

Die funktionelle Nebennierenrindeninsuffizienz nach schwerem
Verbrennungstrauma – Physiologie und therapeutische Optionen

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Daniel Johnen

aus

Tübingen

Berichter: Herr Universitätsprofessor
Dr.med. Dr.univ.med. Prof. h.c. (RC) Norbert Pallua

Herr Privatdozent
Dr. med. Steffen Rex

Tag der mündlichen Prüfung: 3. November 2009

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online
verfügbar.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Abkürzungsverzeichnis	
2. Einleitung	1
3. Hypothesen und Studienziel	6
3.1 Retrospektiver Teil	6
3.2 Prospektiver Teil	6
4. Grundlagen	8
4.1 Glucocorticoidhaushalt	8
4.2 Sepsis	16
4.3 Verbrennungskrankheit	22
5. Methodik	24
5.1 Retrospektiver Teil	24
5.2 Prospektiver Teil	27
6. Ergebnisse	34
6.1 Retrospektiver Teil	34
6.2 Prospektiver Teil	59
7. Diskussion	68
7.1 Retrospektiver Teil	68
7.2 Prospektiver Teil	80
8. Anhang	94
8.1 ABSI	94
8.2 SOFA	95
8.3 Umrechnungsformeln	95
8.4 Patientendaten retrospektiver Teil	96
8.5 Patientendaten prospektiver Teil	97
9. Literaturverzeichnis	99
10. Publikationen	
11. Danksagung	
12. Erklärung zur Datenaufbewahrung	
13. Lebenslauf	

1. Abkürzungsverzeichnis

Abb. - Abbildung

ABSI - abbreviated burn severity index

ACTH - adrenocorticotropes Hormon

AI – adrenal insufficient / absolute Insuffizienz der NNR

ANOVA – analysis of variance

ARDS – acute respiratory distress syndrome

AS – adrenal sufficient / physiologische Reaktion der NNR

AVK – arterielle Verschlusskrankheit

CBG - cortisol binding globuline

CI – cardiac index

CLL – chronische lymphatische Leukämie

COPD – chronisch obstruktive Lungenerkrankung

COX-2 - Cyclooxygenase-2

CRH - corticotropin releasing hormone

CRP – C-reaktives Protein

eSR – eingeschränkte Stressreserve

FiO₂ - inspiratorische Sauerstofffraktion

HPA - hypothalamus-pituitary-adrenal-axis

HRE - hormone response elements

HZV – Herzzeitvolumen / Herzminutenvolumen

ITT – Insulin-Toleranztest

KG – Körpergewicht

KHK – koronare Herzkrankheit

LPS - Lipopolysaccharide

iNOS - inducible nitric oxide synthase

m - männlich

MAP – mittlerer arterieller Druck

MOV – Multiorganversagen

MW - Mittelwert

NF-κB - nuclear factor-κB

NNR – Nebennierenrinde

NO – Stickoxid

PaO₂ - alveolärer Sauerstoffpartialdruck

PCWP - pulmonary capillary wedge pressure

SIRS - systemic inflammatory response syndrome

SOFA - sequential organ failure assessment

STABW - Standardabweichung

SVRI – systemischer Widerstandsindex

Tab. – Tabelle

VEGF - vascular endothelial growth factor

VKOF – verbrannte Körperoberfläche

w - weiblich

ZNS – zentrales Nervensystem

ZVD – zentraler Venendruck

ZVK – zentralvenöser Katheter

2. Einleitung

2.1 Klinische Relevanz

Der septische Schock ist auch im Zeitalter der antibiotischen Therapie und der Vasopressoren eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland geblieben. Nach derzeit vom Kompetenznetzwerk SepNet der Universität Jena veröffentlichten Zahlen ist die Sepsis die dritthäufigste Todesursache hierzulande – noch vor dem akuten Herzinfarkt.^{1,2}

Jede Möglichkeit, die Mortalität zu senken ist daher von großem Interesse. Ein vielversprechender Therapieansatz scheint die Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden in supraphysiologischer Dosierung zu sein. Möglicherweise steht deren Wirksamkeit in Zusammenhang mit dem Auftreten einer funktionellen Nebennierenrindeninsuffizienz.

Das schwere Verbrennungstrauma ist ebenfalls mit einer hohen Letalität behaftet. Die Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin gab die durchschnittliche Letalitätsrate für die im Jahre 2001 in Schwerverbranntenzentren behandelten Patienten mit 15,2% an.³ Neben der direkten thermischen Schädigung von Gewebe spielt hier das komplexe inflammatorische Geschehen eine wesentliche Rolle, in welchem den Glucocorticoiden eine grundlegende Bedeutung zukommt.⁴

Neben den gängigen ursächlichen und symptomatischen Therapieansätzen wie Kühlung, Sofortnekrektomie, Antibiotikatherapie, Flüssigkeits- und Katecholaminsubstitution sind äquivalent zum septischen Schock immunregulierende Eingriffe als zukünftige Therapieoption denkbar und aktuell Gegenstand der Forschung. Hier besteht weiterhin grundlegender Bedarf an Kenntnissen über eine mögliche unzureichende Autoregulation des Immunsystems – beispielsweise in Form einer funktionellen Nebennierenrindeninsuffizienz.

2.2 Nebennierenrindeninsuffizienz

Schon in den zwanziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts sind erste Vermutungen belegt, die eine Verbindung zwischen schweren Entzündungsreaktionen und einer Minderfunktion der Nebennierenrinde (NNR) postulieren.⁵ Ebenfalls schon damals sah man, dass sowohl schwere Entzündungen eine NNR-Unterfunktion nach sich ziehen können, als auch, dass sich ein solches Defizit in der Corticosteroidproduktion negativ auf das

Entzündungsgeschehen auswirkt.^{5,6} Seit dieser Zeit wurden verschiedene Infektionen und traumatische Ereignisse wie bakterielle und virale Infektionen, schwere Verletzungen, Asphyxie, Verbrennungen, Operationen mit anatomischen Nebennierenschädigungen wie Nebennierenblutungen oder Nekrosen in Verbindung gebracht.^{7,8,9,10,11,12,13} Darüber hinaus wurde 1924 erstmals die Hypothese aufgestellt, dass eine NNR-Insuffizienz nicht zwangsläufig Folge einer anatomisch nachweisbaren Schädigung sein muss. Diese Hypothese wurde Ende der sechziger Jahre weiter durch Beisel und Rapoport^{14,15} und durch Jacobs und Nabarro¹⁶ gestützt, wobei letztere außerdem darauf hinwiesen, dass eine NNR-Insuffizienz eventuell nur transient auftreten kann. In den letzten zwei Jahrzehnten kamen schließlich weitere Kenntnisse hinzu, welche die Vermutung untermauern, dass tatsächlich eine schwere systemische Entzündungsreaktion eine transiente NNR-Insuffizienz verursachen kann und dass sich diese wiederum ungünstig auf den Verlauf der Entzündung auswirkt.^{17,18,19} So wurde speziell für die Entität des septischen Schocks von Annane im Jahre 2000 eine Studie veröffentlicht, die darauf schließen lässt, dass in ungefähr der Hälfte der Fälle ein Defizit in der endogenen Corticosteroidversorgung des Körpers vorliegt.²⁰

2.3 Corticosteroide in der Ersatztherapie

Obwohl erst 1927 der Wirkstoff eines bis dahin verwendeten NNR-Extraktes als Hormon identifiziert wurde, fand die Hypothese rasch Anerkennung, dass dieses Hormon ein wesentlicher Faktor für die Reaktion auf unterschiedliche Arten von Stress ist.^{21,22} In diesem Kontext und aufgrund der Vermutungen über den Zusammenhang von Infektionen, Traumata und NNR-Insuffizienz schlug man schon Anfang der vierziger Jahre erstmals Corticosteroide zur Behandlung von Entzündungsreaktionen und Schockzuständen vor.^{23,24,25,26,27} Jedoch wurden den Patienten hochdosiert Prednisolon und später Methylprednisolon mit Äquivalenten von 150 mg/kg KG verabreicht, da man davon ausging, dass entweder eine periphere Corticosteroidresistenz vorläge oder aber die physiologische Sekretionsmenge aus anderen Gründen nicht adäquat sei.^{28,29,30} Ein solches, allerdings experimentelles, Procedere verfolgte man bis in die achtziger Jahre. Es zeigte sich aber mit der Zeit und nach vielen Kontroversen, dass diese Cortisolsubstitution in pharmakologischen Dosen nicht nur keinen Benefit für Patienten im septischen Schock mit sich brachte, sondern den

Patienten Schaden zufügen konnte. Schließlich wurden diese Erkenntnisse auch von zwei im Jahre 1995 veröffentlichten Meta-Analysen bestätigt, welche keine Verbesserung in der Mortalität des septischen Schocks durch Behandlung mit hochdosierten Glucocorticosteroiden nachweisen konnten.^{31,32,33,34,35}

Die in der Theorie zunächst einleuchtende Therapie des septischen Schocks mit Glucocorticosteroiden rückte damit für längere Zeit in den Hintergrund. In den Neunzigern allerdings legten mehrere Fallstudien in Einklang mit der schon 1969 von Beisel und Rapoport^{14,15} aufgestellten Eucorticoid State-Hypothese (s. Abschnitt 4.1.11) nahe, dass physiologische, niedrige Dosierungen von Cortisol die Kreislauftsituation von Patienten im septischen Schock verbessern könnten.^{36,37} Zwei 1998 und 1999 erschienene doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien zeigten, dass möglicherweise ein früheres Absetzen von Katecholaminen die Folge einer solchen Therapie sein könnte.^{38,39} Aufgrund der kleinen Fallzahlen der Untersuchungen ließen sich jedoch keine repräsentativen Ergebnisse ableiten. 2002 schließlich veröffentlichten Annane et al. eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Multicenterstudie, in der 229 Responder auf eine Stimulation der NNR und 70 Non-responder jeweils zur Hälfte mit Hydrocortison substituiert wurden oder aber Placebopräparate erhielten. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine siebentägige Gabe von Hydrocortison und Fludrocortison die 28-Tage-Mortalität senkte und die Zeit der Katecholaminpflichtigkeit verkürzte. Dieser Effekt konnte statistisch für alle Patienten nachgewiesen werden, insbesondere jedoch für die Patienten mit nachgewiesener NNR-Insuffizienz.⁴⁰

Trotz dieser Erkenntnisse ist nicht sicher, inwieweit sich diese auf die Situation des septischen Schocks bei Schwerbrandverletzten übertragen lassen. Insbesondere besteht Unsicherheit über eine weitere mögliche Immunsuppression, die bei Brandwunden eine besondere Relevanz besitzt.⁴¹ Des Weiteren sind Möglichkeiten zur Reduktion von Vasopressoren oder auch der Flüssigkeitssubstitution in der Verbrennungsmedizin von großem Interesse, da diese direkten Einfluss auf Hautperfusion und Ödembildung und damit auf das Verbrennungsausmaß und die Regenerationsfähigkeit der Haut nehmen können.^{42,43}

Zur Cortisolsubstitutionstherapie im septischen Schock bei Schwerbrandverletzten ist im internationalen Schrifttum bisher lediglich eine Studie publiziert worden.⁴¹ Winter et al. behandelten 14 Patienten mit Hydrocortison. Diese wurden anschließend in Gruppen von Überlebenden und Nicht-Überlebenden aufgeteilt. Hier wurde bei den Überlebenden zwar eine Abnahme des Noradrenalinbedarfs festgestellt, bei den Nicht-Überlebenden kam es jedoch zu einem von den Autoren nicht erwarteten Anstieg des Bedarfs. In diesem Zusammenhang steht der retrospektive Teil der vorliegenden Studie. Es wird die Datenlage von Patienten der Intensivstation eines Schwerverbranntenzentrums, die sich in der Phase des septischen Schocks befanden, mit dem Ziel untersucht, weitere Kenntnisse zu dieser Thematik zu gewinnen. Zu diesem Zweck wird eine Gruppe von Patienten, die eine Cortisolsubstitution erhielten, mit einer Gruppe verglichen, die dieser Therapie nicht unterzogen wurde. Dieser Studienaufbau bietet im Gegensatz zur Studie von Winter et al. eine andere Perspektive und ermöglicht eine Einschätzung des Therapieeffekts im direkten Vergleich.

2.4 NNR-Insuffizienz nach Verbrennungstrauma

Aus dem bisher geschilderten Kontext konnte für die vorliegende Studie eine weitere, grundlegend neue Idee entwickelt werden.

Der septische Schock ist als ein pathophysiologisches Geschehen zu charakterisieren, das als zentrale Komponente eine systemische Entzündungsreaktion (systemic inflammatory response syndrome, SIRS, s. Abschnitt 4.2) aufweist. Ebenso verhält es sich mit der Verbrennungskrankheit, die bei schwerverbrannten Patienten die systemische Reaktion auf das Trauma bezeichnet. Bei beiden Entitäten spielt zudem die Kreislaufinsuffizienz eine wesentliche Rolle, im einen Fall als septischer Schock, im anderen als Schock im Rahmen des SIRS oder als Volumenmangelschock.⁴⁴ Aufgrund der Vermutungen über die Ursachen der transienten NNR-Insuffizienz im septischen Schock liegt der Gedanke nahe, es könne auch in der Verbrennungskrankheit ein solches Phänomen vorliegen.⁴⁵ Um dies herauszufinden wurde ein prospektives Studienkonzept entwickelt, in dem der Cortisolhaushalt von zwanzig Patienten nach schwerem Verbrennungstrauma untersucht wird. In der Literatur finden sich bisher keine Hinweise zu diesem Sachverhalt. Bekannt ist lediglich die normale Stressantwort auf

Verbrennungen.⁴⁶ Diese führt äquivalent zur Glucocorticosteroidsekretion auf andere Stressreize auch bei Verbrennungen typischerweise zu einem Anstieg des Blutcortisolspiegels.

Diese Studie zum Glucocorticoidhaushalt in der Verbrennungskrankheit gliedert sich also in zwei Teile, einen retrospektiven, der die Cortisolsubstitutionstherapie im septischen Schock unter die Lupe nimmt und einen prospektiven, der ein mögliches Auftreten einer funktionellen NNR-Insuffizienz in der frühen Phase der Verbrennungskrankheit untersucht.

3. Hypothesen und Studienziel

3.1 Retrospektiver Teil

3.1.1 Ziel der Studie

Ziel der Studie ist die Gewinnung von Erkenntnissen über die Auswirkungen einer Substitutionstherapie mit niedrigdosiertem Hydrocortison im septischen Schock nach schwerem Verbrennungstrauma.

3.1.2 Hypothese

Die Therapie mit Hydrocortison in physiologischer Dosierung begünstigt den Verlauf der Erkrankung von Patienten im septischen Schock im Vergleich mit einer Kontrollgruppe.

3.1.3 Zielparameter

Das Hauptaugenmerk wird auf den Katecholaminbedarf und die Mortalität der Patienten gelegt. Weitere Parameter sind Unterschiede im Krankheitsverlauf, gemessen anhand des SOFA-Score (sequential organ failure assessment, s. Abschnitt 5.1.3), sowie der Verlauf von Systemischem Widerstandsindex und Cardiac Index.

3.2 Prospektiver Teil

3.2.1 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie ist die Gewinnung von Erkenntnissen über Art und Häufigkeit einer transienten, funktionellen NNR-Insuffizienz in der Frühphase nach schwerem Verbrennungstrauma (Verbrennungskrankheit).

3.2.2 Hypothese

Eine Störung der NNR im Sinne einer Insuffizienz tritt in der Frühphase nach schwerem Verbrennungstrauma gehäuft auf.

3.2.3 Zielparameter

Wesentlicher Zielparameter ist die Prävalenz einer NNR-Insuffizienz in der Studienpopulation.

Des Weiteren wird untersucht, inwieweit ein Defizit in der Cortisolversorgung des Körpers mit einer konsekutiven Sepsis und weitergehend mit der Mortalität nach schwerem Verbrennungstrauma korreliert.

Drittens wird die Frage nach dem Ausmaß der Ödembildung in Zusammenhang mit der NNR-Funktion untersucht.

Als vierter Punkt soll ein eventueller Zusammenhang des Auftretens einer NNR-Insuffizienz mit dem vorbestehenden ABSI-Score (abbreviated burn severity index, s. Abschnitt 5.1.3) betrachtet werden.

Zuletzt wird ein Augenmerk auf die Frage gelegt, ob es sich bei dieser Störung um eine transiente, funktionelle Insuffizienz handelt oder ob eine dauerhafte Störung vorliegt.

4. Grundlagen

4.1 Der Glucocorticosteroidhaushalt

4.1.1 Grundsätzliches

Glucocorticosteroide sind Hormone der NNR. Das wichtigste ist das Cortisol, das synonym auch als Hydrocortison bezeichnet werden kann. Außerdem werden ihnen das Cortison und das Corticosteron zugerechnet.

Sie werden in der Zona fasciculata, der mittleren der drei Schichten der NNR, synthetisiert.

4.1.2 Chemische Struktur der Corticosteroide

Steroide leiten sich vom Steranskelett ab. Bei einem Steroidgerüst von 21 Kohlenstoffatomen spricht man von Corticosteroiden. Demgegenüber weisen die ebenfalls, wenn auch in kleinen Mengen, in der NNR produzierten Androgene 19 und die Östrogene 18 Kohlenstoffatome auf.

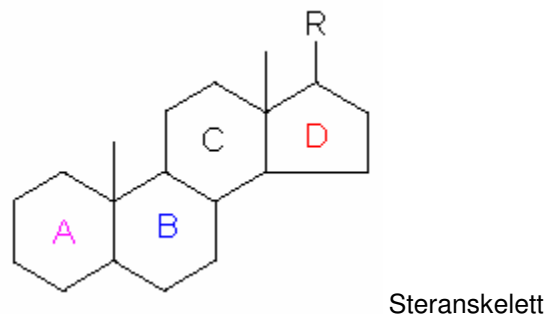


Abb. 1

4.1.3 Biosynthese des Cortisols

Wichtigster Vorläufer aller Corticosteroide ist das Cholesterin. Durch enzymatische Reaktionen bildet die NNR aus Acetat Cholesterin, zusätzlich ist sie in der Lage, Cholesterin aus der Blutbahn aufzunehmen.

Dieses wird unter dem Einfluß einer 20 α -Hydroxylase in 20 α -Hydroxy-Cholesterin umgewandelt. Unter physiologischen Bedingungen ist dies der geschwindigkeitslimitierende Schritt.

Im weiteren Verlauf wird die Seitenkette abgespalten; es entsteht 20 α , 22-Dihydroxy-Cholesterin, welches wiederum unter Einfluss einer Desmolase zu Pregnenolon umgesetzt wird. Soweit unterliegen die verschiedenen NNR-Hormone denselben Syntheseschritten.

Zur Produktion des Cortisols wird nun die Hydroxylgruppe in Stellung 3 zu einer 3-Oxo-Gruppe oxidiert und das ganze Molekül anschließend isomerisiert mit

Umlagerung von der 3-6 Position in die 4-5 Position. Es entsteht Progesteron. Diese oxidativen Vorgänge laufen unter dem Einfluß einer 3 β -Dehydrogenase und einer Δ 5-Isomerase ab.

Progesteron wird weiterhin durch eine 17 α -Hydroxylase zu 17 α -Hydroxyprogesteron und durch eine 21-Hydroxylase zu 17 α -21-Dihydroxyprogesteron (11-Desoxycortisol) umgewandelt.

In einem letzten Schritt wird unter dem Einfluss einer 11 β -Hydroxylase Cortisol gebildet.⁴⁷

4.1.4 Speicherung

Die NNR besitzt keine größeren Speicherkapazitäten, sie kann jedoch auf Reize zügig mit einer verstärkten Biosynthese ihrer Hormone antworten.⁴⁷

4.1.5 Sekretionsmenge und Plasmagehalt

Im Durchschnitt sezerniert die NNR täglich 10-17 mg Cortisol. Der Referenzbereich des Plasmagehalts an Cortisol beträgt laut dem Institut für Klinische Chemie und Biochemie der RWTH Aachen, welches die Proben dieser Studie verarbeitete, 119-618 nmol/l.

Die Cortisolsekretion und damit der Plasmagehalt unterliegen jedoch starken Schwankungen im Sinne einer Zirkadianrhythmik, wobei die höchsten Werte zwischen 6 und 8 Uhr morgens, die niedrigsten um Mitternacht liegen. Hinzu kommen sogenannte Sekretionsepisoden, die mit kurzzeitigen steilen Anstiegen des Plasmacortisolspiegels einhergehen. Diese finden sich ebenfalls gehäuft in der ersten Tageshälfte.^{47,48}

4.1.6 Cortisol in der Blutbahn

Unter dem Einfluß leberenzymatischer Funktionen liegt ein Teil des Cortisols auch als Cortison vor, welches sich durch seine Ketogruppe an C₁₁ anstelle der Hydroxylgruppe vom Cortisol unterscheidet. Unter physiologischen Verhältnissen ist das Gleichgewicht etwas zugunsten des Cortisols verschoben, wobei dieses wieder zu Cortisol reduziert werden kann.

Nach Sekretion von Cortisol in die Blutbahn wird es zu ungefähr 80% an ein cortisol binding globuline (CBG), auch Transcortin genannt, und zu etwa 10% an Albumin gebunden. Die restlichen 10% liegen in freier Form vor.

CBG wird von der Leber synthetisiert und besitzt, wenn sich das Individuum nicht im Stress befindet, eine Cortisolbindekapazität von ungefähr 25 µg/dl. Physiologisch aktiv ist nur ungebundenes Cortisol. Im Falle von Stressreaktionen wurde sowohl über eine erhöhte als auch eine verringerte Cortisolbindekapazität berichtet, was zu Schwierigkeiten bei der Beurteilung der freien Cortisolmenge von Traumapatienten führen kann.^{49,50} Cortisol besitzt eine Plasma-Halbwertszeit von 60-90 Minuten.⁴⁷

4.1.7 Ausscheidung

Nur äußerst geringe Mengen an freiem Cortisol, d.h. weniger als 1% der Cortisolelimination, werden über die Nieren ausgeschieden. Der Großteil wird nach einigen Abbauschritten zu 17-Hydroxycorticosteroiden in der Leber durch Kopplung mit Glucuronsäure am C₃-Hydroxyl wasserlöslich gemacht und über die Nieren ausgeschieden. Ein kleiner Teil wird mit Schwefelsäure konjugiert und so ausgeschieden. Auch in Bindegewebe und Nieren wird ein gewisser Teil der Steroide abgebaut, wobei die Leber den Hauptstoffwechselort darstellt.⁴⁸

4.1.8 Wirkmechanismen

Aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften ist es den Corticosteroiden möglich, durch die Zellmembran zu diffundieren. Im Zellplasma binden sie an ein spezifisches Rezeptorprotein, welches nun einer allosterischen Veränderung unterliegt. Ein Hitzeschock-Protein (hsp90) dissoziiert ab, der Rezeptor kann dimerisieren und erhöht so seine Affinität für spezifische Nucleotidsequenzen der DNA. Der Ligand-Rezeptor-Komplex bewegt sich also ins Innere des Zellkerns, um sich dort einem Chromatinprotein im Bereich einer solchen Nucleotidsequenz anzulagern. Diese Nucleotidsequenzen werden als sogenannte hormone response elements (HRE) bezeichnet; es handelt sich hierbei um Enhancer-Elemente, die die Transkription benachbarter Genabschnitte steigern. Nach Bindung des Hormon-Rezeptor-Komplexes löst sich das Chromatinprotein von der DNA, so dass die Transkription des betreffenden Abschnitts erfolgen kann.⁴⁷

4.1.9 Regulation der Cortisolsekretion

Die Cortisolsekretion wird in erster Linie von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) stimuliert. ACTH wird in den adrenocorticotropen Zellen des

Hypophysenvorderlappens gebildet. Die Ausschüttung dieses Hormons wiederum ist abhängig von corticotropin releasing hormone (CRH) sowie im Sinne einer negativen Rückkopplung vom Plasmacortisolspiegel.

Ein Absinken desselben führt zu einer verstärkten ACTH-Ausschüttung, ein Anstieg der Cortisolkonzentration im Blut zu einer Verminderung der ACTH-Ausschüttung.

CRH wird vom Hypothalamus synthetisiert und gelangt über Axonterminalien der Eminentia mediana zu einem Gefäßsystem, dem Portalsystem, welches vom Hypothalamus zur Hypophyse zieht.^{47,48}

Die CRH-Produktion in Neuronen des Hypothalamus wird durch vielfältige neuronale Einflüsse vor allem aus dem Mittelhirn und aus dem limbischen System reguliert.

Über die mesenzephalen Strukturen werden insbesondere Umwelt- und Innenwelteinflüsse, über die limbischen Strukturen vor allem emotionale Einflüsse in die neuroendokrine Regulation integriert.⁵¹

Auch auf dieser Stufe wird die Sekretion von CRH über den Plasmacortisolspiegel durch einen negativen Feedbackrhythmus reguliert.

Des Weiteren sind Zytokine wie IL-1, IL-6 oder TNF in der Lage, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (hypothalamus-pituitary-adrenal-axis, HPA) zu aktivieren. Umgekehrt hemmen Glucocorticoide die Synthese dieser Faktoren.^{19,52,53,54}

4.1.10 Physiologie und Pathophysiologie

Physiologie und Pathophysiologie werden hier nicht getrennt behandelt, da der Unterschied einer physiologischen zu einer pathologischen Wirkung oftmals nicht in der Art der Wirkung, sondern im Ausmaß derselben liegt.

Glucocorticosteroide können eine Reihe von Wirkungen auslösen, wobei die Wirkstärke von Cortison nur 70% und die von Corticosteron nur 30% der Wirkstärke von Cortisol beträgt.

Eine Hauptwirkung von Glucocorticosteroiden ist die Beeinflussung des Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsels. Dem Organismus werden auf Kosten von Proteinen und Fetten Kohlenhydrate im Sinne einer ergotropen Wirkung zur Verfügung gestellt.

Die Gluconeogenese aus Aminosäuren wird induziert, die periphere Glucoseverwertung gehemmt. Die Folge ist eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels.

Zudem bewirken die Glucocorticoide eine Umverteilung der Glykogenspeicher mit vermehrter Speicherung in der Leber.

Die katabole Wirkung auf den Proteinstoffwechsel kann bei Kindern zu Wachstumsstörungen und bei Erwachsenen zu Osteoporose, dünner Haut und Muskelatrophie führen.

Bei Zuständen des Hypercortisolismus kommt es zur bekannten abnormen Fettverteilung. Die Mechanismen hierfür sind noch ungeklärt.

Die Auswirkungen auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt sind in der mineralocorticoiden Wirkung des Cortisols zu suchen, wie auch in einer direkten Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate. Folgen sind Retention von Natrium und Ausscheidung von Kalium und Calcium, Verschiebung von Kalium von intra- nach extrazellulär im Austausch gegen Natrium und Wasserstoffionen. Die mineralocorticoide Wirkung von Cortisol beträgt etwa 1/1000 der Wirkung von Aldosteron. Daneben hemmt Cortisol die Calciumresorption im Darm.⁵⁵

Die Auswirkungen der Glucocorticosteroide auf die Hämatopoese zeigen sich in einer Erhöhung der Thrombozyten- und Erythrozytenzahl. Außerdem führen sie zu einer Leukozytose bei gleichzeitiger Eosinopenie und Lymphopenie. Das lymphatische Gewebe wird reduziert und die Aktivität von B- und T-Lymphozyten supprimiert.⁵⁶

Ein erst seit einigen Jahren bekannter Mechanismus zur Hemmung der Produktion von Entzündungsmediatoren, wie TNF- α , IL-6 und C-reaktivem Protein (CRP) ist die Hemmung von nuclear factor- κ B (NF- κ B). Bei NF- κ B handelt es sich um einen Transkriptionsfaktor, dessen Aktivität durch seine Lokalisation reguliert wird. Zunächst befindet er sich in Form eines Komplexes mit einem Inhibitions-molekül (I- κ B) im Zytoplasma. Nach entsprechender Zellstimulation wird NF- κ B aus dem Komplex freigesetzt und kann so in den Zellkern wandern, dort an einen spezifischen DNA-Abschnitt binden und die Transkription von proinflammatorischen Proteinen auslösen. Es wird davon ausgegangen, dass Cortisol die Expression von I- κ B induziert und so zu einer Hemmung der Produktion von Entzündungsmediatoren führt.⁵⁷

Eine Hemmung der Migration von Entzündungszellen wird durch Verminderung der Chemokin-Synthese⁵⁸ und durch verstärkte Produktion von makrophage

migration inhibition factor⁵⁹ erreicht. Durch Stimulation der Lipocortin-1-Synthese hemmt Cortisol die Phospholipase A₂ und damit die Arachidonsäure-Kaskade.⁶⁰ Außerdem werden die Synthese von Cyclooxygenase-2 (COX-2)^{61,62} und inducible nitric oxide synthase (iNOS)^{63,64} gehemmt.

Cortisol führt weiterhin zu einer Hemmung der Fibroblastenaktivität und damit zu einem Verlust an Kollagen und einer Schwächung des Bindegewebes mit dem Auftreten von Striae rubrae distensae, dünner Haut und schlechter Wundheilung bei Hypercortisolismus⁵⁶

Die psychischen Veränderungen (endokrines Psychosyndrom) bei Hyper- und Hypocortisolismus werden mit der glucocorticoiden Wirkung auf das zentrale Nervensystem erklärt.

Cortisol kann schließlich, über eine Erhöhung der Reagibilität der glatten Gefäßmuskulatur auf endogene Pressoren, wie Angiotensin II und Katecholamine, zu einer Erhöhung des Blutdruckes führen. In Studien mit Katzen und Hunden konnte eine durch Cortisol verstärkte vasokonstriktorische Reaktion auf Adrenalin gezeigt werden.^{65,66} In einer Studie mit Ratten kam es nach Gabe des Corticosteroid-Antagonisten RU 486 zu einem mittleren arteriellen Blutdruckabfall um 20mmHg.⁶⁵ Diese Studie zeigte außerdem, dass Cortisol auf die Regulation des Gefäßwiderstandes durch Noradrenalin und Angiotensin II, nicht jedoch durch Vasopressin Einfluss hat. Auch die Inhibition von COX-2 und iNOS könnten eine Rolle bei der Blutdruckregulation spielen.^{67,68} Und letztlich leistet natürlich die mineralocorticoide Wirkung des Cortisols ihren Beitrag dazu.⁵⁶

4.1.11 Die physiologische Reaktion der Glucocorticoide auf Entzündungsreize

Die NNR reagiert auf Stress mit einer vermehrten Synthese und Ausschüttung von Glucocorticosteroiden, welche unterschiedliche Wirkungen haben. Die wichtigsten in unserem Kontext sind die Erhöhung der Katecholaminsensibilität der Gefäße und die entzündungshemmenden Effekte.

Die entzündungshemmende Wirkung bedeutet einerseits eine Schwächung der Infektionsabwehr. Jedoch kann ein Mangel an Cortisol zu einer überschießenden Entzündungsreaktion im Sinne eines SIRS und damit ebenfalls zu einer ineffektiven Infektionsabwehr führen. Beisel und Rapoport stellten in diesem Zusammenhang 1969 die Eucorticoid State-Hypothese auf,

welche unterstellt, dass sich der Cortisolspiegel in einem bestimmten am physiologischen Bedarf orientierten Bereich bewegen muss, dass also sowohl zuviel als auch zuwenig Cortisol schädlich ist. Bei kritisch kranken Patienten ist die Zirkadianrhythmik charakteristischerweise aufgehoben. Bei ihnen finden sich über 24 Stunden am Tag erhöhte Cortisolwerte.^{69,70} Moribunde Patienten weisen gewöhnlich sehr hohe Cortisolwerte auf, was vermutlich nicht allein auf eine gesteigerte Produktion, sondern auf einen verminderten Abbau zurückzuführen ist.^{69,71,72,73,74} Grundsätzlich geht man davon aus, dass mit der Schwere der Erkrankung auch der Cortisolspiegel steigt. Bemerkenswerterweise findet sich jedoch bei den schwersten Krankheitszuständen häufig ein geringerer Plasmacortisolgehalt als bei weniger schwer ausgeprägten.^{75,76,77,78} In Stresssituationen ist allerdings nicht nur der gesamte Plasmacortisolgehalt erhöht, es sind häufig auch erniedrigte Werte für das CBG zu verzeichnen, so dass daraus eine größere Menge an freiem, physiologisch aktivem Hormon resultiert.^{49,51,79} Hinzu kommt, dass an Entzündungsorten die Neutrophilenelastase zu einer Spaltung des CBG führen und damit Cortisol freisetzen kann.⁸⁰ Zytokine sind zusätzlich in der Lage, die Affinität des Glucocorticoidrezeptors für Cortisol zu erhöhen und den peripheren Cortisolmetabolismus so zu verändern, dass erhöhte Gewebecortisolspiegel die Folge sind, die sogenannte gewebespezifische Corticosteroidresistenz wird gesenkt. Die physiologische Funktion dieser Mechanismen ist es, die Entzündungsantwort in einem gewissen Rahmen zu halten.^{81,82}

4.1.12 Das Konzept der relativen und der funktionellen NNR-Insuffizienz

Anatomische Veränderungen, wie Nebennierenblutungen oder hämorrhagische Nekrosen in der Folge von viralen oder bakteriellen Infektionen, chirurgischen Eingriffen, Verletzungen, Verbrennungen, Geburtsasphyxie und natürlich Adrenalektomie können zu einer verminderten oder gestörten NNR-Funktion führen.^{83,84,85,86,87} Bekanntes Beispiel für eine bakterielle Infektion mit konsekutiver Nebennierenblutung ist die Meningokokkeninfektion, welche zu einem Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom führt.^{88,89}

Als häufigste Ursache für einen adrenalektomie-ähnlichen Zustand beim Menschen gilt jedoch die Suppression der endogenen Corticosteroidproduktion bei vorausgegangener Substitutionstherapie mit Corticosteroiden.^{90,91,92}

Tritt der Zustand des Hypocortisolismus ohne ein pathologisches Korrelat, wie z.B. NNR-Blutung oder -Infarkt, auf, bezeichnet man dies als funktionelle NNR-Insuffizienz. Über die Ursachen existieren aktuell wenig genaue Kenntnisse. Grundsätzlich wird die Ursache in Zusammenhang mit schweren Entzündungszuständen oder anderen schweren Krankheitszuständen gesehen. Man weiß, dass Plasma von Entzündungspatienten, Tumor-Nekrose-Faktor (im Gegensatz zu seiner Fähigkeit, die HPA zu aktivieren) und Imidazole die NNR-Funktion hemmen können. Während niedrige Zytokinspiegel die gewebespezifische Corticosteroidresistenz vermindern können, sind hohe Spiegel in der Lage, die Resistenz zu verstärken. Außerdem wird vermutet, dass eine inadäquate ACTH-Sekretion oder eine inadäquate Antwort auf ACTH ursächlich sein könnten. Eine verminderte Organperfusion ist ein weiterer möglicher Mechanismus. Man geht davon aus, dass eine funktionelle NNR-Insuffizienz häufig transient ist.⁴⁵

Unter dem Terminus der relativen NNR-Insuffizienz versteht man die Tatsache, dass das Plasmacortisol absolut gesehen hoch, gleichzeitig aber nicht in der Lage ist, die Entzündungsreaktion zu kontrollieren.^{45,92}

4.2 Sepsis

4.2.1 Definition

Eine Sepsis bezeichnet eine generalisierte Entzündungsreaktion, welche durch eine von einem Infektionherd ausgehende Streuung von Erregern über die Blutbahn ausgelöst wird.

Die generalisierte Entzündungsreaktion ist unter dem Namen Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) bekannt.

Zur Anwendung kommen die SIRS-Kriterien der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz.⁹³

Tab. 1

- | | |
|--------------------|--|
| • Temperatur | >38 °C oder <36 °C |
| • Tachykardie | >90/min |
| • Tachypnoe | >20/min |
| • pCO ₂ | <32 mmHg |
| • Leukozyten | >12.000 oder <3.800/mm ³ ; Stabkernige >10% |

Es müssen mindestens zwei dieser Kriterien erfüllt sein.

Um die Diagnose einer Sepsis stellen zu können, muss also neben dem Vorliegen eines SIRS ein Infektionsnachweis erfolgen bzw. ein Infektionsherd als offensichtliche Ursache des SIRS nachgewiesen sein.⁹³

4.2.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die überwiegende Anzahl von Sepsisfällen tritt in Folge einer Infektion mit Bakterien auf. Grundsätzlich kann jedoch jeder Erreger nach Eindringen in die Blutbahn zur Sepsis führen, abhängig von seiner Virulenz und der Immunkompetenz des Individuums.

Bei weitem die häufigsten Verursacher einer bakteriellen Sepsis sind gramnegative Bakterien, wie E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus und Pseudomonas aeruginosa. Sie machen etwa 60-70% aller Sepsisfälle aus. Häufigste grampositive Erreger sind Staphylokokken und Pneumokokken.

Jedoch können nur bei 30-60% aller Sepsispatienten Keime in der Blutkultur nachgewiesen werden, so dass auch bei einem SIRS mit einem Infektionsherd als wahrscheinliche Ursache von einer Sepsis ausgegangen wird.⁹³

Die Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis ist zur Bewertung klinischer Studien von grundlegender Bedeutung.⁹⁴

Die Mortalität der Sepsis ohne Schock liegt bei etwa 20%, beim septischen Schock um die 70%.⁹⁵

4.2.3 Definition septischer Schock

Tritt in Folge der Sepsis eine hämodynamische Insuffizienz auf, zeigt sich das Krankheitsbild des septischen Schocks.

SIRS + Infektion + Schock = septischer Schock

Der septische Schock ist wie jede Schockform gekennzeichnet durch Hypotonie und Störung des Gerinnungssystems mit drohendem Organversagen.¹¹⁴

4.2.4 Die Phasen des septischen Schocks

Der septische Schock lässt sich in eine hyperdynamische und eine hypodynamische Phase einteilen. In der frühen, hyperdynamischen Phase sinkt der periphere Widerstand, der mittlere arterielle Druck (MAP) und der zentrale Venendruck (ZVD) sind normal oder leicht erniedrigt, die Haut ist warm und trocken und sieht rosig aus. Die arteriovenöse O₂-Differenz ist erniedrigt.

Die sich anschließende hypodynamische Phase geht mit einer Erhöhung des peripheren Widerstandes einher, ebenso steigt die arteriovenöse Differenz des Sauerstoffgehaltes wieder an, MAP, ZVD und Diurese sinken dagegen. Um das Herzminutenvolumen (HZV) aufrecht zu erhalten, kommt es zur Tachykardie. Die Haut ist aufgrund der sympathikotonen, adrenergen Reaktion blass, kühl und feucht.

Der Tod tritt meistens aufgrund eines Multiorganversagens (MOV) ein.⁹⁶

4.2.5 Allgemeine Pathophysiologie

Die allgemeine Pathogenese des Schocks ist im Folgenden zur Übersicht kurz dargestellt.

Im Schock kommt es zu einem Abfall des Blutdrucks. Um diesen, bzw. vielmehr das HZV aufrechtzuerhalten, werden vermehrt Katecholamine ausgeschüttet. Es kommt zur Erhöhung der Herzfrequenz und zu einer Umverteilung des Blutflusses im Sinne einer Zentralisation. Diese erfolgt aufgrund der spezifischen Verteilung von α - und β -Rezeptoren und dient der Aufrechterhaltung der Durchblutung von Herz und Gehirn.

Zusätzlich kommt es zu einem Einstrom interstitieller Flüssigkeit in die Blutbahn. Aufgrund einer entstehenden Gewebshypoxie mit Azidose kommt es schließlich jedoch zu weiteren Flüssigkeitsverlusten über die Kapillarwände. Die präkapillären Gefäßabschnitte reagieren empfindlicher auf die Azidose mit einer Dilatation als die postkapillären, so dass es zur Stase des Blutes mit dem sogenannten Sludge-Phänomen der Erythrozyten und zur Bildung von Mikrothromben kommt. Diese Bildung von Mikrothromben kann im Extremfall zur Verbrauchskoagulopathie führen, was eine eingeschränkte Gerinnbarkeit des Blutes mit eventueller Verstärkung des Schocks nach sich zieht. Diese Störungen der Mikrozirkulation sind es auch, die das Organversagen verursachen.⁹⁷

4.2.6 Spezielle Pathophysiologie

Die spezielle Pathogenese des septischen Schocks ist besonders gut im Falle der gramnegativen Keime erforscht.

Als auslösende Ursache des Schockgeschehens gilt die Einschwemmung von Endotoxinen, die bei Zerfall der Bakterienwand freigesetzt werden. Sie entsprechen chemisch Lipopolysacchariden (LPS). Diese LPS binden an CD14-Rezeptoren auf der Oberfläche von Monozyten, Makrophagen und neutrophilen Granulozyten. Diese reagieren mit der Produktion und Freisetzung von Mediatoren, wie TNF- α , IL-1, IL-6 oder Interferon- γ .⁹⁸

Sowohl Endotoxine als auch Zytokine stimulieren im Gefäßendothel die NO-Synthase. Es wird vermehrt Stickoxid (NO) ausgeschüttet. Dieses ist für die Vasodilatation der hyperdynamen Schockphase verantwortlich. Außerdem beeinträchtigt es die Integrität des Endothels.

Die pathogenetische Bedeutung des Endotoxins wurde durch Injektion von Endotoxin bei Freiwilligen und die Selbstinjektion durch einen Tumorpatienten nachgewiesen.^{99,100}

Lipoteichonsäure und Peptidoglykan, als Bestandteile grampositiver Bakterien zeigten im Tierversuch ähnliche Wirkungen wie LPS, wenn sich auch die molekularen Gegebenheiten der Wechselwirkung dieser Moleküle nicht so gut wie bei LPS nachvollziehen lassen.

Für den septischen Schock wesentliche Wirkungen, insbesondere von TNF- α und IL-1, sind die Erhöhung der Endothelpermeabilität und die direkte oder indirekte Verstärkung der Störung der Mikrozirkulation durch Wirkung auf die Vasomotorik, Gerinnung und Thrombozytenaggregation.

Daneben fördern LPS und TNF- α die Gerinnung; vermutlich geschieht dieses durch Stimulation der Expression von Gewebefaktor in Monozyten, durch Steigerung der Sekretion von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) und durch Hemmung der Expression von Thrombomodulin und Plasminogen-Aktivator in den Gefäßendothelien.

In der hyperdynamen Schockphase finden sich im Gewebe trotz erniedrigter arteriovenöser O₂-Differenz bei hoher zentralvenöser Sauerstoffsättigung eine Hypoxie und Azidose. Hieran könnten zum Teil die Eröffnung arteriovenöser Shunts im Bereich infizierten Gewebes oder der Lunge und die Erhöhung der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins durch niedrige 2,3-DPG-Werte in den Erythrozyten beteiligt sein.

Ein größeres Gewicht wird jedoch der Störung der oxidativen Phosphorylierung und der Aktivierung der Adenylatzyklase durch Endotoxin beigemessen.⁹⁶ In der Folge kommt es zur Steigerung der Glykolyse mit Abnahme der Glucosevorräte, zu hypoglykämischer Schädigung glucoseabhängiger Zellen, sowie zur Lactatazidose.

Im Kontext der Arbeit sind hier besonders die neueren Erkenntnisse über den Eingriff des Cortisols in die Expression der Zytokine von Bedeutung, wie sie im Abschnitt über die Glucocorticosteroide dargestellt sind.

NF- κ B, ein Faktor für die Transkription von Zytokinen befindet sich im Komplex mit dem Inhibitions-molekül I- κ B im Zellplasma. Cortisol scheint in der Lage zu sein, die Expression dieses Inhibitions-moleküls zu induzieren und greift damit in eine Schlüsselfunktion der Immunantwort ein.⁵⁷⁷

4.2.7 Diagnostik

Die Diagnose der Sepsis wird anhand klinischer Symptome wie Tachypnoe, Tachykardie, Bewusstseinsveränderungen, Temperaturerhöhung oder -erniedrigung, anhand von Laborveränderungen wie Leukozytose oder Leukopenie, Thrombopenie und Anstieg von CRP oder Procalcitonin, sowie anhand eines Keimnachweises in der Blutbahn oder am Infektionsherd gestellt. Kommen noch Zeichen der hyperdynamen oder der hypodynamen Schockphase, wie oben aufgeführt, hinzu, so ist der Verdacht auf einen septischen Schock zu stellen.

Zu beachten ist dabei, dass die Symptome im Wesentlichen unspezifisch sind und nicht regelhaft auftreten müssen. So können die Patienten unter anderem normale Temperaturen, normale Bewusstseinszustände, normale Atemfrequenzen oder unauffällige Thrombozytenkonzentrationen aufweisen.

Wichtig ist also die Zusammenschau der Symptome sowie die Vorgeschichte des Patienten.

Weitere Hinweise können Begleiterkrankungen geben (Immunschwächen, Verbrennungen, etc.). Auch finden sich oft schon in der Frühphase der Sepsis erhöhte Werte für Lactat.^{96,101}

4.2.8 Grundzüge der Therapie der Sepsis

Es sollte eine sofortige Sanierung der Infektionsherde erfolgen und eine antimikrobielle Therapie eingeleitet werden. Zu beachten ist die Abnahme der Blutkulturen vor Gabe eines Antibiotikums.

Kreislaufstabilisierende Maßnahmen beinhalten die Gabe von Flüssigkeit sowie die Gabe von Katecholaminen. Es kommen Suprenin, Arterenol, Dopamin und Dobutamin zum Einsatz.

Es empfiehlt sich die Überwachung des ZVD und des pulmonal-kapillären Verschlussdruckes (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP), gemessen über einen Swan-Ganz-Katheter. Bei schon vorliegender respiratorischer Insuffizienz dient dies der Steuerung der Flüssigkeitszufuhr.

Bei zunehmenden hypoxämischen Zuständen, zunehmender Hyperkapnie, neurologischen Ausfällen oder Versagen der Atemmuskulatur ist der Patient künstlich zu beatmen.

Dies hat auch den günstigen Nebeneffekt einer Verminderung des Blutvolumens in der Atemmuskulatur sowie einer Senkung der Nachlast des Herzens.

Weitere therapeutische Maßnahmen sind der Ausgleich einer metabolischen Azidose, eventuelle prophylaktische Maßnahmen gegen eine Verbrauchskoagulopathie durch Gabe von niedrigdosiertem Heparin, oder gegebenenfalls die Substitution von Plasma und Thrombozytenkonzentraten.

Ansätze, das für die häufigen Sepsisfälle mit gramnegativen Keimen verantwortliche Endotoxin mit LPS-Antikörpern zu neutralisieren, sind in der Erprobung, erbrachten allerdings noch keine eindeutigen Ergebnisse.⁹⁶

2002 wurde die Substitution von Patienten im katecholaminabhängigen septischen Schock mit Cortisol durch eine großangelegte Studie empfohlen. Nach der Empfehlung der Autoren sollte jeder katecholaminpflichtige Sepsispatient mit Cortisol substituiert werden. Ein Stimulationstest der Nebennierenrinde sollte folgen und im Falle einer NNR-Insuffizienz die Substitutionstherapie fortgeführt oder anderenfalls abgesetzt werden. Die bisher empfohlenen Dosierungen sind 200mg/d über einen Perfusor oder aber vier intravenöse Bolusgaben im Abstand von je 6 Stunden mit einer Einzeldosis von 50mg. Die Autoren der Studie sehen jedoch Bedarf an weiteren Untersuchungen zur optimalen Dosierung und Dauer der Substitution.⁴⁰

4.3 Die Verbrennungskrankheit

4.3.1 Definition und Überblick über die Pathophysiologie

Eine Verbrennung ist nicht nur durch ihre lokale Auswirkung, die direkte Gewebsschädigung, gekennzeichnet, sondern ebenso durch ihre systemischen Auswirkungen, die in ihrer Gesamtheit als Verbrennungskrankheit bezeichnet werden.³ Hierbei handelt es sich um ein komplexes Geschehen, das in der Funktionsstörung nahezu aller Organe resultieren kann. Zunächst kommt es zu einem, gegebenenfalls massiven Verlust intravasaler Flüssigkeit in das verbrannte Gewebe. In der Folge kann sich, bei unzureichender Flüssigkeitssubstitution, eine Hypovolämie entwickeln. Diese Hypovolämie allein kann schon zu den vom Schock bekannten Organstörungen sowie zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade mit disseminierter intravasaler Gerinnung führen (s. Abschnitt 4.2.5). Schäden der Darmmukosa können aufgrund von Minderperfusion oder Hypoxämie zu einer Translokation intestinaler Keime in die portale Blutbahn führen. Aus gleichem Grund kann es zur Nekrose der proximalen Tubuli der Niere oder von zentralen Neuronen kommen. Eine Muskelnekrose durch Minderperfusion oder direktes thermisches Trauma kann zum einen zu einem Kompartmentsyndrom und zum anderen durch die Freisetzung von freien Sauerstoffradikalen zu einer Schädigung der Lunge führen.⁴

Generell ist die Lunge das am häufigsten von systemischen Entzündungsreaktionen betroffene Organ. Die Entwicklung eines SIRS (s. Abschnitt 4.2) ist häufig. Die Gewebszerstörung führt zu einer Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie $\text{TNF } \alpha$, IL-1, IL-6, Interferon γ oder von Chemokinen, außerdem zur Aktivierung von NF- κ B, Leukotrienen, Eicosanoiden, Thromboxan A₂, platelet activating factor (PAF) und der Komplementkaskade. So kann es in der Folge zu einer ausgeprägten systemischen Immunreaktion kommen. Diese kann - in einem gewissen Rahmen - den physiologischen Anforderungen der Gewebsreparation gerecht werden. Sie kann aber auch beim Überschreiten einer Schwelle selbst zu einem schädlichen pathophysiologischen Geschehen werden, im Sinne eines sterilen, inflammatorisch bedingten Schocks (äquivalent zum septischen Schock, s. Abschnitt 4.2).¹⁰²

4.3.2 Grundlagen der Therapie der Verbrennungskrankheit

Ein wesentliches Element zur Vermeidung der Hypovolämie, aber auch zur Begrenzung des Ausmaßes des SIRS ist die aggressive Volumensubstitution. Hier hat sich die nach Baxter modifizierte Parkland-Formel bewährt, welche als Richtwert den Flüssigkeitsbedarf während der ersten 24 Stunden wiedergibt. Auch die Sofortnekrektomie¹⁰³ und eine adäquate, wenn möglich enterale Ernährung sind unerlässlich zur Eindämmung des SIRS. Versuche mit anti-inflammatorischen Therapieansätzen schlugen bisher im Wesentlichen fehl. Sowohl Antikörper gegen TNF α , als auch Hämofiltration, Anti-Bradykinin, PAFra oder IL-1ra zeigten kein verbessertes Outcome. Eingriffe in die späte Phase des SIRS mittels Antikörpern gegen HMG-1 zeigten bei Mäusen Erfolge. Ob dieses Protein eine wichtige Rolle in der inflammatorischen Antwort des Menschen spielt, bleibt abzuwarten. In den meisten Fällen wurden die Ergebnisse anhand von Sepsis-Modellen erzielt. Dies gilt auch für den Stand der Forschung zum Einsatz von Glucocorticoiden. Dieser ist in den Abschnitten 2 und 4.1 beschrieben.¹⁰¹

5. Methodik

5.1 Retrospektiver Teil

5.1.1 Design und Patienten

Um die Auswirkungen von Glucocorticosteroiden auf die Behandlung katecholaminpflichtiger Patienten im septischen Schock zu untersuchen, sollen in dieser Studie Daten der Verbrennungsintensivstation des Universitätsklinikums der RWTH Aachen retrospektiv verglichen werden.

Eine Gruppe von Patienten, welche Hydrocortison bekam, wird mit einer Kontrollgruppe verglichen, welche keine Glucocorticosteroide erhielt.

Der Einschlusszeitraum wurde auf den 01.01.1998 bis 31.12.2004 festgelegt. Es handelt sich um einen Zeitraum, der je drei Jahre vor bzw. nach dem Jahreswechsel 2000/2001 umfasst. Ab diesem Zeitpunkt wurde bei allen Patienten der Intensivstation mit septischem Schock die Substitution von Cortisol eingeführt. Diese zeitliche Eingrenzung gewährleistet ein, von der Cortisolsubstitution abgesehen, weitgehend gleichbleibendes Therapieregime des septischen Schocks in der Studienpopulation. Damit sollte eine Vergleichbarkeit der beiden Gruppen gegeben sein.

5.1.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren ein septischer Zustand entsprechend der Definition, Katecholaminpflichtigkeit, ein Mindestalter von 14 Jahren zum Unfallzeitpunkt und eine Verbrennung als für die Sepsis ursächliches Geschehen.

Die Sepsis ist für die vorliegende Studie entsprechend den genannten Kriterien definiert (s. Abschnitt 4.2).⁹³ Es müssen also ein SIRS sowie ein Infektionsherd als wahrscheinliche Ursache vorliegen.

Vom Zustand eines septischen Schocks ist auszugehen, wenn die Patienten zusätzlich katecholaminpflichtig sind.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit vorbekannter NNR-Insuffizienz oder vorangegangenem Hypophysentrauma, respektive Zustand nach Operation im Hypophysenbereich.

5.1.3 Daten

Die zu erhebenden Daten beinhalteten allgemeine Parameter des Patienten, wie Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen, sowie gegebenenfalls den Tod des Patienten, sofern er während dieses Krankenhausaufenthaltes verstarb.

Es wurden die notwendigen Daten zur Erstellung des abbreviated burn severity index (ABSI) erhoben.

Der ABSI ist ein prognostischer Index. Zusätzlich zu Alter und Geschlecht gehen in ihn der Anteil der verbrannten Körperoberfläche (VKOF) in Prozent, das Vorliegen einer drittgradigen Verbrennung, sowie ein eventuelles Inhalationstrauma ein.

Anhand einer Punktbewertung kann die prozentuale Überlebenswahrscheinlichkeit, bzw. das Mortalitätsrisiko abgeschätzt werden. Der ABSI wird zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes bestimmt.

Zu Details der Punktbewertung siehe Anhang Abschnitt 8.1.

Notiert wurden der Zeitpunkt des Beginns der Katecholamingabe und deren Dauer, weiterhin die Art der Katecholaminsubstitution in Form von Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Dobutamin und deren Dosierung in $\mu\text{g/kgKG/min}$.

Erhoben wurden ebenso der cardiac index (CI) und der systemische Widerstands- index (SVRI), welche über einen Swan-Ganz-Katheter (Pulmonalarterien-Katheter) gemessen wurden.

Die Katecholamingaben sowie der CI und der SVRI wurden, wenn Daten vorhanden waren, sechsstündlich erfasst.

Der sequential organ failure assessment-Score (SOFA-Score) wurde als wichtiger Verlaufsparemeter ermittelt. Die Werte wurden alle 24 Stunden erfasst, jeweils in den Morgenstunden zwischen 5 und 7 Uhr.

Der SOFA-Score ist ein Parameter zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs von Intensivpatienten. Er wird wiederholt, in der vorliegenden Studie z.B. täglich zur gleichen Zeit, erhoben. Der Score spiegelt den Funktionszustand lebenswichtiger Organe wieder und zeigt eventuelle Veränderungen im Verlauf an. Beurteilt werden die Funktion von Lunge (alveolärer Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) sowie die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2)), Gerinnungssystem (Thrombozytenkonzentration), Leber (Gesamt-Bilirubin), Niere (Kreatinin), Herz-Kreislaufsystem (mittlerer arterieller Druck), der Katecholaminbedarf und das ZNS (Einstufung auf der Glasgow-Coma-Skala). Der SOFA-Score kann auch

unter prognostischen Gesichtspunkten angewendet werden.¹⁰⁴ Zu Details zur Punktbewertung siehe Anhang Abschnitt 8.2.

Als **Beginn** der Datenerhebung wurde der Beginn der Katecholaminsubstitution festgelegt, als deren **Endpunkt** das Ende der Katecholaminpflichtigkeit, bzw. das Absetzen von Adrenalin und Noradrenalin und dauerhaftes Absinken der Dopamindosis unter 5 Gamma. Diese zweite Variante schien notwendig, da Dopamin häufig in sogenannter Nierendosis verabreicht wird, d.h. in einer nicht mehr kreislaufwirksamen und daher für die vorliegende Untersuchung nicht relevanten Dosis.

Zusätzlich wurden noch zwei weitere Werte erfasst, um das Ende der Katecholaminpflichtigkeit zu dokumentieren.

Verstarb ein Patient während der Katecholaminsubstitution, so war der Endpunkt der Datenerhebung der Todeszeitpunkt.

Dokumentiert wurden Mortalität während des Aufenthaltes auf der Intensivstation, die Mortalität des gesamten Krankenhausaufenthaltes, sowie die 28-Tage-Mortalität. Diese wird in der Literatur zum Zwecke besserer Vergleichbarkeit verwendet.¹⁰⁵ Da für den Patienten nicht nur das Überleben der akuten Sepsisphase, sondern auch eines längeren Zeitraumes relevant ist, ist die Erhebung eines solchen späteren Zeitpunktes auch klinisch sinnvoll.

Verstarb ein Patient während eines Zeitpunktes des Krankenhausaufenthaltes, der nach dem primären Endpunkt der Datenerhebung gelegen war, so wurde der Tod dennoch dokumentiert.

5.1.4 Statistik

Die statistische Auswertung wurde nach Beratung durch das Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen anhand von Software der Firma SAS (StatView; SAS Institute Inc.) durchgeführt. Zur Anwendung kommen der ANOVA-Test als Varianzanalyse und der Fisher's Exact-Test. Als Signifikanzniveau wurde $p=0,01$ festgelegt.

5.2 Prospektiver Teil

5.2.1 Design und Patienten

Um eine Störung der Funktion der NNR bzw. der HPA nach schwerem Verbrennungstrauma festzustellen, wurde ein Stimulationstest durchgeführt..

Jeder Verbrennungspatient, der nach Studienbeginn auf die Verbrennungsintensivstation des Universitätsklinikums der RWTH Aachen aufgenommen wurde, wurde auf Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien überprüft.

Die Rekrutierung von Patienten begann am 04. Februar 2002 und endete nach der Untersuchung von 20 Patienten am 17.05.2004.

Neben der Anzahl der zu untersuchenden Patienten wurden vor Studienbeginn der durchzuführende Test, die Einschlusskriterien, die zu erhebenden Daten, die Zielparameter und die Endpunkte für die Datenerhebung festgelegt.

5.2.2 Einschlusskriterien

Die in die Studie aufgenommenen Patienten mussten älter als 14 Jahre sein und einen Anteil der verbrannten Körperoberfläche von mindestens 20% an der gesamten Körperoberfläche aufweisen.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die zuvor eine Corticosteroidsubstitutionstherapie erhalten hatten oder welche mit corticosteroidhaltigen Dosieraerosolen, z.B. aufgrund eines Asthma bronchiale, behandelt wurden.

Ebenso wurden schwangere Patientinnen, Patienten mit zusätzlich zum Verbrennungstrauma bestehender akut lebensbedrohlicher Erkrankung (z.B. akuter Myokardinfarkt), Patienten mit Immunschwächen und Patienten, die innerhalb der letzten sechs Stunden vor dem Test Etomidate erhielten, ausgeschlossen.

Etomidate ist als selektiver Inhibitor der 11 β -Hydroxylase bekannt und kann zu einer Verminderung der NNR-Funktion führen.^{106,107}

Weitere Ausschlusskriterien waren eine vorbestehende NNR-Insuffizienz sowie ein vorangegangenes Hypophysentrauma bzw. eine Erkrankung der Hypophyse.

Für den verwendeten CRH-Test (s. Abschnitt 5.2.5) sind keine Kontraindikationen und spezifischen Risiken bekannt.¹⁰⁸

5.2.3 Daten

Auch in diesem Teil der Studie wurden zunächst allgemeine Patientendaten erfasst. So wurden Alter, Geschlecht, Gewicht, Vorerkrankungen und gegebenenfalls der Zeitpunkt des Todes notiert, sofern dieser während des Krankenhausaufenthaltes eingetreten war.

Der ABSI wurde auch hier errechnet. Zu diesem Zweck wurden wiederum Alter und Geschlecht, Anteil der VKOF in Prozent, das Vorliegen einer drittgradigen Verbrennung, sowie ein eventuelles Inhalationstrauma in Betracht gezogen.

War ein Patient während des Zeitraumes der Datenerfassung katecholaminpflichtig, so wurde dies sechsstündlich mit Beginn, Art der Katecholamingabe und deren Dosierung dokumentiert.

Dokumentiert wurden weiterhin neben den Ergebnissen des CRH-Tests der Proteingehalt zum Zeitpunkt des Tests sowie die Bilanzierung des Flüssigkeitshaushalts.

Die weiteren erhobenen Daten beziehen sich ausnahmslos auf den SOFA-Score als Verlaufsparemeter.

Gemessen wurden alle 24 Stunden jeweils zwischen 5 und 7 Uhr der PaO_2 sowie die FiO_2 , die Konzentration der Thrombozyten als Gerinnungsparameter, Gesamt-Bilirubin als Indikator der Leberfunktion, Kreatinin als Indikator der Nierenfunktion, mittlerer arterieller Druck und Katecholamine als Herz-Kreislaufparameter. Außerdem wurde der Patient anhand der Glasgow-Coma-Skala beurteilt.

5.2.4 Beginn und Endpunkt

Beginn der Datenerhebung am einzelnen Patienten war der Beginn der Dokumentation der entsprechenden Parameter auf der Intensivstation. Die Daten wurden über einen Zeitraum von sieben Tagen erhoben. Verstarb ein Patient nach diesem Zeitpunkt, so wurde dies erfasst, wenn der Tod während des Aufenthaltes in der Klinik eintrat.

5.2.5 Test und Testablauf

5.2.5.1 Test

Als Test wurde der CRH-Test als gängige und umfassende Methode zur Überprüfung der HPA gewählt.

5.2.5.2 Prinzip

Der Test wendet folgendes Prinzip an: CRH, welches physiologischerweise vom Hypothalamus gebildet wird, stimuliert die adrenocorticotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens. Diese wiederum reagieren normalerweise mit Sekretion von ACTH, welches die NNR zur Bildung und Ausschüttung von Cortisol anregt.

Sowohl auf ACTH- als auch auf Cortisolebene existiert ein negativer Feedbackmechanismus gegenüber den übergeordneten Zentren.

Beim CRH-Test wird synthetisches CRH intravenös injiziert und aus der Veränderung der ACTH- und Cortisolkonzentrationen im Blut auf die Funktion von Hypophyse und NNR geschlossen.

5.2.5.3 Material

- 100 µg synthetisches CRH (Trockensubstanz) der Firma Ferring
- 2 ml Aqua ad inj. der Firma Ferring
- Monovetten
 - o 7 EDTA-Röhrchen
 - o 7 Serum-Röhrchen
- Kochsalzlösung
- Spritzen 2ml
- Endokrinologische Laborbögen
- Eis

5.2.5.4 Testablauf

Alle Patienten durchliefen den Test grundsätzlich am ersten Morgen nach Unfallgeschehen um 8.00 Uhr.

Die Probenentnahme wurde in 19 Fällen arteriell über einen arteriellen Verweilkatheter und in einem Fall zentralvenös über einen zentralvenösen Katheter (ZVK) durchgeführt.

Zunächst wurde der basale Cortisol- und ACTH-Spiegel anhand einer ersten Probe bestimmt. Nach dieser ersten Blutentnahme wurde dem Patienten das CRH über einen ZVK verabreicht. Eine Viertelstunde später erfolgte die erste Blutentnahme unter stimulierten Bedingungen. Drei weitere Proben wurden ebenfalls in viertelstündlichem Abstand gewonnen, die letzten beiden im Abstand von einer halben Stunde.

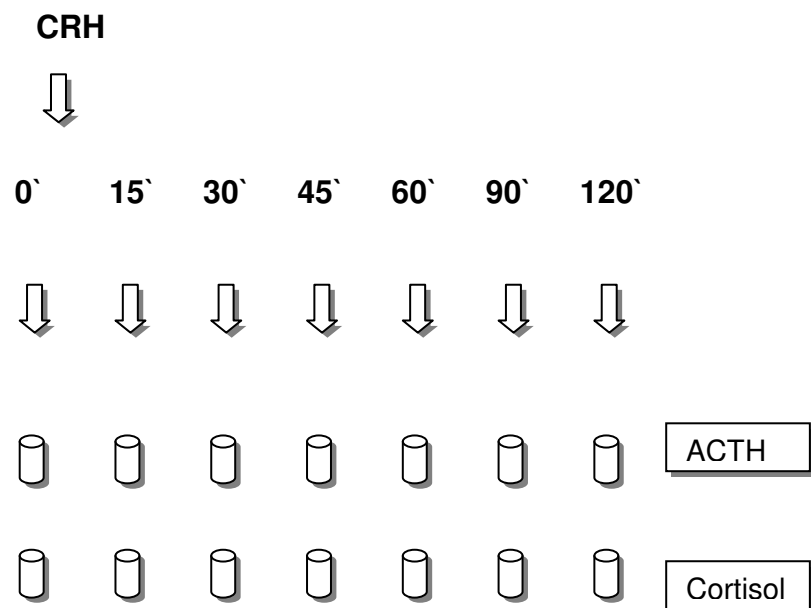


Abb. 2: Blutentnahme in Bezug zum Zeitpunkt der CRH-Applikation

Die ACTH-Proben wurden sofort auf Eis gelegt und beide Proben direkt in das Labor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie der RWTH Aachen versandt, welches sich im Hause befindet.

5.2.5.5 Vorbereitung und Ablauf der Injektion

Die gekühlt gelagerte CRH-Trockensubstanz wurde gründlich mit der Lösungsflüssigkeit vermischt und vollständig aufgezogen.

Das synthetische CRH wurde in allen Fällen über einen ZVK zugeführt, der Katheter wurde mit Kochsalzlösung nachgespült, so dass davon ausgegangen werden kann, dass der Wirkstoff vollständig in den Kreislauf des Patienten gelangt ist.

5.2.5.6 Ablauf der einzelnen Blutentnahme

Zunächst wurden aus dem Drei-Wege-Hahn des arteriellen Zugangs bzw. einem Schenkel des ZVK mit einer Spritze 2 ml Blut entnommen und verworfen. Dann wurden die Serum- und die EDTA-Monovette regelrecht befüllt und anschließend der Drei-Wege-Hahn und der Katheter mit einigen Millilitern Kochsalz-Lösung durchgespült. Dabei wurden alle hygienischen Standards gewahrt.

5.2.5.7 Weiterverarbeitung und Untersuchung der Proben

Die Weiterverarbeitung der Proben erfolgte im Labor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie der RWTH Aachen durch Mitarbeiter des Instituts. Dabei fanden die folgenden Testverfahren Anwendung:

Zur Bestimmung von Cortisol:

ADVIA Centaur Cortisol-Test (Bayer HealthCare LLC).

Hierbei handelt es sich um einen kompetitiven Immunoassay unter Anwendung der direkten Chemilumineszenz-Technologie. Die untere Nachweisgrenze (analytische Sensitivität) liegt bei 0,2 µg/dl (5,5 nmol/l). Die Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten betragen 3,69% bzw. 5,45% bei einem Mittelwert von 3,88 µg/dl (n=144) und 2,98% bzw. 3,99% bei einem Mittelwert von 37,15 µg/dl (n=144).

Zur Bestimmung von ACTH:

ACTH 100T Kit (Nichols Institute Diagnostics, CA, USA).

Das Testverfahren beruht auf einem immunometrischen Chemilumineszenz-Test. Die untere Nachweisgrenze beträgt 0,5 pg/ml. Die Intraassay-Variationskoeffizienten betragen bei einem Mittelwert von 6,6 pg/ml 3,4% und bei einem Mittelwert von 293 pg/ml 3,8% (n=20). Die Interassay-Variationskoeffizienten liegen für einen Mittelwert von 8,3 pg/ml bei 4,6% und für einen Mittelwert von 379 pg/ml bei 7,0% (n=23).

5.2.5.8 Fehlerquellen

Probleme, die zur Verfälschung von Ergebnissen führen könnten, können zunächst bei mangelhafter Auflösung der Trockensubstanz und unvollständiger Aufnahme der gelösten Substanz in die Spritze auftreten. Auch unsachgemäße Injektion der Wirksubstanz kann zu Fehlern führen, wie z.B. bei Rücklauf von

Blut bei Injektion durch eine Venenverweilkanüle oder auch bei fehlendem Nachspülen mit Kochsalzlösung.

Des Weiteren ist die Kühlung der EDTA-Röhrchen auf Eis und deren baldige Weiterverarbeitung zu beachten.

Auch die CRH-Trockensubstanz ist zuvor gekühlt zu lagern.

5.2.5.9 Bewertung des basalen Cortisols und des CRH-Tests

Die für die vorliegende Studie gewählten Kriterien sind im Folgenden dargestellt (Erläuterungen im Abschnitt 7.2.4).

Tab. 2: Bewertungsmaßstab CRH-Test

Basales Cortisol:

Normbereich für Gesunde:

- 119 – 618 nmol/l

(Normbereich des Labors des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie der RWTH Aachen)

CRH-Test:

1. Absolute Insuffizienz (adrenal insufficient, AI):

- Basal < 550 nmol/l und Anstieg auf < 550 nmol/l und Anstieg auf < 150%
- Basal < 179 nmol/l und Anstieg auf < 276 nmol/l

2. Eingeschränkte Stressreaktion (eSR):

- Basal < 550 nmol/l und Anstieg auf < 550 nmol/l, aber Anstieg auf > 150% und Nichtzutreffen von Punkt 1.2

3. Physiologische Reaktion (adrenal sufficient, AS):

- Nichtzutreffen von Punkt 1 und 2

5.2.6 Statistik

Die statistische Auswertung wird hier wie im retrospektiven Teil der Studie nach Beratung durch das Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen anhand von

Software der Firma SAS (StatView; SAS Institute Inc.) durchgeführt. Zur Anwendung kommen der ANOVA-Test als Varianzanalyse und der Fisher's exact-Test. Als Signifikanzniveau wurde $p=0,01$ festgelegt.

6. Ergebnisse

6.1 Retrospektiver Teil

6.1.1 Basisdaten

Tab. 3: Basisdaten

	Therapiegruppe	Kontrollgruppe
Anzahl	10	9
Alter MW + STABW (Jahre)	41 ± 16	52 ± 26
Alter Spannbreite (Jahre)	14-68	15-93
Geschlecht	9m/1w	5m/4w

MW: Mittelwert; STABW: Standardabweichung; m: männlich; w: weiblich

6.1.1.1 Anzahl der Patienten

Im Zeitraum vom 01.01.1998 bis zum 31.12.2004 wurden 19 Patienten in die Studie eingeschlossen. 16 Patienten (84%) wurden zwischen August 1999 und August 2002 eingeschlossen. Die Gruppen weisen mit 10:9 Patienten (Therapiegruppe : Kontrollgruppe) ähnliche Größen auf.

6.1.1.2 Charakteristika der Patientengruppen

6.1.1.2.1 Altersstruktur

Die Altersverteilung erstreckt sich in beiden Gruppen vom Mindestalter der Einschlusskriterien über mehrere Lebensjahrzehnte bis ins höhere Alter. Der Mittelwert der Altersverteilung liegt in beiden Fällen im mittleren Lebensalter. Die Therapiegruppe weist mit einem Mittelwert (Standardabweichung) von 41 Jahren (± 16) und einer Spannbreite von 14 bis 68 Jahren eine etwas jüngere Population auf als die Kontrollgruppe mit einem mittleren Alter von 52 Jahren (± 26) und einer Spannbreite von 15 bis 93 Jahren.

6.1.1.2.2 Vorerkrankungen

Die Anzahl der Patienten mit Vorerkrankungen ist in beiden Gruppen gleich (je fünf Personen), der prozentuale Anteil liegt aufgrund der geringeren Größe in der Kontrollgruppe etwas höher (56:50%). Details zum Erkrankungsspektrum der einzelnen Patienten sind Tab. 4 und dem Anhang (s. Abschnitt 8.5) zu entnehmen.

Tab. 4: Vorerkrankungen

Vorerkrankungen	Therapiegruppe	Kontrollgruppe
• Hypertonie	1	3
• Alkohol-Abusus	3	1
• Nikotinabusus	2	
• Herzinsuffizienz	0	2
• KHK/AVK	0	2
• Chronische Bronchitis	1	0
• Maligne Erkrankungen	0	1
• Neurologische Erkrankungen	2	3
• Hypothalamus-/ Hypophysenschädigung	0	0
• NNR-Insuffizienz	0	0
Gesamtanzahl	5	5

6.1.1.2.3 Verbrennungsdaten

Der Mittelwert der VKOF (%) und die Standardabweichung betragen in der Therapiegruppe 43,75 ($\pm 24,0$), die Werte der Kontrollgruppe 46,67 ($\pm 24,1$).

In der Therapiegruppe findet sich ein ABSI-Score von 8,9 ($\pm 1,91$) und in der Kontrollgruppe ein Score von 10 ($\pm 1,94$). Ein Inhalationstrauma findet sich bei sechs Patienten der Therapiegruppe und bei drei Patienten der Kontrollgruppe.

Tab. 5: Verbrennungsdaten

	Therapiegruppe	Kontrollgruppe
VKOF (%) MW + STABW	43,75 $\pm$ 24,0	46,67 $\pm$ 24,1
ABSI MW + STABW	8,9 $\pm$ 1,91	10 $\pm$ 1,94
Inhalationstrauma (Anzahl)	6	3

MW: Mittelwert; STABW: Standardabweichung

6.1.1.2.4 Sepsisdaten

Ein Patient der Kontrollgruppe weist eine auf 35,6° C erniedrigte Körpertemperatur auf, alle anderen Patienten haben fiebrige Temperaturen von im Mittel 39,4° C ($\pm 0,5$) in der Therapiegruppe und 39,3° C ($\pm 1,55$) in der Kontrollgruppe.

Die Leukozytenzahlen sind bei allen Patienten erhöht. In der Therapiegruppe beträgt der Mittelwert 27,48 G/l (± 1473) und in der Kontrollgruppe etwas niedrigere 23,32 G/l ($\pm 9,26$).

Katecholamin- und Respiratorpflicht konnte für alle Patienten beider Gruppen dokumentiert und ein wahrscheinlicher Infektionsherd samt Keimnachweis für alle Patienten beschrieben werden. (Details zum Keimspektrum und zu den

Nachweismedien sind Tabelle 6 zu entnehmen). Alle Patienten erfüllen damit die oben genannten Definitionskriterien der Sepsis.

Tab. 6: Sepsisdaten

	Therapiegruppe	Kontrollgruppe
Temperatur (°C)	39,4 ± 0,5	39,3 ± 1,55
Leukozyten (G/l)	27,48 ± 14,73	23,32 ± 9,26
Beatmung (%)	100	100
Katecholaminpflicht (%)	100	100
Infektionserreger:		
Grampositive :		
S. aureus	2	3
MRSA		1
Koagulase-neg. Staphylokokken		1
S. epidermidis	1	1
Streptococcus spp.	1	1
Enterococcus spp.	1	
Enterococcus faecalis	1	1
Enterococcus faecium	1	
Gramnegative:		
E. coli	2	2
E. vulneris		1
Klebsiella pneumoniae	1	
Pseudomonas aeruginosa	4	2
Pseudomonas putida		1
Stenotrophomonas maltophilia		1
Citrobacter braaki		1
Propionibacterium spp.		1
Bacillus spp.		1
Proteus spp.		1
Mykosen:		
C. albicans	1	2
Nachweismedium:		
Blutkultur	3	4
Wundabstrich	5	3
ZVK-/Pulmonalkatheter	4	2

6.1.2 Abhängige Variablen

6.1.2.1 SOFA-Score

Der SOFA-Score als Verlaufsparemeter zur Einschätzung des Zustandes von Intensivpatienten zeigt mit zunehmender Punktzahl eine Zustandsverschlechterung an.

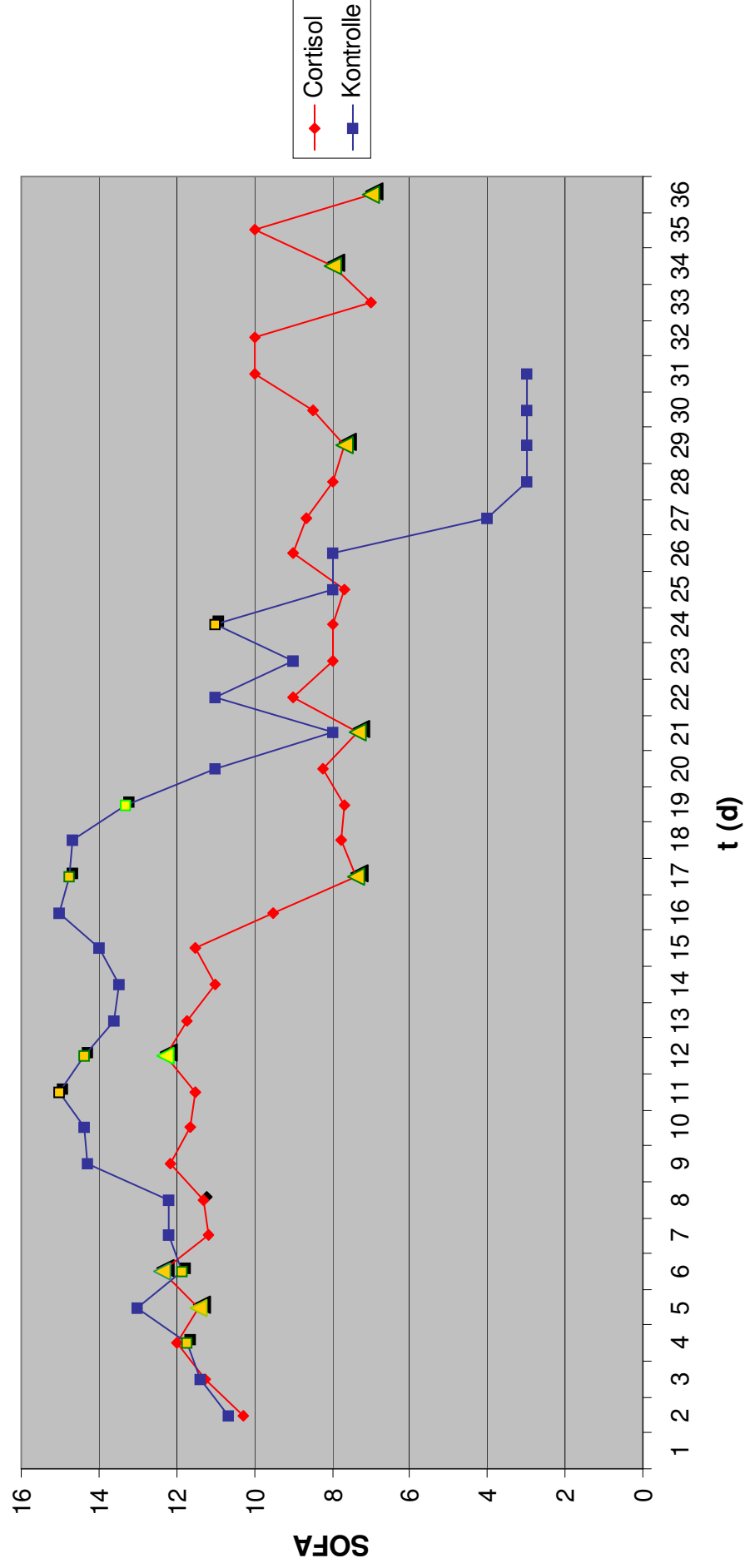
Abb. 3 stellt den mittleren Verlauf des Scores in beiden Gruppen im Vergleich dar. Die Dreiecke und Quadrate stellen jeweils Zeitpunkte dar, zu denen Patienten der jeweiligen Gruppe verstorben sind. So kann man sich einen Überblick darüber verschaffen, wieviele Patienten zu jedem Zeitpunkt miteinander verglichen werden. Der mittlere SOFA-Score der Kontrollgruppe

liegt bis zum Zeitpunkt 25,5 über dem der Therapiegruppe. Danach fällt er unter diesen ab. Hier handelt es sich um den Verlauf eines einzigen Patienten.

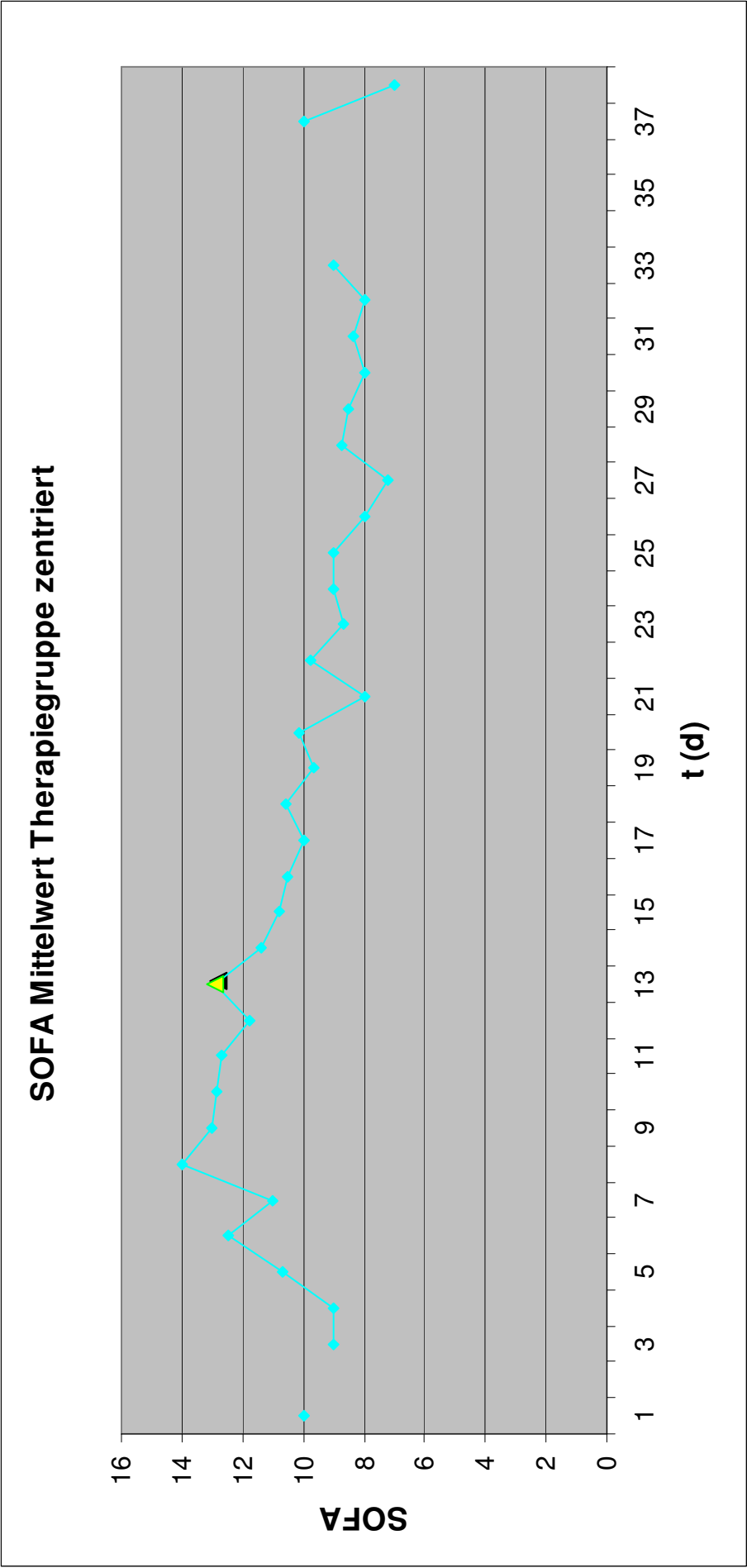
Abb. 4 stellt den Score-Verlauf der Therapiegruppe zentriert auf den Zeitpunkt des Beginns der Substitution dar. Hier ist eine kontinuierliche Abnahme des SOFA-Scores im Zeitraum nach Substitutionsbeginn zu erkennen.

Eine Aufsplittung der Verläufe in die der einzelnen Patienten zeigt einen Abfall des Scores bei acht von zehn Patienten der Therapiegruppe (Abb. 5), bei zwei kommt es zu einem Anstieg. In der Kontrollgruppe (Abb. 6) zeigt sich bei vier Patienten ein Anstieg, vier stagnieren auf hohem Niveau und einer zeigt im Verlauf eine Abnahme des Scores.

Mittlerer SOFA-Score



Dreiecke und Quadrate: Zeitpunkt an dem einzelne (orange) oder zwei (gelb) Patienten verstorben sind oder demittiert wurden



Dreieck: Zeitpunkt des Beginns der Cortisolsubstitution

Abb. 4

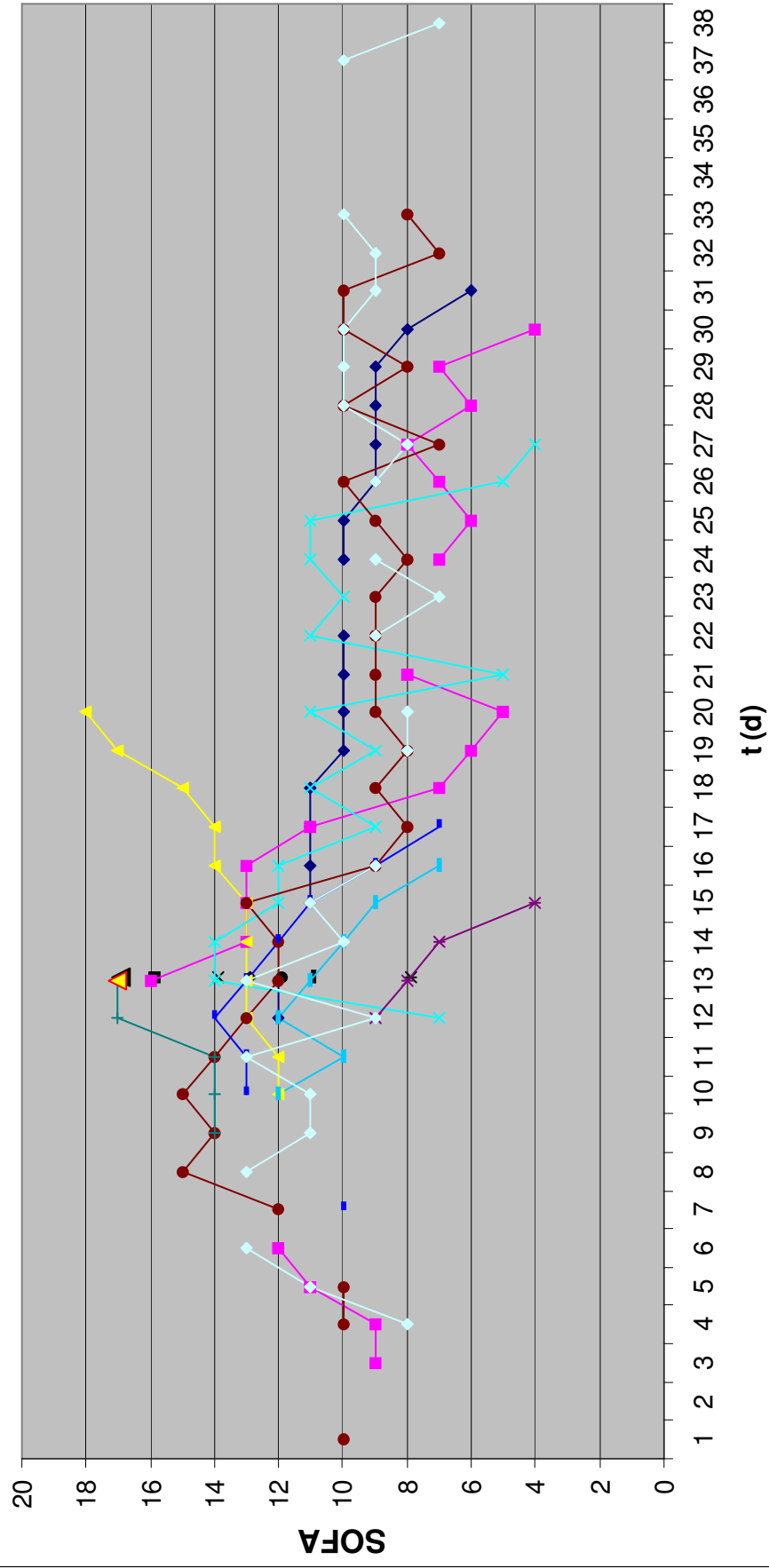


Abb. 5

SOFA Kontrollgruppe

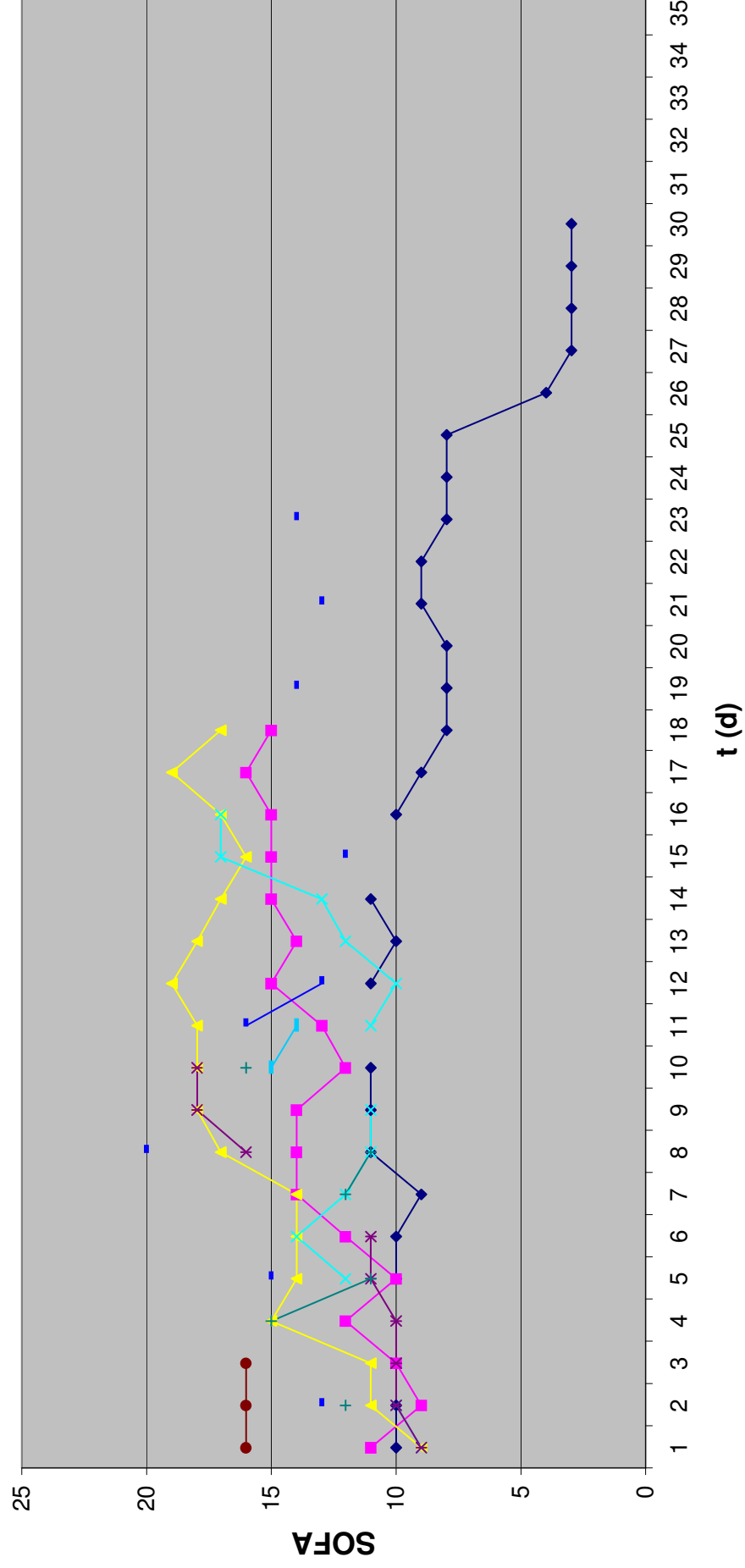


Abb. 6

6.1.2.2 Katecholamine

6.1.2.2.1 Katecholaminbedarf

Abb. 7 stellt den Verlauf der mittleren Adrenalin-/Noradrenalinindosierung der Kontrollgruppe dar. Bis zum Zeitpunkt 75 zeigt sie einen kontinuierlichen Anstieg des Bedarfs. Zu diesem Zeitpunkt kommt es schließlich zu einem Abfall der Kurve. Der Verlauf der einzelnen Patienten zeigt ähnliche Verläufe auf unterschiedlichen Dosierungsniveaus (Abb. 8). Ein Patient weist einen gleichmäßig niedrigen Bedarf auf.

In Abb. 9 und 10 ist der Verlauf der Adrenalin-/Noradrenalinindosierung der Therapiegruppe dargestellt. Diese Darstellung ist auf den Beginn der Substitution zentriert. In Abb. 9 zeigt sich ein steiler Anstieg des Katecholaminbedarfs. Zwölf Stunden vor dem Gipfel der Dosierungskurve beginnt die Cortisolsubstitution (Dreieck). Nachdem der höchste Punkt der Kurve erreicht ist, kommt es zu einem starken Abfall des mittleren Katecholaminbedarfs. In der Einzeldarstellung (Abb. 10) zeigen zwei Patienten nach Cortisolgabe einen weiteren Anstieg des Adrenalin-/Noradrenalinbedarfs, acht Patienten einen sinkenden Bedarf. Die beiden Pat. mit progredientem Bedarf verstarben im Verlauf. Der zweite Gipfel in Abb. 9 ist durch nur einen Patienten bedingt (s. Abb. 10).

Die Dosierungskurven von Dopamin/Dobutamin (Abb. 11 und 12) zeigen einen deutlichen Niveauunterschied, wobei die Therapiegruppe das niedrigere Niveau aufweist.

Eine charakteristische Änderung der Verläufe nach Substitutionsbeginn ist nicht zu erkennen.

Der durchschnittliche Bedarf an Adrenalin/Noradrenalin in $\mu\text{g/kgKG/min}$ beträgt in der Therapiegruppe $0,14 \mu\text{g/kgKG/min}$ ($\pm 0,13$). In der Kontrollgruppe liegt mit $0,11 \mu\text{g/kgKG/min}$ ($\pm 0,1$) ein geringerer Bedarf vor. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,5 im ANOVA-Test und hohen Standardabweichungen nicht signifikant. Der Bedarf der Kontrollgruppe an Dopamin/Dobutamin fällt mit durchschnittlich $10,97 \mu\text{g/kgKG/min}$ ($\pm 5,11$) zu $5,24 \mu\text{g/kgKG/min}$ ($\pm 2,35$) doppelt so hoch aus wie in der Therapiegruppe. Der p-Wert beträgt 0,005. Es liegt ein signifikanter Unterschied vor.

**(Nor-)Adrenalin Mittelwert
Kontrollgruppe**

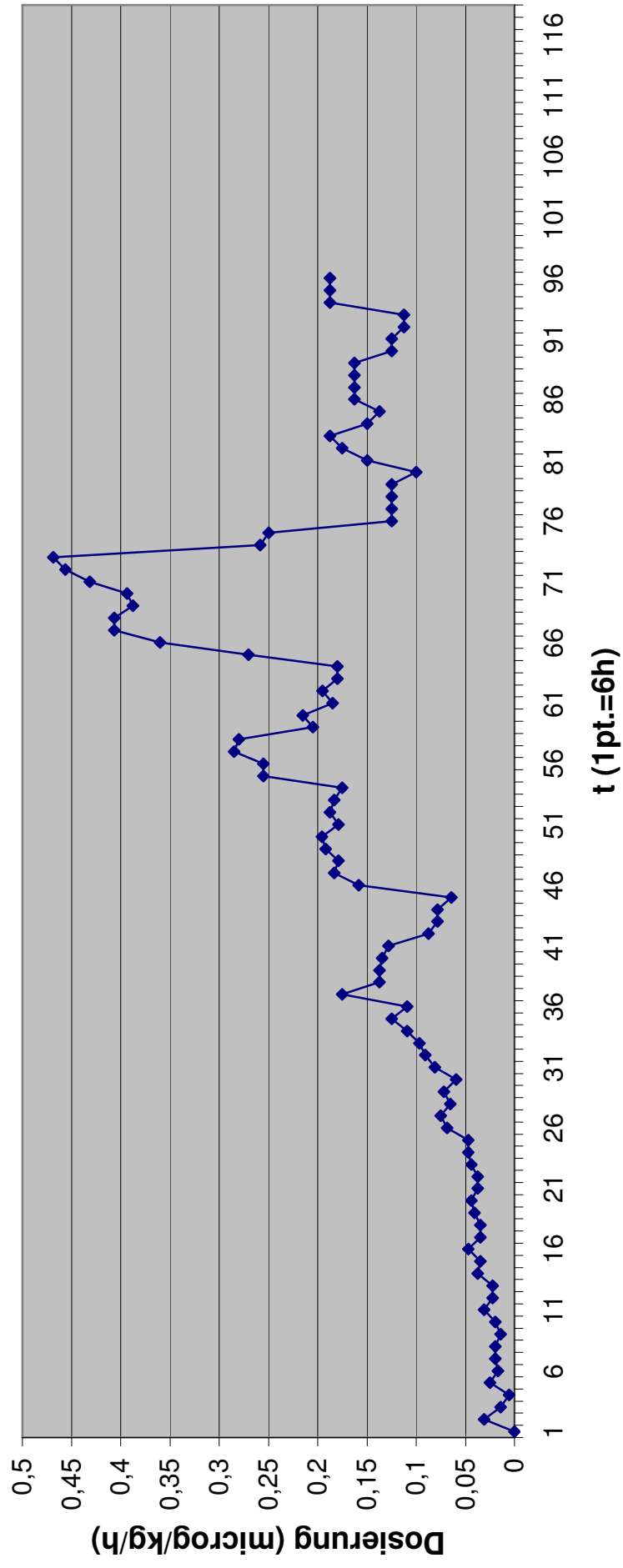


Abb. 7

(Nor-)Adrenalin
Kontrollgruppe

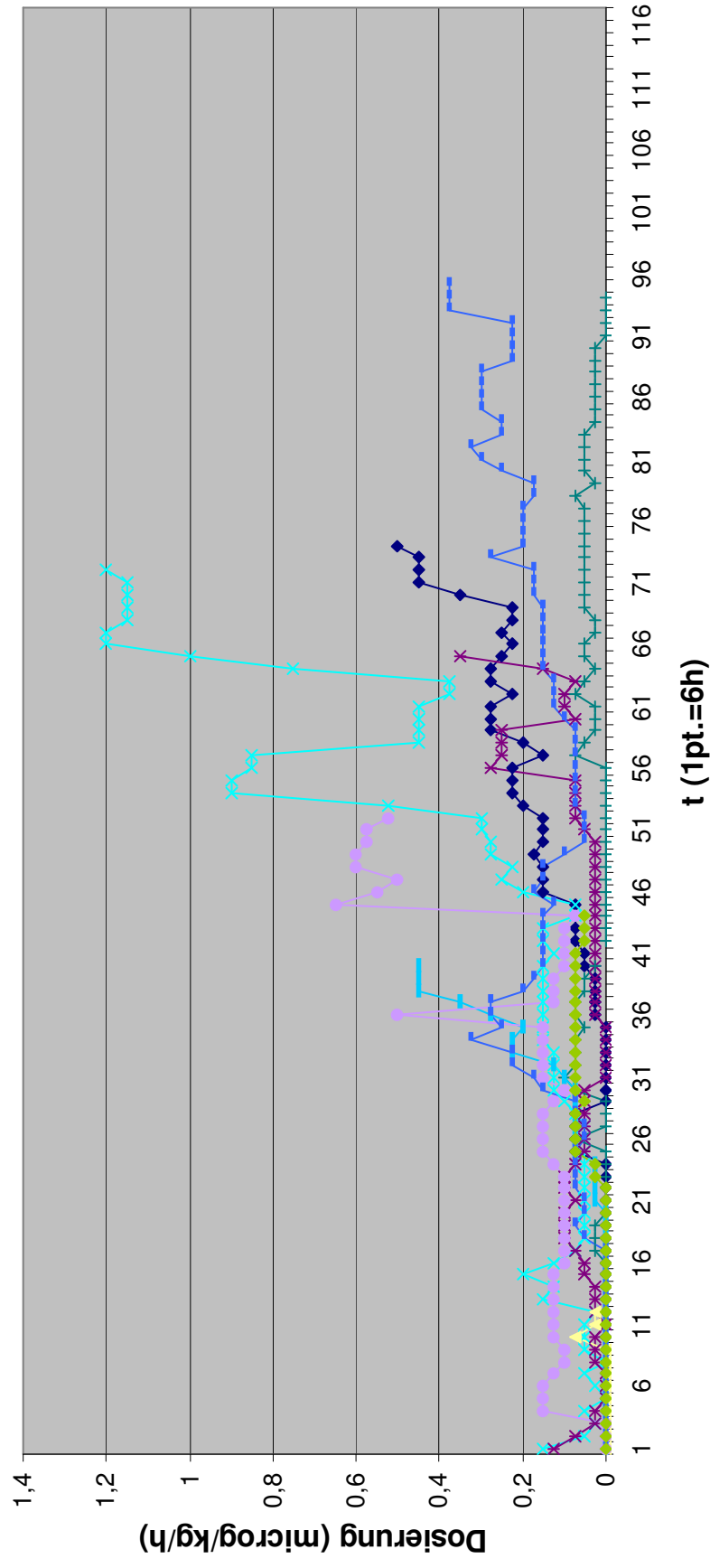
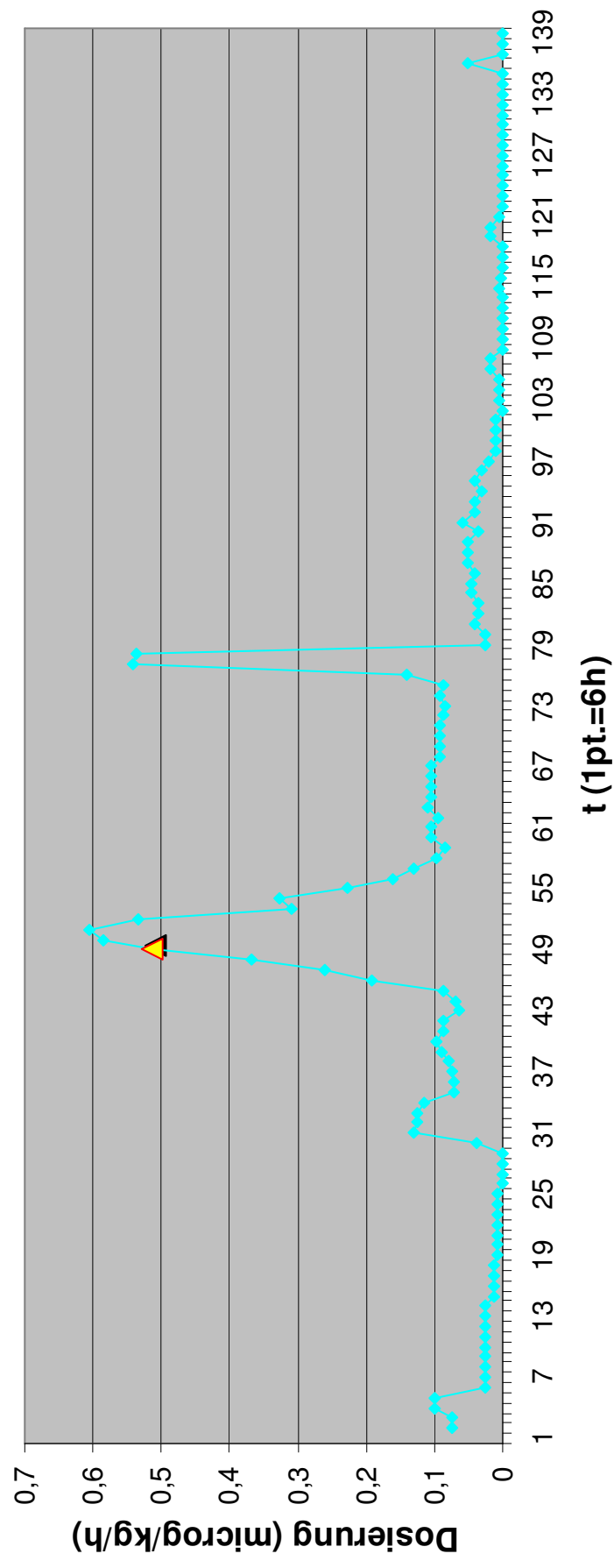


Abb. 8

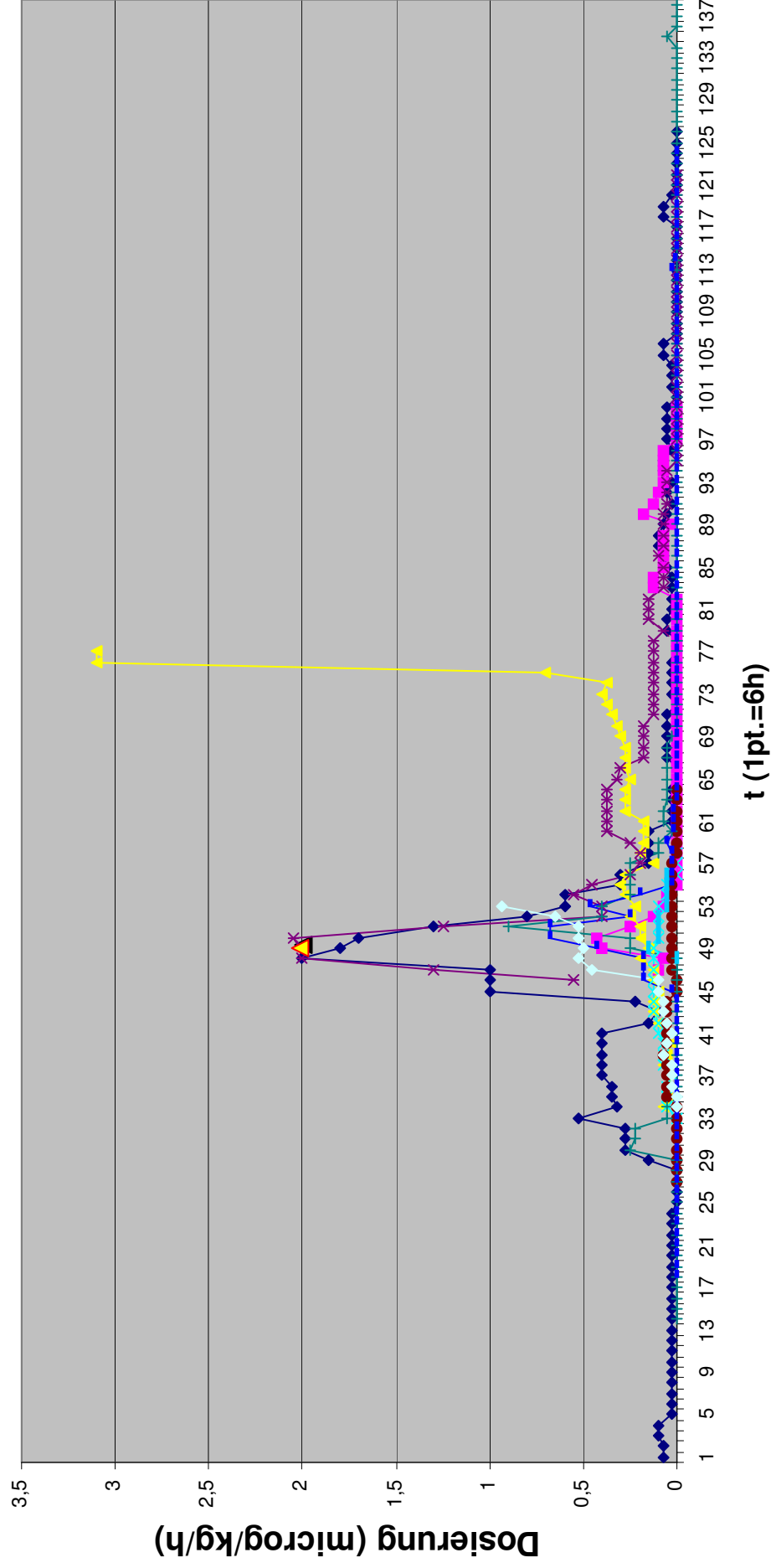
(Nor-)Adrenalin Mittelwert Therapiegruppe zentriert



Dreieck: Zeitpunkt des Beginns der Cortisolsubstitution

Abb. 9

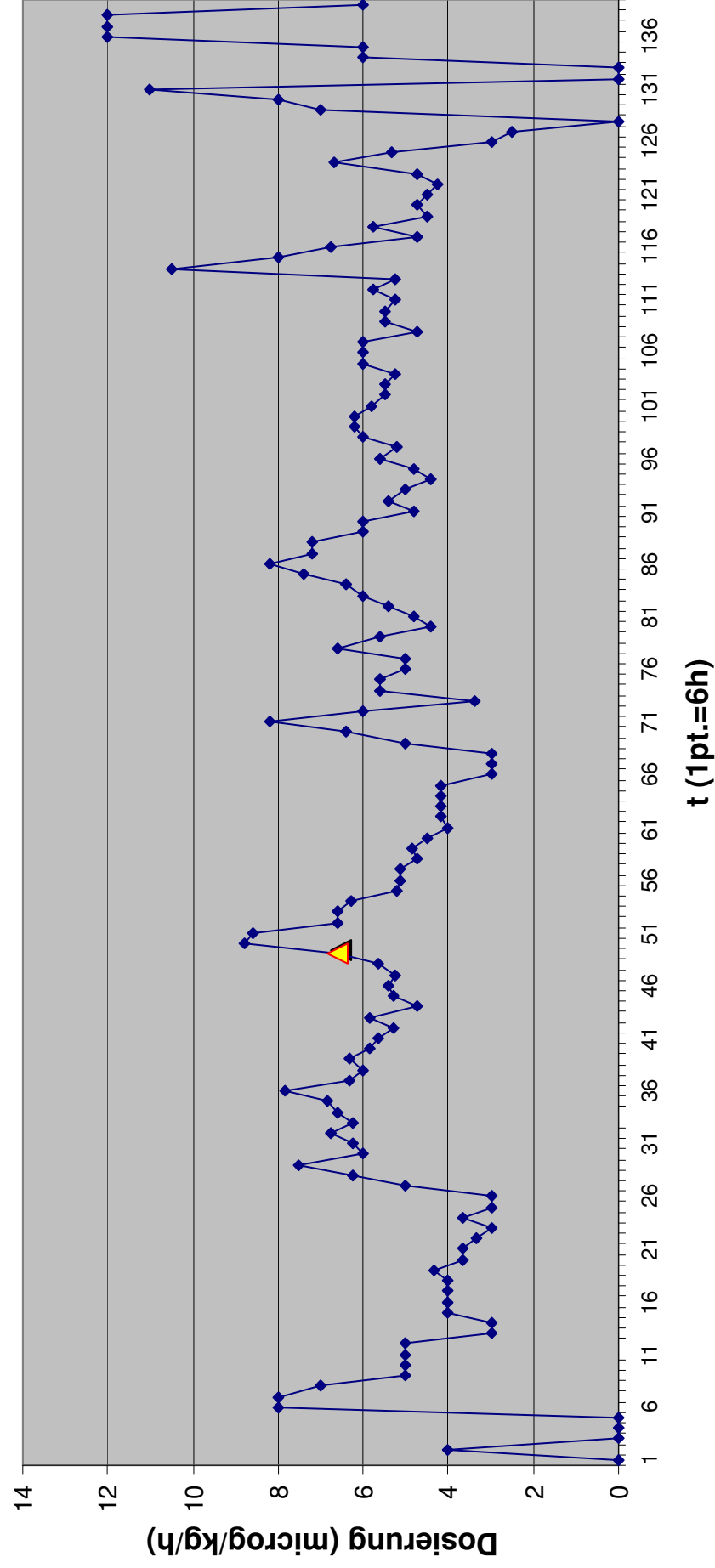
(Nor-)Adrenalin Therapiegruppe zentriert



Dreieck: Zeitpunkt des Beginns der Cortisolsubstitution

Abb. 10

Dopamin/Dobutamin Mittelwert Therapiegruppe zentriert



Dreieck: Zeitpunkt des Beginns der Cortisolsubstitution

Abb. 11

Dopamin/Dobutamin Mittelwert Kontrollgruppe

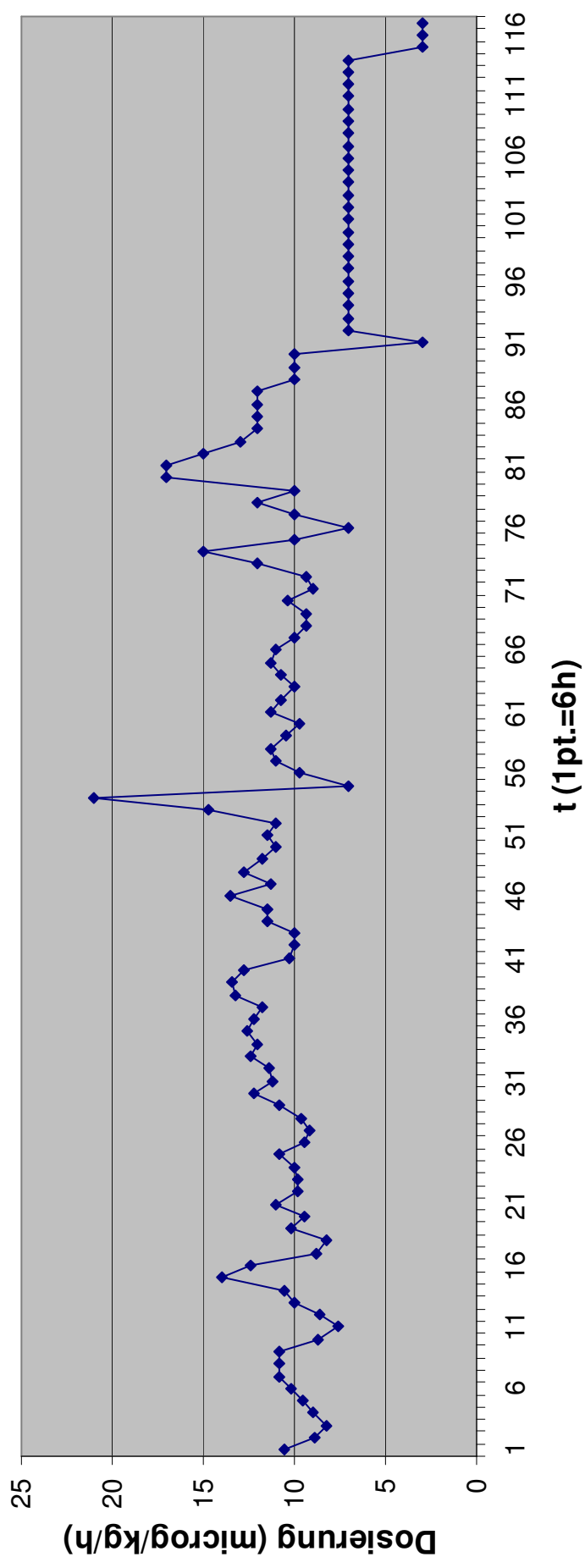
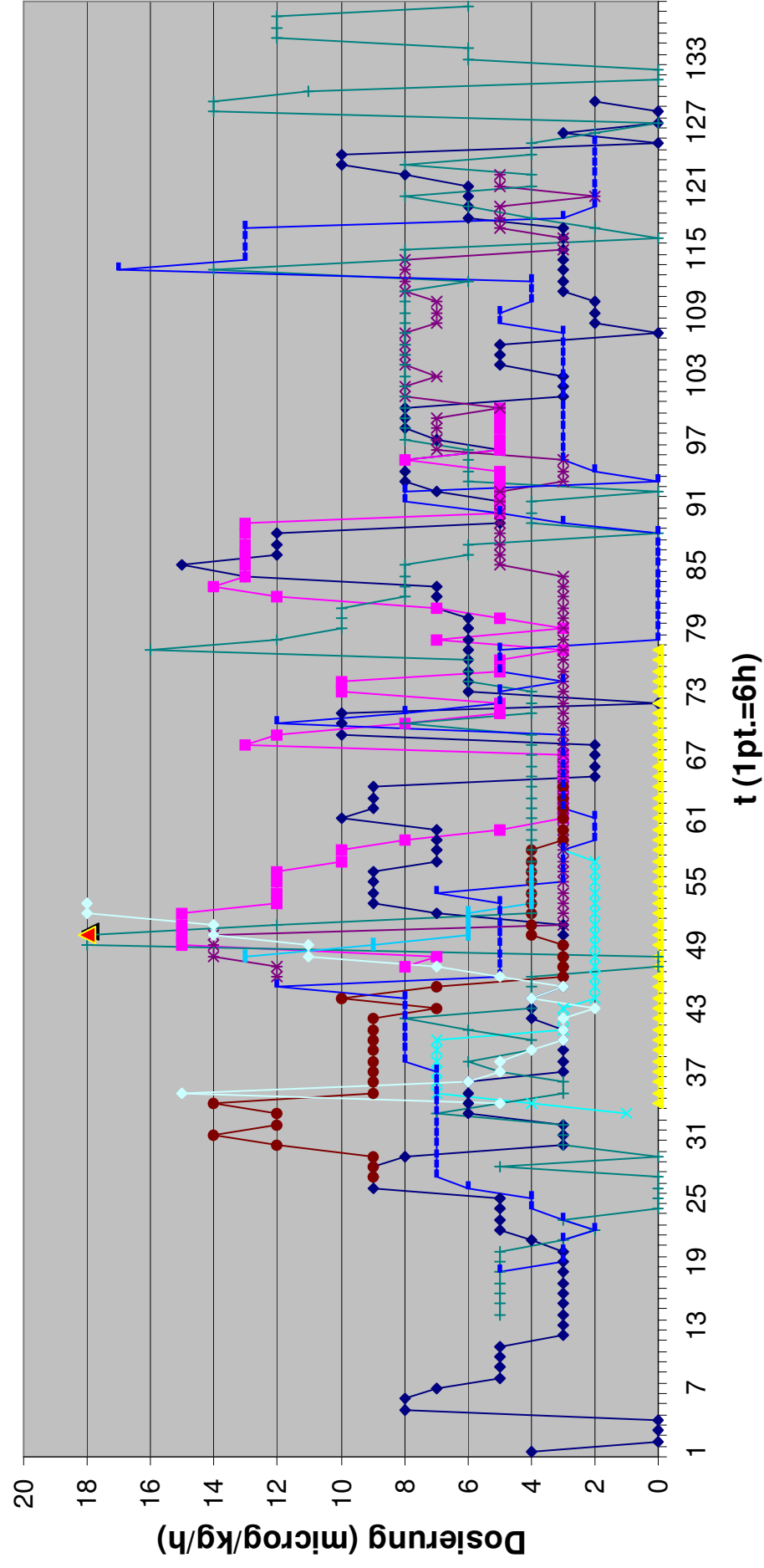


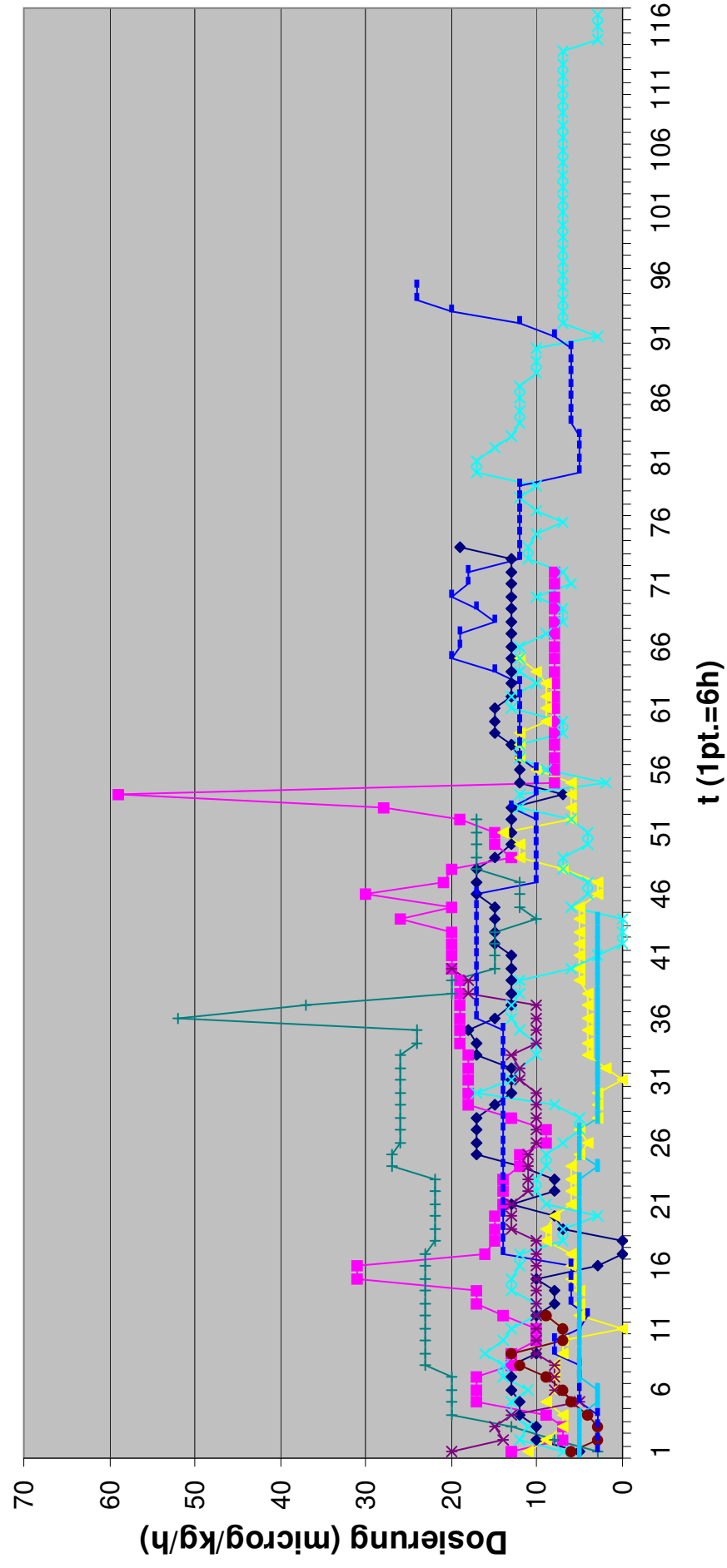
Abb. 12

Dopamin/Dobutamin Therapiegruppe zentriert



Dreieck: Zeitpunkt des Beginns der Cortisolsubstitution

Dopamin/Dobutamin Kontrollgruppe



6.1.2.2.2 Dauer der Katecholaminpflicht

Die mittlere Gesamtdauer der Kreislaufunterstützung beträgt in der Therapiegruppe 367,8h ($\pm 268,5$) und in der Kontrollgruppe 378,7h ($\pm 186,8$). Mit $p=0,92$ im ANOVA-Test ist der Unterschied nicht signifikant.

6.1.2.3 Systemischer Gefäßwiderstandsindex (SVRI)

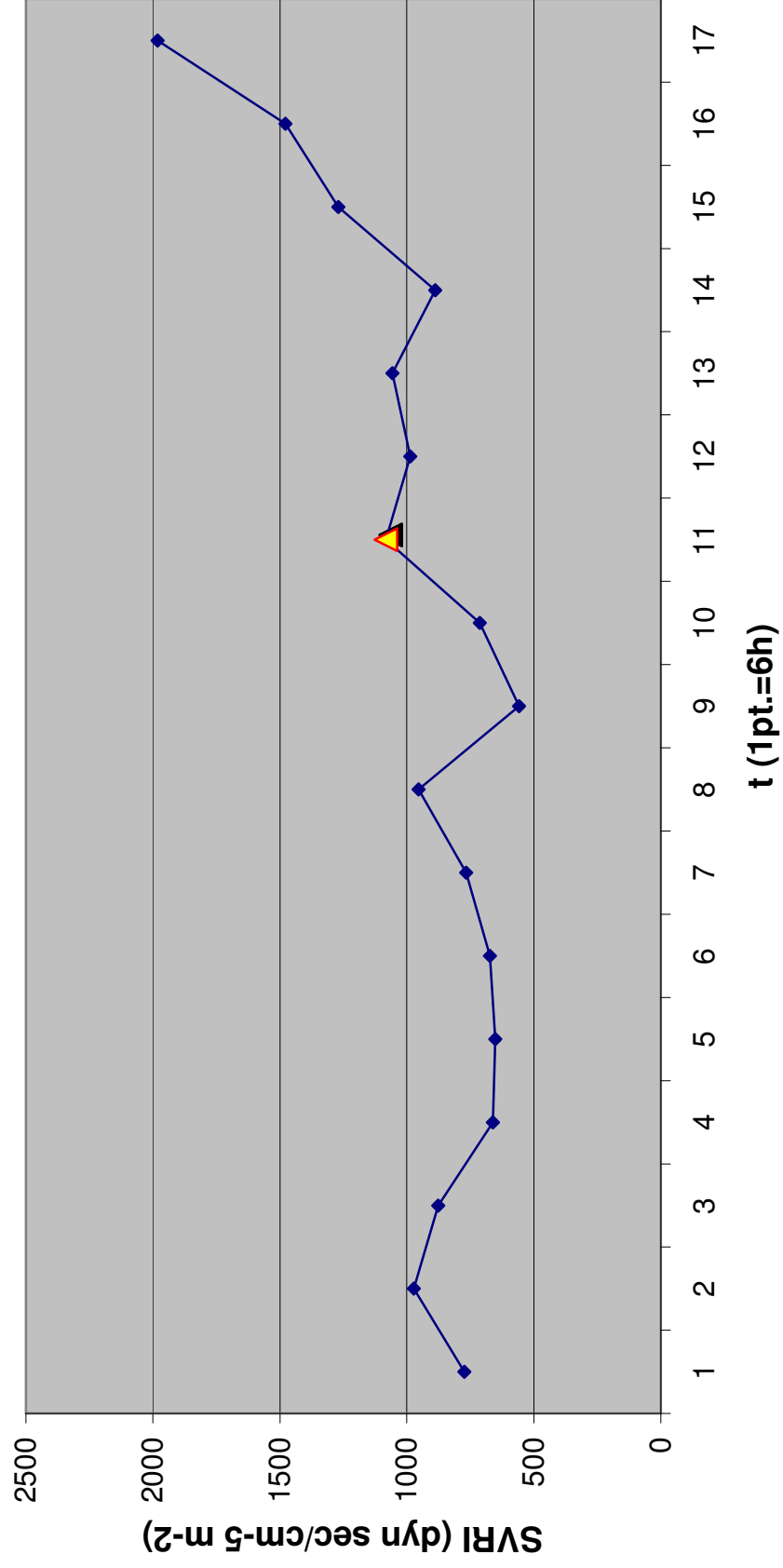
Abb. 15 zeigt einen Anstieg des mittleren SVRI in der Therapiegruppe ungefähr achtzehn Stunden nach Substitutionsbeginn. Abb. 16 gibt diesen Verlauf des Gefäßwiderstandes für sieben von zehn Patienten wieder. Ein Patient stagniert auf hohem, zwei Patienten auf niedrigem Niveau. Einer der sieben Patienten mit weiterem Anstieg zeigt nach drei Tagen einen Abfall des SVRI.

In der Kontrollgruppe (Abb. 17 und 18) wurden nur bei acht der neun Patienten SVRI und CI erhoben. Bei vier Patienten zeigt sich tendenziell ein Abfall des SVRI, wobei der Gefäßwiderstand eines dieser Patienten in den letzten Messpunkten wiederum ansteigt. Drei Patienten halten ihr Niveau und einer weist zwischen den letzten beiden Messpunkten einen Anstieg auf, wobei sich der SVRI generell auf niedrigem Niveau bewegt.

6.1.2.4 Cardiac Index (CI)

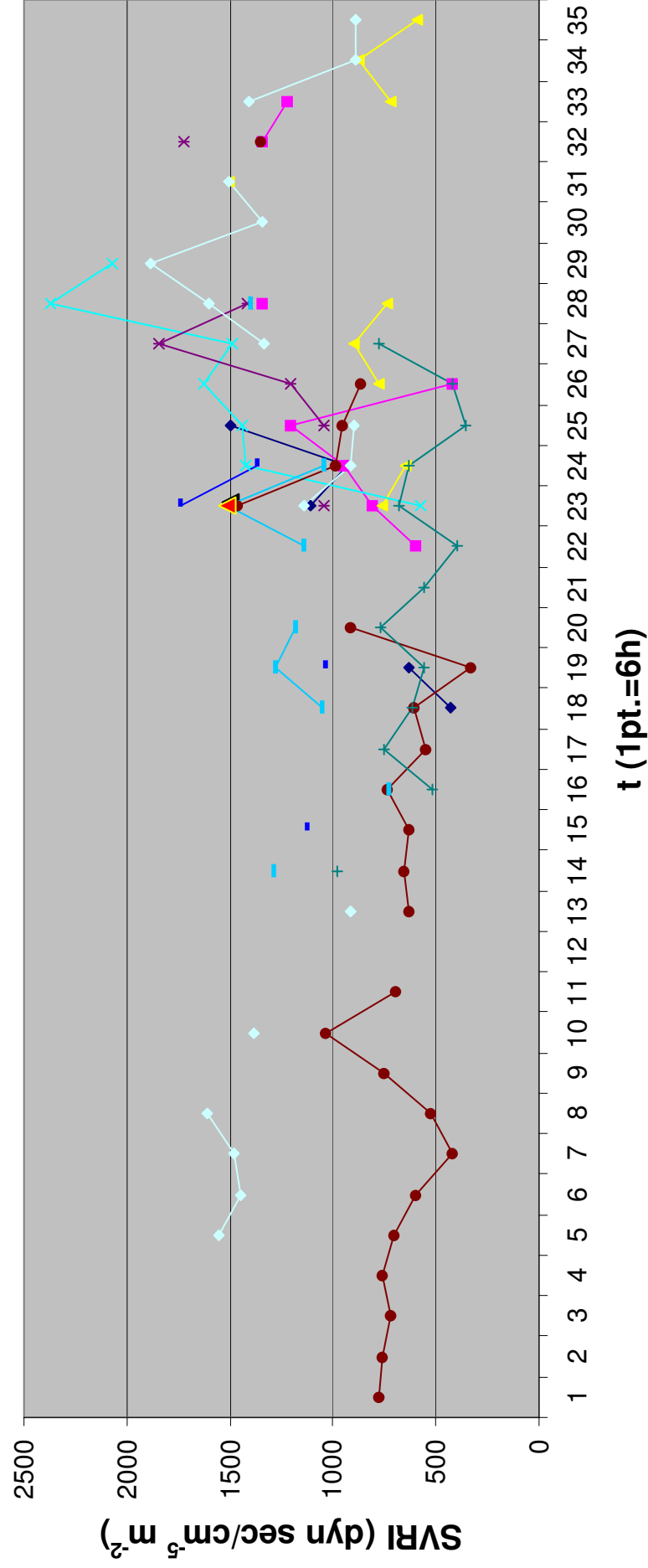
Abb. 19 zeigt keine für die Gesamtheit der Therapiegruppe charakteristische Veränderung des CI. Die Kontrollgruppe (Abb. 20) liegt durchgängig über dem unteren Referenzwert von $2,5 \text{ l/min/m}^2$. In der Therapiegruppe liegen nur vereinzelt Werte darunter. Der obere Grenzwert von 4 l/min/m^2 wird in beiden Gruppen zu großen Teilen überschritten.

**SVRI Mittelwert
Therapiegruppe**



Dreieck: Zeitpunkt des Beginns der Cortisolsubstitution

SVRI Therapiegruppe zentriert



Dreieck: Zeitpunkt des Beginns der Cortisolsubstitution

Abb. 16

SVRI Mittelwert Kontrollgruppe

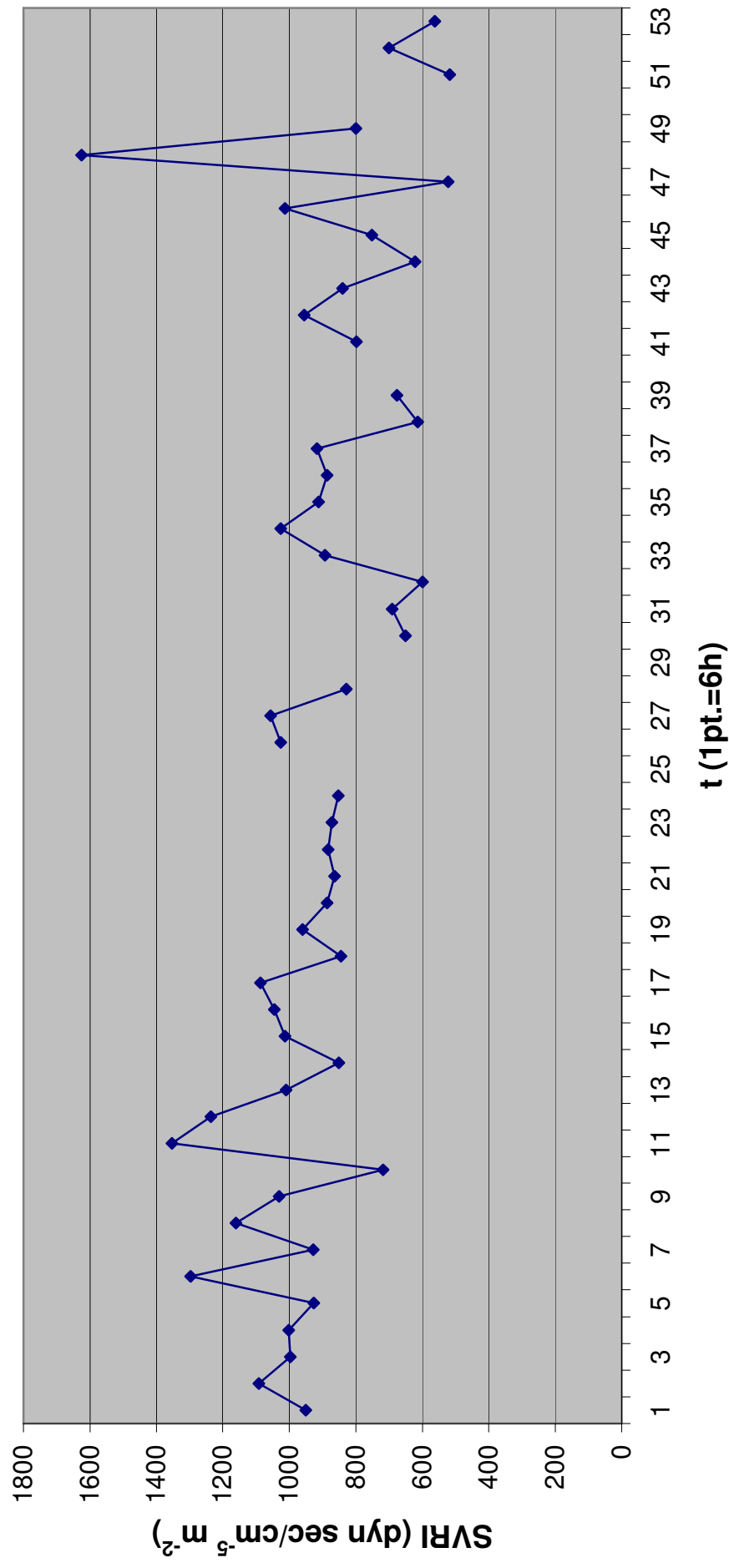


Abb. 17

SVRI Kontrollgruppe

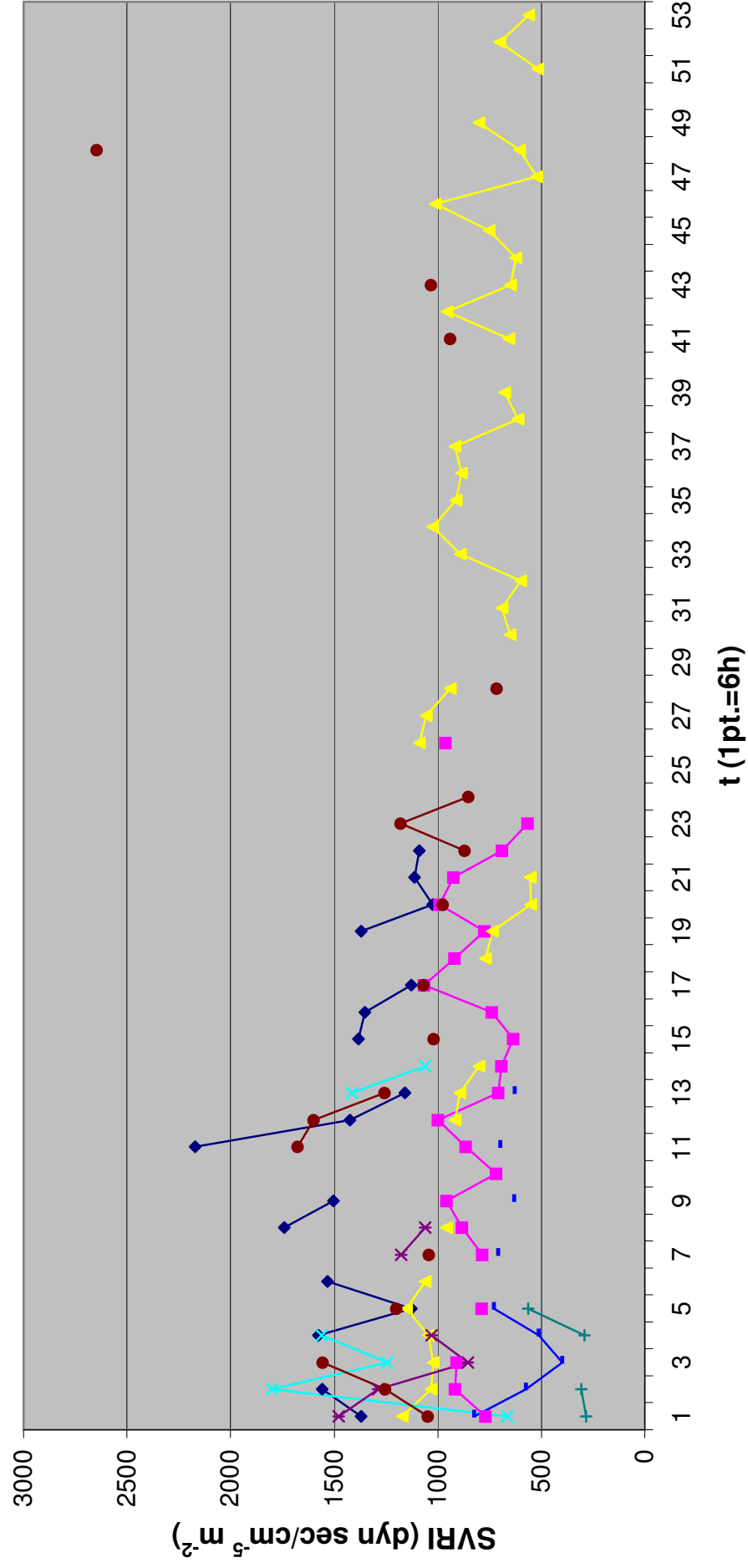
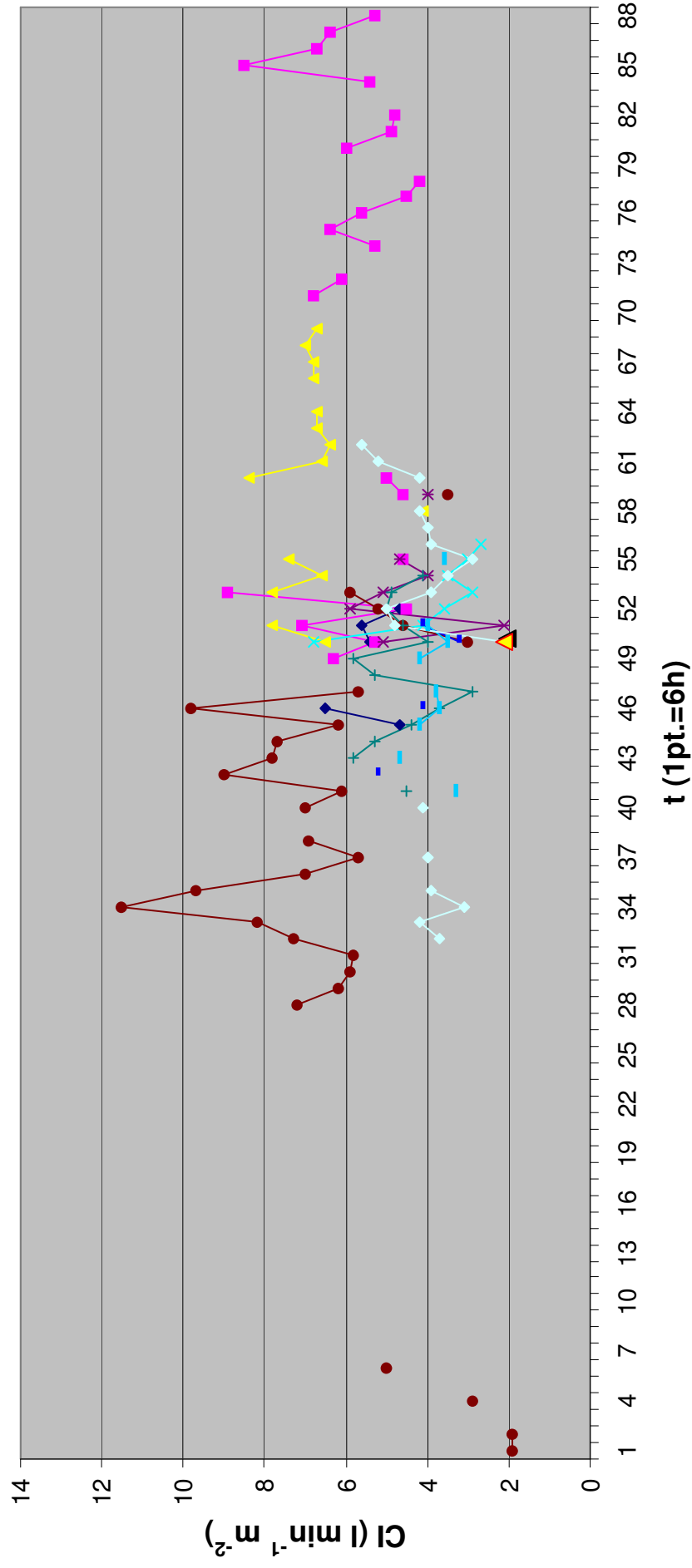


Abb. 18

CI Therapiegruppe zentriert



Dreieck: Zeitpunkt des Beginns der Cortisolsubstitution

Abb. 19

CI Kontrollgruppe

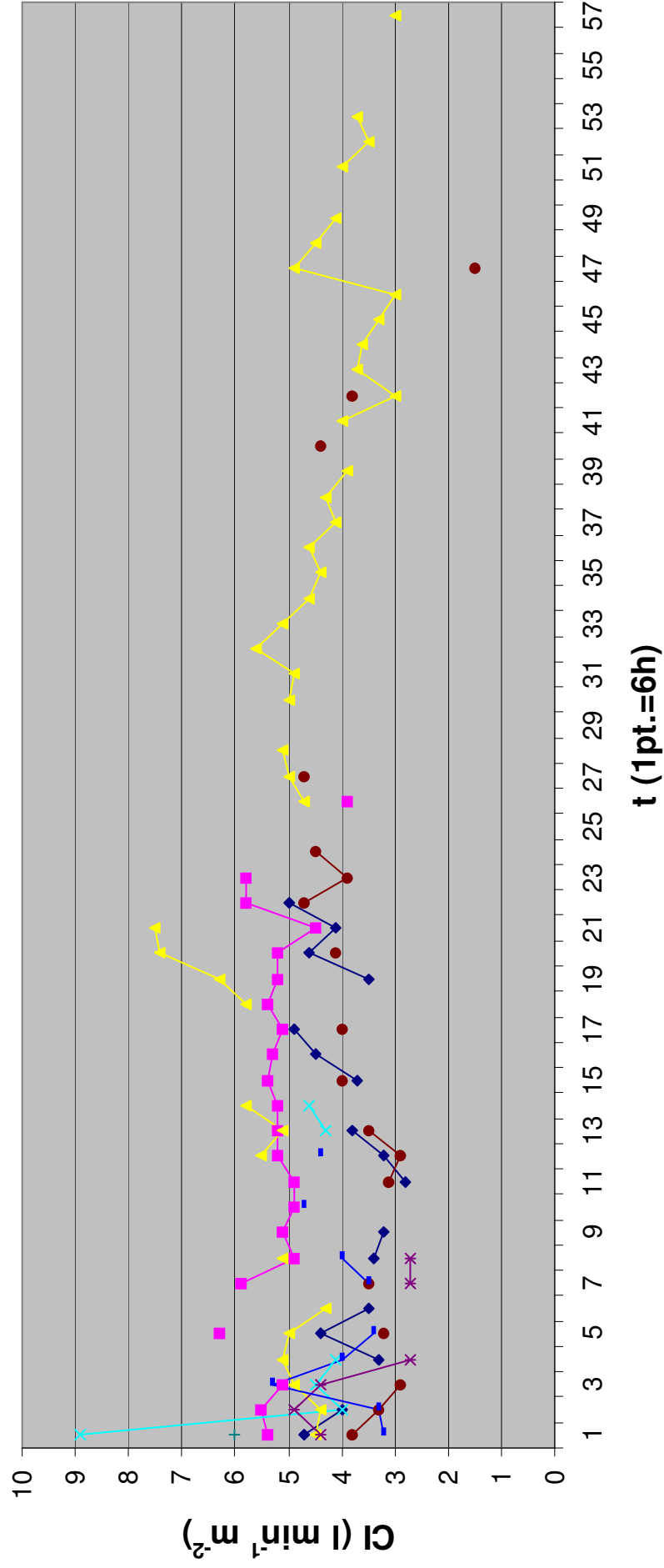
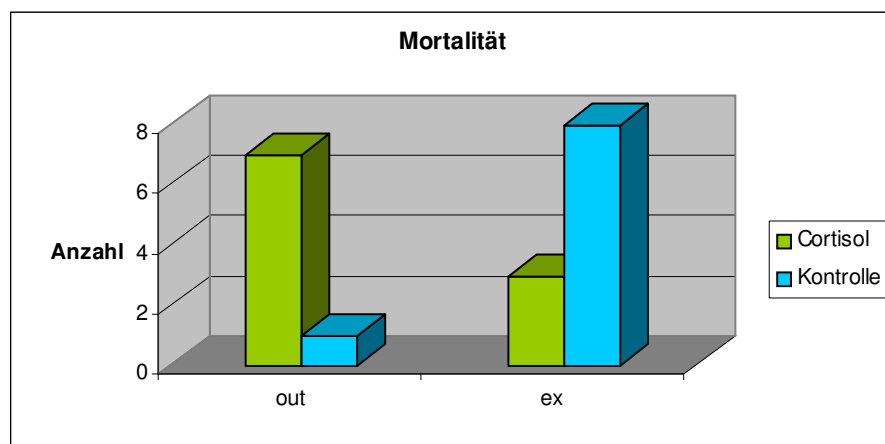


Abb. 20

6.1.2.5 Mortalität

In der Therapiegruppe verstarben im Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes drei Patienten, in der Kontrollgruppe acht von neun Patienten (Abb. 21). Die Intensivstationsmortalität und die Mortalität über die gesamte Zeit des Krankenhausaufenthaltes weisen in beiden Gruppen keine Unterschiede auf. 28 Tage nach Beginn der Datenerhebung waren in der Therapiegruppe erst zwei von drei Patienten, in der Kontrollgruppe dagegen alle acht Patienten verstorben. Der p-Wert im Fisher's exacta-Test beträgt $p=0,0198$ im für die Unterschiede in der Mortalität beider Gruppen.



out: Überlebende; ex: Verstorbene

Abb. 21

Tab. 7: Mortalität

Mortalität	Therapiegruppe	Kontrollgruppe
Intensivstations-Mortalität	3	8
Klinikmortalität	3	8
28-Tage-Mortalität	2	8
Todesursache	Kreislaufversagen, Multiorganversagen	Kreislaufversagen, Multiorganversagen, ARDS

6.2 Prospektiver Teil

6.2.1 Studiengröße und Altersstruktur

In die Studie wurden 20 Patienten entsprechend der Kriterien eingeschlossen. Das mittlere Alter beträgt 51 Jahre ($\pm 23,3$), die Spannweite 16-91 Jahre mit einer gleichmäßigen Verteilung über alle Altersgruppen. Es findet sich keine ausgeprägte Häufung einer bestimmten Altersgruppe.

6.2.2 Vorerkrankungen

Mit zehn Patienten weisen 50% der Patienten vorbestehende Erkrankungen auf. Es findet sich kein Hinweis auf eine vorbestehende Minderfunktion der NNR, sowohl primärer als auch sekundärer bzw. tertiärer Art.

In der eSR-Gruppe ist ein Patient mit Vorerkrankungen zu verzeichnen. Dieser leidet nicht an einer kreislaufrelevanten oder das Immunsystem betreffenden Vorerkrankung.

In den beiden anderen Gruppen ist jeweils ein Patient mit diesen beiden Systemen betreffender ausgeprägter Multimorbidität zu finden (Patienten 2 und 3).

Im Vergleich der Prämorbidität ungeachtet der Multimorbidität weist die AS-Gruppe 30% Patienten mit relevanten Vorerkrankungen auf, die AI-Gruppe 75%.

Weitere Details sind dem Anhang (Abschnitt 8.5) zu entnehmen.

6.2.3 Verbrennungsdaten

Die VKOF beträgt im Mittel 43,8% ($\pm 19,5$) mit einer Spannweite von 20-82%. Der ABSI reicht von minimal 5 bis maximal 15 mit einem Mittelwert von 8,95 und einer Häufung im Bereich von 8-11 (ernst - schwer). Ein Inhalationstrauma liegt bei 8 (40%) der Patienten vor.

Tab. 8: Verbrennungsdaten

VKOF (%) MW + STABW	43,8 $\pm$ 19,5
VKOF (%) Spannweite	20-82
ABSI MW + STABW	8,95 $\pm$ 2,7
ABSI Spannweite	5-15
Inhalationstrauma (Anzahl)	8

MW: Mittelwert; STABW: Standardabweichung

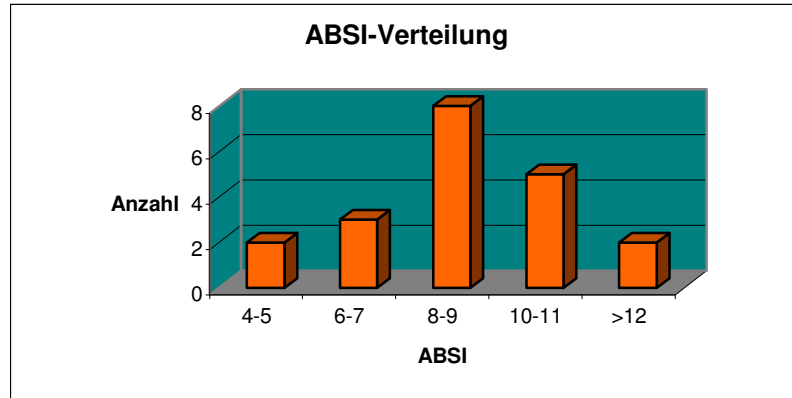


Abb. 22

6.2.4 SIRS

Bei allen Patienten der Studie liegt eine gesicherte systemische Entzündungsreaktion vor. Zur Anwendung kommen wie im retrospektiven Teil die Kriterien der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz.⁹³ Diese werden von allen Patienten erfüllt. Zwei Patienten erfüllen lediglich zwei der Kriterien. Mindestens drei Kriterien werden von 18 Patienten erfüllt.

Details sind in Tab. 9 dargestellt.

6.2.5 Katecholaminpflicht und Beatmung

Katecholaminpflichtigkeit liegt bei 16 Patienten (80%) vor, beatmet werden 18 (90%) Patienten. Siehe Tabelle 9.

Tab. 9: Sepsisdaten

<i>Patient</i>	Temperatur (°C)	Leukozyten (G/l)	Katecholamine	Beatmung
1	36,5	1,9	positiv	positiv
2	38,4	15,6	positiv	positiv
3	35,4	37,6	positiv	positiv
4	35,4	24,1	positiv	positiv
5	35,8	13,4	positiv	positiv
6	35,8	2,2	positiv	positiv
7	35,7	15,5	negativ	positiv
8	39	11,7	negativ	positiv
9	40	1,8	negativ	negativ
10	38,4	18,3	positiv	positiv
11	35,8	19,1	positiv	positiv
12	38,5	16,2	positiv	positiv
13	38,1	20,7	negativ	negativ
14	35,6	13,4	positiv	positiv
15	35,5	15,7	positiv	positiv
16	37	15,6	positiv	positiv
17	38,7	17,3	positiv	positiv
18	38,6	18,1	positiv	positiv
19	34,2	10,2	positiv	positiv
20	35,7	4,0	positiv	positiv

6.2.6 Testergebnisse CRH-Test

Im Folgenden sind die Ergebnisse des CRH-Tests dargestellt. Die Zeitpunkte 0 in den Tabellen 10 bis 13 stellen den Zeitpunkt der Bestimmung des Basalwertes dar, danach folgen die Werte nach Stimulation.

Tab. 10: Ergebnisse 1. CRH-Test – Verlauf Cortisol

1. Test: Cortisol (nmol/l) basal und stimuliert							
<i>Patient</i>	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
Physiologisches Ergebnis (AS)							
1	384	452	623	653	745	849	777
2	288	387	416	468	522	557	575
5	841	814	894	914	864	922	818
6	585	641	714	780	743	608	493
9	952	863	917	934	931	846	736
10	269	438	543	569	678	602	435
11	512	540	534	540	575	662	690
12	1301	1262	1355	1322	1298	1091	1040
13	659	631	642	646	627	683	675
14	300	476	637	685	683	860	851
15	429	502	603	611	651	693	590
16	617	656	668	518	493	484	469
17	370	432	427	476	542	529	577
Eingeschränkte Stressreaktion (eSR)							
4	240	261	307	316	328	363	387
8	141	290	327	372	383	430	439
18	246	444	501	481	481	505	434
Absolute Insuffizienz (AI)							
3	54	120	166	198	245	256	273
7	87	164	212	242	268	274	270
19	24	24	45	71	78	107	119
20	425	383	432	441	462	469	440

t (min)

Tab. 11: Ergebnisse 1. CRH-Test – Verlauf ACTH

1. Test: ACTH (pmol/l) basal und stimuliert							
<i>Patient</i>	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
Physiologisches Ergebnis (AS)							
1	1,8	11,4	15,2	15,5	16,7	11,6	7,5
2	3,9	12,7	17,4	19,4	17,2	15,7	11,1
5	6,3	22,5	26,2	24,2	16,7	8,7	8,5
6	6,2	41,4	28,7	27,3	18,3	7,8	3,8
9	60	46	39,1	26,5	20,5	9,9	6,3
10	2,1	24,7	30,1	21,7	14,9	6,3	2,8
11	34,7	218,3	279,5	268	254,2	174,5	120,2
12	2,1	5,6	5,3	6	5,5	4,8	4,6
13	9,4	46,4	35,5	30,1	23,5	14,5	20,9
14	3,2	22,9	37,4	38,8	40,7	26,7	14,1
15	4,4	41,4	39,1	29,4	30,8	15,6	8,6
16	25,3	199,4	206,8	189,2	154,4	124,5	133,8
17	5,3	53,6	76,2	74,8	59,8	37,5	23,7
Eingeschränkte Stressreaktion (eSR)							
4	5,1	41	90,4	89,9	103,5	71,8	35,4
8	3,7	52	63,3	75,7	63,3	44,9	27,3
18	2	20,2	26,2	19	13,3	8	4,1
Absolute Insuffizienz (AI)							
3	1,6	7,5	13,3	11,8	10	7,9	9,1
7	0,5	4,8	7,9	8,2	7,5	5,6	3,7
19	0,6	12,7	17,8	17,8	16,3	21,2	17
20	3,9	40,7	50,2	60,6	71,4	53,1	39,6

t (min)

Tab. 12: Ergebnisse 2. CRH-Test – Verlauf Cortisol

2. Test: Cortisol (nmol/l) basal und stimuliert							
<i>Patient</i>	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
Eingeschränkte Stressreaktion (eSR)							
4	555	599	713	762	804	822	805
8	576	557	642	667	698	634	579
Absolute Insuffizienz (AI)							
7	672	646	849	820	790	717	652

t (min)

Tab. 13: Ergebnisse 2. CRH-Test – Verlauf ACTH

2. Test: ACTH (pmol/l) basal und stimuliert							
<i>Patient</i>	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
Eingeschränkte Stressreaktion (eSR)							
4	2,7	17,9	25,8	29,4	26,1	11,9	17,5
8	6,5	11,5	10,2	33,4	14,3	8,2	4,4
Absolute Insuffizienz (AI)							
7	1,6	3,2	3,6	3,2	4,6	1,8	1,7

t (min)

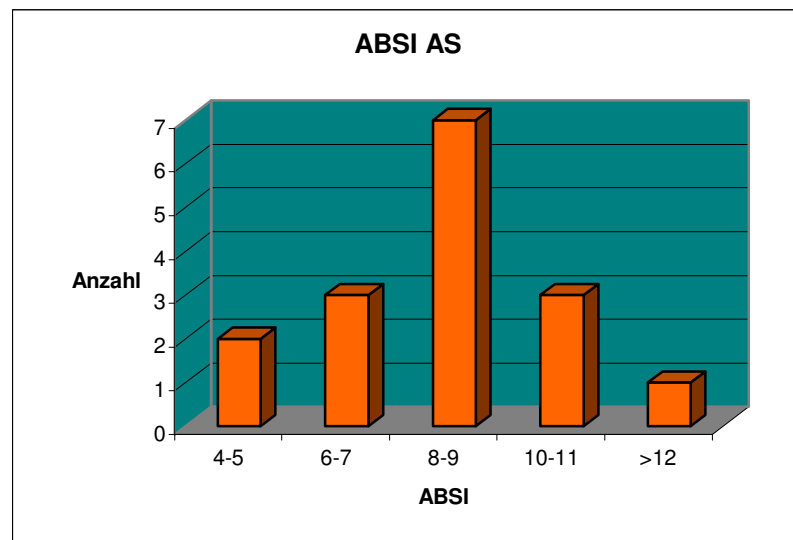
6.2.6.1 Pathologische Tests

Von den 20 untersuchten Patienten zeigen vier (20%) eine Insuffizienz der NNR. Drei dieser vier Patienten steigen bei einem basalen Cortisolspiegel von unter 179 nmol/l nicht auf Werte über 276 nmol/l, einer zeigt bei einem Basalwert von 425 nmol/l weder einen Anstieg über 550 nmol/l noch einen 1,5-fachen Anstieg.

Die basalen ACTH-Spiegel der ersten zwei Patienten stellen sich erniedrigt dar, bieten im Verlauf jedoch einen unauffälligen Anstieg. Der dritte Patient weist ebenso einen erniedrigten basalen ACTH-Spiegel auf, zeigt nach Stimulation jedoch einen etwas prolongierten Anstieg. Basale und stimulierte Werte von Patient Nummer Vier sind unauffällig.

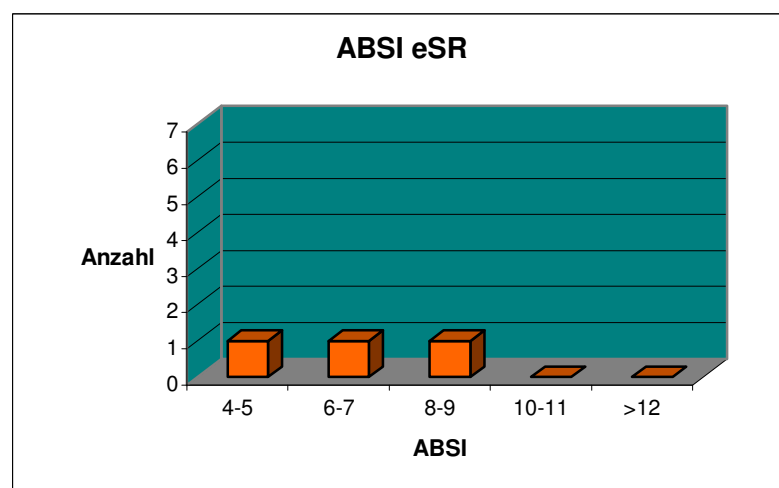
Darüber hinaus fallen drei Patienten (15%) unter die für diese Studie definierten Kriterien der eSR. Sie zeigen ausgehend von Basalwerten, die bei allen unter 250 nmol/l lagen, keinen Anstieg auf über 550 nmol/l.

6.2.7 ABSI Verteilung



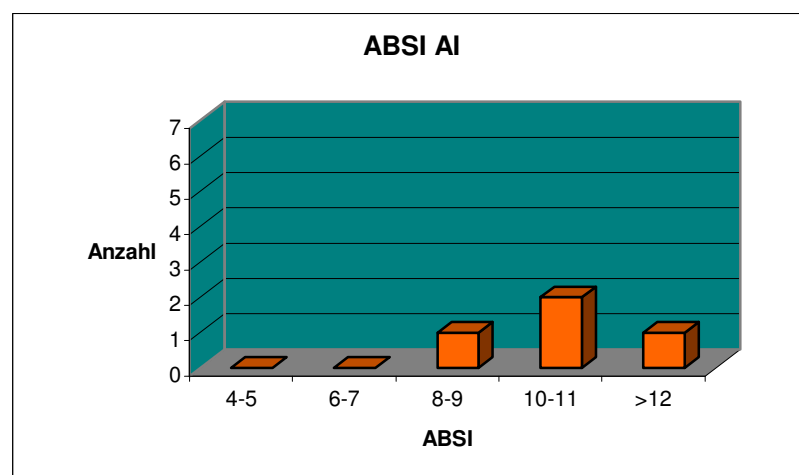
AS: adrenal suffizient

Abb. 23



eSR: eingeschränkte Stressreserve

Abb. 24



AI: adrenal insuffizient

Abb. 25

Die Patienten mit physiologischem Testverlauf zeigen eine Verteilung des ABSI über alle in der Studie vorkommenden Schweregrade. Es findet sich ebenso die in der Gesamtheit der Patienten auffallende Häufung bei einem ABSI von 8-9. Die Patienten der AI-Gruppe weisen einen ABSI von mindestens 8 auf. Weiterhin ist eine signifikante negative Korrelation des Auftretens von eingeschränkten Stressreaktionen mit dem ABSI nachzuweisen (Korrelationskoeffizient 0,96, $p=0,006$). Beurteilt man die Gruppen mit nicht-physiologischen Testverläufen zusammen, so findet sich keine Korrelation mit dem ABSI (Korrelationskoeffizient 0,098, $p=0,89$).

6.2.8 Katecholaminpflicht

In der AI-Gruppe sind drei von vier Patienten (75%) zum Zeitpunkt des Tests katecholaminpflichtig. In der Gruppe der Patienten mit unauffälliger Cortisolsekretion sind 9 von 13 Patienten (69%) auf Vasopressoren angewiesen.

Ein signifikanter Unterschied ist mit einem p-Wert von $>0,99$ im Fisher's exacta Test nicht nachzuweisen.

In der eSR-Gruppe sind zwei von drei Patienten katecholaminpflichtig. Ein Unterschied zur AS-Gruppe besteht bei $p>0,99$ nicht. Ebenso besteht kein Unterschied im Vergleich aller pathologischer Tests mit der AS-Gruppe ($p>0,99$).

6.2.9 Ödembildung

Die Ödembildung kann anhand der Gewichtszunahme abgeschätzt werden. Um eine Vergleichbarkeit zu erreichen, wurde die Gewichtszunahme innerhalb der ersten 24 Stunden ins Verhältnis zu VKOF und Körpergewicht gesetzt und so ein Quotient ermittelt (s. Anhang Abschnitt 8.4). Mit einem Mittelwert von 0,0031 ($\pm 0,0018$) weist die AI-Gruppe eine etwas höhere mittlere Ödembildung auf als die Gruppe mit physiologischem Testergebnis ($0,0026 \pm 0,0018$). Es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied (ANOVA: $p=0,6$). Zwischen der eSR-Gruppe und der AS-Gruppe ist der Unterschied der Mittelwerte ausgeprägter 0,0045 ($\pm 0,0022$) und 0,0026 ($\pm 0,0018$). Auch hier liegt kein signifikanter Unterschied vor ($p=0,14$).

6.2.10 Sepsis

Eine Sepsis tritt bei vier Patienten im Verlauf auf. Einer dieser Patienten verstarb. Betrachtet man die Verteilung septischer Patienten in den drei Gruppen, so findet sich in der AI-Gruppe ein Patient mit Sepsis, die eSR-Gruppe weist demgegenüber keinen, die AS-Gruppe drei septische Patienten auf.

In Prozent ausgedrückt sind dies 25% gegenüber 0%, respektive 19%. Mit einem p-Wert von $>0,99$ im Fisher's exacta Test ist ein Unterschied weder zwischen den Gruppen AS und AI, noch zwischen AS und eSR nachzuweisen. Zum Zeitpunkt der Testdurchführung ist kein Patient in septischem Zustand.

6.2.11 Mortalität und Todesursachen

Die Gesamtmortalität und die 28-Tage-Mortalität in der vorliegenden Studie liegen bei 35% (7 Patienten). In der ersten Woche verstarben 5 Patienten.

Als Todesursachen finden sich Kreislauf- und Lungenversagen. Ein Patient verstarb im septischen Zustand am 22. Tag im Kreislaufversagen. Ein weiterer Patient verstarb an einem Pneumothorax (s. Anhang Abschnitt 8.4).

Auf die drei Gruppen bezogen starben in der AS-Gruppe 4 von 13 Patienten (30%). In der Gruppe mit eSR verstarb kein Patient, in der AI-Gruppe verstarben 3 von 4 Patienten (75%). Mit $p=0,11$ im Fisher's exacta Test findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen der AS- und der AI-Gruppe. Ebenso wenig findet sich ein solcher zwischen der eSR- und der AS-Gruppe ($p=0,53$).

In der AS-Gruppe verstarb von 5 Patienten mit kreislauf- oder stoffwechselrelevanten Vorerkrankungen (siehe Abschnitt 6.2.2) ein Patient. Im Vergleich der Patienten mit relevanten Vorerkrankungen der AS- und der AI-Gruppe weist die AI-Gruppe ebenfalls eine höhere Mortalität auf ($p=0,16$).

7. Diskussion

7.1 Retrospektiver Teil

7.1.1 Design

Die Datenlage zur Substitutionstherapie im septischen Schock ungeachtet der Ursache ist mittlerweile recht umfassend. Insbesondere hat hierzu die von Annane et al. im Jahre 2002 veröffentlichte Studie beigetragen (s. Abschnitt 2.3).⁴⁰ Für die spezielle Situation des septischen Schocks nach Verbrennungstrauma besteht jedoch erheblicher Bedarf an Studien, da hier bisher wenige Daten zur Verfügung stehen. Bislang ist erst eine einzige Studie zur Cortisolsubstitutionstherapie im septischen Schock bei Schwerbrandverletzten publiziert worden.⁴¹ Diese weist einen Umfang von 14 Patienten auf. Positiv zu werten ist sicherlich das prospektive Design dieser Studie; einen Vergleich zwischen einer Therapie- und einer Kontrollgruppe bietet sie jedoch nicht. Des Weiteren findet man in der Literatur lediglich einzelne Fallberichte.^{109,110,111}

Eine sinnvolle Herangehensweise ist der Vergleich einer Therapie- und einer Kontrollgruppe, vorausgesetzt die Ausgangssituation der Patienten ist vergleichbar.

In der vorliegenden Untersuchung kam ein retrospektives Studiendesign zur Anwendung. Sie erlaubt, Kenntnisse über die Effekte der Cortisolsubstitution im septischen Schock im Allgemeinen zu bestätigen, oder aber Hinweise auf Unstimmigkeiten zu geben, die nicht in das bisherige Bild der Zusammenhänge passen. Sie kann insbesondere zum Wissenstand in Bezug auf das septische Geschehen nach schwerem Verbrennungstrauma beitragen. Besonderheiten liegen hier in der Zerstörung des Immunorgans Haut und deren Perfusion.

7.1.2 Studienumfang

Aufgrund der Größenordnung der vorliegenden Studie sind keine repräsentativen Ergebnisse abzuleiten. Dennoch ist es grundsätzlich möglich, Aussagen zu treffen, Tendenzen zu beschreiben, gegebenenfalls Vermutungen über Zusammenhänge anzustellen. Darüber hinaus lassen sich die Ergebnisse in die aktuelle Datenlage anderer Studien einordnen. Auf jeden Fall ist eine kritische und zurückhaltende Beurteilung wesentlich.

Der Einschlusszeitraum umfasst drei Jahre vor und drei Jahre nach dem Jahreswechsel 2000/2001, da zu diesem Zeitpunkt bei allen Patienten mit

septischem Schock auf dieser Intensivstation die Substitution von Cortisol eingeführt wurde. Ansonsten wurde während dieses Zeitraumes das Therapieregime für den septischen Schock im Wesentlichen nicht verändert. Damit ist in diesem Punkt eine Vergleichbarkeit der beiden Gruppen bezüglich der Auswirkungen der Cortisolsubstitution gegeben.

Tatsächlich wurden Patienten zwischen April 1998 und Mai 2003 in die Studie eingeschlossen, wobei 16 der 19 Patienten (84%) zwischen August 1999 und August 2002 aufgenommen wurden, d.h. mit einem maximalem Abstand von anderthalb Jahren zum 01.01.2001. In die vorliegende Studie konnten 19 Patienten eingeschlossen werden. Mit einem Verhältnis von 10 Patienten in der Therapiegruppe zu 9 Patienten in der Kontrollgruppe liegen vergleichbare Gruppengrößen vor.

7.1.3 Charakteristika der Patientengruppen

7.1.3.1 Alterstruktur und Geschlecht

Während die Alterstruktur homogen ausfällt, finden sich größere Unterschiede im Geschlecht. Hier stehen in der Therapiegruppe neun männliche einer weiblichen Person gegenüber, in der Kontrollgruppe fünf männliche vier weiblichen. Es existieren wenige Daten zu geschlechtsspezifischen Unterschieden während Katecholaminpflicht und Sepsis. Eine Studie zeigte bei katecholaminpflichtigen Patienten im Falle eines mangelhaften Anstiegs des Cortisolspiegels nach Stimulation mit ACTH ($<9\mu\text{g/dl}$) einen Mortalitätsanstieg für Männer von 11% auf 31%. Dies war im Falle niedriger basaler Cortisolspiegel jedoch nicht der Fall.¹¹² Eine weitere Studie konnte signifikant höhere Überlebenschancen für Frauen in der Sepsis nachweisen.¹¹³ Eingang findet das Geschlecht außerdem in die Berechnung des ABSI-Scores. Dieser wird allerdings wiederum gesondert zwischen beiden Gruppen verglichen (s. Abschnitt 7.1.3.2). Die Geschlechtsverteilung bietet der Kontrollgruppe eine etwas bessere Ausgangssituation, wobei es zur Zeit noch nicht möglich ist, diese zu quantifizieren.

7.1.3.2 Verbrennungsdaten

Ein essentieller Punkt in der Vergleichbarkeit beider Gruppen ist das Ausmaß der Verbrennung und das Vorliegen von Inhalationstraumata. Sowohl der Mittelwert als auch die Standardabweichung der VKOF (%) sind mit $43,75 \pm$

24,0 und $46,67 \pm 24,1$ nahezu identisch. Ebenso liegen der mittlere ABSI-Score und dessen Standardabweichung mit $8,9 \pm 1,91$ und $10 \pm 1,94$ nahe beieinander, so dass man in beiden Gruppen eine ähnliche Ausgangssituation bezüglich des Verbrennungsausmaßes vorfindet.

Der ABSI ist ein prognostischer Index. Er ist für das Verbrennungsgeschehen mit Sicherheit der wichtigste Faktor, in dem beide Gruppen übereinstimmen sollten. Auch wird hier klar, warum die unterschiedliche Geschlechterverteilung bezüglich der Verbrennung keine große Rolle im Vergleich spielt. Wesentlich ist die Vergleichbarkeit des ABSI.

Dies betrifft auch die Inhalationstraumata, welche sich mit sechs zu drei Patienten in der Therapiegruppe doppelt so häufig finden und ebenfalls in den ABSI-Score einfließen.

7.1.4 Abhängige Variablen

Die Bewertung dieser Daten wurde zu großen Teilen auf deskriptive Weise vorgenommen. Dies liegt zum einen darin begründet, dass der wesentliche Punkt zur Beurteilung der Wirkung der Cortisolsubstitution der Verlauf der Parameter innerhalb der Therapiegruppe vor und nach Beginn der Substitution ist. Zum anderen ist durch unterschiedliche Liegezeiten, aber auch durch unterschiedliche Dauer und Dokumentation der mit Swan-Ganz-Kathetern gemessenen Werte die theoretisch interessante Untermauerung des Vergleichs sequentiell erfasster Zahlenreihen, (SOFA, SVRI etc.) mittels repeated-measures ANOVA nicht möglich, da nicht zu jedem Zeitpunkt Werte von jedem Patienten vorliegen. Zur Anwendung kommen ANOVA als Varianztest und Fisher's Exact-Test.

7.1.4.1 SOFA-Score

Der SOFA-Score als sequentielles Messinstrument für den Zustand von Patienten eignet sich zur Darstellung des Krankheitsverlaufs unter vital relevanten Aspekten. So interessiert mit Blick auf die Cortisolsubstitution natürlich eine eventuelle Verbesserung des SOFA-Scores der Therapiegruppe. In der Literatur wurde der SOFA-Score als weiterer Vergleichsparameter vorgeschlagen, nachdem sich die meisten Studien nur mit der Mortalität und dem Katecholaminbedarf beschäftigt hatten.¹¹⁴

Der mittlere Score-Verlauf beider Gruppen (Abb. 3) zeigt einen deutlichen Niveauunterschied, wobei die Kontrollgruppe das höhere Niveau – den schlechteren Zustand – aufweist, wohlgermerkt bei prognostisch ähnlicher Ausgangssituation (ABSI). Der Abfall des Scores der Kontrollgruppe unter den der Therapiegruppe ist durch nur einen einzigen Patienten bedingt. Es handelt sich bei diesem um den einzigen Überlebenden der Gruppe.

Wenn man die Verläufe der Patienten im Einzelnen betrachtet (Abb. 5 und 6), erkennt man, dass in der Therapiegruppe nach Beginn der Cortisolsubstitution die Scores von acht Patienten in den Bereich unter zehn sinken, während sie in der Kontrollgruppe meist dauerhaft über diesem Bereich liegen. So ergibt sich auch bei der Einzelbetrachtung ein Bild, das die Mittelwerte stützt und eine Verbesserung des Scores nach Beginn der Cortisolsubstitution anzeigt. Auch Abb. 4 gibt dieses Bild wieder. Hier sind die Mittelwerte der Therapiegruppe zentriert auf den Beginn der Substitution dargestellt.

Es stellt sich die Frage, ob dieser Unterschied nun auf den Einsatz von Hydrocortison zurückzuführen ist. Annane sowie auch Bollaert und Briegel gehen von einem kausalen Zusammenhang aus.^{38,39,40} Van Leeuwen geht explizit auf die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen ein.⁵⁷

Aufgrund der vorliegenden Studie lässt sich ein solcher Zusammenhang nicht beweisen. Zu klein ist zum einen die Anzahl der Patienten, es kann sich um eine zufällige Häufung dieser Entwicklung in den Gruppen handeln. Zum anderen können andere Faktoren eine Verbesserung im Verlauf der Therapiegruppe herbeigeführt haben. Die grundsätzlichen Therapiekonzepte beider Gruppen unterscheiden sich zwar nicht, dennoch kann die konkrete Umsetzung der Therapie in der einen Gruppe mit mehr Geschick durchgeführt worden sein als in der anderen. Dies ist aufgrund der Gruppengröße ebenfalls nicht auszuschließen. Auch das höhere prätraumatische Morbiditätsniveau der Patienten der Kontrollgruppe könnte eine Rolle spielen, erklärt jedoch nicht die Tatsache, dass sich nur ein Patient dieser Gruppe im Verlauf verbessert. Letztlich muss man konstatieren, dass es in der Therapiegruppe in zeitlicher Nähe zum Beginn der Behandlung mit Hydrocortison zu einer Verbesserung der vital wichtigen Organfunktionen – gemessen am SOFA-Score – von acht der zehn Patienten gekommen ist. Dieser hier erstmalig dargestellte Sachverhalt entspricht den Erkenntnissen, die mehrere Studien anhand von Outcome und Katecholaminbedarf ergaben.^{38,39,40}

7.1.4.2 Katecholamine

7.1.4.2.1 Katecholaminbedarf

Adrenalin und Noradrenalin sowie Dopamin und Dobutamin wurden zur besseren Vergleichbarkeit der Dosierungen jeweils zusammengefasst. Adrenalin und Noradrenalin unterscheiden sich in erster Linie darin, dass Noradrenalin praktisch keine Wirkung auf Beta-2-Rezeptoren besitzt. Beide Hormone wirken jedoch qualitativ gleichartig auf Alpha-1- und Beta-1-Rezeptoren und sind so in der Lage, den Gefäßwiderstand und das Herzzeitvolumen zu erhöhen. Die Wirkung von Noradrenalin auf Beta-1-Rezeptoren ist allerdings etwas schwächer ausgeprägt als bei Adrenalin. Größere Unterschiede können dagegen im Einsatz von Dopamin und Dobutamin auftreten. Beide können zwar aufgrund ihrer Affinität zu Alpha-Rezeptoren den Gefäßwiderstand erhöhen, Dopamin wird in der Schocktherapie jedoch häufig niedrigdosiert zur Förderung der Durchblutung der Nieren über Dopamin-1-Rezeptoren angewendet.¹¹⁵ Aufgrund ähnlicher Dosierungsgrößenordnungen ist diese auch von Noori et al. 2006 angewandte Darstellung sinnvoll, um eine Vorstellung von gegebenenfalls unterschiedlichen Gesamt-Katecholaminmengen im Krankheitsverlauf zu bekommen.¹¹⁶

Die Mittelwertkurven geben bei genauer Betrachtung die Individualverläufe und damit den charakteristischen Verlauf der jeweiligen Gruppe recht gut wieder. Abweichende Verläufe sind im Ergebnisteil explizit beschrieben.

Berechnet man den durchschnittlichen Bedarf an Adrenalin/Noradrenalin, stellt man einen höheren Bedarf in der Therapiegruppe fest. Dieser fällt mit $0,14 \mu\text{g/kgKG/min}$ ($\pm 0,13$) zu $0,11 \mu\text{g/kgKG/min}$ ($\pm 0,1$) zwar deutlich aus, ist mit einem p-Wert von 0,5 im ANOVA-Test und den hohen Standardabweichungen jedoch nicht signifikant.

Dieser höhere Bedarf scheint zunächst nicht zur von verschiedenen Autoren vertretenen Hypothese zu passen, Glucocorticosteroide könnten die Empfindlichkeit der Gefäße für Vasopressoren erhöhen.^{65,66,117,118} Hier ist es notwendig, sich den Dosierungsverlauf der Therapiegruppe im Einzelnen anzuschauen. Es zeigt sich, dass ein erheblicher Teil des Adrenalin-/Noradrenalinbedarfs durch den steilen Anstieg des Bedarfs einiger Patienten zustande kommt; diese Situation entsteht vor dem Einsatz von Hydrocortison.

Tatsächlich findet sich bei acht Patienten ein, teils massiver, Abfall des Bedarfs etwa 12 Stunden nach Beginn der Substitution (Abb. 9 und 10). Im Vergleich

hierzu nimmt der Katecholaminbedarf der Kontrollgruppe kontinuierlich zu. Lediglich ein Patient hält sich auf einem gleichmäßig niedrigen Niveau, jener Patient, der den einzigen Überlebenden der Kontrollgruppe darstellt.

Der Abfall des Bedarfs kann bei der geringen Fallzahl zufällig, d.h. nicht durch die Substitution, bedingt sein. Es könnten andere Komponenten der Sepsistherapie angeschlagen haben, beispielsweise die antibiotische Therapie oder die Herdsanierung. Allerdings ist die Dauer vom Sepsisbeginn bis zu diesem Zeitpunkt bei allen Patienten äußerst unterschiedlich, was diese Erklärung eher unwahrscheinlich erscheinen lässt.

Mit Vorsicht, dennoch berechtigterweise, kann man vermuten, der sinkende Bedarf sei durch die Gabe von Hydrocortison unterstützt worden. Darüber hinaus sind die Ergebnisse mit den Daten der Studie von Winter et al. in Einklang zu bringen, wonach die Überlebenden der Sepsis nach Verbrennungstrauma nach Beginn der Cortisolsubstitution einen rückläufigen Katecholaminbedarf aufweisen.⁴¹

Die Bewertung des Dopamin-/Dobutaminbedarfs ist schwierig. Der Bedarf der Kontrollgruppe an Dopamin/Dobutamin ist doppelt so hoch wie in der Therapiegruppe. Hier liegt mit einem p-Wert von 0,005 ein signifikanter Unterschied vor.

Die Tatsache, dass die Kontrollgruppe in etwa die doppelte Menge benötigte, passt zwar ins Bild der aktuellen Theorie, dennoch besteht hier eine Unsicherheit, weil Dopamin, wie oben erwähnt, in niedriger Dosierung nicht Alpharezeptoren belegt.¹¹⁵ Da eine genaue Grenze nicht zu definieren ist, kann auch nicht nach unterschiedlichen Einsatzbereichen (Vasokonstriktion/Nierenperfusion) zum statistischen Vergleich aufgeschlüsselt werden. Relevant im Sinne der Hypothese ist allerdings der Sachverhalt, dass sich der Bedarf auf die Zeiteinheit bezieht, also in der Therapiegruppe ein niedrigeres Bedarfsniveau vorliegt. Abb. 9 und 10 geben ebendies wieder und die Betrachtung der einzelnen Patienten (Abb. 11 und 12) bestätigt die Charakteristik der Mittelwerte.

Umgekehrt bewegen sich die Dosierungen in der Kontrollgruppe überwiegend im Bereich über 5 µg/kgKG/min, so dass eine Wirkung auf die Vasokonstriktion via Alpharezeptoren hier häufiger als in der Therapiegruppe vorliegen sollte. Man kann davon ausgehen, dass in der Kontrollgruppe tatsächlich ein höherer Bedarf an vasokonstriktorisch wirksamem Dopamin und Dobutamin vorliegt.

Betrachtet man den Dosierungsverlauf der Therapiegruppe, ist nach Beginn der Substitution (Dreieck) in Abb. 11 im Mittel keine relevante dauerhafte Änderung zu erkennen. Zunächst jedoch sinkt der Bedarf über einen Zeitraum von etwa vier Tagen. In der Einzeldarstellung (Abb. 13) sieht man, dass die Dosierungskurve bei vier von fünf Patienten mit einem zum Zeitpunkt des Substitutionsbeginns hohen Dopamin-/Dobutaminbedarf ($>5\gamma$) in der Folge abfällt, während der Bedarf eines Patienten weiter ansteigt. Ein weiterer steigt im Bedarf von niedrigem Niveau ausgehend an. Die restlichen verharren auf einem niedrigen Niveau. Da Dopamin in dieser Dosierung kaum vasokonstriktorisch wirkt, ist ein sinkender Bedarf hier nicht zu erwarten. Insgesamt ergibt sich so ein Bild des Dopamin-/ Dobutaminbedarfs, das sich in den Rahmen der Hypothese einfügt und dieser nicht widerspricht.

7.1.4.2.2 Dauer der Katecholaminpflicht

Mit einer mittleren Gesamtdauer der Kreislaufunterstützung von 367,8h ($\pm 268,5$) in der Therapiegruppe und 378,7h ($\pm 186,8$) in der Kontrollgruppe liegen beide Gruppen in etwa gleichauf, ein signifikanter Unterschied ist nicht festzustellen (p-Wert 0,92 im ANOVA-Test).

Um ein genaueres Bild zu gewinnen, muss man die Mortalität hinzuziehen. Da alle verstorbenen Patienten während der Phase der Katecholaminpflicht verstorben sind, besteht ein interessanter Vergleich in der Gegenüberstellung der Daten der Überlebenden. Man stellt fest, dass eine Vergleichbarkeit nicht gegeben ist, da in der Kontrollgruppe 89%, in der Therapiegruppe dagegen nur 30% verstorben sind. Es ist jedoch nicht sinnvoll, sieben Überlebenden der einen Gruppe einen einzigen der anderen gegenüberzustellen. So bleibt die Frage, ob die Daten der Hypothese widersprechen. Das ist offensichtlich nicht der Fall. Die Tatsache, dass eine kürzere mittlere Katecholaminpflichtigkeit bei geringerer Mortalität besteht, ist in Einklang mit der bisherigen Datenlage der aktuellen Literatur. Annane et al. wiesen sowohl für den Fall einer NNR-Insuffizienz als auch für eine gemischte Population eine kürzere Zeit bis zum Absetzen der Katecholamine bei Substitutionstherapie nach.⁴⁰ Ähnliche Ergebnisse erzielten kleinere Studien, die wie die hier vorliegende Studie eine Therapie- mit einer Kontrollgruppe verglichen.^{38,39} Eine 2008 veröffentlichte Auswertung der Corticus-Studie konnte kein verbessertes Outcome darstellen, bestätigte jedoch eine Verkürzung der Schockdauer.¹¹⁹

7.1.4.3 Systemischer Gefäßwiderstandsindex (SVRI) und Cardiac Index (CI)

Bei 80% der Patienten der Therapiegruppe zeigte sich eine Verbesserung des SVRI nach Gabe von Hydrocortison. Im Kontrast dazu weist die Kontrollgruppe einen auf niedrigem Niveau stagnierenden, teils sogar abfallenden SVRI auf. Lediglich der SVRI eines Patienten zeigt einen Anstieg, allerdings bewegt sich der Gefäßwiderstand hier vor dem Anstieg bereits auf einem niedrigen Niveau und weist auch nach Anstieg kein nennenswert höheres auf.

Beim Betrachten der Abb. 19 wird deutlich, dass keine für die Gesamtheit der Therapiegruppe charakteristische Veränderung des CI zu erkennen ist. In der Kontrollgruppe (Abb. 20) liegt der CI durchgehend über dem unteren Referenzwert von $2,5 \text{ l/min/m}^2$. Auch in der Therapiegruppe liegen nur vereinzelt Werte darunter. Der obere Grenzwert von 4 l/min/m^2 wird in beiden Gruppen im Sinne einer hyperdynamen Kreislagsituation zu großen Teilen überschritten, wobei keine Unterschiede ins Auge fallen.

Diese Ergebnisse stützen die Hypothese der Studie und stimmen mit drei kleineren Studien überein, die alle eine Erhöhung des SVRI durch Gabe von Cortisol zeigen, jedoch keinen Effekt auf den Cardiac Output, dessen Verhalten als Verlaufsparemeter betrachtet mit dem CI zu vergleichen ist.^{38,39,119}

7.1.4.4 Prämorbidität und Mortalität

In der Mortalität beider Gruppen fallen deutliche Unterschiede ins Auge. Während in der Therapiegruppe lediglich drei Patienten (30%) verstarben, zeigte die Krankheit bei acht von neun Patienten (89%) der Kontrollgruppe einen letalen Verlauf (Abb. 21). Die Intensivstationsmortalität und die Krankenhausmortalität weisen innerhalb beider Gruppen keine Unterschiede auf. Nach 28 Tagen waren in der Therapiegruppe erst zwei von drei Patienten, in der Kontrollgruppe dagegen alle acht Patienten verstorben. Die Unterschiede in der Mortalität beider Gruppen sind mit einem Fisher's exacta-p-Wert von 0,0198 ausgeprägt, jedoch nicht signifikant. Eine niedrigere Mortalität bei Cortisolsubstitution im septischen Schock entspricht insbesondere den Ergebnissen von Annane et al.⁴⁰ und stützt die Hypothese der Studie. Bisherige Studien geben eine Differenz der Mortalität zwischen Therapie- und Kontrollgruppe von 10–77,5% an.^{38,39,40,120} Annane et al. konnten für eine

Population von 229 Patienten mit NNR-Insuffizienz eine um 10% niedrigere und damit signifikant reduzierte 28-Tage-Mortalität für die Therapiegruppe im Vergleich zu einer Placebogruppe nachweisen.⁴⁰ Für eine Gruppe, die zusätzlich Patienten ohne Insuffizienz einschloss, konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden; mit $p=0,06$ für die Intensivstationsmortalität fiel dieser dennoch deutlich aus. Erst die 2008 publizierte Corticus-Studie konnte für eine Population von 499 Probanden keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen einer Therapie- und einer Placebogruppe nachweisen, wobei hier bei verkürzter Schockdauer der Therapiegruppe überwiegend negative Aspekte der Hydrocortisonsubstitution von Relevanz scheinen.¹¹⁹

Die Differenz der Mortalitätsraten von 59% in unserer Studie ist recht drastisch, besonders angesichts der Tatsache, dass in der Kontrollgruppe nur ein Patient überlebte. Die bessere Überlebensrate der Therapiegruppe kann in Betracht der kleinen Fallzahl durch die Cortisolsubstitution bedingt sein, aus gleichem Grunde muss aber in Erwägung gezogen werden, dass andere Ursachen ausschlaggebend sein könnten. Wenn man sich auf die Suche nach den Ursachen begibt, muss man sich vergegenwärtigen, dass die Kontrollgruppe und die Therapiegruppe in zwei zeitlich hintereinanderliegenden, sich nur knapp überschneidenden Zeiträumen eingeschlossen wurden. Es ist also denkbar, dass weitere Unterschiede in den Therapieschemata ursächlich sein könnten. Um dies zu minimieren wurde der Studienzeitraum möglichst eng gefasst. Tatsächlich finden sich keine Unterschiede, sowohl der Verbrennungsbehandlung als auch der Schockbehandlung - vom Studienthema abgesehen. Auf der weiteren Suche stößt man auf die Vorerkrankungen der Patienten. Und in der Tat weisen in der Kontrollgruppe vier Patienten nachweislich schwere Vorerkrankungen auf, in der Therapiegruppe dagegen nur einer. Allerdings sind nur drei der vier Patienten mit Vorerkrankungen aus der Kontrollgruppe verstorben. Rechnet man diese drei Patienten aus der Anzahl verstorbener Patienten heraus, um eine eventuelle Auswirkung der multimorbiden Patienten auf die Mortalität abschätzen zu können, so betragen die Mortalitätsraten 55,5% (Kontrollgruppe) zu 30% (Therapiegruppe). Es liegt dann eine Differenz von 25,5% zugunsten der Therapiegruppe vor.

Bliebe die Cortisolsubstitution ohne Wirkung, wäre auch aufgrund der neueren Erkenntnisse über das günstigere Outcome weiblicher septischer Patienten

eine niedrigere Mortalität in der Kontrollgruppe zu erwarten gewesen.^{112,113} Im Wesentlichen folgt daraus, dass die niedrigere Mortalität der Therapiegruppe nicht durch die Geschlechtsverteilung bedingt sein kann. Man kann davon ausgehen, dass die Prämorbidität einen Einfluss auf die Höhe der Mortalität der Kontrollgruppe hat, sie erklärt aber nicht grundsätzlich den großen Unterschied zwischen beiden Gruppen.

7.1.4.5 Todesursachen

Bei allen verstorbenen Patienten findet sich als Todesursache die Angabe Herz-Kreislaufversagen oder Multiorganversagen, lediglich bei einem Patienten findet sich zusätzlich zum Herz-Kreislaufversagen die Angabe eines ARDS. Es handelt sich hierbei um klinische Angaben und nicht um die Diagnose eines Obduzenten.

Ganz klar muss hier hervorgehoben werden, dass es nicht möglich ist und auch gar nicht versucht werden soll, einen Zusammenhang zwischen einer spezifischen Todesursache und einem Cortisolmangel herzustellen. Umgekehrt muss aber für die Relevanz dieser Studie gegeben sein, dass der Tod grundsätzlich auf ein Geschehen zurückgeführt werden kann, an dem ein Mangel an Cortisol beteiligt sein kann. Beim Herzkreislauf- und Multiorganversagen ist dies grundsätzlich der Fall.

7.1.5 Zusammenschau

Führt man die wesentlichen Ergebnisse dieser Diskussion zusammen, so ergibt sich ein homogenes Bild. Die Gruppen stimmen in relevanten Merkmalen trotz ihrer geringen Größe recht gut überein; wichtigster Unterschied, der in Betracht gezogen werden sollte, ist die unterschiedliche Prämorbidität. Der Adrenalin-/Noradrenalinbedarf der Therapiegruppe sinkt kurz nach Beginn der Substitution zum Teil massiv ab. Zeitgleich kommt es zu einer Erhöhung des SVRI in der Therapiegruppe und zu einer Verbesserung der Organfunktionen (SOFA).

Diese Ergebnisse stimmen mit Schlussfolgerungen anderer Studien zur Cortisolsubstitution im septischen Schock überein und untermauern unsere Hypothese.^{36,37,38,39,40}

Der gravierend niedrigere Dopamin-/Dobutaminbedarf der Therapiegruppe und der fehlende Abfall nach Substitutionsbeginn bei vorbestehender niedriger Dosierung lassen sich gut in dieses Konstrukt einordnen, ebenso wie der

höhere Adrenalin-/Noradrenalinbedarf der Therapiegruppe, dessen Ursache offensichtlich vor Beginn der Substitutionstherapie zu suchen ist und der unter Substitution abfällt.

Die Daten stützen also die Hypothese der Studie, sie können jedoch die Ausprägung verschiedener Parameter relativieren. Möglicherweise fallen in einer repräsentativen Population sowohl die Mortalitätsunterschiede weniger drastisch als auch die Verbesserung der restlichen Parameter im Durchschnitt geringer aus.. Nach der vorliegenden Studie kann eine Prävalenz der akuten NNR-Insuffizienz von bis zu 80% vermutet werden. Annane schätzt die Häufigkeit auf etwa 50%²⁰ Seine Studie von 2002 zeigt darüber hinaus zwar geringere, jedoch unserer Untersuchung entsprechende Unterschiede in der Mortalität.⁴⁰ Dagegen kann die Corticus-Studie ein verbessertes Outcome der Therapiegruppe gemessen an der Mortalität nicht zeigen.

Fehlende Unterschiede in der Mortalität bei verkürzter Schockdauer werden in dieser Studie auf mögliche schädliche Effekte der Hydrocortisonsubstitution zurückgeführt.¹¹⁹ Solche können in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Aufgrund der aktuellen Studienlage muss eine niedrigdosierte Hydrocortisongabe bei Patienten im septischen Schock kritisch hinterfragt werden.

Unsere Studie bietet jedoch Hinweise auf eine verbessertes Outcome unter Hydrocortisonsubstitution, die zu weiteren Studien für das eng gefasste Kollektiv der Verbrennungspatienten anregen sollten.

7.1.6 Schlussfolgerungen

1. Die vorliegende Studie bietet Hinweise auf einen Benefit der Substitutionstherapie mit Hydrocortison für Patienten im septischen Schock nach Verbrennungstrauma, indem sie den Gefäßwiderstand bei sinkendem Katecholaminbedarf erhöht, in der Folge die Funktion vital wichtiger Organe verbessert und die Mortalität des septischen Schocks nach schwerem Verbrennungstrauma senkt.
2. Es ergibt sich kein Hinweis auf eine Gefährdung von Patienten.
3. Eine Reduktion oder ein früheres Absetzen der Katecholamine kann bei Verbrennungspatienten zusätzlich günstig sein, indem möglicherweise die Hautperfusion verbessert wird. Hier ist bei spärlicher Datenlage in der aktuellen Literatur weitere Forschung erforderlich.

4. Im Rahmen der aktuell widersprüchlichen Datenlage der Literatur sollten die Studienergebnisse Anlass für weitere Untersuchungen des spezifischen Kollektivs der Verbrennungspatienten sein. Insbesondere ist aufgrund kleiner Fallzahlen einzelner Verbrennungszentren eine Multicenterstudie anzuregen.

7.2 Prospektiver Teil

7.2.1 Studiengröße

Der Studienumfang mit 20 Patienten erlaubt keine repräsentativen Aussagen, dennoch bietet die Studie die Möglichkeit, die Hypothese stützende oder widerlegende Hinweise zu erhalten. Darüber hinaus ermöglicht die vorliegende Studie unabhängig vom Umfang im Falle verminderter Cortisolsekretion die Differenzierung in primäre, sekundäre oder tertiäre Störung. Bisherige Studien haben hierzu bislang keine klaren Aussagen gemacht.^{40,127,126}

7.2.2 Nachweis eines SIRS

Da die vorliegende Studie unterstellt, eine systemische Entzündungsreaktion sei ursächlich für die Entstehung einer funktionellen NNR-Insuffizienz, ist es eine elementare Voraussetzung, dass bei allen untersuchten Patienten ein SIRS vorliegt.⁴⁵ Tatsächlich ist dies bei allen Patienten der Fall, wobei 18 Patienten mehr als die von der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz geforderten zwei Kriterien erfüllen.⁹³ Auch die Tatsache, dass 80% der Patienten zum Test-Zeitpunkt katecholaminpflichtig und 90% beatmet sind, spricht für die systemische Ausprägung des Krankheitsbildes.

7.2.3 Wahl des Testverfahrens

Zur Untersuchung der Funktion der HPA eignen sich verschiedene Testverfahren. Zunächst ist der ACTH-Kurztest (short corticotropin stimulation test)¹²¹ zu nennen, der am häufigsten als Screeningtest bei V.a. primäre Nebenniereninsuffizienz angewandt wird. In Untersuchungen zur NNR-Insuffizienz bei septischen Patienten ist dies ebenfalls der am häufigsten verwendete Test.^{45,105} Dieser Test ist relativ einfach durchzuführen, bietet aber den Nachteil, dass nicht zwischen primärer und sekundärer Insuffizienz unterschieden werden kann. Dieser Test ist sicherlich als Screeningtest im klinischen Alltag erste Wahl, jedoch nicht bei der Suche nach Hinweisen auf die Ätiologie des Geschehens. Als Goldstandard zur Untersuchung der gesamten Achse wird gemeinhin der Insulin-Toleranztest (ITT) angesehen.¹²² Dieser induziert eine Hypoglykämie, so dass es zu einer ausgeprägten Aktivierung der Cortisolsekretion kommt. Der ITT ist jedoch teuer und mit dem Risiko schwerer Nebenwirkungen behaftet, welche aus der Hypoglykämie resultieren können. Angesichts der schwer kranken Intensivpatienten, die in der vorliegenden

Studie zu evaluieren waren, kam der ITT aufgrund seines Nebenwirkungsprofils nicht in Frage. Er kann außerdem nicht bei Patienten mit KHK, Epilepsie oder niedrigen basalen Cortisolspiegeln durchgeführt werden.^{45,121}

Der CRH-Test ist ebenfalls ein Test, der Aussagen über die gesamte HPA erlaubt. Im Gegensatz zum ITT wird die Cortisolsekretion etwas schwächer stimuliert, da beim ITT die NNR zusätzlich unter Umgehung der Hypophyse durch die Hypoglykämie direkt stimuliert wird.¹²¹ Die Ergebnisse sind jedoch recht gut vergleichbar, wie Schlaghecke mit einer Studie an Patienten, welche mit einer Langzeittherapie mit Glucocorticoiden behandelt wurden, darstellte.¹²² Eine japanische Studie zeigte 1999 vergleichbare Ergebnisse im ACTH-Kurztest und im CRH-Test bei 17 Asthmatikern. Dennoch bleibt selbst in der Beurteilung nicht intensivpflichtiger Patienten eine Unsicherheit bestehen. In keiner Studie weisen unterschiedliche Tests exakt die gleichen Ergebnisse auf.^{123,124,125} Da Hinweise auf die Lokalisation bzw. die Ursache einer möglichen NNR-Insuffizienz erzielt werden sollten, fiel die Entscheidung auf den CRH-Test.

7.2.4 Bewertungsmaßstäbe der NNR-Funktion

Die Häufigkeit der NNR-Insuffizienz im septischen Schock, der am häufigsten untersuchten Entität in diesem Kontext, variiert in der Literatur zwischen 30 und 76%.^{40,126} Diese erhebliche Variationsbreite der Angaben beruht auf fehlenden Referenzbereichen für basale und stimulierte Cortisol- und ACTH-Werte in der Untersuchung von Intensivpatienten. In den bisherigen im folgenden erläuterten Untersuchungen fanden unterschiedliche Grenzwerte für Basal- und Maximalwerte Anwendung. Sowohl Kategorisierungen, die sich ausschließlich nach Basalwerten richten, als auch Einteilungen einzig nach Größe des Cortisolanstiegs nach Stimulation greifen vermutlich zu kurz.^{127,128} Der Anstieg an sich stellt nicht ausreichend die suffiziente Versorgung des Körpers mit Corticosteroiden dar. Zwar wird in der Literatur darauf hingewiesen, dass auch bei erhöhten Cortisolspiegeln in Stresssituationen häufig noch ein weiterer Anstieg zu erwarten ist.^{48,129} Es gibt jedoch keine Evidenz dafür, dass bei fehlendem weiteren Anstieg die Cortisolversorgung nicht ausreicht. Auch die Basalwerte sind alleine nicht aussagekräftig, da zwar meist die Zirkadianrhythmik aufgehoben ist, jedoch eine pulsatile Ausschüttung mit Spitzen vorliegen kann.¹³⁰ Ein einzelner Wert zeigt also nicht zwangsläufig die

tatsächliche Kapazität der NNR an. Eine Einteilung, wie Annane sie für den septischen Schock angewandt hat, ist daher mit Mängeln behaftet.^{20,40} Einige Autoren haben in der Vergangenheit untere und obere Schwellenwerte vorgeschlagen. Patienten unterhalb der unteren Schwelle seien als NNR-insuffizient zu betrachten, ein Stimulationstest sei nicht erforderlich. Liegen die basalen Cortisolwerte oberhalb der oberen Schwelle, sei eine Insuffizienz ausgeschlossen. Tatsächlich würde ein solches Vorgehen dem Kliniker einen praktikablen Algorhythmus an die Hand geben. Bei genauerer Betrachtung allerdings erweisen sich alle bisher vorgeschlagenen Schwellenwerte als nicht haltbar. So wurde am häufigsten als Wert für eine untere Schwelle 15µg/dl (414nmol/l) genannt. Diese Angaben finden sich beispielsweise in den vielbeachteten Review-Artikeln von Stewart und Cooper⁴⁵ sowie von Burchard.⁴⁸ Überprüft man die Originalartikel auf die Frage hin, wie diese Empfehlungen zustande kamen, stellt man fest, dass Sibbald⁷⁴⁴ bei fünf von 26 Patienten einen geringen Anstieg nach ACTH-Stimulation feststellte. Die Basalwerte dieser Patienten lagen alle unter 15µg/dl. Er selbst schlug diesen Wert gar nicht zur Identifikation vor. Fünf Patienten reichen mit Sicherheit nicht aus, in der Folge alle Patienten mit Werten darunter unbesehen als NNR-insuffizient einzustufen.

Kidess et al.,¹³¹ welche ebenfalls als Referenz angeführt werden, beschreiben lediglich drei Fälle von Patienten mit Basalwerten unter 15µg/dl. Diese können ebenfalls nicht zur Verallgemeinerung dienen. Und auch Bouachour¹³² schlägt keinen Schwellenwert vor, sondern empfiehlt, bei Basalwerten unter 15µg/dl einen Verdacht zu hegen und einen Stimulationstest durchzuführen. Barquist und Kirton¹³³ gar folgern nicht etwa aus ihrer Untersuchung, dass eine Schwelle von 15µg/dl geeignet sei, sondern setzen sie vor Studienbeginn ohne Angabe von Referenzen fest. Patienten unter dieser Schwelle werden also nicht weiter untersucht, sondern als insuffizient eingestuft. Diese Vorgehensweise lässt sich natürlich nicht als Referenz heranziehen. Nicht besser verhält es sich mit Vorschlägen zu einer oberen Schwelle, die Referenzen sind noch dürftiger, die Relevanz für die vorliegende Studie ist jedoch gering. Cooper und Stewart glauben, dass ein Wert von 34µg/dl eine NNR-Insuffizienz ausschließt, ein durchaus plausibler Wert. Einen repräsentativen Beleg für diesen bleiben sie jedoch schuldig.⁴⁵

Der Bereich zu niedriger Basalwerte ist für nicht intensivpflichtige Patienten dagegen besser belegt; die Werte variieren hier in einem relativ schmalen Bereich zwischen 80 und 139nmol/l.¹³⁴

Einen Schwellenwert von 349nmol/l für den Maximalwert nach Stimulation mit humanem CRH ergibt eine Studie von Lopez Schmidt.¹³⁴ Die Spezifität dieses Wertes in der Studie beträgt 100%.

Für den CRH-Test existieren keine Empfehlungen, wie dieser bei intensivpflichtigen Patienten auszuwerten ist. Schroeder et al. wendeten diesen Test zur Untersuchung von septischen Patienten an.¹²⁶ Sie orientierten sich bei der Bewertung an den Referenzbereichen für gesunde Testkandidaten. Aber auch hier variieren die Bewertungsmaßstäbe je nach Autor. Eine gängige Bewertung wurde 1992 von Schlaghecke et al. veröffentlicht. Demnach reicht ein Anstieg des Cortisolspiegels auf Werte >550 nmol/l oder aber auf zumindest das 1,5fache des Ausgangswertes aus. Bei Basalwerten unter 179 nmol/l soll der stimulierte Maximalwert 276 nmol/l überschreiten. Basalwerte unter 138 nmol/l beschrieben Schlaghecke et al. als abgeschwächt.¹²²

Schroeder et al. ziehen die Studie von Schlaghecke als Referenz heran, fordern jedoch lediglich einen Anstieg auf mindestens 550 nmol/l.¹²⁶ Oelkers gibt in seiner Publikation zur NNR-Insuffizienz zwar nicht explizit Grenzwerte zur Auswertung des CRH-Tests an, weist aber auf die Vergleichbarkeit mit dem ITT hin. Für diesen nennt er als Kriterium ebenfalls lediglich das Überschreiten von 500 oder besser 550 nmol/l nach Stimulation als Kriterium.¹²¹

Eine sinnvolle Einteilung muss zwei Punkte in Betracht ziehen. Erstens muss die Kategorisierung eine Kombination aus Basalwert und Anstieg nach Stimulation beinhalten. Zweitens ist der bisherige Kenntnisstand der Forschung weit davon entfernt, eine exakte Zuordnung aller Patienten zu ermöglichen. Eine hohe Spezifität ist also einer hohen Sensitivität vorzuziehen, da eine Aussage über das Vorkommen eines Phänomens getroffen werden soll, dessen Existenz in der Verbrennungskrankheit nicht bekannt ist.¹³⁵

Um der Tatsache gerecht zu werden, dass eine genaue Trennlinie nicht bekannt ist, wurde für die vorliegende Studie gegen eine einfache Einteilung in Gruppen mit physiologischem und pathologischem Testergebnis entschieden. Eine Dreiteilung möglicher Ergebnisse dürfte der Realität näher kommen. Insbesondere erhöht sich so die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten der beiden extremen Kategorien richtig zugeordnet sind. Diese Studie orientiert sich mit

ihrer Kategorisierung an der Bewertung, wie sie von Schlaghecke et al. und Oelkers beschrieben wurden.^{121,122} Für die Kategorie, in der Patienten mit einer absoluten NNR-Insuffizienz (adrenal insufficient, AI) vermutet werden, wurden die Kriterien von Schlaghecke umgesetzt. Bei der Beurteilung der Basalwerte wurden die Angaben nach den Normwerten des Labors modifiziert und ein Basalwert von 119 nmol/l als erniedrigt betrachtet. Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen, die jedoch einen Anstieg auf über 550 nmol/l nicht erreichten, wurden der zweiten Kategorie zugeordnet. Diese eventuell nicht ausreichende Funktion der NNR wurde als „eingeschränkte Stressreaktion“ (eSR) bezeichnet. Patienten mit einem stimulierten Maximalwert von > 550 nmol/l wurden der Kategorie mit physiologischer NNR-Funktion (adrenal sufficient, AS) zugeteilt. Die Einteilung entspricht der für gesunde Testkandidaten, d.h. man muss davon ausgehen, dass Patienten, die einen relativen Cortisolmangel bei erhöhten Basalwerten haben, nicht erfasst werden. Jedoch kann man unterstellen, dass Patienten, die den Anforderungen für gesunde Menschen nicht genügen, auch in der vorliegenden Stresssituation eine ungenügende Cortisolversorgung aufweisen. Dieser Teil der Patienten wird mit der Einteilung der vorliegenden Studie erfasst, eine Erweiterung der Kriterien mit einer erhöhten Sensitivität ist nicht haltbar.

Dieser Bewertungsmaßstab entspricht beiden oben genannten Anforderungen.

7.2.5 Diskussion der Testergebnisse

7.2.5.1 Physiologische Testergebnisse

65% (13 Patienten) weisen ein physiologisches Testergebnis auf.

Das Muster dieser Gruppe stellt sich heterogen dar. Die basalen Cortisolspiegel variieren zwischen 269 und 1301 nmol/l. Alle erreichen stimulierte Spiegel von über 550 nmol/l, der Cortisolanstieg weist jedoch eine Bandbreite von 0 bis 560 nmol/l auf. Die geringsten Anstiege finden sich von Basalwerten im stimulierten Bereich ausgehend. Darunter befinden sich sehr wahrscheinlich Patienten, die nach den von Annane angewandten Kriterien ($\Delta\text{Cortisol} < 248\text{nmol/l}$ nach ACTH-Stimulation) als insuffizient eingestuft worden wären.⁴⁰ Eine solche Einstufung ist aus den oben genannten Gründen in der vorliegenden Studie nicht zu vertreten. Erstaunlicherweise liegen jedoch nur drei Patienten (23% der AS-Gruppe) mit ihren Basalwerten im Bereich der allgemein erwarteten Werte

von mehr als 675 nmol/l bei schwerverbrannten Intensivpatienten.⁴⁸ Sieben (53%) liegen unter 550 nmol/l, fünf (39%) sogar unter 414 nmol/l.

Aufgrund der Häufung dieser niedrigen Cortisolspiegel in unserer Studienpopulation erscheinen die bisherigen Angaben zu den erwarteten Cortisolwerten bei Verbrennungen revisionswürdig.

Es ist zu vermuten, dass deutlich niedrigere Spiegel als bisher angenommen eine ausreichende Cortisolversorgung des Körpers sicherstellen können.^{138,136,137}

Ein solches Phänomen ist zum einen durch die Variabilität der gewebespezifischen Glucocorticoidresistenz, wie in Abschnitt 3.1.11 dargestellt, zu erklären. Niedrigere Cortisolspiegel können bei erniedrigter Resistenz eine ausreichende Wirkungen entfalten. Allerdings bestehen hier aktuell klinisch keine Möglichkeiten, diese Resistenz zu messen.

Zum anderen ist es das freie Cortisol, welches seine Wirkung im Zielgewebe entfaltet. Im normalen Zustand liegen lediglich zehn Prozent des Cortisols ungebunden vor, während dieser Anteil in Stresssituationen erhöht sein kann. Besonders aufschlussreich ist in diesem Zusammenhang eine von Hamrahian et al. 2004 veröffentlichte Studie, in der 66 Intensivpatienten und 33 gesunde Freiwillige auf ihre Gesamtcortisol- und freien Cortisolspiegel hin untersucht wurden.¹³⁸ Hier zeigten sich bei 36 Intensivpatienten mit Hypoproteinämie niedrigere mittlere Cortisolwerte als bei den Patienten mit normalem Proteingehalt des Blutes. Dennoch wiesen beide Gruppen gleich hohe Konzentrationen an freiem Cortisol auf. Diese wiederum waren signifikant höher als bei den gesunden Freiwilligen. Da bei allen Patienten der vorliegenden Studie eine Hypoproteinämie vorliegt, ist dies eine plausible Erklärung für den hohen Anteil niedriger Cortisolspiegel. Dieses Ergebnis entspricht dem Kenntnisstand der Verbrennungsmedizin, wie er auch von Lehnhardt und Jafari 2005 dargestellt wurde.¹³⁹ Daraus folgt, dass die alleinige Messung des Gesamtcortisols zur Einschätzung des Cortisolhaushalts inadäquat ist, so dass zukünftige Studien die Bewertung ausreichender Mengen an freiem Cortisol thematisieren sollten. Dies entspricht der Einschätzung von Arafah in einem 2006 publizierten Artikel.¹³⁶ Eine Hilfe zur Einordnung der Cortisolwerte mag auch ein Blick auf den Proteingehalt geben, wie es von Gannon et al. 2006 praktiziert wurde.¹⁴⁰

Aufgrund fehlender Kenntnisse über quantitative Zusammenhänge sind diese jedoch nur als zusätzlicher Hinweis zu Basalwerten, stimulierten Werten und klinischem Zustand des Patienten zu verstehen.

Im Zusammenhang des Diskurses sind die Kriterien der Kategorie eSR zu sehen, welche in diesem Rahmen relativiert werden können. Insbesondere aber betonen die Ergebnisse dieser Studie in Einklang mit der aktuellen Literatur die Notwendigkeit der Kenntnis der freien Cortisolspiegel.

Die Diskussion zeigt darüber hinaus, dass vermutlich keine klare Trennlinie zwischen einer ausreichenden und einer insuffizienten NNR-Funktion existiert, so dass eine mehrstufige Kategorisierung den tatsächlichen Gegebenheiten näher kommt.

7.2.5.2 Pathologische Testergebnisse

Drei Patienten (15%) unserer Studie zeigen eine eSR und vier Patienten (20%) eine absolute NNR-Insuffizienz. Diese 35% pathologischen bzw. suspekten Testergebnisse sind unabhängig von deren Bewertung nicht als repräsentativ einzuordnen. Dennoch handelt es sich um eine Größenordnung, die man als einen die Hypothese stützenden Hinweis werten kann.

Eine Hypoproteinämie, welche bei allen untersuchten Patienten vorliegt, zeigt sich in den Gruppen mit pathologischem Testergebnis stärker ausgeprägt. Ein signifikanter Unterschied ist hier jedoch nicht festzustellen. Wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben, relativieren die niedrigeren Proteinspiegel die teils ausgeprägt niedrigen basalen Cortisolspiegel möglicherweise. Rückschlüsse im Sinne einer quantitativen Analyse des freien Cortisols sind jedoch nicht möglich.

Ho et al. verglichen 2005 ein Kollektiv mit Hypoproteinämie mit einer normoproteinämischen Patientengruppe.¹⁴¹ Es wurden sowohl das freie als auch das Gesamtcortisol vor und nach Stimulation gemessen. Es zeigte sich einhergehend mit der Hypoproteinämie ein relativ stärkerer Anstieg des freien Cortisols bei etwas geringerem Anstieg des Gesamtcortisols. Allerdings setzte sich die Hypoproteinämiegruppe aus Patienten im septischen Schock zusammen, wogegen die Vergleichsgruppe aus septischen Patienten und gesunden Freiwilligen bestand.

Desweiteren lag der mittlere basale Gesamtcortisolspiegel der Hypoproteinämiegruppe mit $880 \pm 79 \text{ nmol/l}$ deutlich über dem unserer Studie.

Diese Hinweise auf eine mögliche Divergenz des Anstiegs von freiem und Gesamtcortisol der NNR nach Stimulation sind aufschlussreich und betonen ebenfalls die Notwendigkeit weiterer Forschung im Bereich des freien Cortisols. Ein Einfluss der Hypoproteinämie auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie lässt sich aktuell jedoch nicht abschätzen. Aus einer Betrachtung der Daten im Rahmen der Referenzwerte der Studie folgt der Schluss, dass eine Störung der HPA in diesem Kontext vorkommen kann.

Relevanz besitzen diese Zahlen nur im Zusammenhang mit klinischen Auswirkungen, welche durch unterschiedliche Cortisolspiegel beeinflusst sein könnten und welche im Folgenden behandelt werden.

7.2.6 Katecholamine, Sepsis und Ödembildung

Besonderes Augenmerk sollte hier in Analogie zum septischen Schock auf den Bedarf an Vasopressoren gelegt werden, da Corticosteroide die Reagibilität der Gefäße auf Katecholamine erhöhen bzw. aufrechterhalten können wie Grunfeld und Yard zeigen konnten.^{65,66}

Die statistische Auswertung zeigt jedoch keinen messbaren Unterschied sowohl im Vergleich zum einen zwischen der AI- oder der eSR-Gruppe mit der AS-Gruppe, als auch zum anderen im Vergleich aller Patienten der AI- und der eSR-Gruppe mit der AS-Gruppe (Fisher's exacta-Test: $p > 0,99$).

Ein Unterschied im Auftreten einer Sepsis im weiteren Verlauf könnte einen Hinweis auf das Vorliegen einer Dysbalance des Immunsystems geben.¹¹⁴ Hier ist jedoch ebenso wenig ein Unterschied zwischen den Gruppen zu erkennen (Fisher's exacta-Test: $p > 0,99$).

Unterschiede finden sich in der Ausprägung der Ödembildung. Die AI-Gruppe weist im Gegensatz zur AS-Gruppe eine etwas stärkere, jedoch nicht signifikante Ödembildung auf. Deutlicher, aber ebenfalls nicht signifikant, stellt sich der Unterschied im Vergleich der eSR- mit der AS-Gruppe dar. Eine Abhängigkeit des Ausmaßes der Ödembildung von der NNR-Funktion kann die vorliegende Studie nicht nachweisen. Die Ergebnisse können aber als Hinweis gewertet werden, dass ein Einfluss des Glucocorticoid-Haushaltes auf ein solches Geschehen besteht.

Da die Ödembildung neben der thermalen Gewebszerstörung auf die Entzündungsreaktion und insbesondere das Kapillarleck zurückzuführen ist,¹⁴²

lassen sich diese Ergebnisse gut in den Kontext der Literatur einordnen.^{143,144} Darüberhinaus beschreibt Infanger 2004 die Abhängigkeit der Ödembildung von der Konzentration von vascular endothelial growth factor (VEGF) im Bereich der Verbrennung und weist auf die Notwendigkeit hin, Möglichkeiten der VEGF-Blockierung zu finden.¹⁴⁵ Koedam erkennt in einer 2002 veröffentlichten Studie die Fähigkeit von Glucocorticoiden, die VEGF-Expression zu hemmen.¹⁴⁶

7.2.7 Mortalität

Wesentlich heterogener zeigt sich der Vergleich der drei Gruppen im Bezug auf die Mortalität. Mit $p=0,11$ besteht in der Studienpopulation ein deutlicher, statistisch aber nicht signifikanter Unterschied in der Mortalität zwischen der AI- und der AS-Gruppe. Im Vergleich der eSR- mit der AS-Gruppe zeigt sich ebenfalls ein Unterschied. Dieser ist mit $p=0,58$ jedoch wesentlich geringer ausgeprägt und zeigt bemerkenswerterweise eine höhere Mortalität in der AS-Gruppe als in der eSR-Gruppe, in der niemand verstorben ist.

Zur Beurteilung der Mortalität ist es erforderlich, die Prämorbidität der Gruppen zu vergleichen. Im Vergleich der Patienten mit relevanten Vorerkrankungen (s. Abschnitt 6.2.2) der AS- und der AI-Gruppe zeigt sich ein deutlich, jedoch nicht signifikant höheres Mortalitätsniveau der AI-Gruppe ($p=0,16$).

Es muss daher bezweifelt werden, dass die Prämorbidität der bestimmende Faktor im Vergleich ist.

Sowohl beide Teile dieser Arbeit als auch diverse andere Untersuchungen, insbesondere die von Annane 2002 publizierte Studie, weisen auf einen Zusammenhang zwischen einer NNR-Insuffizienz und einer erhöhten Mortalität hin.⁴⁰

Möglicherweise besteht lediglich ein funktionaler Zusammenhang, d.h. beide Phänomene können beispielsweise auf die Ausprägung des zugrunde liegenden Krankheitsbildes zurückzuführen sein. Wahrscheinlicher ist ein ursächlicher Zusammenhang, da sich in den genannten Studien die Mortalität im Rahmen eines SIRS durch Cortisol-Substitution senken ließ und in der Corticus-Studie fehlende Unterschiede in der Mortalität möglicherweise auf unerwünschte Wirkungen der Substitutionstherapie zurückzuführen sind.

7.2.8 ABSI

Der ABSI erfasst den individuellen Schweregrad der Erkrankung und dient als prognostischer Marker. Es fällt auf, dass die ABSI-Werte der AI-Gruppe im höheren Bereich (≥ 8) liegen. Die ABSI-Werte der eSR-Gruppe liegen zwischen 5 und 8 und damit im unteren bis mittleren Bereich der in der Studie vorkommenden ABSI-Scores. Dies kann als Hinweis auf eine gleichmäßige Verteilung der Häufigkeit einer NNR-Funktionstörung über die verschiedenen ABSI-Scores gewertet werden, vorausgesetzt eine Mindestausprägung des Krankheitsgeschehens mit einem SIRS liegt vor. Darüber hinaus steigt möglicherweise die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer schweren Insuffizienz mit der Ausprägung des ABSI. Ein linearer Zusammenhang scheint hier nicht wahrscheinlich, ein kausaler Zusammenhang ist möglich, lässt sich aber nicht beweisen. Bisher wurde in der aktuellen Literatur lediglich die Prävalenz einer solchen Störung in Bezug auf eine Krankheitsentität eruiert.²⁰ Es finden sich keine Aussagen zum Auftreten einer NNR-Insuffizienz in Abhängigkeit von der Ausprägung eines Krankheitsbildes. Für eine sinnvolle Detektion von Störungen im klinischen Alltag ist es jedoch relevant, die in Frage kommende Population so weit wie möglich einzugrenzen. Hier kann diese Studie einen ersten Beitrag leisten, der in weiteren Untersuchungen zu verifizieren sein wird.

7.2.9 Lokalisation der Störung

Liegt tatsächlich bei einem Teil der Patienten eine Störung der HPA vor, interessiert im nächsten Schritt deren Lokalisation, d.h. ob es sich um eine primäre, sekundäre oder tertiäre Störung handelt. Hierüber finden sich in der Literatur bisher kaum Aussagen.¹²⁶ Zu diesem Zweck muss man den Blick auf den Verlauf der ACTH-Spiegel richten. Die basalen ACTH-Werte der drei AI-Patienten mit basal erniedrigten Cortisol-Werten sind allesamt ebenfalls erniedrigt, der Basalwert des vierten AI-Patienten ist im Normbereich. Der Verlauf ist bei allen vier Patienten unauffällig. Die Patienten der eSR-Gruppe weisen alle unauffällige Basalwerte und Verläufe nach Stimulation auf, die Patienten der AS-Gruppe ebenso. Zwei Patienten dieser Gruppe haben allerdings erhöhte Basalwerte, was im Sinne einer physiologischen Stressreaktion zu deuten ist. Charakteristischerweise finden sich im normalen Verlauf der Stressreaktion zunächst erhöhte ACTH-Spiegel, welche nach

einiger Zeit wieder abfallen, während Cortisol erhöht bleibt.¹⁴⁹ Daher sind die normwertigen Basalspiegel der anderen Patienten ebenfalls als physiologisch zu betrachten.

Aufgrund dieser ACTH-Werte lässt sich mit Sicherheit ausschließen, dass eine primäre NNR-Insuffizienz vorliegt. In diesem Fall wären die basalen ACTH-Spiegel obligatorisch deutlich erhöht. Dies ist nicht der Fall. Bei einer sekundären Störung auf Hypophysen-Ebene würde man ein niedriges basales ACTH erwarten, jedoch auch eine abgeschwächte Antwort. Hier trifft nur ein Kriterium auf drei Patienten zu. Im Falle einer hypothalamischen Störung wären ebenfalls niedrige Basalwerte anzunehmen, wenngleich tendenziell nicht so niedrig wie bei einer hypophysären Störung. Typischerweise ist weiterhin ein prolongierter, überhöhter Anstieg des ACTH nach Stimulation zu erwarten.¹²¹ Dies trifft jedoch nur zu, wenn die Störung schon länger besteht, so dass es zur Atrophie der NNR-Zellen gekommen ist und eine negative Rückkopplung fehlt. Die ACTH-produzierenden Zellen der Hypophyse behalten im Gegensatz zur NNR ihre Fähigkeit zur Sekretion.

Was sich also hieraus schließen lässt, ist erstens, dass es sich in keinem Fall um eine rein primäre Störung handeln kann. Zweitens ist das Muster des Verlaufs der ACTH-Spiegel in der AI-Gruppe mit einer tertiären Störung zu vereinbaren, ebenso wie die niedrigen basalen Cortisolwerte. Sollte eine solche Störung allerdings akut auftreten, wie hier postuliert, so dürften die NNR-Zellen noch nicht atrophiert sein und müssten daher normal stimulierbar sein. Drittens scheint eine rein sekundäre Störung nicht wahrscheinlich, da auf die Stimulation ein ausreichender ACTH-Anstieg folgt.

Generell rückt im Zusammenhang der zentralen Beteiligung die Vermutung in den Hintergrund, eine Minderperfusion könnte ausschlaggebend sein. Unwahrscheinlich wird unter diesen Gesichtspunkten ebenfalls die Theorie, dass die Antwort der Hypophyse auf CRH vermindert sein könnte.^{45,48} Vereinbar sind diese Ergebnisse am ehesten mit einer kombinierten Hemmung – möglicherweise entzündungsvermittelt – auf verschiedenen Ebenen. Das würde die Verbindung aus niedrigen oder normalen ACTH-Werten und einer eingeschränkten Stimulierbarkeit der NNR erklären.

7.2.10 Transiente oder persistierende Störung?

Es bleibt die Frage, ob es sich bei der NNR-Insuffizienz in der vorliegenden Studie um eine transiente Störung handelt. Patienten mit auffälligem Ergebnis im ersten CRH-Test wurden nach sieben Tagen ein weiteres mal getestet. Der zweite Test konnte bei zwei der drei Patienten der eSR-Gruppe durchgeführt werden und erbrachte ein physiologisches Ergebnis. Drei der vier AI-Patienten waren zu diesem Zeitpunkt verstorben, so dass nur Patient 7 dem Test unterzogen werden konnte. Auch hier zeigte sich ein normales Testergebnis.

Unabhängig von der Bewertung der Cortisolsekretion zum ersten Testzeitpunkt weist dies daraufhin, dass die Cortisolspiegel lediglich vorübergehend niedrig waren. Da sich auch bei den drei verstorbenen Patienten der AI-Gruppe in der Vorgeschichte kein Hinweis auf eine NNR-Insuffizienz findet, kann man davon ausgehen, dass es sich hier um ein transientes Geschehen handelt. Dieses Ergebnis untermauert die von Jacobs und Nabarro bereits 1969 angestellte Vermutung von einer transienten NNR-Insuffizienz.¹⁶

Spätere Arbeiten werfen zwar die Frage nach der Persistenz einer solchen Störung auf, diskutieren diese im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung aber nicht explizit.^{45,48}

7.2.11 Zusammenschau

Die vorliegende Studie soll Aufschluss über die Prävalenz einer funktionellen, transienten NNR-Insuffizienz in der Studienpopulation geben und so Rückschlüsse auf ein eventuell gehäuftes Auftreten in der Verbrennungskrankheit erlauben. Des Weiteren sollen mögliche klinische Auswirkungen untersucht werden.

Die Prävalenz einer NNR-Insuffizienz in der vorliegenden Studie beträgt 20%, die aller pathologischen Ergebnisse sogar 35%. Angesichts der Verteilung der basalen Cortisolwerte in der Studienpopulation, der nicht bekannten freien Cortisolspiegel und der 2004 von Hamrahian et al.¹³⁸ veröffentlichten Studie sind die Kriterien für die eSR, wie sie von einigen Autoren zur Diagnose einer NNR-Insuffizienz bei Nicht-Intensivpatienten eingesetzt werden, möglicherweise auch im Rahmen der Identifikation einer eSR von eingeschränkter Spezifität. Es erscheint jedoch sinnvoll, eine gestaffelte Kategorisierung vorzunehmen, da vermutlich keine exakte Trennlinie existiert.

Im Rahmen der erarbeiteten Referenzwerte kann die Studie das Auftreten einer Störung der NNR-Funktion in der Frühphase nach schwerem Verbrennungstrauma nachweisen.

Den Ergebnissen dieser Studie zufolge könnte eine NNR-Insuffizienz in der Verbrennungskrankheit mit einer erhöhten Mortalität einhergehen, ein signifikanter Unterschied ist jedoch nicht nachzuweisen. Des Weiteren weist die Studie auf eine verstärkte Ödembildung im Kontext einer NNR-Insuffizienz hin.

Keine Unterschiede zeigen sich in Bezug auf die Häufigkeit der Katecholaminpflichtigkeit und die Häufigkeit des Auftretens einer Sepsis in Folge einer Dysbalance des Immunsystems.

Weiter gibt die vorliegende Studie Hinweise zur Lokalisation einer HPA-Störung. Offensichtlich liegt keine rein primäre Insuffizienz vor, da dass ACTH in keinem Fall erhöht war. Eine kombinierte Störung auf verschiedenen Ebenen erscheint bei in unterschiedlichem Maße veränderten Basalwerten und Anstiegssdifferenzen wahrscheinlicher.

Interessanterweise bieten 85% der Patienten basale Cortisolwerte, die nicht im erwarteten Bereich von über 675 nmol/l liegen. Da in der Frühphase der Verbrennungskrankheit häufig eine Hypoproteinämie vorliegt, ist zu vermuten, dass eine geringe Cortisolbindekazapazität zu einem erniedrigten Gesamtcortisol führt, dass jedoch in vielen Fällen der freie Cortisolspiegel eine ausreichende Cortisolversorgung gewährleistet.

Weitere Studien scheinen aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie und des Kontextes in der Literatur aussichtsreich. Sie sollten zum einen die Messung des freien Cortisols und dessen Bewertung zum Inhalt haben. Bis genauere Kenntnisse zu diesem Sachverhalt vorliegen kann die Beachtung des Proteingehaltes neben Klinik und Cortisolwerten gegebenenfalls weitere Hilfestellung bei der Bewertung des Cortisolhaushaltes Schwerverbrannter geben.

Des Weiteren müssen solche Studien neben der Frage der Detektion von NNR-Funktionsstörungen der klinischen Relevanz einer solchen nachgehen und darüber hinaus die Frage der Substitutionstherapie beleuchten.

In Kenntnis der Pathophysiologie der Glucocorticoide könnte auch zum aktuellen Zeitpunkt im Falle exzessiven Katecholaminbedarfs oder unerwartet hohen Flüssigkeitsbedarfs nach schwerem Verbrennungstrauma die Untersuchung des Cortisolhaushaltes von klinischer Relevanz sein.

7.2.12 Schlussfolgerungen

1. Eine funktionelle NNR-Insuffizienz kann in der Verbrennungskrankheit auftreten.
2. Die Daten sprechen für ein transientes Geschehen.
3. Auswirkungen auf die Häufigkeit katecholaminpflichtiger Patienten, auf die Häufigkeit des Auftretens einer Sepsis, sowie auf die Ödembildung konnten nicht nachgewiesen werden.
4. Eine deutlich, aber nicht signifikant höhere Mortalität in der AI-Gruppe kann die Vermutung stützen, dass eine NNR-Insuffizienz mit einer höheren Mortalität vergesellschaftet ist.
5. Der hohe Anteil an Patienten mit niedrigen basalen Cortisolwerten lässt bisherige Kriterien zur Bewertung des CRH-Tests in der Anwendung bei Intensivpatienten entweder zu unspezifisch oder zu unsensitiv erscheinen.
6. Diese Ergebnisse lassen außerdem an den bisherigen Angaben der Literatur über zu erwartende Cortisolspiegel nach Verbrennungen zweifeln.
7. Dringend sind daher weitere Untersuchungen zur Bewertung des freien Cortisols und zur gewebespezifischen Cortisolresistenz geboten.
8. Die Ergebnisse weisen auf eine kombinierte Störung der HPA mit Angriffspunkten auf verschiedenen Ebenen hin.

8. Anhang

8.1 ABSI – abbreviated burn severity index

Tab. 14: ABSI

Geschlecht	Punktzahl
weiblich	1
männlich	0
Alter (Jahre)	
0-20	1
21-40	2
41-60	3
61-80	4
81-100	5
<i>Inhalationstrauma</i>	1
<i>Verbrennungstrauma 3.°</i>	1
VKOF (%)	
0-10	1
11-20	2
21-30	3
31-40	4
41-50	5
51-60	6
61-70	7
71-80	8
81-90	9
91-100	10

Tab. 15: Bewertung ABSI

Gesamt-Punktzahl	Schweregrad	Überlebens- wahrscheinlichkeit (%)
2-3	sehr niedrig	99
4-5	mäßig	98
6-7	mäßig schwer	80-90
8-9	ernst	50-70
10-11	schwer	20-40
12-13	maximal	≤10

8.2 SOFA – sequential organ failure assessment

Tab. 16: SOFA

Punkte	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	< 400	< 300	< 200	< 100
Gerinnung Thrombozyten 10 ³ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber Bilirubin mg/dl	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	< 12
Herz-Kreislauf Hypotension Dosierung µg/kg/min	MAP <70 mmHg	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (jede Dosis)	Dopamin > 5 oder Nor-/Adrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 Nor-/Adrenalin > 0,1
ZNS Glasgow-Koma-Skala	13-14	10-12	6-9	< 6
Niere Kreatinin mg/dl Harnmenge	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 < 500 ml/d	> 5,0 < 200 ml/d

8.3 Umrechnungsformeln

Cortisol: µg/dl * 27,6 = nmol/l

ACTH: pg/ml * 0,22 = pmol/l

8.4 Patientendaten retrospektiver Teil

Tab. 17: Patientendaten

Therapiegruppe							
Pat .	Alter (Jahre)	G	ABSI	%VKOF	Vorerkrankungen	Todesursache	Dauer Katech .
1	68	m	8	25	COPD, Lungenfibrose Chron. Psychose Dyskinesien Polyneuropathie		774
2	34	w	13	78			324
3	55	m	7	11	Alkoholabusus		258
4	60	m	8	25	Alkoholabusus Arterielle Hypertonie		156
5	15	m	9	59			318
6	25	m	8	40	Leichtgradige Parese Arm rechts bei Z.n. Schädel- Hirn-Trauma in Kindheit	Kreislaufversagen	240
7	44	m	7	22	Alkoholabusus Nikotinabusus		750
8	56	m	10	54			684
9	14	m	11	81,5		Kreislaufversagen	54
10	37	m	8	42		Kreislaufversagen	120
Kontrollgruppe							
Pat .	Alter	G	ABSI	%VKOF	Vorerkrankungen	Todesursache	Dauer Katech .
1	62	m	10	48	Arterielle Hypertonie Z.n. Herzinfarkt		444
2	82	w	9	20	Arterielle Hypertonie Morbus Parkinson		432
3	40	w	11	72			390
4	15	w	14	95		Kreislaufversagen	702
5	66	m	10	46	Alkoholabusus mit Hepathopathie Chronische Anämie Beginnende Kardiomyopathie	Kreislaufversagen	240
6	51	m	7	25	Generalisierte Angiosklerose mit KHK, peripherer AVK und Z.n. Apoplex	Kreislaufversagen	72
7	93	w	11	31	Arterielle Hypertonie Z.n. Coloncarcinom Herzinsuffizienz Niereninsuffizienz Cerebrale Mikroangiopathie	Kreislaufversagen	306
8	19	m	9	51			564
9	43	m	9	32		Kreislaufversagen, ARDS	258

G: Geschlecht; m: männlich; w: weiblich

ABSI: Abbreviated Burn Severity Index

VKOF: Verbrannte Körperoberfläche

Dauer Katech.: Dauer der Katecholaminpflicht in h

8.5 Patientendaten prospektiver Teil

Tab. 18.1: Patientendaten

Pat.	Alter (Jahre)	Geschlecht	ABSI	%VKOF	Vorerkrankungen	Todesursachen
1	44	m	7	22	Alkohol-, Nikotinabusus	
2	67	w	9	25	Tachyarrhythmia absoluta, Diabetes mellitus, KHK, Herzinsuffizienz NYHA I, Spinalkanalstenose	
3	75	m	10	35	CLL, Z.n. Splenektomie, arterielle Hypertonie, KHK, Z.n. Myokardinfarkt 1974, Aortenstenose II°	Kreislaufversagen
4	29	m	8	47,5		
5	17	m	11	80		
6	49	m	10	33	Hypercholesterinämie	
7	56	m	10	54		
8	34	m	5	26		
9	27	m	7	44		
10	31	m	5	20		
11	91	w	11	43	Arterielle Hypertonie, Depression	
12	74	w	9	20	Arterielle Hypertonie, fragl. KHK/COPD	
13	24	w	8	35		
14	84	w	9	20		
15	65	m	8	40	Z.n. Apoplex, Demenz, V.a. Krampfleiden	
16	63	w	15	75		Kreislaufversagen
17	37	m	8	42		Kreislaufversagen
18	16	w	6	30	kryptogene Epilepsie, vermutl. fronto-okzipital	
19	73	m	8	26	Depression, arterielle Hypertonie, Alkohol- Abusus	Pneumothorax
20	68	m	15	82	Diabetes mellitus	Lungenversagen

m: männlich; w: weiblich

ABSI: Abbreviated Burn Severity Index

VKOF: Verbrannte Körperoberfläche

Proteingehalt z. Zeitpunkt des CRH-Tests

Tab. 18.2: Patientendaten

Pat.	Sepsis im Verlauf	Proteingehalt (g/dl)	Gewicht (kg)	Δ Gewicht (kg)	$\Delta G/V/G$
1	x	45	74	9	0,0055
2		44	75	7	0,00037
3		36	72,5	8	0,0032
4		35	67	10	0,0031
5	x	50	60	3	0,0006
6		42	81	5,5	0,002
7	x	47	107	15	0,0026
8		36	91	8	0,0034
9		46	89	5	0,0013
10		55	85	6	0,0035
11		50	56	7,5	0,0031
12	x	54	70	0	0
13		49	60	7	0,0033
14		47	56	0	0
15		54	78	12	0,0038
16		44	70,5	16	0,0031
17	x	36	59	11	0,0044
18		57	71	15	0,007
19		38	63	9	0,0055
20		39	103	11	0,0013

Δ Gewicht: Gewichtszunahme in den ersten 24h

V: verbrannte Körperoberfläche

G: Gewicht

Referenzbereich Proteingehalt: 66-83g/dl

Tab. 19: Verteilungsmuster der Vorerkrankungen prospektiver Teil

Patient	Vorerkrankungen
AS	
1	Alkohol-, Nikotinabusus
2	Tachyarrhythmia absoluta, Diabetes mellitus, KHK, Herzinsuffizienz NYHA I, Spinalkanalstenose
6	Hypercholesterinämie
11	Arterielle Hypertonie, Depression
12	Arterielle Hypertonie, fragl. KHK/COPD
15	Z.n. Apoplex, Demenz, V.a. Krampfleiden
eSR	
18	kryptogene Epilepsie, vermutl. fronto-okzipital
AI	
3	CLL, Z.n. Splenektomie, arterielle Hypertonie, KHK, Z.n. Myokardinfarkt 1974, Aortenstenose II°
19	Depression, arterielle Hypertonie, Alkohol-Abusus
20	Diabetes mellitus

9. Literaturverzeichnis

-
- ¹ Marx G. Intensivmedizinische Aspekte bei Sepsis. *Der Chirurg*. 2005; Ausgabe 76, Band 9: 845 – 855.
 - ² Deutsches Ärzteblatt online. August 2003.
 - ³ Pallua N, von Heimburg D. In: Kurzlehrbuch der Chirurgie. Thieme. 2004; 6. Auflage: 152.
 - ⁴ Hawkins H, Linares H. In: Total Burn Care. W. B. Saunders. 2002; 2. Auflage: 503.
 - ⁵ Scott JM. The influence of adrenal glands on resistance. *J Exp Med*. 1924; 39:457-471.
 - ⁶ Jaffee HL. On diminished resistance following suprarenalectomy in the rat and the protection afforded by autoplasmic transplants. *Am J Pathol*. 1926;2:421–430.
 - ⁷ Friederichsen C. Nebennieren-Apoplexie bei kleinen Kindern. *Jahrb Kinderheilkd*. 1918;87:109 –125.
 - ⁸ Waterhouse R. A case of suprarenal apoplexy. *Lancet*. 1911;1:577–578.
 - ⁹ Clark OH, Hall AD, Schambelan M. Clinical manifestations of adrenal hemorrhage. *Am J Surg*. 1974;128:219 –234.
 - ¹⁰ Fox B. Adrenal hemorrhage and necrosis resulting from abdominal operations. *Lancet*. 1969;1:600 –602.
 - ¹¹ Xarli VP, Steele AA, Davis PJ, Buescher ES, Rios CN, Garcia-Bunuel R. Adrenal hemorrhage in the adult. *Medicine (Baltimore)*. 1978;57:211–221.
 - ¹² Rao RH, Vagnucci AH, Amico JA. Bilateral massive adrenal hemorrhage: early recognition and treatment. *Ann Intern Med*. 1989;110:227–235.
 - ¹³ Cramer MJ, Haitjema T, Ernst JM, de Maat CE. Adrenal insufficiency secondary to postoperative bilateral adrenal haemorrhage. *Neth J Med*. 1994;45:21–24.
 - ¹⁴ Beisel WR, Rapoport MI. Inter-relations between adrenocortical functions and infectious illness. *N Engl J Med*. 1969;280:541–546.
 - ¹⁵ Beisel WR, Rapoport MI. Inter-relations between adrenocortical functions and infectious illness. *N Engl J Med*. 1969;280:596 –604.
 - ¹⁶ Jacobs HS, Nabarro JDN. Plasma 11-hydroxycorticosteroid and growth hormone levels in acute medical illnesses. *BMJ*. 1969;2:595–598.
 - ¹⁷ Reincke M, Heppner C, Petzke F, et al. Impairment of adrenocortical function associated with increased plasma tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 concentrations in African trypanosomiasis. *Neuroimmunomodulation*. 1994;1:14 –22.
 - ¹⁸ Barton RN, Stoner HB, Watson SM. Relationships among plasma cortisol, adrenocorticotrophin and severity of injury in recently injured patients. *J Trauma*. 1987;27:384 –392.
 - ¹⁹ Chrousos GP: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1995;332:1351-1362.

-
- 20 Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;283:1038-1045.
- 21 Hartman FA, Brownell KA, Hartman WE. A further study of the hormone of the adrenal cortex. *Am J Physiol.* 1930;95:670 –680.
- 22 Hartman FA, Scott WJ. Protection of adrenalectomized animals against bacterial intoxication. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1931;28:478 –479.
- 23 Koster H, Kasman LP. Effect of desoxycorticosterone acetate in postoperative shock. *Arch Surg.* 1942;45:272–285.
- 24 Keating FR Jr, Ryneerson EH, Power MH. Preoperative administration of desoxycorticosterone acetate in the prevention of surgical shock. *J Clin Endocrinol.* 1942;2:53–58.
- 25 Swingle WW, Overman RR, Remington JW, et al. Ineffectiveness of adrenal cortex preparations in the treatment of experimental shock in non-adrenalectomized dogs. *Am J Physiol.* 1943;139:481–489.
- 26 Perla D, Freiman DG, Sandberg M, Greenberg SS. Prevention of histamine and surgical shock by cortical hormone (desoxycorticosterone acetate and cortin) and saline. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1940;43:397–404.
- 27 Perla D, Mamorston J. Suprarenal cortical hormone and salt in the treatment of pneumonia and other severe infections. *Endocrinology.* 1940;27:367-374.
- 28 Melby JC, Spink WW. Comparative studies on adrenal cortical function and cortisol metabolism in healthy adults and in patients with shock due to infection. *J Clin Invest.* 1958;37:1791–1798.
- 29 Lillehei RC, Longerbeam JK, Bloch JH. Physiology and therapy of bacteremic shock: experimental and clinical observations. *Am J Cardiol.* 1963;12:599 –613.
- 30 Motsay GJ, Alho A, Jaeger T, Dietzman RH, Lillehei RC. Effects of corticosteroids on the circulation in shock: experimental and clinical results. *Am Physiol Soc Proc.* 1970;29:1861
- 31 Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock: A prospective, controlled study. *N Engl J Med.* 1984;311:1137-1143.
- 32 Bone RC, Fisher CJ jr., 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.
- 33 Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis : A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med.* 1995;23:1430-1439.
- 34 Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: A meta-analysis. *Crit Care Med.* 1995;23:1294-1303.
- 35 Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock : A reassessment. *Crit Care Med.* 1997;25:1095-1100.
- 36 Schneider AJ, Voerman HJ. Abrupt hemodynamic improvement in late septic shock with physiological doses of glucocorticoids. *Intensive Care Med.* 1991;17:436-437.
- 37 Briegel J, Forst H, Hellinger H, Haller M. Contribution of cortisol deficiency to septic shock. *Lancet.* 1991;338:507-508.

-
- 38 Bollaert P-E, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med*. 1998;26:645-650.
- 39 Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med*. 1999;27:723-732.
- 40 Annane D, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288:862-871.
- 41 Winter W, Kamolz L, Donner A, Hoerauf K, Blaicher A, Andel H. Hydrocortisone improved haemodynamics and fluid requirement in surviving but not non-surviving of severely burned patients. *Burns*. 2003 Nov;29(7):717-720.
- 42 Knabl JS, Bauer W, Andel H, Schwendenwein I, Dado PF, Mittlbock M, Romer W, Choi MS, Horvat R, Meissl G, Frey M. Progression of burn wound depth by systemical application of a vasoconstrictor: An experimental study with a new rabbit model. *Burns*. 1999 Dec;25(8):715-721.
- 43 Cassuto J, Tarnow P, Yregard L, Lindblom L, Rantfors J. Adrenoceptor subtypes in the control of burn-induced plasma extravasation. *Burns*. 2005 Mar;31(2):123-129.
- 44 Muckart D, Bhagwangee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions of systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med*. 1997;25:1789-94.
- 45 Cooper M, Stewart P. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003;348:727-734.
- 46 Murton SA, Tan ST, Prickett TCR, Frampton C, Donald RA. Hormone response to stress in patients with major burns. *Brit J Plast Surg*. 1998; 51:388-392.
- 47 Siegenthaler W, Klinische Pathophysiologie. *Thieme*. 2001; 8. Auflage: 330ff .
- 48 Burchard K. A Review of the Adrenal Cortex and Severe Inflammation: Quest of the "Eucorticoid" State. *J Trauma*. 2001;51:800-814.
- 49 Barton RN, Passingham BJ. Effect of binding to plasma proteins on the interpretation of plasma cortisol concentrations after accidental injury. *Clin Sci*. 1981;61:399-405.
- 50 Bladon PT, Rowlands TE, Whittaker JA, Oakey RE. Serum cortisol binding capacity measured with Concanavalin A-Sepharose in patients with a recent inflammatory response. *Clin Chim Acta*. 1996;253:9-20.
- 51 Schmidt R, Thews G. Physiologie des Menschen. Springer. 1997; 27. Auflage: 379.
- 52 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 Mar;26(3):452-60.
- 53 Ikeda H, Kobayashi K. Pathophysiologic changes in patients with severe burns: role of hormones and chemical mediators. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1998 Jan;99(1):2-7.
- 54 Lenczowski MJP, Schmidt ED, Van Dam AM, et al. Individual variation in hypothalamic pituitary-adrenal responsiveness of rats to endotoxin and interleukin-1 β . *Ann NY Acad Sci*. 1998;856:139-147.
- 55 Yanovski JA, Cutler GB Jr. Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994 Sep;23(3):487-509.

-
- 56 Siegenthaler W, Klinische Pathophysiologie. *Thieme*. 2001; 8. Auflage: 340.
- 57 Van Leeuwen HJ, van der Bruggen T, van Asbeck B, Boereboom FT. Effect of corticosteroids on nuclear factor- κ B activation and hemodynamics in late septic shock. *Crit Care Med*. 2001;29:1074-1077.
- 58 Mukaida N, Zachariae CC, Gusella GL, et al. Dexamethasone inhibits the induction of monocyte chemostatic-activating factor production by IL-1 or tumor necrosis factor. *J Immunol*. 1991;146:1212-1215.
- 59 Calandra T, Bernhagen J, Metz CN, et al. MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. *Nature*. 1995;377:68-71.
- 60 Peretti M, Flower RJ. Modulation of IL-1-induced neutrophil migration by dexamethasone and lipocortin 1. *J Immunol*. 1993;150:992-999.
- 61 Bailey JM, Makheja AN, Pash J, et al. Corticosteroids suppress cyclooxygenase messenger RNA levels and prostanoid synthesis in cultured vascular cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988;157:1159-1163.
- 62 Aksoy MO, Li X, Borenstein M, et al. Effects of topical corticosteroids on inflammatory mediator-induced eicosanoid release by human airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103:1081-1091.
- 63 Di Rosa M, Radomski M, Carnuccio R, et al. Glucocorticoids inhibit the induction of nitric oxide synthase in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;172:1246-1252.
- 64 Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:10043-10047
- 65 Grunfeld JP, Eloy L. Glucocorticoids modulate vascular reactivity in the rat. *Hypertension*. 1987;10:608-618.
- 66 Yard AC, Kadowitz PJ. Studies of the mechanisms of hydrocortisone potentiation of vasoconstrictor responses to epinephrine in the anesthetized animal. *Eur J Pharmacol*. 1972;20:1-9.
- 67 Thiemermann C, Vane JR. Inhibition of nitric oxide synthesis reduces the hypotension induced by bacterial lipopolysaccharides in the rat in vivo. *Eur J Pharmacol*. 1990;182:591-595.
- 68 Paya D, Gray GA, Fleming I, et al. Effect of dexamethasone on the onset and persistence of vascular hyporeactivity induced by *E. coli* lipopolysaccharide in rats. *Circ Shock*. 1993;41:103-112.
- 69 Brizio-Molteni L, Molteni A, Warpeha RL, et al. Prolactin, corticotropin and gonadotropin concentrations following thermal injury in adults. *J Trauma*. 1984;24:1-7.
- 70 Finlay WE, McKee JI. Serum cortisol levels in severely stressed patients. *Lancet*. 1982;19:1414-1415.
- 71 Sandberg AA, Eik-Nes K, Migeon CJ, Samuels LT. Metabolism of adrenal steroids in dying patients. *Clin Endocrinol Metab*. 1956;16:1001-1016.
- 72 Cornil A, Copinschi G, Leclercq R, Franckson JR. Cortisol secretion during acute bacterial infections in man. *Acta Endocrinol*. 1968;58:1-5.
- 73 Chopra MP, Thadani U, Aber CP. Plasma cortisol, urinary 17-hydroxycorticoids, and urinary vanillyl mandelic acid after acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1972;34:992-997.

-
- 74 Sibbald WJ, Short A, Cohen M, Wilson RF. Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections. *Ann Surg.* 1976;186:29–33.
- 75 Steer M, Fromm D. Recognition of adrenal insufficiency in the postoperative patient. *Am J Surg.* 1980;139:443–446.
- 76 Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med.* 1997;337:1285–1292.
- 77 Schultz CH, Rivers EP, Feldkamp CS, et al. A characterization of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function during and after human cardiac arrest. *Crit Care Med.* 1993;21:1339–1347.
- 78 Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med.* 1987;147:1273–1278.
- 79 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;27:1584-1591.
- 80 Hammond GL, Smith CL, Paterson NA, Sibbald WJ. A role for corticosteroid-binding globulin in delivery of cortisol to activated neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:34-39.
- 81 Cooper MS, Bujalska I, Rabbitt E, et al. Modulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation to activation. *J Bone Miner Res.* 2001;16:1037-1044.
- 82 Franchimont D, Martens H, Hagelstein MT, et al. Tumor necrosis factor alpha decreases, and interleukin-10 increases, the sensitivity of human monocytes to dexamethasone: potential regulation of the glucocorticoid receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84: 2834-2839.
- 83 Rao RH, Vagnucci AH, Amico JA. Bilateral massive adrenal hemorrhage: early recognition and treatment. *Ann Intern Med.* 1989;110:227–235.
- 84 Cramer MJ, Haitjema T, Ernst JM, de Maat CE. Adrenal insufficiency secondary to postoperative bilateral adrenal haemorrhage. *Neth J Med.* 1994;45:21–24.
- 85 Clark OH, Hall AD, Schambelan M. Clinical manifestations of adrenal hemorrhage. *Am J Surg.* 1974;128:219–234.
- 86 Fox B. Adrenal hemorrhage and necrosis resulting from abdominal operations. *Lancet.* 1969;1:600–602.
- 87 Xarli VP, Steele AA, Davis PJ, Buescher ES, Rios CN, Garcia-Bunuel R. Adrenal hemorrhage in the adult. *Medicine (Baltimore).* 1978;57:211–221.
- 88 Friederichsen C. Nebennieren-Apoplexie bei kleinen Kindern. *Jahrb Kinderheilkd.* 1918;87:109–125.
- 89 Waterhouse R. A case of suprarenal apoplexy. *Lancet.* 1911;1:577–578.
- 90 Fraser CG, Preuss FS, Bigford WD. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *JAMA.* 1952;149:1542–1543.
- 91 Knowlton AI. Adrenal insufficiency in the intensive care setting. *J Intensive Care Med.* 1989;4:35–45.

-
- 92 Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage: A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg*. 1994;219:416–425.
- 93 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 Jun;20(6):864-74. Review.
- 94 Sprung CI, Finch RG, et al. International sepsis trial (Intersept): Role and impact of a clinical evaluation committee. *Crit Care Med*. 1996;24:1441.
- 95 Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med*. 1998;26:2078
- 96 Siegenthaler W, Klinische Pathophysiologie. *Thieme*. 2001; 8. Auflage: 680ff.
- 97 Siegenthaler W, Klinische Pathophysiologie. *Thieme*. 2001; 8. Auflage: 670ff.
- 98 Lopez-Bojorquez LN, Dehesa AZ, Reyes-Teran G. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of septic shock. *Arch Med Res*. 2004 Nov-Dec;35(6):465-79. Review.
- 99 Suffredini AF, Fromm RF, Parker MM. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med*. 1989;321:280.
- 100 Taveira Da Silva AM, Kaulbach HC, Shuidian FS, et al. Brief report: Shock and multiple organ dysfunction after selfadministration of salmonella endotoxin. *N Engl J Med*. 1993;328:1457.
- 101 Harrisons Innere Medizin. ABW-Wissenschaftsverlag. 2003;15. Auflage: 882ff.
- 102 Sherwood E, Traber D. In: *Total Burn Care*. W. B. Saunders. 2002; 2. Auflage: 257ff.
- 103 Pallua N, Machens HG, Becker M, Berger A. Surgical prevention of post-traumatic infection by immediate necrectomy of burn wounds. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*. 1996;113:1144-8.
- 104 Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction score/failure in intensive care units: Results of a multicenter prospective study. *Crit Care Med*. 1998; 26:1793-1800.
- 105 Annane D. Corticosteroids for septic shock. *Crit Care Med*. 2001;29:117-120.
- 106 Wagner RL, White PF, Kan PB, et al. Inhibition of the adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med*. 1984;310:1415-1421.
- 107 De Jong FH, Mallios C, Jansen C, Scheck PA, Lamberts SW. Etomidate supresses adrenocortical function by inhibition of 11 beta-hydroxylation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59:1143-1147.
- 108 Orth DN. Corticotropin-Releasing Hormone in Humans. *Endocr Rev*. 1992 May; 13(2): 164-91.
- 109 Sheridan RL, Ryan CM, Tompkins RG. Acute adrenal insufficiency in the burn intensive care unit. *Burns*. 1993 Feb;19(1):63-66.
- 110 Nacul FE, Jardim A, MacCord F, Penido C, Gomes MV. Hemodynamic instability secondary to adrenal insufficiency in a major burn patient. *Burns*. 2002 May;28(3):270-272.
- 111 Murphy JF, Purdue GF, Hunt JL. Acute adrenal insufficiency in the patient with burns. *J Burn Care Rehabil*. 1993 Mar-Apr;14(2 Pt 1):155-157.

- 112 Rady MY, Johnson DJ, Patel B, Larson J, Helmers R. Cortisol levels and corticosteroid administration fail to predict mortality in critical illness: the confounding effects of organ dysfunction and sex. *Arch Surg*. 2005 Jul;140(7):661-668; discussion 669.
- 113 Schroder J, Kahlke V, Book M, Stuber F. Gender differences in sepsis: genetically determined? *Shock*. 2000 Sep;14(3):307-310; discussion 310-313.
- 114 Dubois MJ, Vincent JL. New hope for sepsis. *Clin Res*. 2001;3:15-19.
- 115 Lüllmann H, Mohr K. *Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme; Stuttgart. 1999;79.
- 116 Noori S, Siassi B, Durand M, Acherman R, Sardesai S, Ramanathan R Cardiovascular effects of low-dose dexamethasone in very low birth weight neonates with refractory hypotension. *Biol Neonate*. 2006;89(2):82-7. Epub 2005 Sep 12.
- 117 Annane D, Bellissant E, Sèbille V, et al. Impaired pressor sensitivity to norepinephrine in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 ;46:589-597.
- 118 Yard AC, Kadowitz PJ. Studies of the mechanisms of hydrocortisone potentiation of vasoconstrictor responses to epinephrine in the anesthetized animal. *Eur J Pharmacol*. 1972 ;20 :1-9.
- 119 Sprung CL, Annane D, Briegel J et al; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008 Jan 10;358(2):111-24.
- 119 Chawla K, Kupfer Y, Tessler S. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med*. 1999;27:A33.
- 121 McKee JI, Finlay WIE. Cortisol replacement in severely stressed patients. *Lancet*. 1983;1:284.
- 121 Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 1996;335:1206 –1212.
- 122 Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*. 1992;326:226-30.
- 123 Iwasaki T, Tamura G, Sano K, Ohkawara Y, Haneda K, Shirato K. Comparison of CRH test and ACTH test in patients with bronchial asthma. *Arerugi*. 1999 Jun;48(6):632-8.
- 124 Karlsson R, Kallio J, Irjala K, Ekblad S, Toppari J, Kero P. Adrenocorticotropin and corticotropin-releasing hormone tests in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec;85(12):4592-5.
- 125 Maghnie M, Uga E, Temporini F, Di Iorgi N, Secco A, Tinelli C, Papalia A, Casini MR, Loche S. Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic-pituitary disorders: comparison between insulin-induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. *Eur J Endocrinol*. 2005 May;152(5):735-41.
- 126 Schroeder S, Wichers M, Klingmüller D, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: Altered response to corticotropin-releasing hormone. *Crit Care Med*. 2001;29:310-16.
- 127 Widmer I, Puder J, König C, et al. Cortisol Response in Relation to the Severity of Stress and Illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4579-4586.
- 128 Venkatesh B, Mortimer RH, Couchman B, Hall J. Evaluation of random plasma cortisol and the low dose corticotropin test as indicators of adrenal secretory capacity in critically ill patients: a prospective study. *Anaesth Intensive Care*. 2005 Apr;33(2):201-9.

-
- 129 Harris MJ, Baker RT, McRoberts JW, Mohler JL. The adrenal response to trauma, operation and cosyntropin stimulation. *Surg Gynecol Obstet.* 1990;170:513-516.
- 130 Young EA, Abelson J, Lightman SL. Cortisol pulsatility and its role in stress regulation and health. *Front Neuroendocrinol.* 2004 Jul;25(2):69-76. Review.
- 131 Kidess AI, Caplan RH, Reynertson RH, Wickus GG, Goodnough DE. Transient corticotropin deficiency in critical illness. *Mayo ClinProc.* 1993;68:435-441
- 132 Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier P. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med.*1995;21:57-62.
- 133 Barquist E, Kirton O. Adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit patient. *J Trauma.* 1997;42:27-31.
- 134 Lopez Schmidt I, Lahner H, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Evaluation of the Corticotropin-Releasing Hormone Test and Basal Serum Cortisol in Comparison to the Insulin Tolerance Test in Patients with Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Disease. *J Clin Endocrinol Metab.*2003;88(9):4193-4198.
- 135 Bender R, Lange St. Die Vierfeldertafel. *Dtsch med Wochenschr* 2001; 126: T 36-T 38
- 136 Arafah BM.Hypothalamic Pituitary Adrenal Function During Critical Illness: Limitations of Current Assessment Methods.J Clin Endocrinol Metab. 2006 Aug 1; [Epub ahead of print]
- 137 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 Oct;27(10):1584-91.
- 138 Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2004;350(16):1629-38.
- 139 Lehnhardt M, Jafari HJ. A qualitative and quantitative analysis of protein loss in human burn wounds. *Burns.* 2005 Mar;31(2):159-67.
- 140 Gannon TA, Britt RC. Adrenal insufficiency in the critically ill trauma population. *Am Surg.* 2006 May;72(5):373-6.
- 141 Ho JT, Al-Musalhi H, Chapman MJ, Quach T, Thomas PD, Bagley CJ, Lewis JG, Torpy DJ. Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):105-14. Epub 2005 Nov 1.
- 142 Arturson G, Jonsson CE. Transcapillary transport after thermal injury. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1979;13(1):29-38.
- 143 Despa F, Orgill DP, Neuwalder J, Lee RC. The relative thermal stability of tissue macromolecules and cellular structure in burn injury. *Burns.* 2005 Aug;31(5):568-77. Epub 2005 Apr 7.
- 144 Hinshaw LB.Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit Care Med.* 1996 Jun;24(6):1072-8.
- 145 Infanger M, Schmidt O, Kossmehl P, Grad S, Ertel W, Grimm D. Vascular endothelial growth factor serum level is strongly enhanced after burn injury and correlated with local and general tissue edema. *Burns.* 2004 Jun;30(4):305-11.
- 146 Koedam JA, Smink JJ, van Buul-Offers SC. Glucocorticoids inhibit vascular endothelial growth factor expression in growth plate chondrocytes. *Mol Cell Endocrinol.* 2002 Nov 29;197(1-2):35-44.

Vermes I, Beishuizen A, Hampsink R, Haanen C. Dissociation of Plasma Adrenocorticotropin and Cortisol Levels in Critically Ill Patients: Possible Role of Endothelin and Atrial Natriuretic Hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1238-42.

10. Publikationen

Beneficial effect of corticosteroids in catecholamine-dependent septic burn patients. Fuchs PCh, Bozkurt A, Johnen D, Smeets R, Groger A, Pallua N. Burns. 2007 May;33(3):306-11.

Cortisol in severely burned patients: investigations on disturbance of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Fuchs PCh, Groger A, Bozkurt A, Johnen D, Wolter T, Pallua N. Shock. 2007 Dec;28(6):662-667.

11. Danksagung

Ich danke meinem Betreuer Dr. med. Paul Ch. Fuchs für die engagierte Zusammenarbeit und die geduldige Unterstützung, dem Pflorgeteam der Intensivstation der Klinik für Plastische Chirurgie, Hand- und Verbrennungschirurgie und den ärztlichen Kollegen der Klinik für die Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Tests und der Datenerhebung und schließlich meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Prof. h.c. (RC) N. Pallua für die Überlassung des Dissertationsthemas.

12. Erklärung zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten in der Klinik für Plastische Chirurgie, Hand- und Verbrennungschirurgie des Universitätsklinikums Aachen hinterlegt sind.

13. Lebenslauf

Persönliches

15.05.1977	Geburt in Tübingen
Eltern	Gisela Johnen Dr. med. Rolf Johnen
Geschwister	Esther, Urs und Nora
Familienstand	verheiratet mit Julia Johnen, geb. Witzenhausen
Kinder	Sohn Henri

Schulischer und beruflicher Werdegang

1983-1987	Grundschule in Bad Nauheim und Calw
1987-1996	Gymnasium und Abitur in Calw
1996-1997	Zivildienst, Ausbildung zum Rettungssanitäter
11/1997-09/1998	Krankenpflegepraktikum, diverse Tätigkeiten u.a. im Rettungsdienst und der Krankenpflege
10/1998-05/2005	Studium der Humanmedizin an der RWTH Aachen
Seit 11/2005	Assistenzarzt in der Weiterbildung zum Internisten Medizinische Klinik, St. Antonius-KH, Köln-Bayenthal

Publikationen

05/2007	Fuchs PCh, Bozkurt A, Johnen D, Smeets R, Groger A, Pallua N. Beneficial effect of corticosteroids in catecholamine- dependent septic burn patients. Burns. 2007 May;33(3):306-11.
12/2007	Fuchs PCh, Groger A, Bozkurt A, Johnen D, Wolter T, Pallua N. Cortisol in severely burned patients: investigations on disturbance of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Shock. 2007 Dec;28(6):662-667.