( $>29\mu\text{U/ml}$ ). Die übrigen Patienten im Schock zeigen Renin-Konzentrationen im Normbereich ( $2,4-29\mu\text{U/ml}$ ).

#### **IV.4.3.) Zusammenhänge zwischen Renin, Aldosteron und Delta max Aldosteron**

##### **IV.4.3a) Zusammenhänge: Renin und basales Aldosteron bzw. Renin und stimuliertes Aldosteron (Delta max Aldosteron)**

Die basale Aldosteron-Konzentration scheint bei schwerer Erkrankung unabhängig von der Renin-Konzentration zu sein, da wir bei Patienten mit massiv erhöhtem Renin, sowohl erhöhte, wie auch normale Aldosteron-Konzentrationen vorfinden.

Hinzu kommt, dass es in keiner der Patientengruppen zu einer signifikanten Korrelation zwischen Renin und basalem Aldosteron kommt.

In dieser Studie findet man bei den septischen Patienten erniedrigte Aldosteron- und Renin-Konzentrationen. Wogegen die kardiogenen Patienten ein erhöhtes Renin und Aldosteron zeigen.

Auch zwischen den Renin-Konzentrationen und dem Delta max Aldosteron besteht in keiner der Patientengruppen ein signifikanter Zusammenhang.



Auffällig ist, dass Patienten mit sehr hohen Renin-Konzentrationen nur einen geringen bis gar keinen Anstieg der Aldosteron-Konzentration auf ACTH-Stimulation zeigen (keine signifikante Korrelation).

#### IV.4.3b) Zusammenhänge: basales Aldosteron und Delta max Aldosteron

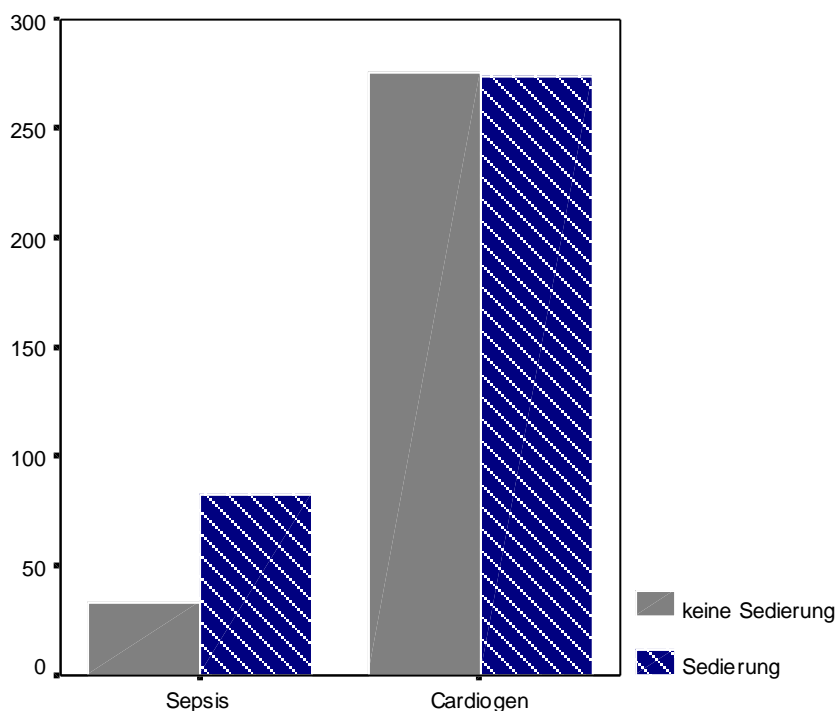
Die basale Aldosteron-Konzentration korreliert nur in der kardiogenen Patientengruppe signifikant positiv mit seinem Anstieg nach ACTH-Stimulation ( $r=0,35$  /  $p=0,04$ ).

#### IV.4.4.) Renin, basales und stimuliertes Aldosteron bei Patienten mit bzw. ohne Sedierung

Die sedierten septischen Patienten zeigen eine signifikant höhere Renin-Konzentration als die nicht sedierten septischen Patienten ( $p=0,04$  t-Test).

Die Renin-Werte der kardiogenen Patienten mit Sedierung ( $274\mu\text{U/ml}$ ) und ohne ( $275,4\mu\text{U/ml}$ ) ähneln sich sehr und zeigen damit keine signifikanten Unterschiede. Das heißt, dass die Renin-Konzentrationen im kardiogenen Schock unabhängig von der Sedierung zu sein scheinen. (siehe Graphik (17))

Graphik (17) Vergleich der basalen Renin-Konzentrationen der einzelnen Patientengruppen mit bzw. ohne Sedierung

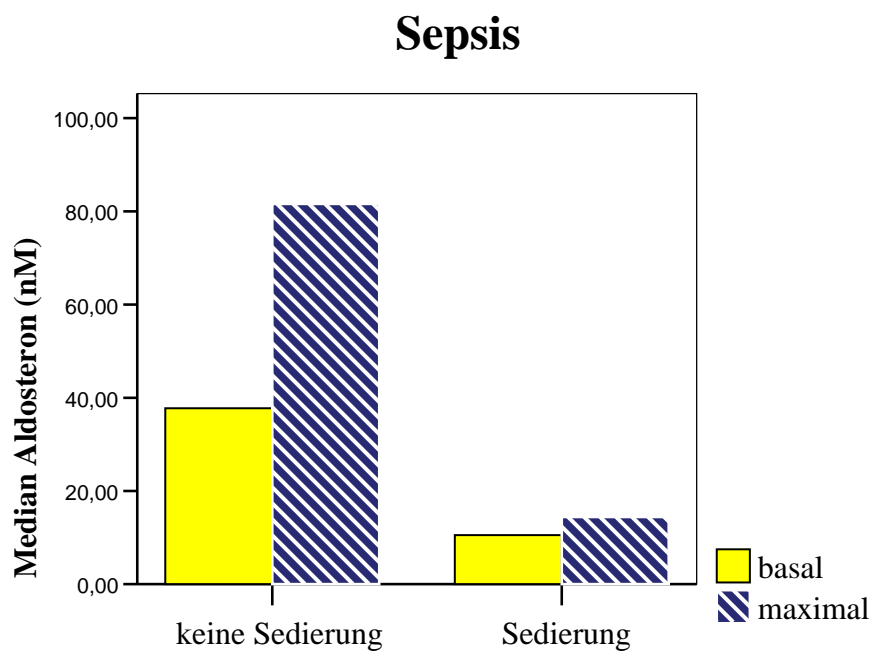


Das basale Aldosteron ist nur in der septischen Patientengruppe bei den Patienten ohne Sedierung (30,0nmol/l) signifikant höhere als bei den Patienten mit Sedierung (10,5nmol/l) ( $p=0,014$ ).

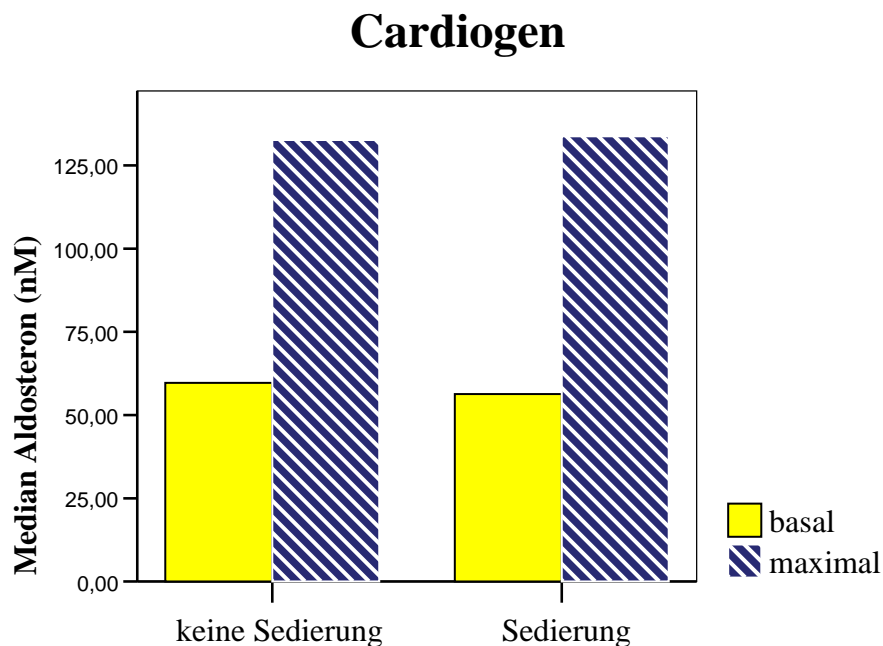
Das Delta max Aldosteron zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den sedierten und nicht sedierten Patienten, sowohl im septischen als auch im kardiogenen Schock.

Auffällig ist, dass die Sedierungs-Graphiken für das Aldosteron und das Cortisol sehr ähnlich sind (siehe IV.2.5): Während bei den septischen Patienten ein Unterschied bei den Delta max Konzentrationen für Aldosteron und Cortisol zwischen den Patienten mit Sedierung und ohne Sedierung zu erkennen ist, ist dieser bei den kardiogenen Patienten nahezu nicht erkennbar. (siehe Graphik (18)/ (19))

Graphik (18) Vergleich der basalen Aldosteron-Konzentrationen der septischen Patienten mit bzw. ohne Sedierung



Graphik (19) Vergleich der basalen Aldosteron-Konzentrationen der kardiogenen Patienten mit bzw. ohne Sedierung



Das Renin wie auch das Delta max Aldosteron sind also im kardiogenen Schock erhöht und auch unabhängig von der Sedierung, da es bei den kardiogenen Patienten mit Sedierung bzw. ohne Sedierung zu sehr ähnlichen Konzentrationen kam.

Die Patienten im septischen Schock zeigen insgesamt niedrigere Renin- und Aldosteron Konzentrationen als die Patienten im kardiogenen Schock. Die sedierten septischen Patienten haben hinzukommend ein signifikant höheres Renin, aber ein signifikant niedrigeres Aldosteron im Vergleich zu den nicht sedierten Patienten.

Wichtig dabei ist noch, dass diese signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit Sedierung und denen ohne nur in der septischen, nicht aber in der kardiogenen Patientengruppe zu finden sind.

**IV.4.5.) Zusammenhänge: basales bzw. stimuliertes Aldosteron im Zusammenhang mit basalem bzw. stimuliertem Cortisol, basalen bzw. stimulierten Vorläufer-Hormonen (Progesteron, 17 OH-Progesteron)**

**IV.4.5a) Zusammenhänge: basales Aldosteron und basales Cortisol bzw. basales Aldosteron und Delta max Cortisol**

Bei den Patienten im septischen Schock korreliert die basale Aldosteron-Konzentration signifikant positiv ( $r=0,34$  / $p=0,005$ ) mit der basalen Cortisol-Konzentration.

Das basale Aldosteron der kardiogenen Patienten korreliert mit dem Delta max Cortisol signifikant positiv ( $r=0,39$  / $p=0,02$ ).

**IV.4.5b) Zusammenhänge: basales Aldosteron und basales Progesteron bzw. basales Aldosteron und Delta max Progesteron**

Zwischen dem basalen Aldosteron und dem basalen Progesteron bzw. dem Delta max Progesteron ergeben sich keine signifikanten Korrelationen in den einzelnen Kategorien.

Die kardiogenen Patienten zeigen eher eine hohe basale Aldosteron-Konzentration, während bei den septischen Patienten eher eine höhere basale Progesteron-Konzentration auffällt.

Betrachtet man nun den Quotienten aus dem basalen Progesteron und dem basalen Aldosteron, so kommt es bei den Patienten im septischen Schock (0,152) zu einem signifikant höheren Quotienten im Vergleich zu den kardiogenen Patienten (0,026;  $p=0,003$ ) und der Kontrollgruppe (0,038;  $p=0,000$ ).

**IV.4.5c) Zusammenhänge: Delta max Aldosteron und Delta max Cortisol bzw. Delta max Progesteron und Delta max 17 OH-Progesteron**

Das Delta max Aldosteron korreliert bei den septischen und kardiogenen Patienten signifikant positiv mit dem Delta max Cortisol (Sepsis:  $r=0,38$  / $p=0,002$ ; Kardiogen:  $r=0,42$  / $p=0,01$ ).

Zwischen dem Delta max Progesteron und dem Delta max Aldosteron ergeben sich in keiner der Patientengruppen signifikante Korrelationen.

Auch zwischen dem Delta max 17-OH Progesteron und dem Delta max Aldosteron zeigen sich weder zwischen den Patientengruppen im Schock, noch mit der Kontrollgruppe signifikante Zusammenhänge.

#### **IV.4.6.) Zusammenfassung**

Wir können zeigen, dass die kardiogenen Patienten gegenüber der Kontrollgruppe massiv erhöhte Renin-Konzentrationen (um das 11-fache / signifikant) und signifikant erhöhte Aldosteron-Konzentrationen haben.

Die septischen Patienten zeigen auch signifikant erhöhte Renin-Konzentrationen (nur um das 1,8-fache) im Vergleich zur Kontrollgruppe, aber das basale Aldosteron ist dagegen signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Das heißt, dass es bei den septischen Patienten zu einer nicht ausreichenden bis keiner Stimulation der Aldosteron-Ausschüttung durch Renin kommt.

Hinzu kommt, dass das Aldosteron und das Delta max Aldosteron in dieser Studie in allen Patientengruppen unabhängig von der Renin-Konzentration sind (keine signifikanten Korrelationen). Sie scheinen also unabhängig von ihrem Stimulator Renin zu sein.

Des Weiteren können wir zeigen, dass das Delta max Aldosteron in der septischen Patientengruppe signifikant niedriger ist als in der kardiogenen Patientengruppe und in der Kontrollgruppe.

Bezüglich der Sedierung kommt es nur in der septischen Patientengruppe und nicht in der Kardiogenen diesbezüglich zu signifikanten Unterschieden.

In Bezug auf die Beziehung des Aldosterons mit den übrigen Hormonen können wir zeigen, dass der Quotient aus Vorläufer-Hormon Progesteron mit Endprodukt Aldosteron bei den septischen Patienten signifikant erhöht ist im Vergleich zur Kontrollgruppe und auch im Vergleich zu den kardiogenen Patienten.

Schließlich bestimmen wir noch das Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS), um noch den dritten Syntheseweg in der Nebennierenrinde dar zu stellen.

#### **IV.5.) DHEAS**

##### **IV.5.1) Basales und stimuliertes Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS)**

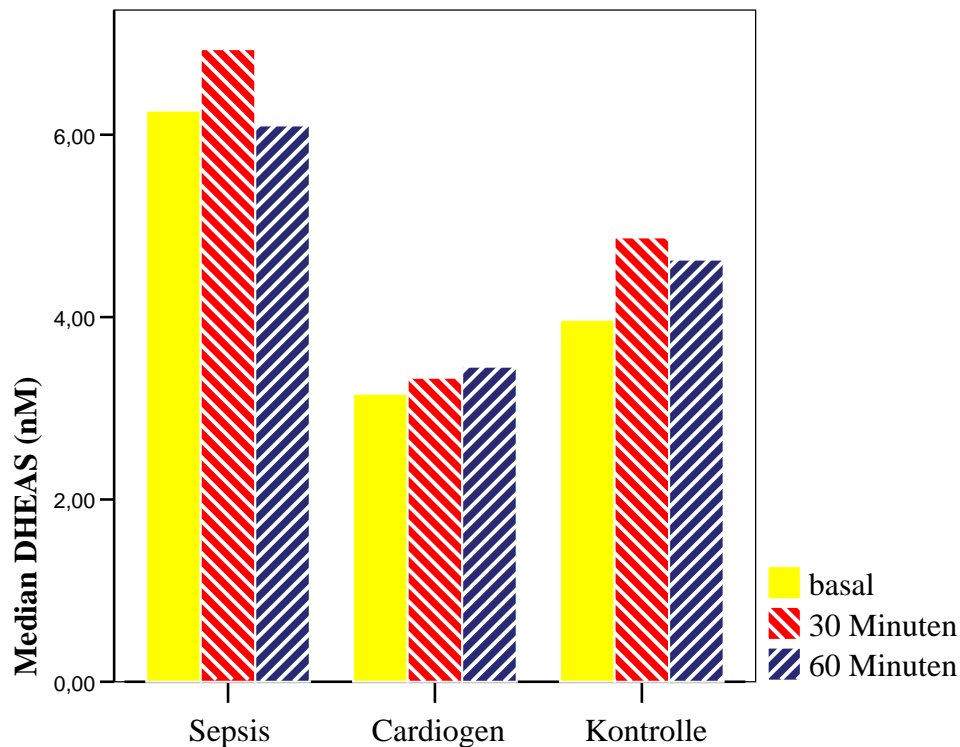
Das basale Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS) zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen.

Auffällig ist jedoch das sichtbar erhöhte DHEAS in der septischen Patientengruppe (6nmol/l) gegenüber den kardiogenen Patienten (3,6nmol/l) und der Kontrollgruppe (4nmol/l).

Das Delta max DHEAS zeigt ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen.

In allen drei Patientengruppen kommt es zu einem signifikanten Anstieg der DHEAS-Konzentration innerhalb einer Stunde (Sepsis:  $p=0,000$  / Kardiogen:  $p=0,018$  / Kontrolle:  $p=0,000$ ). (siehe Graphik (20))

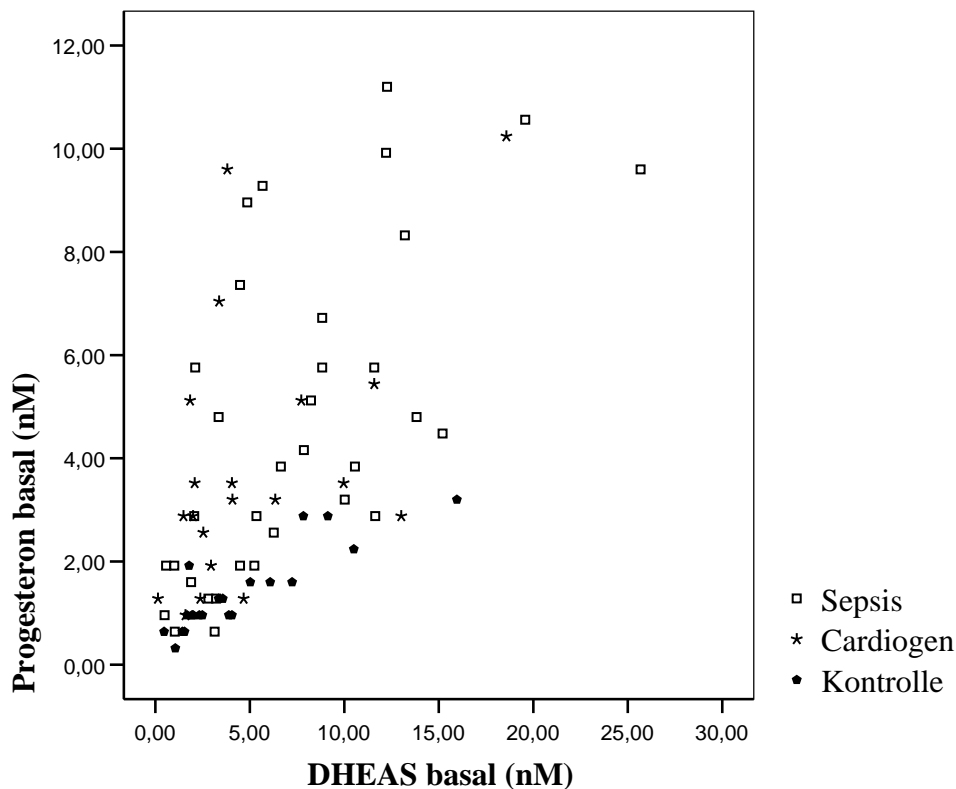
Graphik (20) DHEAS-Konzentration basal (= vor), 30 und 60 nach ACTH-Stimulation in den einzelnen Patientengruppen



#### IV.5.2.) Zusammenhänge: basales DHEAS und basales Progesteron

Die basale DHEAS-Konzentration korreliert in allen drei Patientengruppen signifikant positiv mit der basalen Progesteron-Konzentration (Sepsis:  $r=0,51/p=0,000$ ; Kardiogen:  $r=0,34/p=0,04$ ; Kontrolle:  $r=0,74/p=0,000$ ). Damit kann man sagen, dass unabhängig von Art des Schocks bei steigenden basalen Progesteron-Konzentrationen auch die basale DHEAS-Konzentration steigt. (siehe Graphik (21))

Graphik (21) basale DHEAS- und Progesteron-Konzentrationen der einzelnen Patientengruppen im Zusammenhang



Schließlich korrelieren bei den septischen Patienten noch das Delta max DHEAS signifikant negativ mit der basalen Aldosteron-Konzentration ( $r=-0,35/ p=0,004$ ) - ebenso wie eine signifikant negative Korrelation des basalen DHEAS mit dem Delta max Cortisol ( $r=-0,28/p=0,04$ ).

#### IV.5.3.) Zusammenfassung

In unserer Studie ergeben sich für das basale DHEAS und seinem Konzentrations-Anstieg nach Stimulation (Delta max DHEAS) keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Kategorien. Auffällig sind jedoch erhöhte DHEAS-Werte in der septischen Patientengruppe im Vergleich zu den kardiogenen Patienten und den Personen der Kontrollgruppe, auch wenn diese keinen signifikanten Unterschied ergeben.

Wir können zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der Vorstufe Progesteron und dem DHEAS bestehen muss, da diese in allen drei Patientengruppe unabhängig davon ob ein Schock vorliegt und von der Art des Schocks signifikant positiv miteinander korrelieren.

Des Weiteren nimmt bei den septischen Patienten mit sinkendem Aldosteron die DHEAS-Stimulierbarkeit signifikant zu, genau so wie mit sinkender Stimulierbarkeit des Cortisols die basale DHEAS-Konzentration signifikant zunimmt.

#### **IV.6.) Hormone im Zusammenhang mit dem Katecholaminbedarf zum Zeitpunkt des Stimulationstests und im Verlauf von 4 Tagen**

Wir betrachten die Hormone ebenfalls im Zusammenhang mit dem Katecholamin-Bedarf der Patienten zum Zeitpunkt des Schocks und 24 bzw. 96 Stunden nach Beginn der Hydrocortison-Therapie.

Mit steigendem Katecholamin-Bedarf, d.h. mit steigender Kreislaufinstabilität steigen nun in unserer Studie in der septischen Patientengruppe auch die Konzentrationen von ACTH ( $p=0,02-0,03$ ), Renin ( $p=0,02-0,029$ ), Progesteron ( $p=0,006-0,022$ ), Aldosteron, DHEAS ( $p=0,027-0,044$ ) und dem Quotienten Progesteron / Cortisol ( $p=0,003-0,04$ ) und Progesteron / Aldosteron ( $p=0,05$ ). Gleiches finden wir bei den kardiogenen Patienten für das Progesteron ( $p=0,048$ ) und das Delta max Progesteron ( $p=0,013-0,029$ ), sowie den Quotienten Progesteron / Cortisol ( $p=0,02-0,04$ ).

Dagegen nimmt die ACTH-Stimulierbarkeit für das Cortisol, d.h. das Delta max Cortisol ( $p=0,006-0,013$ ) in der septischen Patientengruppe mit steigendem Katecholamin-Score ab. Bei den kardiogenen Patienten ist dies für das ACTH ( $p=0,007-0,03$ ) der Fall.

Die übrigen Hormone (Cortisol, 17-OH Progesteron, Delta max 17-OH Progesteron, Delta max Aldosteron, Quotient Progesteron/Aldosteron) zeigen diesbezüglich in keiner der beiden Schockgruppen signifikante Unterschiede, d.h. sie sind bei Patienten (septisch bzw. kardiogen) mit Katecholamin-Score 4 nicht signifikant höher bzw. niedriger als bei Patienten mit Score 1/0.

Betrachtet man nun den Katecholamin-Bedarf 96 Stunden (4 Tage) nach Beginn der Hydrocortison-Therapie und unterscheidet man ihn danach, ob der Bedarf innerhalb dieser Zeit gesunken, gleich geblieben oder gestiegen ist, so kommt man in der septischen Patientengruppe auf ein auffälliges Ergebnis. Die Progesteron- ( $p=0,04$ ) und 17-OH Progesteron-Konzentrationen (basal:  $p=0,02$ ), sowie die Quotienten von Progesteron/Cortisol ( $p=0,034$ ) und 17-OH Progesteron/Cortisol ( $p=0,049$ ) sind bei den Patienten mit sinkendem Katecholamin-Bedarf signifikant höher als bei den septischen Patienten mit gleich bleibendem Bedarf innerhalb von 96 Stunden nach Beginn der Hydrocortison-Therapie.

Für alle Patienten im Schock zusammen (Sepsis und Kardiogen) ergeben sich bei den Patienten mit sinkendem Katecholamin-Bedarf ebenfalls signifikant höhere DHEAS-Werte



als für die Schock-Patienten mit gleich bleibendem Bedarf innerhalb von 96 Stunden nach Beginn der Hydrocortison-Therapie ( $p=0,038$ ).

Bei den Cortisol-Konzentrationen ist auffällig, dass 24 Stunden nach Beginn der Hydrocortison-Therapie der Katecholamin-Score bei 8 von 11 (73%) septischen Patienten mit Score 4 um 1 Punkt sinkt, wogegen dies nur bei 3 von 10 (30%) septischen Patienten mit Score 2 bzw. 3 der Fall ist.

#### **IV.7.) Hormone im Zusammenhang mit Krankheitsschwere, Vitalparametern und klinischer Chemie**

Betrachtet man die Hormone nun im Zusammenhang mit den Krankheitsschwere-Scores, den Vitalparametern und speziellen Werten der klinischen Chemie, so kommt man auf folgende Ergebnisse.

Mit steigender Krankheitsschwere (SAP-Score) nahm in der kardiogenen Patientengruppe die ACTH-Konzentration signifikant ab ( $r=-0,38$ ,  $p=0,046$ ), jedoch das Delta max Progesteron ( $r=0,45$ ,  $p=0,007$ ) signifikant zu.

Betrachtet man die Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CrP), Procalcitonin (PCT) und die Temperatur zum Zeitpunkt des Tests, so findet man in der septischen Patientengruppe mit steigender Temperatur signifikant sinkende Aldosteron ( $r=-0,28$ ,  $p=0,02$ ) und signifikant steigende DHEAS-Konzentrationen ( $r=0,28$ ,  $p=0,02$ ). Des Weiteren in der septischen Patientengruppe findet sich eine signifikant positive Korrelation zwischen PCT und basalem Progesteron ( $r=0,4$ ,  $p=0,001$ ), sowie basalem 17-OH Progesteron ( $r=0,29$ ,  $p=0,02$ ).

In der kardiogenen Patientengruppe zeigt sich mit steigender Temperatur ein signifikant steigendes Delta max 17 OH-Progesteron ( $r=0,36$ ,  $p=0,04$ ), sowie mit steigendem CrP eine signifikant steigende Stimulierbarkeit des Aldosterons (Delta max Aldosteron;  $r=-0,46$ ,  $p=0,01$ ). In beiden Patientengruppen findet sich bei steigendem CrP ein signifikant steigendes Delta max 17-OH Progesteron (Sepsis:  $r=0,45$ ,  $p=0,01$ ; Kardiogen:  $r=0,47$ ,  $p=0,006$ ).

Das Natrium zeigt nur in der kardiogenen Patientengruppe signifikante Zusammenhänge. Bei steigenden Natrium-Konzentrationen im kardiogenen Schock kam es zu einem signifikant geringeren Delta max Cortisol- ( $r=-0,33$ ,  $p=0,04$ ), basalen Aldosteron- ( $r=-0,47$ ,  $p=0,006$ ) und Delta max Aldosteron-Konzentrationen ( $r=-0,35$ ,  $p=0,04$ ), sowie einem steigenden 17 OH-Progesteron ( $r=0,5$ ,  $p=0,002$ ) und Delta max 17 OH-Progesteron ( $r=0,34$ ,  $p=0,042$ ).

Das Kalium zeigt in keiner der Patientengruppen signifikante Zusammenhänge.

#### IV.8.) Hormon-Konzentrationen bei Wiederholung des ACTH-Stimulationstests kurz vor Entlassung von der Intensivstation

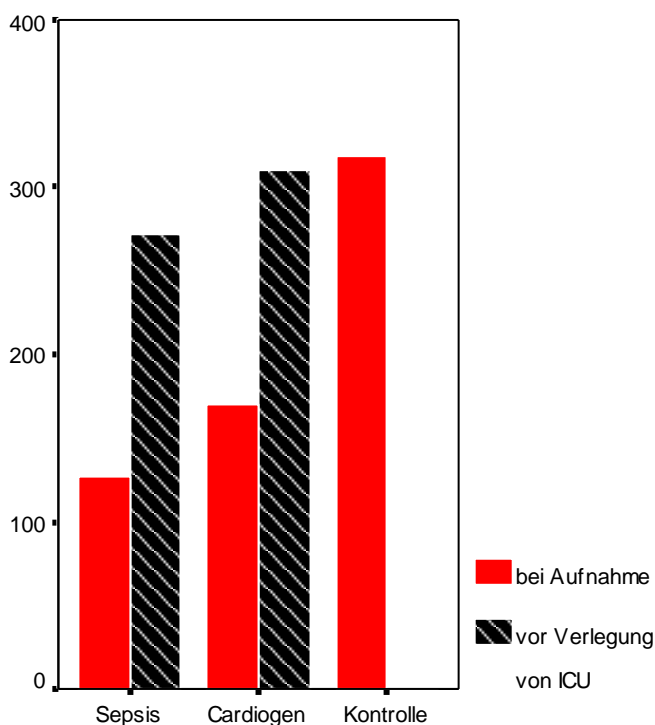
Vergleicht man nun die Werte der Kontrollgruppe mit den Ergebnissen bei Testwiederholung kurz vor Verlegung der Patienten von der Intensivstation, so sind diese ungefähr gleich.

Kurz vor Verlegung findet sich bei den ehemals septischen Patienten ein Delta max Cortisol von 264nmol/l und bei den ehemals kardiogenen Patienten von 311nmol/l. Die Kontrollgruppe hat ein Delta max Cortisol von 330nmol/l. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Ähnliches findet sich auch für die anderen Hormone.

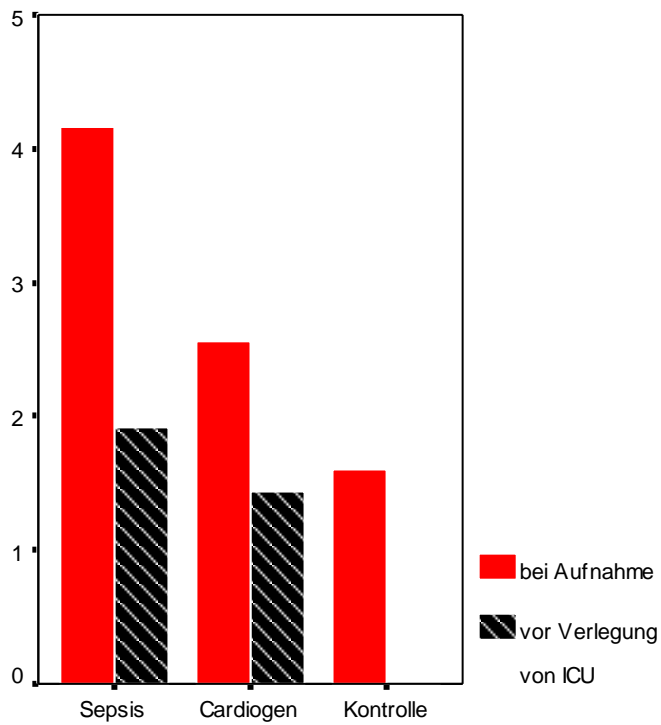
Damit kann man sagen, dass sich die Werte der sich ehemals im Schock befindenden Patienten kurz vor Verlegung von Intensivstation normalisieren, d.h. sie sinken bzw. steigen auf eine Konzentration vergleichbar mit der der Kontrollgruppe.

Besonders anschaulich ist dies für das Delta max Cortisol, das Delta max Progesteron und das basale Progesteron (siehe Graphik (22), (23), (24)).

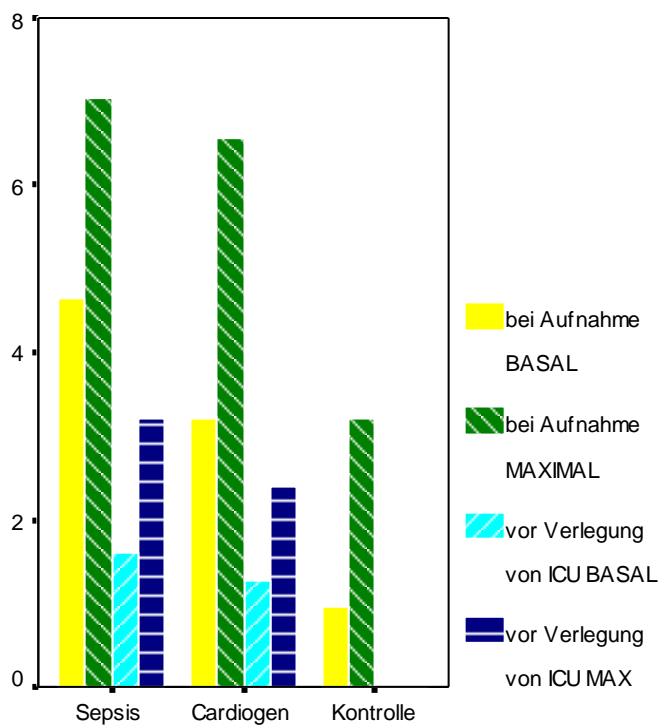
Graphik (22) Delta max Cortisol Konzentrationen bei Aufnahme und vor Verlegung von der Intensivstation in den einzelnen Patientengruppen



Graphik (23) Delta max Progesteron-Konzentrationen bei Aufnahme und vor Verlegung von der Intensivstation in den einzelnen Patientengruppen



Graphik (24) Basale und maximal stimulierte Progesteron Konzentrationen bei Aufnahme bzw. vor Verlegung von der Intensivstation in den einzelnen Patientengruppen



#### **IV.9.) Mortalität und 28-Tages-Überlebensrate**

##### **IV.9.1.) Mortalität und 28-Tages-Überlebensrate im Zusammenhang mit den Krankheits-Scores, sowie den Vital- und Laborparameter**

Zu signifikanten Unterschieden beim Überleben, d.h.: zwischen Verstorbenen und Überlebenden kommt es in der septischen Patientengruppe bei den Krankheitsschwere-Scores. Der APACHE II-Score, der LOD-Score und der SAP-Score II sind bei den verstorbenen Patienten im septischen Schock signifikant höher als bei den septischen Patienten, die überleben ( $p < 0,01$ ). In der kardiogenen Patientengruppe haben die Verstorbenen einen signifikant höheren SAP-Score II als die Überlebenden ( $p = 0,02$ ).

Zusätzlich korrelieren alle Scores in der septischen Patientengruppe ( $p < 0,003$ ), sowie der LOD- und der SAP II-Score in der kardiogenen Patientengruppe ( $p < 0,046$ ) signifikant negativ mit der 28-Tages Überlebenszeit. Das heißt, umso früher die Patienten innerhalb der 28 Tage versterben, desto höher sind die Krankheitsschwere-Scores.

Die Vitalparameter und die Werte aus dem Routine-Labor im Zusammenhang mit dem Überleben ergeben in der septischen Patientengruppe bei den Verstorbenen signifikant höhere Lactat-, sowie Harnstoff- und Kreatinin-Konzentrationen im Vergleich zu den Überlebenden ( $p < 0,045$ ). Des Weiteren kommt es bei den Verstorbenen septischen Patienten zu signifikant niedrigeren Quick-Werte als bei den Überlebenden ( $p = 0,001$ ).

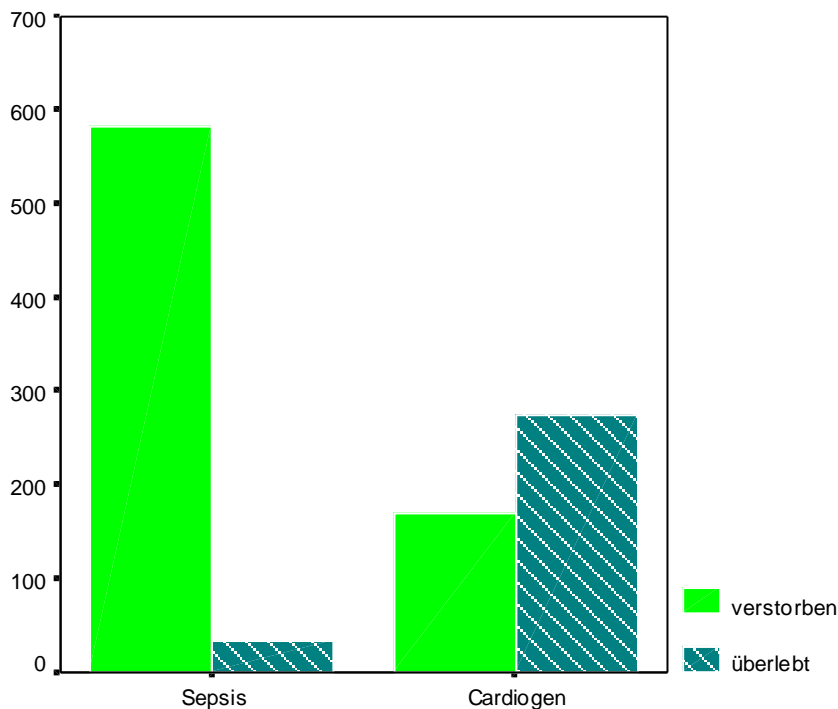
In der kardiogenen Patientengruppe lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen finden.

##### **IV.9.2.) Mortalität und 28-Tages-Überlebensrate im Zusammenhang mit den basalen und stimulierten Konzentrationen der bestimmten Hormone**

Das Renin ist bei den verstorbenen septischen Patienten signifikant höher als bei den Überlebenden ( $p = 0,02$ ).

Eine signifikant negative Korrelation mit der 28-Tages Überlebenszeit findet sich nur in der kardiogenen Patientengruppe für das Delta max Progesteron. Das heißt, umso früher die Patienten innerhalb der 28 Tage versterben, desto höher ist die Stimulierbarkeit des Progesterons auf ACTH ( $r = -0,42$ ,  $p = 0,049$ ). (siehe Graphik (25))

Graphik (25) Renin bei überlebenden bzw. verstorbenen Schock-Patienten



## V) Diskussion

### **V.1.) Allgemein**

Wir untersuchen die Patienten in einem sehr frühen Stadium des septischen bzw. kardiogenen Schocks, nämlich innerhalb von 6-12 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation. Alle Patienten erfüllen bei Aufnahme die SIRS-Kriterien. Künstliche Beatmung benötigen 60% der septischen Patienten und 61% der kardiogenen Patienten. Der Herz-Kreislauf-Zustand ist zum Zeitpunkt des ACTH Stimulations-Test bei 64% der septischen und bei 83% der kardiogenen Patienten so kritisch, dass sie Katecholamine zur Stabilisierung des Blutdrucks benötigen.

Der APACHE II-Score <sup>17</sup>, der LOD-Score <sup>19</sup>, und der SAP-Score II <sup>18</sup> sind bei den Verstorbenen der septischen Patientengruppe signifikant höher als bei den Überlebenden. Bei den kardiogenen Patienten ist dies nur für den SAP-Score zutreffend. Der durchschnittliche APACHE II-Score von 17 für die Patienten im septischen Schock und von 16 für die Patienten im kardiogenen Schock spiegelt die Krankheitsschwere der Patienten wieder. Vergleichbare APACHE II-Werte zeigen sich in einer Studie bei verstorbenen Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen (APACHE II-Score: 18,8) und auch bei Patienten mit schwerer *Pseudomonas aeruginosa*-Pneumonie (APACHE II-Score:15,6) oder Patienten mit Co-Infektionen (andere Keime als *Pseudomonas aeruginosa*) (APACHE II-Score:14,8) <sup>25</sup>. Auch die 28-Tages-Mortalitätsrate von 36% bzw. 52% für die septische bzw. kardiogene

Patientengruppe spiegelt die Krankheitsschwere der Patienten in dieser Studie wider und ist auch vergleichbar mit der Mortalität in anderen Studien<sup>25, 26</sup>.

Wichtig zu erwähnen ist, dass alle Patienten im gesunden Zustand keine Nebennieren-Funktionsstörung zeigen.

Nehmen die Patienten vor oder zum Zeitpunkt des Tests Steroide ein, so werden sie nicht in die Studie aufgenommen. Andere Medikamente, die als Ausschlusskriterium gelten, sind Etomidate und Ketokonazol, da sie Enzyme, die an der Cortisol-Synthese beteiligt sind, hemmen<sup>24, 27-30</sup>. Außerdem dürfen die weiblichen Patienten keine Kontrazeptiva einnehmen, da synthetische Östrogene die Konzentration des Corticosteroid-bindenden Globulins steigern können<sup>24, 31</sup>. Andere Medikamente, wie Rifampicin, Phenytoin und Phenobarbital, die den Metabolismus des Cortisols steigern können<sup>24, 27, 28</sup>, werden nicht verabreicht bzw. eingenommen.

## **V.2.) Schock-bedingte Nebennierenrinden-Insuffizienz**

Die Definition bzw. Diagnose der Nebennierenrindeninsuffizienz bei schwer kranken Patienten auf der Intensivstation ist meistens sehr schwierig, da es sich in den meisten Fällen um keine absolute Nebennierenrinden-Insuffizienz mit stark erhöhtem ACTH und erniedrigtem kaum stimulierbarem basalen Cortisol handelt. Es gibt also keine eindeutigen Richtlinien oder histologische Beweise für das Vorhandensein der Nebennierenrindeninsuffizienz und meist auch keine eindeutigen laborchemischen Zeichen.

Da der septische Schock und diese Nebennierenrinden-Insuffizienz nun auch ähnliche Symptome aufweisen ist die Differenzierung bzw. Diagnosestellung sehr schwierig.

Klassischerweise zeigen diese Patienten eine Hypotonie mit hyperdynamen Schockzeichen. Besonders ist aber, dass diese Hypotonie und der geringe Gefäßwiderstand auf Katecholamine- selbst in sehr hohen Dosen, kaum bis nicht ansprechen. Einen Rückgang der Schockzeichen erreicht man durch eine über mehrere Tage niedrig-dosierte Hydrocortison-Therapie<sup>4, 5, 24, 28, 31-35</sup>.

Bei Oppert et al<sup>33</sup> kann die physiologisch-dosierte Hydrocortison-Therapie die Patienten mit „inadäquater“ Steroid-Produktion signifikant schneller von Katecholamin-Therapie befreien, als die mit adäquater Steroid-Produktion. Annane et al<sup>5</sup> berichtet über ein signifikant schnelleres Absetzen der Katecholamin-Therapie in der mit Steroiden behandelten Gruppe, die nicht adäquat auf ACTH reagieren im Vergleich zur auch nicht-reagierenden Placebogruppe. Bei dieser Studie muss aber erwähnt werden, dass die Patienten zusätzlich zur Hydrocortison-Therapie auch Fludrocortison erhalten haben- also auch gezielt

Mineralokortikoide substituiert werden. Außerdem ergibt sich in dieser Studie <sup>5</sup> eine signifikant geringere Mortalität in der nicht auf ACTH reagierenden Gruppe mit Steroid-Therapie zur nicht-reagierenden Placebo-Gruppe: auf 7 Patienten, die mit Steroiden behandelt werden kommt ein zusätzliches Leben, das innerhalb der 28 Tage gerettet werden kann.

Ähnliche Ergebnisse mit schnellerer Verbesserung des klinischen Zustandes durch Hydrocortison-Therapie und einer geringeren Mortalität beschreiben auch Bollaert et al <sup>35</sup> und Briegel et al <sup>4</sup>.

Damit kann man den Verdacht einer relevanten Störung der Nebennierenrinden-Funktion bei septischem Geschehen aufrecht erhalten, da es nach Beginn der physiologisch-dosierten Hydrocortison-Therapie so prompt zu einer Besserung des Allgemeinzustandes kommt. Man spricht von einer relativen bzw. okkulten Nebennierenrinden-Insuffizienz. Ein eindeutiger Beweis bzw. eine eindeutige Klärung ist bis jetzt jedoch noch nicht möglich.

### **V.3.) Basales Cortisol**

#### **V.3.1.) Erhöhtes basales Cortisol bei Patienten im Schock**

Bei einer nebnierenrinden-gesunden Person kommt es physiologischerweise zu einer pulsatilen Cortisol-Ausschüttung mit charakteristischen Schwankungen der Cortisol-Konzentration im Tagesverlauf. Die episodenhafte bzw. pulsatile Ausschüttung des Cortisol erklärt sich durch die auch episodische Ausschüttung des ACTH aus dem Hypophysen-Vorderlappen. Die höchsten Konzentrationen im Verlauf von 24 Stunden finden sich morgens zwischen 6 Uhr und 10 Uhr, wogegen die niedrigste Cortisol-Ausschüttung der Nebenniere sich nachts zwischen 20 Uhr und 24 Uhr zeigen <sup>36</sup>.

Ist der Patient aber besonderem Stress ausgesetzt, fällt diese zirkadiane Rhythmik aus und der Cortisol-Spiegel im Blut ist über 24 Stunden ohne besondere Tagesschwankungen erhöht <sup>37, 38, 39, 40</sup>.

In unserer Studie fallen in der septischen und auch in der kardiogenen Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere basale Cortisol-Konzentrationen auf. Dies wird auch in anderen Studien beschrieben <sup>27, 32, 37, 38, 41-43</sup>.

Dieses erhöhte basale Cortisol lässt sich u.a. durch einen erhöhten Stress erklären, dem die Patienten durch ihre schwere Erkrankung ausgesetzt sind. Aber in wie weit dieser Anstieg der Cortisol-Konzentration adäquat für die momentane Belastungssituation ist und ob er einen Aussagewert für den Krankheitsverlauf hat, ist unklar. Das heißt, die erhöhte Cortisol-Konzentration bei schwerer Krankheit kann immer noch nicht hoch genug sein, um die

Immunreaktionen zu kontrollieren<sup>5, 27, 44</sup>. In den „Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism“<sup>45</sup> geht man davon aus, dass die Plasma Cortisol-Konzentration während schwerem Stress oder Schock bei normaler/gesunder Nebennieren-Funktion zwischen 552nmol/l und 3312nmol/l (20-120µg/dl) liegt bzw. liegen sollte.

Bei den Patienten in unserer Studie sind basale Cortisol-Konzentrationen von bis zu 2865nmol/l in der septischen bzw. von bis zu 2906nmol/l in der kardiogenen Patientengruppe möglich (Kontrolle: Maximum = 563nmol/l). In anderen Studien werden bei schwer kranken Patienten sogar basale Cortisol-Konzentrationen von bis zu 7173nmol/l beschrieben<sup>37, 38, 39, 40, 43</sup>. Man kann also in unserer Studie nicht von einer maximalen Ausschöpfung der Nebenniere ausgehen.

### **V.3.2.) Unterschiedliche, anhand des basalen Cortisols festgelegte Definitionen einer gestörten Nebennierenrinden-Funktion und mögliche Ursachen für das erhöhte basale Cortisol bei Patienten im Schock**

Für die Diagnose einer Nebennieren-Funktionsstörung bei schwerer Erkrankung gibt es unterschiedliche Definitionen in Bezug auf die basale Cortisol-Konzentration. Wir verwenden in dieser Studie drei verschiedene Grenzwerte für die basale Cortisol-Konzentration<sup>20-24</sup>.

May et al<sup>21</sup>, Oelkers et al<sup>20</sup> und Grinspoon und Biller<sup>22</sup> gehen bei basalen bzw. stimulierten Cortisol-Konzentrationen von  $\geq 552$ nmol/l von einer normal funktionierenden Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse aus.

Dagegen sind Marik et al<sup>23</sup> der Meinung, dass erst die basale Cortisol-Konzentration von  $>690$ nmol/l ( $>25$ µg/dl) eine Konzentration ist, die einer schweren Erkrankung angemessen wäre.

Schließlich definieren Cooper et al<sup>24</sup> eine adäquate Nebennieren-Funktion bei schwerer Erkrankung erst dann, wenn die basale Cortisol-Konzentration 938nmol/l ( $>36$ µg/dl) überschreitet.

Somit sind in unserer Studie, nimmt man die erste Definition 33% der septischen und 5% der kardiogenen Patienten klar nebennierenrinden-insuffizient. Mit dem zweiten Grenzwert sind es bereits 76% bzw. 81% der septischen bzw. kardiogenen Patienten. Und verwendet man schließlich den höchsten Grenzwert, so zeigen sogar 88% der Patienten im septischen Schock und 90% der Patienten im kardiogenen Schock keine adäquate Reaktion der Nebennierenrinde auf die Belastung durch die schwere Erkrankung.



Als Ursache für diese Nebennierenrinden-Funktionsstörung mit erhöhten, aber je nach Definition inadäquaten basalen Cortisol-Konzentrationen und für die daraufhin auftretende Kreislaufinstabilität kommen mehrere Faktoren in Frage.

### **V.3.2a) Krankheitsschwere**

Es gibt einige Studien, die eine positive Korrelation zwischen der basalen Cortisol-Konzentration und der Krankheitsschwere feststellen können, v.a. bei schweren Infektionen, Verletzungen, Verbrennungen und postoperativ<sup>39, 43, 46, 47, 48, 49</sup>.

In zwei Studien wird sogar ein positiver Zusammenhang der basalen Cortisol-Konzentration und dem Ausmaß des Myokardinfarktes anhand der Veränderungen der Herz-Enzym-Konzentrationen beschreiben<sup>50, 51</sup>. Hinzu kommt, dass viele Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen hohen Cortisol-Konzentrationen einem schlechten Outcome finden<sup>37, 38, 39-41, 43, 52, 53, 54-55</sup>. Annane et al<sup>41</sup> zum Beispiel kann signifikante Zusammenhänge mit dem Versterben bei Cortisol-Konzentrationen über 938nmol/l (>34µg/dl) und sogar über 1242nmol/l (>45µg/dl) nachweisen.

Dagegen gibt es auch Studien, in denen die basale Cortisol-Konzentration bei den Verstorbenen signifikant niedriger ist als bei den Überlebenden<sup>42, 56, 57</sup> und dieses ebenfalls mit einer schlechten Prognose zusammenhängt<sup>27, 42, 54, 58</sup>. Und es gibt auch Studien, in denen es zu keinem signifikanten Zusammenhang zwischen der basalen Cortisol-Konzentration und der Schwere der Krankheit kommt<sup>33, 35, 59</sup>.

In unserer Studie korreliert die basale Cortisol-Konzentration nur bei den Patienten im kardiogenen Schock signifikant positiv mit dem APACHE II-Score. Das heißt in der kardiogenen Patientengruppe kommt es mit steigender Krankheitsschwere zu einem Anstieg der basalen Cortisol-Konzentration.

In Bezug auf das Überleben ergeben sich in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede, d.h. die Überlebenden der septischen oder kardiogenen Patientengruppe haben weder ein signifikant höheres, noch ein signifikant niedrigeres basales Cortisol im Vergleich zu den Verstorbenen.

Auch mit der 28-Tages Überlebenszeit korreliert die Cortisol-Konzentration weder signifikant positiv noch signifikant negativ. Die basalen Cortisol-Konzentrationen stehen also in dieser

Studie in keinem Zusammenhang zum Zeitpunkt des Versterbens innerhalb der 28 Tage nach Aufnahme auf der Intensiv-Station.

### **V.3.2b) Katecholamine (endogener Haushalt bzw. exogener Bedarf)**

Ein weiterer Faktor, der auf die Nebennierenrinde Einfluss nimmt ist das Zusammenwirken und gegenseitige Beeinflussen der Glukokortikoide und Katecholamine. Damit sind Zusammenhänge bezüglich des endogenen Haushalts, der Synthese, des exogenen Bedarfs zur Stabilisierung des Kreislaufs gemeint.

Es kann nachgewiesen werden, dass Glukokortikoide einen aktivierenden und auch entscheidenden Faktor für die Nebennierenmarks-Aktivität und damit auch die Katecholamin-Wirkung und -Ausschüttung haben <sup>28, 32, 60-63</sup>. Eine experimentelle Studie findet heraus, dass in den Zellen des Nebennierenmarks die Hormonbiosynthese durch die Rindenhormone beeinflusst wird <sup>60</sup>. Die parakrine Wirkung der Glukokortikoide induziert im Nebennierenmark Enzyme, die für die Katecholamin-Produktion notwendig sind <sup>28, 61</sup>.

Es besteht also eine starke gegenseitige funktionelle Abhängigkeit zwischen dem Katecholamin- und dem Glukokortikoid-System. Man kann also davon ausgehen, dass ein Defekt der Cortisol-Produktion in der Nebennierenrinde immer auch mit einer gestörten Katecholamin-Ausschüttung einher geht und umgekehrt.

Eine weitere mögliche Ursache für eine gestörte Katecholamin-Wirkung ist die mehrmals beschriebene Desensibilisierung der beta-adrenergen Rezeptoren aufgrund von systemischer Entzündung oder längerfristiger Katecholamin-Therapie <sup>64</sup>, welche durch Glukokortikoid-Gabe rückgängig gemacht werden kann <sup>4, 16, 35, 41, 65, 66</sup>.

Ähnlich verhält es sich auch bei der, durch hohe zirkulierenden Katecholamin-Konzentrationen bewirkten Down-Regulation der alpha- und beta-Adreno-Rezeptoren bei kritisch kranken Patienten <sup>28</sup>, welche durch eine Hochdosis-Gabe Glukokortikoid wieder hergestellt werden <sup>28, 67-69</sup> und das Outcome sogar verbessern kann <sup>68</sup>.

Eine andere Möglichkeit beschreiben Bennet et al.: Sie sagen, dass Glukokortikoide für eine adäquate Bindungsfähigkeit der adrenergen Rezeptoren notwendig sind und dass genau diese glukokortikoide-adrenerge Rezeptorbindung vielleicht als eine Folge von erhöhten Glukokortikoid-Konzentration beeinträchtigt ist <sup>28</sup>.

Zusammengefasst stehen die Glukokortikoid- und die Katecholamin-Synthese, ihre Sekretion und auch ihre Wirkpotenz in engem sich gegenseitig beeinflussendem Zusammenhang.

In unserer Studie ergeben sich in keiner der Patientengruppen signifikante Zusammenhänge zwischen der basalen Cortisol-Konzentration und dem Katecholamin-Score, d.h. der Höhe des Katecholamin-Bedarfs. Es kann also keine der Aussagen bestätigt oder widerlegt werden.

Die basale Cortisol-Konzentration scheint in unserer Studie unabhängig vom Katecholamin-Bedarf zu sein.

Des Weiteren ist bekannt, dass Katecholamine in hohen Dosen zu einer verminderten Durchblutung der Haut führen. Die Organdurchblutung könnte durch hohe Katecholamin-Dosen auch gestört sein, auch wenn Studien, die dies bestätigen noch fehlen.

Weitere Ursachen für eine verminderte Durchblutung können eine Schock-bedingte Zentralisation oder Gerinnungsstörungen mit disseminierter intravasaler Gerinnung sein oder auch entzündliche, durch Cytokine vermittelte Vorgänge, wie man sie auch beim septischen Schock findet.

### **V.3.2c) Cytokine**

Weitere Faktoren, die bei körperlichem Stress, wie schweren Erkrankungen und Sepsis einen Einfluss auf die HPA-Achse oder speziell auf die Nebenniere haben können, sind Cytokine, wie Interleukin-6 (IL-6) und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-alpha). Diese zwei Cytokine sind bekannte proinflammatorische Mediatoren<sup>70-77</sup>, die während einer Immunreaktion bzw. einem entzündlichem Vorgang sezerniert werden. Die Ergebnisse über das Vorhandensein eines Einflusses dieser Cytokine auf die HPA-Achse sind unterschiedlich. Während einige Studien keinen Zusammenhang zwischen IL-6 bzw. TNF-alpha und den Hormonen der HPA-Achse (ACTH, Cortisol) feststellen können<sup>71, 78-80</sup>, gibt es andererseits viele Studien, die eine Wirkung der Cytokine auf die HPA-Achse nachweisen.

Einen aktivierenden Einfluss des TNF-alpha auf die HPA-Achse nach iv.-Gabe (von TNF-alpha) stellt Darling et al.<sup>81</sup>, wie auch andere Studien<sup>82-84</sup> fest.

Jäättellä et al.<sup>78</sup>, wie auch andere Studien<sup>78, 85, 86</sup> können eine hemmende Wirkung des TNF-alpha auf HPA-Achse nachweisen. Dabei hemmt TNF-alpha die Steroid-Synthese in-vitro<sup>78</sup>. In-vivo Daten über die Wirkung einer längerfristigen TNF-Infusion am Menschen liegen nicht vor.

Das IL-6 ist in vielen entzündlichen und nicht-entzündlichen klinischen Situationen erhöht, wie z.B. bei schweren Gewebeschäden und Traumen (inklusive größeren Operationen,

Knochenfrakturen, Verbrennungen), bei Ischämie, bei malignen Erkrankungen, bei Toxin-Exposition und Infektionen, bei Überempfindlichkeitsreaktionen des Immunsystems und Autoimmun-Krankheiten<sup>87</sup>, sowie bei Patienten mit multiplen Organ-Funktionsstörungen<sup>88</sup>. Diesem Interleukin kann ein eindeutig aktivierender Einfluss auf die HPA-Achse zugeschrieben werden<sup>83, 89-94</sup>. IL-6 stimuliert die Cortisol-Ausschüttung durch einen cAMP-unabhängigen Vorgang, der den Cyclooxygenase-pathway mit einbezieht<sup>94</sup>. Dabei kann das IL-6 alle 3 Zonen der Nebennierenrinde direkt stimulieren<sup>89</sup>.

Die Produktion des IL-6 findet nicht nur in den Zellen des Immunsystems statt, sondern auch in Zellen des neuroendokrinen und endokrinen Systems, d.h. sowohl im Hypothalamus<sup>95, 96</sup>, als auch im Hypophysenvorderlappen<sup>97, 98</sup> und in der Nebennierenrinde<sup>99</sup>.

In großen Stresssituationen scheint die Nebenniere eine der Quellen für IL-6 zu sein, da gezeigt werden kann dass die stressinduzierte systemische IL-6-Konzentration bei Ratten, denen die Nebenniere entfernt wird stark vermindert ist (>80%) im Vergleich zu den Tieren mit Nebenniere<sup>100</sup>.

Das erhöhte basale Cortisol im Schock bestätigt die stimulierende Wirkung der Cytokine auf die Nebennierenrinde. Dieses zeigt jedoch in unserer Studie keine signifikanten Korrelationen mit den Entzündungsparametern, d.h. es ist im septischen und im kardiogenen Schock unabhängig von den Entzündungsvorgängen (Cytokine, usw.) erhöht. Ein eindeutig stimulierender Effekt der Cytokine auf das basale Cortisol kann somit in unserer Studie nicht nachgewiesen werden.

### **V.3.2d) Cortisol-bindendes Globulin (CBG)**

Eine weitere Ursache für eine erniedrigte Cortisol-Konzentration im Schock gegenüber der Kontrolle kann ein vermindertes Cortisol-bindendes Globulin (CBG) sein. Bei Gesunden sind weniger als 10% des Cortisols im Plasma frei. 80-90% sind an das spezifische alpha<sub>2</sub>-Globulin, dem Cortisol-bindenden Globulin (CBG) gebunden, welches auch unter dem Namen Transcortin bekannt ist<sup>24, 31, 101-103</sup>. Es handelt sich dabei um ein 52-kd Glycoprotein, welches mit einer hohen Affinität und Spezifität freies Cortisol im Plasma bindet. Das CBG wird primär in der Leber produziert und hat bei einem gesunden Menschen im Blut eine Konzentration von ca. 3mg/dL<sup>102-103</sup>.

Es gibt noch zwei weitere Bindungspartner des freien Plasma-Cortisols: Das Albumin, das weitere 5-10% des freien Cortisols bindet und das eher unbedeutende „alpha<sub>1</sub>-acid“ Glycoprotein<sup>102-103</sup>.

Ist die Bindungskapazität des CBG überschritten, so kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung des freien Cortisols über die Niere<sup>104</sup>. Die Höhe des freien Cortisols ergibt sich bei einem gesunden Menschen aus dem Verhältnis zwischen Cortisol-Produktion, der Höhe des CBG und der Cortisol-Clearance der Niere<sup>104</sup>.

Zu betonen ist, dass eine Vielzahl an Faktoren die Konzentration des CBG beeinflussen können<sup>102-103, 105</sup>: Eine erhöhte CBG-Konzentration ergibt sich durch Geschlechtshormone - vor allem durch Östrogen, wie zum Beispiel in der Schwangerschaft oder bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva<sup>31</sup> oder auch durch Schilddrüsenhormone. Auch bei Patienten mit Diabetes mellitus kann es zu einer Erhöhung des CBG-Spiegels kommen.

Erniedrigte CBG-Spiegel findet man bei Krankheiten mit erniedrigter Proteinbiosynthese, wie bei Lebererkrankungen oder Proteinverlust, wie bei Patienten mit nephrotischem Syndrom. Ähnliche Abnahmen der CBG-Konzentration sind auch bei Hypothyreose, Multiplem Myelom und Fettleibigkeit zu finden. Bei akutem Stress, wie auch im septischen Schock kann es ebenfalls zu einem Abfall der CBG-Konzentration kommen<sup>106-108</sup>.

Eine Studie ist der Meinung, dass IL-6 einen verminderten bzw. hemmenden Einfluss auf die CBG-Konzentration ausübt, da bei Verbrennungs-Patienten die steigenden IL-6-Konzentrationen negativ mit der CBG-Konzentration korrelieren<sup>109</sup>. In unserer Studie können wir jedoch – wie bereits erwähnt- keine signifikanten Korrelationen zwischen basalem Cortisol und Entzündungsparametern feststellen.

Amir et al.<sup>110</sup> teilte 66 schwer kranke Patienten je nach ihrer Albumin-Konzentration ( $\leq 2,5\text{g/dl}$ ;  $>2,5\text{g/dl}$ ) in zwei Gruppen ein. Das basale Gesamt-Cortisol (= freies + gebundenes Cortisol) ist bei den Patienten mit dem erniedrigten Albumin niedriger als bei denen mit normalen Albumin-Konzentrationen; doch immer noch höher als in der gesunden Kontrollgruppe (2x bzw. 3x). Bestimmt man das freie basale Cortisol, so ist es in beiden Patientengruppen ungefähr gleich und übersteigt die freien Konzentrationen der Gesunden um ein Vielfaches (10x). Wichtig ist, dass die Mineralokortikoid-Sekretion in beiden Patientengruppen normal sind. In unserer Studie wird nur das gesamte Cortisol gemessen. Es kann also keine Aussage über den Anteil des freien Cortisols gemacht werden. Damit kann trotz relativ erniedrigtem oder nur leicht erhöhtem basalem Gesamt-Cortisol genügend bzw. reichlich freies Cortisol vorhanden sein und das Bild einer Nebennierenrindeninsuffizienz nur vorgetäuscht sein.

Zusammenfassend kann man die basale Cortisol-Konzentration bei schwer kranken Patienten nur schwer beurteilen, da die freie basale Cortisol-Konzentration im Plasma durch viele Faktoren beeinflusst werden kann und so nicht unbedingt die eigentliche Cortisol-Produktion und Nebennierenrinden-Funktion widerspiegelt.

Um diese besser zu erfassen, bestimmen wir des Weiteren zur Beurteilung der Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde auch ACTH und den Anstieg des Cortisols nach ACTH-Stimulation.

#### **V.4.) ACTH-stimuliertes Cortisol (Delta max Cortisol)**

##### **V.4.1.) Erniedrigtes Delta max Cortisol bei Patienten im Schock und mögliche Ursachen**

Betrachtet man nun den Anstieg der Cortisol-Konzentration innerhalb eines begrenzten Zeitraumes (1 Stunde) nach ACTH-Stimulation (Delta max Cortisol), so kann man davon ausgehen, dass dieser Wert unabhängig vom CBG ist und die Stimulations- und damit Funktionsfähigkeit der Nebennierenrinde auf ACTH widerspiegelt.

Die Meinungen in Bezug auf die diagnostische Verwertbarkeit und Aussagekraft von ausschließlich Delta max Cortisol bezüglich einer Nebennierenrindeninsuffizienz bei Patienten im Schock sind vielfältig. Es gibt keinen einheitlich festgelegten Wert, der eine adäquate von einer inadäquaten ACTH-Reaktion unterscheidet. Die meisten Studien sprechen sich für 250nmol/l (9µg/dl) als Grenzwert aus <sup>41, 54, 67, 111, 112</sup>, den wir in dieser Studie auch verwenden.

Es zeigt sich in unserer Studie, dass die Patienten im Schock, im septischen und im kardiogenen Schock ein signifikant geringeres Delta max Cortisol haben als die Kontrollgruppe. Nur 13% der Kontrollgruppe, aber 67% der septischen und 61% der kardiogenen Patienten haben Cortisol-Anstiege nach ACTH-Stimulation von unter 250nmol/l. Dieses verminderte Delta max Cortisol können auch andere Studien bei Patienten im septischen Schock feststellen <sup>54, 58, 111-113</sup>. Briegel et al. kann signifikant niedrigere Delta max Cortisol-Konzentrationen zum Zeitpunkt des septischen Schocks als nach kompletter Genesung nachweisen <sup>112</sup>.

Des Weiteren ergeben sich bei einigen Studien ebenfalls ein Zusammenhang zwischen einer geringen Reaktionsfähigkeit auf ACTH (<248nmol/l) und einer erhöhten Mortalität im septischen Schock <sup>41, 54, 55, 111</sup>.

In unserer Studie stehen jedoch das Delta max Cortisol und die Mortalität bzw. das 28-Tages-Überleben in keinem signifikanten Zusammenhang zueinander.

Viele Studien gehen bei einer stress- oder krankheitsbedingt erhöhten basalen Cortisol-Konzentration mit eingeschränkter Stimulierbarkeit von einer bereits maximalen Stimulation aus, die durch exogene ACTH-Zufuhr bzw. bei vermehrtem Cortisol-Bedarf nicht weiter gesteigert werden kann<sup>27, 28, 64, 114, 115</sup>. Damit wäre beim ACTH-Stimulations-Test das Delta max Cortisol nur in Zusammenhang mit der basalen Cortisol-Konzentration aussagekräftig<sup>23, 115, 116</sup>.

Wir können dies in unserer Studie nicht bestätigen, da hier der Anstieg der Cortisol-Konzentration nach ACTH-Stimulation (Delta max Cortisol) unabhängig von der basalen Cortisol-Konzentration ist, und keine signifikante Korrelation zwischen den beiden Werten vorliegt. Des Weiteren findet man bei vielen Schockpatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe Delta max Cortisol-Werte unter 250nmol/l mit basalen Cortisol-Konzentrationen, die weit unter den maximal Möglichen liegen (siehe V.3.1).

Erwähnt werden muss, dass es bei vier Patienten im septischen (12%) und bei einem im kardiogenen Schock (5%) innerhalb der 30 bzw. 60 Minuten zu einem Sinken der Cortisol-Konzentration kommt (negatives Delta max Cortisol). Ein Delta max Cortisol von weniger als 10% des basalen Wertes zeigen 4 septische Patienten (12%). Alle diese Patienten unterscheiden sich nicht in Therapie, Überlebenszeit und Krankheitsschwere von den übrigen Patienten. Nur die Procalcitonin-Konzentrationen sind bei diesen insgesamt 9 Patienten signifikant höher ( $p=0,035$ ). In Bezug auf die Hormone, ist das basale Cortisol mit 704nmol/l und die ACTH-Konzentration mit 19,3pmol/l bei diesen 9 Patienten signifikant höher als bei den Übrigen mit 468nmol/l Cortisol ( $p=0,029$ ) und 3,7pmol/l ACTH ( $p=0,001$ ). Bei all diesen Patienten kann aufgrund evtl. falscher Dokumentation ein Medikamenteneffekt nicht ausgeschlossen werden.

In den folgenden Punkten werden mögliche Ursachen für eine verminderte Stimulierbarkeit des Cortisols beschrieben und diskutiert.

#### **V.4.1a) Sedierung**

Einer der Faktoren, der einen Einfluss auf die Nebennierenrinde aus zu üben scheint, ist die Sedierung. Es wird angenommen, dass das basale Cortisol bei den sedierten Patienten aufgrund des künstlichen Komas und damit auch aufgrund einer gewissen Abschottung von Stress, Schmerzen und anderen belastenden Faktoren niedriger ist als bei Patienten ohne Sedierung. Hinzu kommen noch die Sedativa, die die Cortisol-Synthese und damit die

Nebennierenrinden-Funktion stören können, wie z.B. das die 11- $\beta$  Hydroxylase hemmende Etomidate<sup>29,30</sup>.

Betrachtet man nun das Delta max Cortisol unter Sedierung (ohne die Cortisol-Synthese beeinflussende Medikamente), so sollte die Nebennierenrinden-Funktion völlig normal sein, d.h. das Delta max Cortisol sollte  $>250\text{nmol/l}$  sein.

In unserer Studie findet man nur bei den sedierten septischen Patienten signifikant niedrigere basale Cortisol-Konzentrationen und auch eine signifikant geringere Ansprechbarkeit auf ACTH. Dies findet man jedoch nicht bei den sedierten kardiogenen Patienten, die sehr ähnliche Cortisol-Konzentrationen mit bzw. ohne Sedierung zeigen. Ein eindeutiger Zusammenhang kann hier nicht dargestellt werden. Die Sedierung bei Patienten im Schock allgemein kann somit nur eine Rolle unter vielen Einflüssen auf die Nebennierenrinden-Stimulierbarkeit spielen.

#### **V.4.1b) Katecholamine und Krankheitsschwere**

Ein weiterer mit beeinflussender Faktor ist die Kreislaufinstabilität und damit der Katecholamin-Bedarf. Sowohl septische als auch kardiogenen Patienten benötigen Katecholamine. Wie in V.3.2b) beschrieben, können wir keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Katecholamin-Bedarf und basaler Cortisol-Konzentration feststellen.

Bezüglich der Stimulierbarkeit des Cortisols zeigt sich in unserer Studie jedoch in der septischen Patientengruppe ein signifikant negativer Zusammenhang, d.h. im septischen Schock kommt es mit steigendem Katecholamin-Bedarf zu einem signifikanten Abnehmen der Cortisol-Stimulierbarkeit durch ACTH. Bei den kardiogenen Patienten ergeben sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede.

Des Weiteren ist auffällig, dass sich bei 8 von 11 Patienten (73%) im septischen Schock mit Katecholamin-Score 4 innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Hydrocortison-Therapie der Katecholamin-Score um mindestens 1 Punkt senken lässt. Dagegen aber nur bei 3 von 10 septischen Patienten (30%) mit Katecholamin-Score 2 oder 3. Das heißt, dass septische Patienten mit deutlicher Kreislaufinstabilität (Katecholamin-Score 4) eher von einer Cortisol-Substitutionstherapie profitieren.

Schließlich hängt die Kreislaufinstabilität immer auch mit der Krankheitsschwere zusammen. Und diese wirkt sich in unserer Studie bei den septischen Patienten auch mit auf das Ausmaß des Delta max Cortisol aus. Es korreliert signifikant negativ mit dem SAP-Score und der



Procalcitonin-Konzentration. Das heißt, umso schwerer krank der septische Patient ist und umso schwerer die Entzündungssituation ist, desto geringer ist der Anstieg des Cortisols nach ACTH-Stimulation.

Mögliche Ursachen einer durch Katecholamine gestörten Nebennierenrindenfunktion bzw. Steroidwirkung, sowie die gegenseitige Beeinflussung der beiden Zonen der Nebennierenrinde wurden bereits in V.3.2b) beschrieben, wie auch der Einfluß der Cytokine auf die Nebennierenrinde (V.3.2c)).

Zusammenfassend können wir in unserer Studie eine beeinflussende Wirkung der Katecholamine, Cytokine und Krankheitsschwere auf die Nebennierenrinden-Stimulierbarkeit durch ACTH bei Sepsis darstellen.

### **V.5.) ACTH**

Das adrenocorticotrope Hormon (ACTH), auch nur Corticotropin genannt, wird vom Hypophysenvorderlappen ausgeschüttet und stimuliert die Nebennierenrinde vermehrt v.a. Glukokortikoide zu produzieren bzw. zu sezernieren. Die Mineralokortikoid-Ausschüttung wird dabei nur gering beeinflusst.

Das ACTH stimuliert in den Nebennieren die Steroidgenese akut, indem es dem freien Cholesterol den Zugang zu dem Enzym P450scc erleichtert und chronisch, indem es die Enzym-Konzentrationen der P450scc-, der P450c17-, der P450c11 und der P450c21-Oxidase mRNA steigert<sup>78, 117</sup>.

Man geht nun davon aus, dass bei schweren Erkrankungen, Fieber/Infekt und starken Schmerzen, Trauma und Operationen die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) gesteigert wird, das heißt nicht nur die basale Cortisol-Konzentration ist erhöht, sondern auch die CRH- und ACTH-Konzentrationen<sup>43, 50, 52, 53, 58, 71, 73, 79, 118, 119</sup>. Die Werte normalisieren sich in der Regel wieder innerhalb von 24-48 Stunden<sup>119</sup>.

In unserer Studie kommt es zu keinen signifikanten Unterschieden in der ACTH-Konzentration zwischen den einzelnen Patientengruppen. Die septischen (3,96pmol/l) und kardiogenen (3,52pmol/l) Patienten zeigen sogar im Median niedrigere Werte als die Kontrollgruppe (4,4pmol/l).

Das ACTH korreliert bei den septischen Patienten signifikant negativ mit dem Delta max Cortisol, welches ein Zeichen für eine maximale Stimulation der Nebennierenrinde und daraus folgend eine verminderte Stimulierbarkeit sein kann.

Betrachtet man hinzu kommend die einzelnen ACTH-Konzentrationen, so fallen bei den Patienten im septischen Schock 11 Patienten mit ACTH-Werte über 11pmol/l auf, sowie 8 Patienten mit ACTH-Werten unter 2pmol/l. Bei den kardiogenen Patienten sind es einer mit Werten über 11pmol/l und zwei mit Werten unter 2pmol/l. Die septischen Patienten mit dem erhöhten ACTH (>11pmol/l) haben dabei signifikant höhere basale Cortisol-Konzentrationen als die septischen Patienten mit einem ACTH niedriger als 2pmol/l.

Hinzu kommt, dass bei 9 dieser oben genannten 11 septischen Patienten und auch bei dem einen kardiogenen Patienten mit ACTH-Werten über 11pmol/l ein Delta max Cortisol unter 250nmol/l vorliegt. Diese Stimulierbarkeit (Delta max Cortisol) ist bei den septischen Patienten mit ACTH-Werten über 11pmol/l signifikant geringer als bei den Patienten mit ACTH-Werten unter 2pmol/l. Somit ist bei einem Teil der Patienten (trotz nicht erreichten möglichen Maximal-Konzentrationen des Cortisols – siehe V.3.1)) eine weitere Stimulierung der Cortisol-Produktion und -Sezernierung nicht möglich.

Nimmt man nun aber den Insulin-Hypoglykämie-Test (= körperlicher „Stress“ bei Hypoglykämie durch von außen zugeführtes Insulin) bei gesunden Personen, so kann die Hypoglykämie einen Anstieg der ACTH-Konzentration auf 22-66pmol/l verursachen <sup>120</sup>.

Setzt man 66pmol/l als eine Konzentration, die unter Stress bei Gesunden vom Hypophysen-Vorderlappen produziert bzw. sezerniert werden kann, so finden sich in unserer Studie kein Patient im Schock mit so hohen Werten. Damit findet sich bei keinem der Patienten, sei es im septischen oder kardiogenen Schock eine maximale Stimulation der Hypophyse, welches eine Störung im Bereich des ACTH-Rezeptors unwahrscheinlich macht.

Die verminderte Stimulierbarkeit der Patienten mit dem erhöhten ACTH kann zum Beispiel auch durch ein längerfristiges Aussetzen der Nebenniere auf erhöhte ACTH-Konzentrationen erklärt werden <sup>122</sup>. Eine Ursache dabei ist eine verminderte Reaktionsfähigkeit der Nebennieren- Zellen auf eine weitere ACTH-Stimulation, z.B. durch einen Verlust von Hormon-Rezeptoren und/oder einer Veränderung der Vorgänge hinter dem Rezeptor <sup>122</sup>. Die erhöhte zirkulierende ACTH-Konzentration kann dann zu einer verminderten Empfindlichkeit der Nebennierenzellen gegenüber ACTH führen, wie es in-vitro bei septischen Ratten bereits festgestellt wird <sup>113</sup>.

Des weitern findet eine andere Studie heraus, dass Lipopolysaccharide (von E-coli) in-vitro die Bindungskapazität von ACTH an den Nebennierenzellen und damit auch die Steroidgenese vermindern<sup>122</sup>. Damit müsste aber auch das basale Cortisol vermindert sein. Dies gilt auch für Studien, die feststellen, dass eine Endotoxin-Injektion bei Ratten die mikrosomalen<sup>122</sup> und mitochondrialen<sup>113</sup> Cytochrom P-450- Konzentrationen vermindern kann<sup>124</sup>, welches auch zu einer gestörten Weiterleitung der ACTH-Stimulation und der Steroidproduktion führen und aufgrund der Feed-back-Regulation eine vermehrten CRH- und ACTH-Ausschüttung mit sich bringen kann.

Bei den Patienten mit erniedrigtem ACTH und niedrigem basalem Cortisol kann eine Störung im Bereich des Hypothalamus oder der Hypophyse nicht ausgeschlossen werden, wobei die negative Korrelation des ACTH mit dem Delta max Cortisol auch ein Zeichen für eine anderweitige Stimulation der Cortisol-Ausschüttung, abgesehen vom ACTH sein kann. In unserer Studie zeigen nämlich nur 3 der 8 septischen Patienten und 1 der 2 kardiogenen Patienten mit zu niedrigen ACTH-Konzentrationen (<2pmol/l) zusätzlich ein Delta max Cortisol von weniger als 250nmol/l. Diese 4 Patienten müssen eine Störung sowohl in der Nebennierenrinde, als auch in den Regulationszentren darüber haben.

Schließlich können wir bei den septischen Patienten eine signifikant positive Korrelation der ACTH-Konzentration mit der CrP-Konzentration darstellen. Dies würde die steigende Stimulation der HPA-Achse bei steigenden Cytokin-Konzentrationen bestätigen und auch für einen Einfluss der Cytokine auf den Regelkreislauf der Steroidgenese sprechen (siehe auch V.4.1b)).

#### **V.6.) Die Vorstufen Progesteron und 17 OH-Progesteron (basal und stimuliert)**

Progesteron ist ein Vorläufer sowohl des Cortisols als auch des Aldosterons. Es wird aus Pregnenolon durch die 3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (3 $\beta$ -HSD) gebildet.

Aus diesem Hormon entsteht durch das Enzym 17-alpha Hydroxylase (P450c17) 17-OH Progesteron, aus welchem dann in 2 weiteren Schritten Cortisol gebildet wird.

Da es nun in unserer Studie Zeichen einer Störung der Nebenniere gibt, aber eindeutige Beweise für eine Störung bzw. Ort der Störung noch nicht vorliegen, haben wir zusätzlich die Cortisol-Vorstufen Progesteron und 17-OH Progesteron bestimmt.

In unserer Studie sind die basalen Konzentrationen der beiden Vorläufer-Hormone in der jeweiligen Patientengruppe mit Schock höher als in der Kontrollgruppe (signifikant nur für

das Progesteron). Das basale Progesteron ist in der septischen Patientengruppe 4,2-mal höher und in der kardiogenen Patientengruppe 3,3-mal höher als in der Kontrollgruppe. Bei den basalen 17-OH Progesteron-Konzentrationen findet man bei den septischen Patienten eine 1,4-fache und bei den kardiogenen Patienten eine 1,5-fache Erhöhung im Vergleich zu den Werten der Kontrollgruppe.

Damit kann ein Defekt im Bereich der 3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (3 $\beta$ -HSD) ausgeschlossen werden, da Progesteron im Schock nicht vermindert vorliegt. Die Störung muss hinter dem Progesteron bzw. dem 17-OH Progesteron liegen, d.h. im Bereich der 21-Hydroxylase oder der 11 $\beta$ -Hydroxylase.

Ebenfalls darauf hinweisend sind auch die verhältnismäßig höheren basalen Konzentrationen von Progesteron und 17 OH-Progesteron im Vergleich zum basalen Cortisol (Sepsis: 1,2xKontrolle; Kardiogen: 1,4xKontrolle) im jeweiligen Schock zur Kontrollgruppe. Dies allein ist jedoch noch kein Zeichen oder Beweis für eine Enzym-Störung im Bereich hinter Progesteron bzw. 17-OH Progesteron, da das basale Cortisol auch in der Schockgruppe signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht ist und es damit auch logisch ist, dass die Hormone, aus dem es entsteht erhöht sind. Man kann dies auch an der signifikant positiven Korrelation zwischen Cortisol, Progesteron und 17 OH-Progesteron in der septischen Patientengruppe ersehen.

Hinzu kommt, dass das Delta max Progesteron und das Delta max 17 OH-Progesteron der Patienten im Schock sich nicht von der Kontrollgruppe abgrenzen lassen, d.h. der Norm entsprechen. Damit ist eine Störung der Synthese der Vorstufen bis 17-OH-Progesteron bzw. Progesteron unwahrscheinlich.

Das Progesteron und 17 OH-Progesteron korrelieren in allen drei Patientengruppen signifikant positiv miteinander. Das Delta max Progesteron und 17OH-Progesteron korrelieren ebenfalls, aber nur in der septischen Patientengruppe und in der Kontrollgruppe signifikant positiv miteinander. Damit ist eine Störung im Bereich der 17-alpha Hydroxylase unwahrscheinlich, da beide Hormone erhöht sind, gemeinsam ansteigen und signifikant positiv miteinander korrelieren (Kreuzreaktivität der Tests zur Bestimmung von Progesteron <1% und 17 OH-Progesteron <5%).

Im Gegensatz zum Delta max Cortisol, das signifikant niedriger bei den Patienten im Schock als in der Kontrollgruppe ist, ist das Delta max Progesteron in der kardiogenen Patientengruppe sogar signifikant höher (um das 2-fache) als in der Kontrollgruppe. Die

Patienten im septischen Schock haben mit 1,9nmol/l fast denselben Anstieg nach Stimulation wie die gesunden Personen mit 1,6nmol/l. Für das Delta max 17-OH Progesteron ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Es findet sich bei den septischen Patienten eine signifikant negative Korrelation der basalen Progesteron- und 17-OH Progesteron-Werte mit dem Delta max Cortisol. Bei den kardiogenen Patienten findet sich diese signifikant negative Korrelation nur zwischen dem 17-OH-Progesteron und dem Delta max Cortisol.

Zusammenfassend zeigt sich in unserer Studie bei schwerer Krankheit eine verminderte ACTH-Stimulierbarkeit für das „Endprodukt“ Cortisol bei verstärkter ACTH-Stimulierbarkeit für zwei seiner Vorläufer (Progesteron, 17-OH Progesteron). Hinzu kommt, dass deren basale Konzentrationen mit sinkender Cortisol-Stimulierbarkeit zunehmen. Dies spricht erneut für eine Störung im Bereich der 21-Hydroxylase (P450c21) oder der 11 $\beta$ -Hydroxylase (P450c11).

Betrachtet man nun die verschiedenen Einflussfaktoren, wie Krankheitsschwere, Kreislaufinstabilität und Ausmaß der Entzündung, so findet man nochmals Zeichen einer bestehenden Blockade. Bei den septischen Patienten in unserer Studie findet sich für das basale Progesteron ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Katecholamin-Scores. Umso höher der Katecholamin-Score ist, desto höher ist auch die basale Progesteron-Konzentration und desto geringer ist das Delta max Cortisol (siehe auch V.4.1b)). Damit sinkt mit steigendem Katecholamin-Bedarf die Stimulierbarkeit des Cortisols - die Konzentration der Cortisol-Vorstufe Progesteron steigt jedoch.

Für die Vorläufer-Hormone Progesteron, 17-OH Progesteron, sowie den Quotienten Progesteron/Cortisol und 17-OH Progesteron/Cortisol zeigen sich in Bezug auf den Katecholamin-Bedarf innerhalb von 96 Stunden (4 Tage) nach Beginn der Hydrocortison-Therapie signifikant höhere Werte bei septischen Patienten mit sinkendem Katecholamin-Bedarf nach Beginn einer Hydrocortison-Substitution im Vergleich zu den Patienten mit gleich bleibendem Katecholamin-Bedarf.

Betrachtet man die Krankheitsschwere-Scores in Zusammenhang mit dem jeweiligen Katecholamin-Bedarf, so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Damit kann man ausschließen, dass bei den Patienten, bei denen der Katecholamin-Bedarf sinkt auch eine geringere Krankheitsschwere vorliegt und dies die raschere Stabilisierung des Kreislaufs erklären kann. Eher muss man sagen, dass alle Patienten mit gleich bleibendem

Katecholamin-Bedarf innerhalb von 96 Stunden keinen Nutzen aus der Hydrocortison-Therapie ziehen können.

Die Patienten aber, deren Katecholamin-Bedarf innerhalb von 96 Stunden sinkt, profitieren von der Hydrocortison-Therapie, da es zu einer Kreislaufstabilisierung kommt und der Katecholamin-Bedarf gesenkt werden kann. Diese Patienten können eine relevante Nebennierenrindeninsuffizienz haben, da eine Zufuhr des Endprodukts von außen neben der üblichen Standardtherapie zu einer Besserung der Krankheitssituation führt.

Ein weiteres Zeichen für die stimulierende Wirkung der Cytokine auf die Nebenniere ist in unserer Studie die signifikant positive Korrelation der beiden basalen Vorläufer-Hormone Progesteron und 17-OH Progesteron mit dem Procalcitonin in der septischen Patientengruppe und zwischen dem Delta max 17-OH Progesteron und dem C-reaktiven Protein in beiden Patientengruppen im Schock.

Abgesehen vom Cortisol entsteht aus dem Progesteron ein weiteres Hormon, nämlich das Aldosteron. Es benötigt des Weiteren mit Ausnahme der 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (11 $\beta$ -HSD) und der 17-alpha Hydroxylase (P450c17) die gleichen Enzyme für seine Synthese. Deshalb entschließen wir uns in dieser Studie zusätzlich das Aldosteron und seinen Haupt-Stimulator aus der Niere, das Renin zu bestimmen.

#### **V.7.) Renin, basales und stimuliertes Aldosteron**

Aldosteron ist das Endprodukt des mineralokortikoiden Weges in der Nebennierenrinde. Die Synthese findet in der äußersten Zone der Nebennierenrinde, der Zona glomerulosa statt. Wie bereits erwähnt werden für seine Synthese in der Nebenniere - mit Ausnahme von zwei Enzymen die gleichen Enzyme wie für die Synthese von Cortisol benötigt.

Besteht also eine Störung der Cortisol-Produktion in der Nebennierenrinde im Bereich der gemeinsamen Enzyme, so muss die Aldosteron-Produktion auch gestört sein (außer es handelt sich um eine isolierte Störung der 17 alpha-Hydroxylase, welche bereits ausgeschlossen wurde (siehe auch V.6.)).

Hauptstimulator des Aldosterons ist das Renin, welches bei niedrigen Natrium-Konzentrationen und niedrigem Blutdruck vermehrt ausgeschüttet wird <sup>36</sup>. Renin ist eine Protease und führt durch Abspaltung eines Polypeptids vom Angiotensinogen zur Entstehung des Angiotensin <sup>36</sup>. Durch das „Angiotensin-Converting“-Enzym entsteht daraus Angiotensin II, welches die Aldosteron-Ausschüttung aus der Nebennierenrinde direkt stimuliert <sup>36, 125</sup>.

Eine erhöhte Kalium Konzentration kann auch direkt die Aldosteron-Synthese steigern<sup>36, 125</sup>. Das Aldosteron kann auch in sehr geringem Maße durch das ACTH stimuliert werden<sup>125, 126</sup>.

In unserer Studie fallen bei den kardiogenen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht aber doch signifikant erhöhte Aldosteron-Konzentrationen und massiv (auch signifikant) erhöhte Renin-Konzentrationen (um das 11-fache) auf. Dies lässt sich durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) bei schwerer Herzinsuffizienz<sup>127</sup> erklären. Das nur um das 1,1-fach erhöhte Aldosteron der kardiogenen Patienten dagegen scheint in Anbetracht des stark erhöhten Renins nicht angemessen hoch zu sein.

Die Patienten im septischen Schock zeigen auch signifikant erhöhte Renin-Konzentrationen (hier nur um das 1,8-fache) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Aber die Aldosteron-Konzentrationen der septischen Patienten sind signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Bei den septischen Patienten kommt es also zu keiner Stimulation der Aldosteron-Ausschüttung durch Renin. Hinzu kommt, dass die basale Aldosteron-Konzentration und das Renin in unserer Studie nicht signifikant miteinander korrelieren.

Einen solchen hyperreninämischen Hypoaldosteronismus bei kritisch kranken Patienten kann bereits Stern (Zipser) et al. feststellen<sup>128</sup>: Sie finden bei kritisch Kranken sowohl basal, als auch ACTH-stimuliert signifikant niedrigere Aldosteron- und 18-OH Corticosteron-Konzentrationen als bei Kontroll-Patienten der Intensivstation mit ähnlich hohen Renin-Konzentrationen. Sie halten eine Nekrose der Nebenniere als Folge von Minderdurchblutung bei Schock für die primäre Ursache der erniedrigten Aldosteron-Konzentration in Kombination mit erhöhtem Renin. Findling et al<sup>129</sup> kann bei Patienten mit diesem Syndrom sogar eine erhöhte Mortalität darstellen.

Da nun in diesen beiden oben genannten Studien neben dem Endprodukt Aldosteron auch sein Vorläufer-Hormon 18 OH-Corticosteron erniedrigt ist, kann man sagen, dass es sich bei einer vorliegenden Enzym-Funktionsstörung wahrscheinlich nicht um einen homozygoten Defekt der 11 $\beta$ -Hydroxylase handelt.

Das erhöhte Renin bei nicht erhöhtem Aldosteron kann nun einerseits, wie bereits erwähnt für eine Synthese-Störung im Bereich eines anderen Enzyms in der Nebennierenrinde im Schock sprechen. Es kann aber auch Folge einer Störung im RAAS sein, wie z.B. eine durch Cytokine gestörte Angiotensin-II-Rezeptor Expression<sup>130</sup>. Hier müsste jedoch ein Zusammenhang zwischen Renin und seinem Endprodukt Aldosteron darzustellen sein. Bei Finling et al<sup>129</sup> korrelieren die hohen Renin-Konzentrationen hoch signifikant mit dem

Angiotensin II, sind jedoch, wie auch in unserer Studie unabhängig von den Aldosteron-Konzentrationen.

Betrachtet man in unserer Studie den Anstieg der Aldosteron-Konzentration nach ACTH-Stimulation, so fällt auf, dass das Delta max Aldosteron bei den kardiogenen Patienten und in der Kontrollgruppe mehr als 10-mal höher ist als bei den septischen Patienten (signifikant).

Damit kann man sagen, dass es in der Sepsis unabhängig von der Renin-Stimulation zu einer Störung der Aldosteron-Synthese kommt, da es nur bei den septischen Patienten, nicht aber bei den kardiogenen Patienten zu einer verminderten ACTH-Stimulierbarkeit des Aldosterons kommt. Man kann sogar soweit gehen, dass im septischen Schock das Aldosteron weder auf Renin (siehe oben), noch auf ACTH adäquat reagiert.

Berechnet man nun den Quotienten aus Progesteron und Aldosteron (Pr/Ald), sowie aus Progesteron bzw. 17-OH Progesteron und Cortisol (Pr/Cs bzw. 17OHP/Cs), so sind die Quotienten Pr/Ald und Pr/Cs bei den septischen Patienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe ( $p < 0,005$ ). Hinzu kommt dass die septischen Patienten auch signifikant höhere Pr/Ald- (und 17OHP/Ald-) Quotienten als die kardiogenen Patienten zeigen ( $p < 0,03$ ). Die Patienten im kardiogenen Schock zeigen nur signifikant höhere Pr/Cs-Quotienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Damit kann man sagen, dass umso höher der Quotient ist, d.h. das Verhältnis zwischen Vorstufe und Endprodukt, desto eher muss eine Störung im Bereich der Synthese zwischen diesen beiden Hormonen vorliegen.

Ein Zusammenhang des Delta max Cortisol und des Delta max Aldosterons zeigt sich in einer signifikant positiven Korrelation. Damit kann wiederum eine isolierte Störung der 17 alpha-Hydroxylase ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend handelt es sich am ehesten um eine Störung im Bereich der zwei verschiedenen 11 $\beta$ -Hydroxylasen oder der 21-Hydroxylase.

Des weiteren zeigen sich in der septischen Patientengruppe mit sinkendem Katecholamin-Bedarf innerhalb von 96 Stunden nach Hydrocortison-Therapie erneut signifikant höhere Quotienten Pr/Cs und 17OHP/Cs als für die Patienten mit gleich bleibendem Bedarf. Diese Patienten, die von der Hydrocortison-Therapie, d.h. die von einer Zufuhr des Endprodukts Cortisol von Außen profitieren, müssen damit eine Störung der Nebennierenrindenfunktion haben.



Auch hier scheinen die durch Cytokine vermittelten Wirkungen eine Rolle zu spielen, da bei den septischen und kardiogenen Patienten mit steigender Temperatur die basale Aldosteron-Konzentration abnimmt (signifikant negative Korrelation).

Ein weiteres Zeichen für eine Nebennierenrindenstörung gerade im septischen Schock im Bereich des Aldosterons ist dessen Unabhängigkeit mit den Elektrolyten Natrium und Kalium. Bei den Patienten im kardiogenen Schock findet man dagegen signifikante Zusammenhänge des basalen Aldosterons mit der Natrium-Konzentration: Wie physiologisch richtig kommt es bei niedrigen bzw. sinkenden Natrium-Konzentrationen zu einer verstärkten Aldosteron-Sekretion (signifikant negative Korrelation). Dies lässt sich bei den septischen Patienten jedoch nicht feststellen.

Bisher wird der Bedarf an Mineralokortikoid-Substitution im septischen Schock immer verneint, da angenommen wird, dass eine hohe basale Cortisol-Konzentration auch die Mineralokortikoid-Rezeptoren ausreichend stimulieren kann. Eine ausreichende Mineralokortikoid-Wirkung sollte zu einem erniedrigten Renin führen. Aber in unserer Studie, wie auch in älteren Studien<sup>129, 131</sup> kommt es bei reiner Hydrocortison-Therapie zu erhöhten Renin-Konzentrationen. Des Weiteren zeigt die Kombination von niedrig-dosiertem Mineralokortikoid zusammen mit Hydrocortison-Substitution eine signifikant verbesserte Überlebensrate<sup>5</sup>. Damit kann ein signifikanter Mangel an mineralokortikoiden Wirkungen trotz alleiniger Hydrocortison-Substitution noch vorhanden sein.

#### **V.8.) Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS)**

Das Dehydroepiandrosteron (-Sulfat) (DHEA(S)) gehört mit Testosteron und 17 $\beta$ -Estradiol zu den Sexualhormonen, die in der Nebennierenrinde gebildet werden können. Das DHEA entsteht über die 17-alpha Hydroxylase (p450c17) aus 17-OH Pregnenolon. Durch Sulfatierung entsteht dann DHEA-Sulfat.

Diese beiden Hormone gehören zu den am wenigsten notwendigen der in der Nebenniere produzierten und sezernierten Hormone. Über ihre physiologische Funktion bzw. Notwendigkeit ist kaum etwas bekannt.

Bei Stimulierung durch ACTH kommt es neben der Stimulation der Cortisol-Ausschüttung auch in geringerem Ausmaß zu einer Sekretion von Sexualhormonen und Mineralokortikoiden aus der Nebennierenrinde<sup>132</sup>. Die DHEA-Konzentration im Blut

oszilliert als Reaktion auf den ACTH-Stimulus parallel zur Cortisol-Konzentration -zeigt aber keine Feed-back-Kontrolle im Bereich des Hypothalamus bzw. der Hypophyse<sup>133</sup>.

Interessant für unsere Studie ist, dass dem DHEA(S) eine immunstimulierende Wirkung nachgewiesen werden kann<sup>134, 135</sup>. Eine andere Studie kann zeigen, dass DHEA die Abwehrreaktion durch Wiederherstellen der Immunzell-Funktionen verbessern kann und damit die Empfänglichkeit für Infektionen vermindert<sup>136</sup>.

Viele Studien weisen bei schwer kranken Patienten akut und auch im Verlauf erniedrigte DHEA(S)-Konzentrationen bei eher erhöhten Cortisol-Konzentrationen nach<sup>7, 38, 118, 137</sup> und postulieren das Ausmaß der Erniedrigung als prognostischen Marker der Erkrankung, sowie als Zeichen für eine erschöpfte Nebennierenreserve<sup>7</sup>. In dieser eben genannten Studie<sup>7</sup> sind die niedrigsten DHEA(S)-Werte bei den Patienten zu finden, die an der Erkrankung versterben oder denen eine relative Nebennieren-Insuffizienz nachgewiesen werden kann.

Beishuizen et al. schließt daraus, dass es bei schwerer Erkrankung zu einer Verschiebung der Steroidsynthese in der Nebennierenrinde zwischen den einzelnen Zonen kommt- und zwar weg von der Sexualhormon-Synthese in der Zona reticularis und hin zur gesteigerten Cortisol-Produktion in der Zona fasciculata<sup>7</sup>. Einige Studien unterstützen diesen Erklärungsansatz<sup>104, 118</sup> und versuchen die erhöhte Infektionsanfälligkeit bei schwerer Krankheit durch das Ungleichgewicht der immunstimulierenden und immunsuppressiven Hormonkonzentrationen mit zu erklären<sup>104, 134</sup>.

In unserer Studie dagegen finden sich in der septischen Patientengruppe zwar nicht signifikant erhöhte DHEAS-Konzentrationen im Vergleich zu den anderen Patientengruppen, aber doch sichtbar höhere Werte. In diesem Zusammenhang ist noch einmal zu bemerken, dass bei den septischen Patienten das basale Cortisol und Progesteron signifikant höher und das basale Aldosteron signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ist. Damit können wir die These von Beishuizen et al nicht unterstützen.

In unserer Studie liegen bei den septischen Patienten -ebenso entgegengesetzt zu den Ergebnissen der oben beschriebenen Studien- umso höhere DHEAS-Konzentrationen vor, desto höher der Katecholamin-Bedarf, d.h. desto instabiler der Kreislauf ist. Ebenso zeigen alle Patienten im Schock mit sinkendem Katecholamin-Bedarf innerhalb von 96 Stunden nach Beginn der Hydrocortison-Therapie höhere DHEAS-Konzentrationen als die Patienten mit gleich bleibendem Bedarf. Wenn wir nun davon ausgehen, dass bei den Patienten mit sinkendem Katecholamin-Bedarf nach Beginn der Hydrocortison-Therapie eine Störung der

Nebennierenrinden-Funktion vorliegt, so zeigen damit genau diese Patienten erhöhte DHEAS-Werte.

Dies unterstützt unsere These einer Störung der Steroidsynthese im Bereich der Enzyme nach dem Progesteron bzw. 17-OH Progesteron, wodurch es durch die verminderte Weiterverarbeitung der Vorstufen zu Cortisol bzw. Aldosteron zu einer vermehrten Produktionsaktivität im dritten Syntheseweg der Nebennierenrinde kommt.

Dies wird noch unterstützt durch die signifikant positive Korrelation des basalen DHEAS mit dem basalen Progesteron in allen drei Gruppen, d.h. das DHEAS steigt proportional zur steigenden Progesteron-Konzentration. Weiterhin ein Hinweis hierfür ist, dass bei den septischen Patienten mit sinkendem basalem Aldosteron signifikant das Delta max DHEAS steigt, sowie mit sinkendem Delta max Cortisol signifikant das basale DHEAS steigt.

Des Weiteren steht in unserer Studie das DHEAS in positivem Zusammenhang mit den Entzündungsparametern bzw. den Cytokin-vermittelten Parametern. Das DHEAS steigt signifikant mit steigender Temperatur in beiden Patientengruppen. Damit kann die Cytokin-vermittelte Stimulierung der Nebenniere noch einmal verdeutlicht werden, obwohl einige Studien gegenteiliger Meinung sind und eine hemmende Wirkung des IL-6 auf die DHEAS-Synthese bei schwerer Erkrankung gefunden haben<sup>7,138</sup>.

Eine weitere mögliche Ursache für eine erniedrigte DHEAS-Konzentration ist das Alter, welches bei Anaane et al<sup>7</sup> signifikant negativ mit dem Alter korreliert<sup>7</sup>. Das DHEAS zeigt einen biphasischen Verlauf: Es beginnt in der Adrenarche zu steigen bis zu den Höchstkonzentrationen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren; den größten Abfall findet man im Alter von 50-60 Jahren<sup>139</sup>. Dies können wir in unserer Studie jedoch nicht nachweisen, da wir keine signifikanten Zusammenhänge der DHEAS-Konzentration mit dem Alter finden können. Des Weiteren liegt das Alter der septischen Patienten, die die höchsten DHEAS-Konzentrationen zeigen mit durchschnittlich 59 Jahren genau zwischen der Kontrollgruppe mit 52 Jahren und der kardiogenen Patientengruppe mit 62 Jahren.

Schließlich ist noch zu betonen, dass das DHEAS in unserer Studie in keinem signifikanten Zusammenhang mit den Krankheitsschwere-Scores steht und wie bereits erwähnt sich diese zwischen den Patientengruppen auch nicht signifikant unterscheiden, womit das erhöhte DHEAS im septischen Schock sich nicht durch eine erhöhte Krankheitsschwere im Vergleich zu den Patienten im kardiogenen Schock erklären lässt.

### **V.9.) Normalisierung der Hormon-Konzentrationen bei Wiederholung des ACTH-Stimulationstests kurz vor Verlegung von der Intensivstation im Vergleich zu den Werten der Kontrollgruppe**

Da es für diese Hormone und v.a. für das Cortisol keine eindeutigen Grenzwerte bei schwerer Erkrankung gibt und um festzustellen, ob die Veränderungen in den Hormon-Konzentrationen von Dauer bzw. durch irreversible Organschäden verursacht sind, ist es wichtig den ACTH-Stimulations-Test ein weiteres Mal nach Genesung zu wiederholen.

Daher haben wir kurz vor Verlegung der Patienten von der Intensivstation den ACTH-Stimulations-Test wiederholt. Dabei zeigt sich, dass die Werte der Schock-Patienten sich normalisiert haben. Es können keine erhöhten Konzentrationen der Vorläufer-Hormone bei verminderten Konzentrationen und verminderter ACTH-Stimulierbarkeit der Endprodukte mehr festgestellt werden. Das heißt, die Werte gleichen sich nach Genesung den Konzentrationen der Kontrollgruppe an. Damit hat keine durch den Schock vermittelte Nekrose oder Atrophie der Nebennierenrinde stattgefunden.

Des Weiteren kann durch die sich nach Genesung wieder normalisierte Stimulierbarkeit des Cortisols ein homozygoter Gendefekt der 21-Hydroxylase ausgeschlossen werden.

### **VI.) Zusammenfassung und Schlussfolgerungen**

Wir können nun zeigen, dass Patienten mit schwerer Sepsis bzw. im septischen Schock und Patienten im kardiogenen Schock erhöhte Cortisol-Konzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe haben. Hinzu kommt, dass v.a. das Progesteron, aber auch das 17-OH Progesteron der septischen Patienten größere Veränderungen in ihrer Konzentration zeigen als das Cortisol im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Des Weiteren steht der Schockzustand in engem Zusammenhang mit massiver Erhöhung der Renin-Konzentrationen. Daraus folgt, dass auch die Aldosteron-Konzentration im kardiogenen Schock erhöht ist, wogegen aber bei den septischen Patienten das Aldosteron unverändert im Vergleich zur Kontrollgruppe bleibt.

Bei Gesunden reagiert die Nebenniere auf steigende ACTH-Konzentrationen mit Anstieg der Cortisol-, Aldosteron- und DHEA-Konzentration<sup>140</sup>. In unserer Studie zeigen die Patienten im septischen Schock erhöhte Konzentrationen der Vorstufen, d.h. des Progesterons und des 17-OH Progesterons, deren Sekretion durch ACTH noch zusätzlich stimuliert werden kann. Die Endprodukte, Cortisol und Aldosteron dagegen liegen bei hohen Renin-Konzentrationen nur in normalen bzw. niedrigen Konzentrationen vor, welche außerdem nur gering durch ACTH stimulierbar sind. Das basale DHEAS liegt in der septischen Patientengruppe im Vergleich zu

den anderen Patientengruppen erhöht vor. Dies kann auch als eine Störung der Steroidsynthese in der Nebenniere interpretiert werden.

Wichtig ist, dass diese Veränderungen nur vorübergehend sind und sich die Werte nach Genesung wieder normalisieren, womit eine Atrophie oder Nekrose als Ursache ausgeschlossen werden kann. Außerdem kann ein homozygoter Gen-Defekt der 21-Hydroxylase, welche für die Steroid-Synthese notwendig ist ausgeschlossen werden, da sich auch die ACTH-Stimulierbarkeit des Cortisols nach Genesung wieder normalisieren.

Durch die normale Stimulierbarkeit der Vorläufer-Hormone im ACTH-Stimulationstest bei verminderter Stimulation der Endprodukte kann eine Störung im Bereich des ACTH-Rezeptors -wie man sie bei längerer ACTH-Stimulation findet-, sowie ein intrazellulärer second messenger-Defekt, eine Störung des StAR-Proteins oder der  $3\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase ausgeschlossen werden.

Die Störung im Bereich der Steroid-Synthese befindet sich wahrscheinlich hinter bzw. unterhalb der  $3\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase. Drei weitere Enzyme, deren Funktionsfähigkeit für die Synthese von Aldosteron und Cortisol benötigt werden, sind die 21-Hydroxylase und die zwei verschiedenen  $11\beta$ -Hydroxylasen. In diesem Enzym-Bereich kann die Störung bzw. Blockade der Steroid-Synthese liegen.

Mögliche Erklärungen können die Behandlung und die medikamentöse Therapie der Patienten sein. Aber auch der frühe Cytokin-Ansturm im septischen Schock oder fehlende Cofaktoren, die für die Synthese benötigt werden, sind mögliche Ursachen.

Der Medikamenten-Einfluss auf die Synthese der Nebennieren-Hormone scheint nur einen geringen Einfluss zu haben, da alle Medikamente, von denen bekannt ist, dass sie die Steroid-Synthese stören, wie Etomidate oder Ketokonazol vermieden werden und Patienten mit bereits vorhandener Steroidtherapie von der Studie ausgeschlossen werden. Außerdem zeigt sich die gestörte Cortisol-Ausschüttung unabhängig von der Sedierung.

Am wahrscheinlichsten liegt eine Minderdurchblutung oder eine Cytokin-induzierte Störung der Nebenniere vor, die zu einer Störung der einzelnen Komponenten der Achse führt.

Die Enzyme sind dabei wahrscheinlich nur eingeschränkt funktionsfähig, da sie immer noch in der Lage sind Cortisol zu produzieren und bei den Patienten im Schock sogar fähig sind für eine signifikant höhere basale Cortisol-Konzentration als in der Kontrollgruppe zu sorgen. Kommt es aber zusätzlich zu einer extremen Stimulation, wie z.B. durch eine von außen

zugeführte Dosis ACTH (250µg), so sind die Enzyme aufgrund ihrer eingeschränkten Funktionsfähigkeit nicht in der Lage ihre Aktivität weiter zu steigern.

Zu bemerken ist noch, dass mit steigendem Quotienten Progesteron/ Aldosteron bzw. Progesteron/ Cortisol die Wahrscheinlichkeit, dass eine Störung in der Nebenniere vorliegt, steigt. Es wäre hier sehr interessant einen Grenzwert zu erarbeiten mit dem man eine viel einfachere Methode der Diagnostik und Detektion einer Nebennierenrinden-Störung bei schwerer Erkrankung hätte, da sie nur eine Blutabnahme und keine zusätzliche Zeit und Injektion von Synacthen in Anspruch nehmen würde.

Für die Klinik ist wichtig, dass bei der Nebennierenrinden-Insuffizienz im Schock neben einem Mangel an Glukokortikoiden auch ein Bedarf an Mineralokortikoiden bestehen muss. Ein Einsetzen von Fludrocortison zusätzlich zum Hydrocortison ist in Erwägung zu ziehen.

Zusammengefasst können wir nun in dieser Studie zeigen, dass eine pathophysiologisch wichtige Störung der Steroid-Hormon-Synthese in der Nebenniere vor allem im septischen Schock vorliegt. Damit schließt das Cytokin-induzierte Multiorgan-„Versagen“ die Nebenniere mit ein.

## VII.) Literaturverzeichnis

1. Fraser CG, Preuss FS, Bigford WD. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *JAMA* 1952;149:1542-1543.
2. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987;317:659-665.
3. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317:653-658.
4. Josef Briegel, Helmuth Forst, Mathias Haller, Gustav Schelling, Erich Kilger, Gerrit Kuprat, Barbara Hemmer, Theresia Hummel, Andreas Lenhart, Mathias Heyduck, Christian Stoll, Klaus Peter. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-732.
5. Anaane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troché G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-871.
6. Didier Keh, Thomas Boehnke, Steffen Weber-Cartens, Christina Schulz, Olaf Ahlers, Sven Bercker, Hans-Dieter Volk, Wolf-Dietrich Doecke, Konrad J. Falke, and Herwig Gerlach Immunologic and Hemodynamic Effects of “Low-Dose” Hydrocortisone in Septic Shock. A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:512-520.
7. Albertus Beishuizen, Lambertus G Thijs and István Vermes. Decreased levels of dehydroepiandrosterone sulphate in severe critical illness: a sign of exhausted adrenal reserve? *Crit Care* 2002;6:434-438.
8. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.
9. Nichols Institute Diagnostics. Nichols Advantage ACTH. Fully automated chemiluminescence assay for the measurement of adrenocorticotrophic hormone in plasma. Artikel-Nr. 62-7004
10. Nichols Institute Diagnostics. Nichols Advantage Direct Renin. Immunometric assay for the quantitative measurement of rennin in human plasma. Artikel-Nr. 62-7036.

11. Bayer Corporation. ADVIA Centaur Cortisol-Assay. In Vitro Diagnostikum für die quantitative Bestimmung von Cortisol in Serum oder Urin mit dem ADVIA Centaur System. Artikel-Nr. 110776 bzw. 110775.
12. ADALTIS. Aldosteron Maia Testsatz. In Vitro Diagnostikum für die quantitative Bestimmung von Aldosteron in humanem Serum, Plasma oder Urin. Artikel-Nr. 12254.
13. Bayer Corporation. ADVIA Centaur Progesteron-Assay. In Vitro Diagnostikum für die quantitative Bestimmung von Progesteron in Serum mit dem ADVIA Centaur System. Artikel-Nr. 125362 bzw. 118530.
14. DSL. ACTIVE 17alpha-OH-Progesteron-EIA. Enzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von 17alpha-OH-Progesteron in Serum und Plasma. Artikel-Nr. DSL-10-6800.
15. Nichols Institute Diagnostics. Nichols Advantage DHEA-S-Immunoassay. Nichols Advantage Specialty System for the quantitative determination of the DHEA-S concentrations in human serum. Artikel-Nr. 62-7021.
16. Vincent JL, Moreno R, Willats S, Demendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-710.
17. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1981;9:591-597.
18. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270:2957-2963.
19. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, et al. The Logistic Organ Dysfunction system : a new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *JAMA.* 1996;276:802-810.
20. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Recent advances in diagnosis and therapy of Addison's disease. In: Bhatt HR, James VHT, Besser GM, et al., eds. *Advances in Thomas Addison's disease. Vol.1.* London: Journal of Endocrinology, Thomas Addison Society, 1994:69-80.
21. May ME, Vaughn ED, Carey RM. Adrenocortical insufficiency – clinical aspects. In: Vaughan ED Jr, Carey RM, eds. *Adrenal Disorders.* New York: Thieme Medical, 1989:171-89.
22. Grinspoon SK, Biller BMK. Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:923-931.



23. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31:141-145.
24. Cooper SC, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003;348:727-734.
25. Shao CZ, Qu JM, He LX. Application of the acute physiology and chronic health evaluation II score system to patients with infection of *Pseudomonas aeruginosa* in lower respiratory tract in intensive care unit. *Zhonggong Wei Zhong Ji Jiu Yi Xue.* 2003 Nov;15(11):662-5.
26. Koperna T, Semmler D, Marian F. Risk stratification in emergency surgical patients: is the APACHE II score a reliable marker of physiological impairment? *Arch Surg.* 2001 Jan;136(1):55-9.
27. Lamberts SWJ, Bruining HA, deJong FH. Corticoid therapy in severely illness. *Drug Ther Bull./ N Engl J Med.* 1997;337:1285-1292.
28. Bennett N, Gabrielli A. Hypotension and adrenal insufficiency. *J Clin Anesth.* 1999;11:425-430.
29. Allolio B, Dorr H, Stuttmann R, Knorr D, Engelhardt D, Winkelmann W. Effect of a single bolus of etomidate upon eight major corticosteroid hormones and plasma ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985;22(3):281-6.
30. Dorr HG, Kuhnle U, Holthausen H, Bidlingmaier F, Knorr D. Etomidate: a selective adrenocortical 11-beta-hydroxylase inhibitor. *Klin Wochenschr.* 1984 Nov 2;62(21):1011-3.
31. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996;335:1206-1212.
32. Bollaert P-E. Stress doses of glucocorticoids in catecholamine dependency: a new therapy for a new syndrome? *Intensive Care Med.* 2000;26:3-5.
33. Oppert M, Reinicke A, Gräf K-J, Barackow D, Frei U, Eckardt K-U. Plasma cortisol levels before and during „low dose“ hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2000;26:1747-1755.
34. Briegel J. Hydrocortisone and the reduction of vasopressors in septic shock: therapy or only chart cosmetic? *Intensive Care Med.* 2000;26:1723-1726.
35. Bollaert P-E, Charpentier C, Levy B, Dubouvierie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of a late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med.* 1998;26:645-650.

36. Williams GH, Dluhy RG. Erkrankungen der Nebennierenrinde. In: Fauci AS, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL (eds.). *Harrisons Innere Medizin*, Übersetzung der 14. Auflage. UK: McGraw-Hill International Ltd. 1999;332:2392-2417.
37. Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM, Haanen C. Dissociation of plasma adrenocorticotropic and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and arterial natriuretic hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1238-1242.
38. Wade CE, Lindberg JS, Cockrell JL, et al. Upon-admission adrenal steroidogenesis is adapted to the degree of illness in intensive care patients. *J Endocrinol Metab.* 1988;67:223-227.
39. Barton RN, Stoner HB, Watson SM. Relationship among plasma cortisol, adrenocorticotrophin, and severity of injury in recently injured patients. *J Trauma* 1987;27:384-392.
40. Stoner HB, Frayn KN, Barton RN, Threlfall CJ, Little RA. The relationships between plasma substrates and hormones and the severity of injury in recently injured patients. *J Trauma.*1987;27:384-392.
41. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA.* 2000;283:1038-1045.
42. Schröder S, Wichers M, Klingmüller D, Höfer M, Lehmann LE, vSpiegel T, Hering R, Putensen C, Hoeft A, Stüber F. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: Altered response to corticotropin-releasing hormone. *Crit Care Med.* 2001;29:310-316.
43. Journey TH, Crockrell JL, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. *Chest.* 1987;92:292-295.
44. Kidess AI, Kaplan RH, Reynertson RH, Wickus GG, Goodnough DE. Transient corticotropin deficiency in critical illness. *Mayo Clin Proc.* 1993;68:435-441.
45. D. Lynn Loriaux. Adrenocortical insufficiency. *Principles and practice of Endocrinology and Metabolism / Chapter 74*, Second edition, edited by Kenneth L. Becker. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, © 1995; 682-686
46. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, Loriaux DL. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:39-45.

47. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med.* 1987;147:1273-1278.
48. Chernow B, Rainey TR, Lake CR. Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. *Crit Care Med.* 1982;10:409-416.
49. Hart BB, Stanford GG, Ziegler MG, et al. Catecholamines: Study of interspecies variation. *Crit Care Med.* 1989;17:1203-1218.
50. Chopra MP, Thadani U, Aber CP, Portal RW, Parkes J. Plasma Cortisol, urinary 17-Hydroxycorticoids, and urinary vanilyl mandelic acid after acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1972;34:992-997.
51. Bailey RR, Abernethy MH, Beaven DW. Adrenocortical response to the stress of an acute myocardial infarction. *Lancet.* 1967;i:970-973.
52. Drucker D, Shandling M. Variable adrenocortical function in acute medical illness. *Crit Care Med.* 1985;13:477-479.
53. Reincke M, Allolio B, Wurth G, Winkelmann W. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness: response to dexamethasone and corticotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:151-156.
54. Moran JL, Chapman MJ, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, Pannall PR, Leppard P. Hypocorticosolaemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med.* 1994;20:489-495.
55. Bollaert PE, Fieux F, Charpentier C, Levy B, Nace L, Dousset B. Value and significance of the short corticotropin stimulation test in late septic shock. *Am J Resp Crit Care Med.* 1998;157:A296 (abstract).
56. Finlay WEI, McKee JI. Serum cortisol levels in severely stressed patients. *Lancet.* 1982;1:1414-1415.
57. McKee JI, Finlay WEI. Cortisol replacement in severely stressed patients. *Lancet.* 1983;I:484.
58. Sibbald WJ, Short A, Cohen MP, Wilson RF. Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections. *Ann Surg.* 1977;186:29-33.
59. Rydvall A, Brandström A-K, Banga R, Asplund K, Bäcklund U, Stegmayr B. Plasma cortisol is often decreased in patients treated in an intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2000;26:545-551.
60. Thoenen H, Otten U. Role of adrenocortical hormones in the modulation of synthesis and degradation of enzyme involved in the formation of catecholamines. In: Ganong

- WF, Martini L. (eds): *Frontiers in Neuroendocrinology*, Vol. 5. New York: Raven Press. 1978;163-184.
61. Burke CW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab.* 1985;14:947-976.
  62. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, and Vinson GP. Intraadrenal Interactions in the Regulation of Adrenocortical Steroidogenesis. *Endocrine Reviews.* 1998;19(2):101–143.
  63. Besse JC, Bass AD. Potentiation by hydrocortisone of responses to catecholamines in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther.* 1966;154:224-238.
  64. Mackenzie JS, Burrows L, Burchard KW. Transient Hypoadrenalism during surgical critical illness. *Arch Surg.* 1998;133:199-204.
  65. Barnes PJ. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:838-860.
  66. Walker BR, Williams BC. Corticosteroids and vascular tone: mapping the messenger maze (editorial). *Clin Sci (Colch).* 1992;82:597-605.
  67. Annane D, Bellissant E, Sebille V, Lesieur O, Mathieu B, Raphael JC, Gajdos P. Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46:589-597.
  68. Baldwin WA, Allo M. Occult hypoadrenalism in critically ill patients. *Arch Surg.* 1993;128:673-676.
  69. Saito T, Takanashi M, Gallagher E, Fuse A, Suzuki S, Inagaki O, Yamada K, Ogawa R. Corticosteroid effects on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay. *Intensive Care Med.* 1995;21:204-210.
  70. Schröder J, Kahlke V, Staubach KH, Zabel P, Stüber F. Gender differences in human sepsis. *Arch Surg.* 1998;133:1200-1205.
  71. Riordan FAI, Thomson APJ, Ratcliffe JM, Sills JA, Diver MJ, Hart CA. Admission cortisol and adrenocorticotropic hormone levels in children with meningococcal disease: Evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med.* 1999;27:2257-2261.
  72. Beutler B, Cerami A. Tumor necrosis, cachexia, shock, and inflammation: a common mediator. *Annu Rev Biochem.* 1988;57:505-518.
  73. Sherry B, Cerami A. Cachectin / tumor necrosis factor exerts endocrine, paracrine, and autocrine control of inflammatory responses. *J Cell Biol.* 1988;107:1269-1277.

74. van der Poll T, van Deventer SJH. Interleukin-6 in bacterial infection and sepsis: innocent bystander or essential mediator? In: Vincent JL, editor. Yearbook of intensive care and emergency medicine. New York: Springer Verlag; 1999; p.43-53.
75. Van Deventer SJ, Buller HR, ten Cate JW, Aarden LA, Hack CE, Sturk A. Experimental endotoxemia in humans: Analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood*. 1990;76:2520-6.
76. Barton BE. The biological effects of interleukin-6. *Med Res Rev*. 1996;16:87-109.
77. Barton BE, Jackson JV. Protective role of interleukin-6 in the lipopolysaccharide-galactosamine septic shock model. *Infect Immun*. 1993;61:1496-1499.
78. Jäättelä M, Ilvesmaki V, Voutilainen R, et al. Tumour necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropin-induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme gene expression in cultured human fetal adrenal cells. *Endocrinology*. 1991;128:623-629.
79. Natarajan R, Ploszaj S, Horton R, Nadler J. Tumor necrosis factor and interleukin-1 are potent inhibitors of angiotensin-II-induced aldosterone synthesis. *Endocrinology*. 1989;125:3084-3089.
80. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med*. 1995;98:266-271.
81. Darling G, Goldstein DS, Stull R, Gorschboth CM, Norton JA. Tumor necrosis factor: immune endocrine interaction. *Surgery*. 1989;106:1155-1160.
82. Sharp BM, Matta SG, Peterson PK, Newton R, Chao C, McAllen K. Tumor necrosis factor-alpha is a potent ACTH secretagogue: comparison to interleukin- $\beta$ . *Endocrinology*. 1989;124:3131-3133.
83. Nussdorfer GG, Giuseppina M. Immune-endocrine interactions in the mammalian adrenal gland: facts and hypotheses. *Int Rev Cytol*. 1998;183:143-184.
84. Roby KF, Terranova PF. Tumor necrosis factor-alpha alters follicular steroidogenesis in vitro. *Endocrinology*. 1988;123:2952-2954.
85. Koo DJ, Jackman D, Chaudry IH, Wang P. Adrenal insufficiency during the late stage of polymicrobial sepsis. *Crit Care Med*. 2001;29:618-622.
86. Gaillard RC, Turnill D, Sappino P, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits the hormonal response of the pituitary gland to hypothalamic releasing factors. *Endocrinology*. 1990;127:101-106.

87. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med.* 1998;128:127-137.
88. Biffl BL, Moore EE, Moore FA, Peterson VM. Interleukin-6 in the injured patient. *Ann Surg.* 1996;224:547-564.
89. Páth G, Scherbaum WA, Bornstein SR. The role of interleukin-6 in the human adrenal gland. *European Journal of Clinical Investigation.* 2000;30:91-95.
90. Salas MA, Evans SW, Levell MJ, Whicher JT. Interleukin-6 and ACTH act synergistically to stimulate the release of corticosterone from adrenal gland cells. *Clin Exp Immunol.* 1990;79:470-3.
91. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1690-1694.
92. Perlstein RS, Whitnall MH, Abrams JS, et al. Synergistic roles of interleukin-6, interleukin-1, and tumor necrosis factor in the adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide in vivo. *Endocrinology.* 1993;132:946-952.
93. Späth-Schwalbe E, Born J, Schrezenmeier H, Bornstein SR, Stromeier P, Drechsler S et al. Interleukin-6 stimulates the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1212-4.
94. Weber MM, Michl P, Auernhammer CJ, Engelhardt D. Interleukin-3 and interleukin-6 stimulate cortisol secretion from adult human adrenocortical cells. *Endocrinology.* 1997;138:2207-2210.
95. Yamaguchi M, Matsuzaki N, Hirota K, Miyake A, Tanizawa O. Interleukin-6 possibly induced by interleukin-1 $\beta$  in the pituitary gland stimulates the release of gonadotropin and prolactin. *Acta Endocrinol Copenh.* 1990;122:189-92.
96. Spangelo BL, Judd AM, MacLeod RM, Goodman DW, Isakson PC. Endotoxin-induced release of interleukin-6 from rat medial basal hypothalamus. *Endocrinology.* 1990;127:1779-85.
97. Spangelo BL, MacLeod RM, Isakson PC. Production of interleukin-6 by anterior pituitary cells in vitro. *Endocrinology.* 1990;126:582-6.
98. Tatsuno I, Somogyvari-Vigh A, Mizuno K, Gottschall PE, Hidaka H, Arimura A. Neuropeptide regulation of interleukin-6 production from the pituitary: Stimulation by pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and calcitonin gene-related peptide. *Endocrinology.* 1991;129:1797-804.

99. Judd AM, MacLeod RM. Differential release of tumor necrosis factor and IL-6 from adrenal zona glomerulosa cells in vitro. *Prog Am J Physiol*. 1995;268:114-20.
100. Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, Depaoli M, Rabin BS. Exposure to physiological stressors elevates plasma interleukin-6: Relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*. 1993;133:2523-30.
101. Brien TG. Human corticosteroid binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;14:193-212.
102. Mills IH. Transport and metabolism of steroids. *Br Med Bull*. 1962;18:127-33.
103. Ballard PL. Delivery and transport of glucocorticoids to target cells. In: Baxter JD, Rousseau GG, eds. *Glucocorticoid hormone action*. New York: Springer-Verlag. 1979:25.
104. Newell-Price J, Trainer PJ. The pituitary adrenal axis. In: Jenkins RC, Ross RJM, eds. *The endocrine response to acute illness*. *Front Horm Res*. Basel, Karger. 1999, vol 24, pp 110-130.
105. Gurpide E, Holinka C. Pregnancy-related changes in the metabolism of hormones. In: Tulchinsky D, Ryan KJ, eds. *Maternal-fetal endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders. 1980:45.
106. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med*. 2001;27:1548-1591.
107. Marti O, Martin M, Gavaldà A, et al. Inhibition of corticosteroid-binding globulin caused by a severe stressor is apparently mediated by the adrenal but not by glucocorticoid receptors. *Endocrine*. 1997;6:159-164.
108. Pugeat M, Bonneton A, Perrot D, et al. Decreased immunoreactivity and binding activity of corticosteroid-binding globulin in serum in septic shock. *Clin Chem*. 1989;35:1675-1679.
109. Bernier J, Jobin N, Emptoz-Bonneton A, Pugeat MM, Garrel DR. Decreased corticosteroid-binding globulin in burn patients: Relationship with interleukin-6 and fat in nutritional support. *Crit Care Med*. 1998;26:452-460.
110. Hamrahian AH, Oseni TS, Araah BM. Measurements of serum free Cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2004;350;16:1629-1638.
111. Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991;337:582-583.

112. Briegel J, Schelling G, Haller M, Mraz W, Forst H, Peter K. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med.* 1996;22:894-899.
113. Garcia R, Abarca S, Municio AM. Adrenal Gland Function in Reversible Endotoxic Shock. *Circulatory Shock.* 1990;30:365-374.
114. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, Rosner I, Shen-Orr Z, Adawi F, Lahav M. Adrenocorticotropin stimulation test: effect of basal cortisol level, time and day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:773-778.
115. Kehlet H, Binder C. Value of an ACTH test in assessing hypothalamo-pituitary-adrenocortical function in glucocorticoid-treated patients. *BMJ.* 1973;1:147-149.
116. Marik P, Zaloga G. Prognostic value of cortisol in septic shock. *JAMA.* 2000;284:308-309.
117. Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocrinol Rev.* 1988;9:295-318.
118. Parker LN, Levin ER, Lifrak ET. Evidence for adrenocortical adaptation to severe illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:947-952.
119. Hume DM, Bell CC, Bartter F. Direct measurement of adrenal secretion during operative trauma and convalescence. *Surgery.* 1962;52:174-187.
120. Dickstein G, Spigel D, Arad E, et al. One microgram is the lowest ACTH dose to cause a maximal cortisol response. There is no diurnal variation of cortisol response to submaximal ACTH stimulation. *Eur J Endocrinol.* 1997;137:172-175.
121. Lamberts SWJ, Bons EG, Zuiderwijk-van der Rost JM. Studies on the mechanism of corticotrophin-mediated desensitization of corticosteroid secretion by rat adrenocortical cells. *Mol Cell Endocrinol.* 1987;52:243-249.
122. Garcia R, Vilorio MD, Municio AM. Influence of *E. coli* endotoxin on ACTH induced adrenal cell steroidogenesis. *J Steroid Biochem.* 1985;22:377-385.
123. Bosch MA, Garcia R, Pagani R, Portoles MT, Diaz-Laviada I, Abarca S, Ainaga MJ, Risco C, Municio AM. Induction of reversible shock by *Escherichia coli* lipopolysaccharide in rats. Changes in serum and cell membrane parameters. *Br J Exp Pathol.* 1988;69:805-812.
124. Bissel DM, Hammaker LE. Cytochrome P-450 heme and the regulation of hepatic heme oxygenase activity. *Arch Biochem Biophys.* 1976;176:91-102.
125. Quinn SJ, Williams GH. Regulation of aldosterone secretion. *Annu Rev Physiol.* 1988;50:409.



126. Lacy Charles, RPh, PharmD. Drug information Handbook: Cosyntropin. Copyright (1978 to present) Lexi-Comp, Inc.
127. Braunwald E. Normale und gestörte Myokardfunktion. In: Fauci AS, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL (eds.). *Harrisons Innere Medizin*, Übersetzung der 14. Auflage. UK: McGraw-Hill International Ltd. 1999;232:1511-1521.
128. Stern N, Beck FW, Sower JR, Tuck M, Hsueh WA, Zipser RD. Plasma corticosteroids in hyperreninemic hypoaldosteronism: evidence for diffuse impairment of the zona glomerulosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(1):217-20.
129. Findling JW, Waters VO, Raff H. The Dissociation of Renin and Aldosterone during Critical Illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:592.
130. Bucher M, Ittner KP, Hobbhahn J, Taeger K, Kurtz A. Downregulation of Angiotensin II Type 1 Receptors During Sepsis. *Hypertension.* 2001;38:177-182.
131. Zipser RD, Davenport MW, Martin KL, Tuck ML, Warner NE, Swinney RS, Davis CL, Horton R. Hyperreninemic Hypoaldosteronism in the Critically Ill: A New Entity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:867-873.
132. Vaitukaitis JL, Dale SL, Melby JC. Role of ACTH in the secretion of free dehydroandrosterone and its sulfate ester in man. *J Clin Endocrinol.* 1969;29:1443-1447.
133. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, Huebler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B. Dehydroepiandrosterone replacement in women without adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1999;341:1013-1020.
134. Eberling P, Koivisto VA. Physiological importance of dehydroepiandrosterone. *Lancet.* 1994;343:1479-1481.
135. Suzuki T, Suzuki N, Daynes RA, Engleman EG. Dehydroepiandrosterone enhances IL-2 production and cytotoxic effector function of human T cells. *Clin Immunol Immunopathol.* 1991; 61:202-211.
136. Oberbeck R, Dahlweid M, Koch R, van Griensven M, Emmendorfer A, Tscherne H, Pape HC. Dehydroepiandrosterone decreases mortality and improves cellular immune function during polymicrobial sepsis. *Crit Care Med.* 2001;29:380-384.
137. Semple CG, Gray CE, Beastall GH. Adrenal androgens and illness. *Acta Endocrinologica (Copenh).* 1987;116:155-160.
138. Straub RH, Konecna L, Hrach S, Rothe G, Kreutz M, Scholmerich J, Falk W, Lang B. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated

- with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: possible link between endocrinosenescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2012-2017.
139. Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL, Fabian TJ, Frye RF. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol.* 1999;39:327-348.
140. Arvat E, DiVito L, Lanfranco F, Maccario M, Baffoni C, Rossetto R, Aimaretti G, Camanni F, Ghigo E. Stimulatory Effect of Adrenocorticotropin on Cortisol, Aldosterone, and Dehydroepiandrosterone Secretion in Normal Humans: Dose-Response Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3141-3146.

**Ich danke Herrn Professor Dr. med. Gärtner für die Betreuung dieser Arbeit, sowie Herrn PD Dr. med. Matthias Angstwurm für seine geduldige und fortdauernde Unterstützung.**

## Anhang: Fragebogen

<b>Nummer</b>	
<b>Kategorie</b>	
<b>ID-Nummer</b>	
<b>Name</b>	
<b>Geburtstag / Alter</b>	
<b>Geschlecht</b>	
<b>Größe</b>	
<b>Gewicht</b>	
<b>Aufnahme-Datum</b>	
<b>Aufn.: int/Notfall- OP</b>	
<b>Verl./Entl./Tod</b>	
<b>Survival time</b>	
<b>Diagnose</b>	
<b>I.Test-Datum / -Zeit</b>	
	Serum a
	Serum b
	Serum c
<b>Sedierung</b>	Propofol:
	Midazolam:
	Fentanyl:
	Etomidate:
	Dipidolor:
<b>Steroide</b>	
<b>Katecholamine</b>	Test
	K/Hc-0
	K/Hc-6
	K/Hc-12
	K/Hc-24
<b>Beatmung</b>	
<b>CVVH/HD/MARS</b>	
<b>APACHE-Score</b>	
<b>LOD-/MOD-Score</b>	
<b>SAPS II</b>	
<b>Kreislaufvariable</b>	RR
	mean
	HF
	PAR (HFx ZVD)/mean
	ZVD
	Temp

<b>Labor</b>	Na	
	K	
	Ca	
	BZ	
	Leukos/Eos	
	CRP	
	PCT	
	Lactat	
	Thrombos	
	Harnstoff	
	Krea	
	Urin L/die	
	Bili	
	TPZ/Quick	
	HCO3	
	PO2/FiO2	
	pH	
	BE	
	<b>Infektion</b>	g+
		g-
Viren		
Pilze		
Parasiten		
Blutkulturen pos		
neg		

<b>II. Testdatum/-Zeit</b>	Serum a
	Serum b
	Serum c

## **Tabellarischer Lebenslauf**

### **PERSÖNLICHE DATEN**

Rashidi Kia, Ariane

Geburtsdatum /-ort: 21. Juli 1977 in München

Aktuelle Anschrift: Hartwigstr. 48 / 28209 Bremen

Telefon: 0421/ 7084864 bzw. 0179 / 509 27 11

E-Mail: a\_rashidi\_kia@hotmail.com

Familienstand: ledig

Staatsangeh.: französisch

Muttersprache: deutsch

### **BERUFSERFAHRUNG**

9/2008 bis jetzt Klinikum Links der Weser, Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin, Bremen

01/2007 bis 8/2008 EvK Bielefeld / Gilead I, Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfall-, Transfusionsmedizin und Schmerztherapie  
davon 06/2007 bis 8/2008: Anästhesiologische Intensivstation

03/2005 - 12/2006 Hospital zum Heiligen Geist, Innere Abteilung, Kempen  
davon 01-09/2006: Interdisziplinäre Intensivstation

### **HOCHSCHULAUSBILDUNG**

12/2004 Approbation als Ärztin

10/2004 Ärztliche Prüfung

05/1998 - 10/2004 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

### **FORTBILDUNGEN**

07/2006 Fachkunde Rettungsdienst (Universitätsklinikum Essen)

01/2006 + 0/2006 Strahlenschutz-Grundkurs und Spezialkurs (Marienhospital Altenessen, Essen)

04/2005 Sonographie-Grundkurs nach Richtlinien der KBV (Maria-Hilf Krankenhaus, Krefeld)

### **PRAKTISCHES JAHR**

10/2003 - 02/2004 Krankenhaus Neuperlach/ Ludwig-Maximilians-Universität, München  
(Chirurgie: Allgemeinchirurgie, Gefäßchirurgie, Traumatologie)

02/2004 - 05/2004 Krankenhaus Harlaching / Ludwig-Maximilians-Universität, München  
(Innere: Kardiologie)

05/2004 - 09/2004 Klinikum Traunstein / Ludwig-Maximilians-Universität, München  
(Gynäkologie und Geburtshilfe)

### **PRAKTISCHE TÄTIGKEITEN**

- 09/1997 - 04/1998 Freiwilliges Soziales Jahr auf einer interdisziplinären internistisch-chirurgischen Station im Kreiskrankenhaus München-Perlach
- 03/1999 - 04/2002 Abgeschlossene Ausbildung zur Rettungssanitäterin beim Bayerischen Roten Kreuz, München
- 04/1999 - 02/2005 Ehrenamtliche Tätigkeit im Sanitäts- und Rettungsdienst beim Bayerischen Roten Kreuz, München
- 07/1999 - 05/2004 Nachtdienste auf der internistischen Intensivstation im Kreiskrankenhaus München-Perlach

### **SONSTIGE KENNTNISSE UND INTERESSEN**

- Sprachen: Deutsch: Muttersprache  
Französisch: sehr gut (Schrift und Sprache)  
Englisch: gut (Schrift und Sprache)
- EDV: MS-Office-Anwendungen, SPSS, Internetrecherche
- Freizeit: Sport (Schwimmen, Jogging, Radfahren, Kampfsport, Ski-Alpin, Wandern), Lesen, Reisen, Kino

Bremen, 02. September 2008