

Aus der Medizinischen Klinik mit
Schwerpunkt Nephrologie und internistische Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Hydrocortison im septischen Schock: Einfluss auf In- flammation und Hämodynamik

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von

Katrin Offermann
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R Schindler
 2. Prof. Dr. med. T. Welte
 3. Priv.-Doz. Dr. St. John

Datum der Promotion: 04.07.2007

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Schwere Sepsis und septischer Schock.....	1
1.2. Pathophysiologie.....	3
1.3. Therapeutische Ansätze.....	8
1.4. Hydrocortison und septischer Schock: Stand der Forschung.....	10
1.5. Fragestellung der Arbeit.....	12
2. Material und Methoden.....	13
2.1. Patientenkollektiv.....	13
2.2. Protokoll.....	16
2.3. Blutentnahme.....	17
2.4. Labormethoden.....	19
2.5. Statistische Methoden.....	21
3. Ergebnisse.....	23
3.1. Charakterisierung der Patientengruppen am Tag Null.....	23
3.2. Infektionen und Isolationstypen.....	25
3.3. Verifizierung einer relativen NNR-Insuffizienz durch den ACTH-Test und Darstellung des Cortisolverlaufes.....	25
3.4. Gegenüberstellung der Patientengruppen anhand der Interleukine 6 und 10 im Plasma	29
3.5. In-vitro Stimulierbarkeit der Monozyten durch LPS bei Patienten im septischen Schock unter Standardbehandlung und unter Behandlung mit Hydrocortison.....	32
3.6. Dauer der Katecholaminpflichtigkeit und des septischen Schocks; Auswertung der Mortalität.....	41
4. Diskussion.....	43
4.1. Bewertung der Konzentrationsverläufe der Interleukine IL-6 und IL-10 unter Hydrocortison.....	43
4.2. Beurteilung der Stimulationsversuche mit LPS und des Einflusses von Hydrocortison auf die Monozytenfunktion.....	47
4.3. Auswertung des ACTH-Testes, Interleukinverläufe innerhalb der Subgruppen sowie der Einfluss des Hydrocortisons auf Schockdauer und Mortalität.....	49
5. Zusammenfassung.....	53
5.1. Fragestellung.....	53
5.2. Methoden.....	53
5.3. Ergebnisse.....	54
5.4. Schlussfolgerung.....	55
Literaturverzeichnis.....	56

1. Einleitung

1.1. Schwere Sepsis und septischer Schock

Der Begriff „Sepsis“ wurde von Hippokrates (ca. 460-370 v Chr.) eingeführt. Er leitet sich von dem griechischen σήπω („faul machen“) ab. Die Wahl des Wortes „Fäulnis“ beschreibt eindrücklich die klinische Symptomatik des Endstadiums der Erkrankung, die schon damals ein Problem der Medizin war und es auch heute viele tausend Jahre später noch ist. Erst nachdem Robert Koch (1843-1910) Bakterien als Krankheitserreger erkannte und Schottmüller 1914 die Toxinwirkung von Bakterien beschrieben hatte, kam man der Ätiologie und Pathogenese der Sepsis einen Schritt näher.

„Sepsis ist definiert als eine Invasion von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in den Blutstrom zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion“--- so lautet die 1989 von Roger C. Bone postulierte und heute noch zutreffende Beschreibung der Sepsis¹.

Eine Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine von 1991 nimmt den Hinweis auf die Pathogenese in ihre Definition auf. Danach ist die Sepsis definiert als systemische Immunantwort auf Infektionen und der septische Schock als sepsis-induzierte Hypotension, welche bei fehlender Reaktion auf adäquate Volumensubstitution den Einsatz von Vasopressoren erfordert (Tabelle 1).

SIRS

ist definiert als *systemische Immunantwort* auf nicht-infektiöse Ereignisse, klinisch erkennbar an dem Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Parameter:

Körpertemperatur < 36°C oder > 38°C

Herzfrequenz > 90/min

Atemfrequenz > 20/min oder $\text{paCO}_2 < 32\text{mmHg}$

Leukozyten < 3500 oder > 10.000

Sepsis

ist definiert als systemische Immunantwort auf *Infektionen*. Eine Sepsis liegt vor, wenn zwei oder mehr der oben genannten Symptome durch eine Infektion bedingt sind.

schwere Sepsis

Eine Sepsis wird als schwere Sepsis bezeichnet, wenn sie mit Organdysfunktion, Minderperfusion oder Hypotension verbunden ist.

septischer Schock

Beim septischen Schock liegt eine *sepsis-induzierte Hypotension* trotz adäquater Volumensubstitution vor, welche den Einsatz von Vasopressoren nötig macht. Zusätzlich bestehen Perfusionsstörungen.

[American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine: Consensus Konferenz, 1991]²

Tabelle 1 Definitionen der Sepsis-Konsensuskonferenz; SIRS, Sepsis, Schwere Sepsis, Septischer Schock

Die Sepsis zu bekämpfen ist heutzutage ein Problem, welches mit allen Mitteln der Intensivmedizin angegangen wird und nicht nur für den Patienten und seine Angehörige eine immense Wichtigkeit erhält, sondern auch für die Gesellschaft eine finanzielle Belastung darstellt. Bei einem Anteil septischer Patienten auf Intensivstationen von 25%³ hat die Sepsis auch unter ökonomischen Gesichtspunkten einen besonderen Stellenwert; in einer retrospektiven Analyse von 1997 bis 2000 konnte gezeigt werden, dass die Kosten der Therapie der schweren Sepsis 19-42% der Gesamtkosten deutscher Intensivstationen ausmachen⁴, also etwa 1-2 Milliarden Euro jährlich. Mit Einführung der Antibiotika-Therapie und der sich ständig verbessernden intensivmedizinischen Behandlung konnte die Sepsisbehandlung zwar verbessert, die Mortalität aber nicht zufriedenstellend gesenkt werden⁵. Sie liegt beim septischen Schock immer noch bei 50%^{6:7} und ist in den meisten Fällen die Folge eines Multiorganversagens (MOF)⁸.

1.2. Pathophysiologie

Die einer Sepsis zugrundeliegenden Keime sind etwa zu gleichen Teilen gram-positive und gram-negative Bakterien^{3,9}, aber auch Pilzinfektionen (17%), vor allem mit *Candida*-Spezies¹⁰ und zu einem geringen Anteil auch virale Erreger können eine Sepsis verursachen^{9,11}. Das bestehende Modell der Sepsispathogenese, welches sich auf nachgewiesene Vorgänge bei Infektionen mit gramnegativen Erregern stützt, bezeichnet eine Sepsis als einen malignen, intravasculären, inflammatorischen Prozess¹²: maligne, da die Sepsis sich verselbstständigt und unkontrolliert, nicht reguliert abläuft; intravaskulär, da sie die Prozesse, welche üblicherweise bei einer Entzündung in einer Zell-zu-Zell-Interaktion im Gewebe ablaufen, auf die Blutbahn und damit auf den ganzen Organismus verteilt; in-

flammatorisch, da die septische Antwort die überschießende Reaktion einer normalen entzündlichen Immunantwort darstellt.

Einer der wesentlichen Auslöser der Sepsis ist das in der Zellwand gramnegativer Bakterien befindliche Endotoxin (ein Lipopolysaccharid- oft als LPS abgekürzt)¹³, welches beim Zerfall der Bakterien freigesetzt wird und sich an einen membrangebundenen oder löslichen Rezeptor (CD14) bindet. Diese Verbindung löst eine Signaltransduktion, Zellaktivierung und überschießende Mediatorenfreisetzung aus, welche zur systemischen Immunantwort mit überschießender Aktivierung der humoralen (des Komplementsystems, der Gerinnungskaskade, des Kallikrein-Kinin-Systems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) und zellulären Abwehrmechanismen und damit letztendlich zur Sepsis führt. Die Folgen können septischer Schock und Organschäden bis hin zum Multiorganversagen sein. Analog dazu soll die Sepsis mit grampositiven Erregern, die in manchen Studien das häufigste Isolat bei positiven Blutkulturen darstellen¹⁴, durch verschieden Exotoxine ausgelöst werden, welche auch zu einer Mediatorenausschüttung führen, allerdings langsamer und nicht so überschießend wie bei einer Sepsis durch gramnegative Erreger¹⁵.

Lokalisierte Schädigung des Gewebes ruft trotz unterschiedlicher Auslöser qualitativ gleiche Entzündungsreaktionen aus. Endothelzellen locken Leukozyten durch exprimierte Adhäsionsmoleküle an, Monozyten werden aktiviert; durch Margination, Diapedesis und Migration wandern Makrophagen an den Ort der Schädigung mit dem Ziel, durch Chemotaxis und Phagozytose die eingewanderten Bakterien zu vernichten¹⁶. Diese Prozesse werden auf mehreren Ebenen reguliert, hauptsächlich durch Ausschüttung von Zytokinen aus aktivierten Monozyten. Durch Untersuchungen innerhalb des letzten Jahrzehnts erhielt diese Inflammationsreaktion, während der verschiedenste lösliche Botenstoffe wie Eicosanoide,

Histamine, Kinine, Endorphine und Zytokine freigesetzt werden, immer mehr an Beachtung. Es wurde erkannt, dass sowohl eine komplexe pro-inflammatorische wie auch anti-inflammatorische Reaktionen in der Pathogenese der Sepsis eine Rolle spielen¹⁷. So könnten sich auch die zwei Phasen des septischen Schocks erklären lassen: in der hyperdynamen Phase überwiegt die Freisetzung pro-inflammatorischer Interleukine aus aktivierten Monozyten, in der darauffolgenden hypodynamischen Phase, in welcher die Monozyten deaktiviert sind, die der anti-inflammatorischen¹⁸.

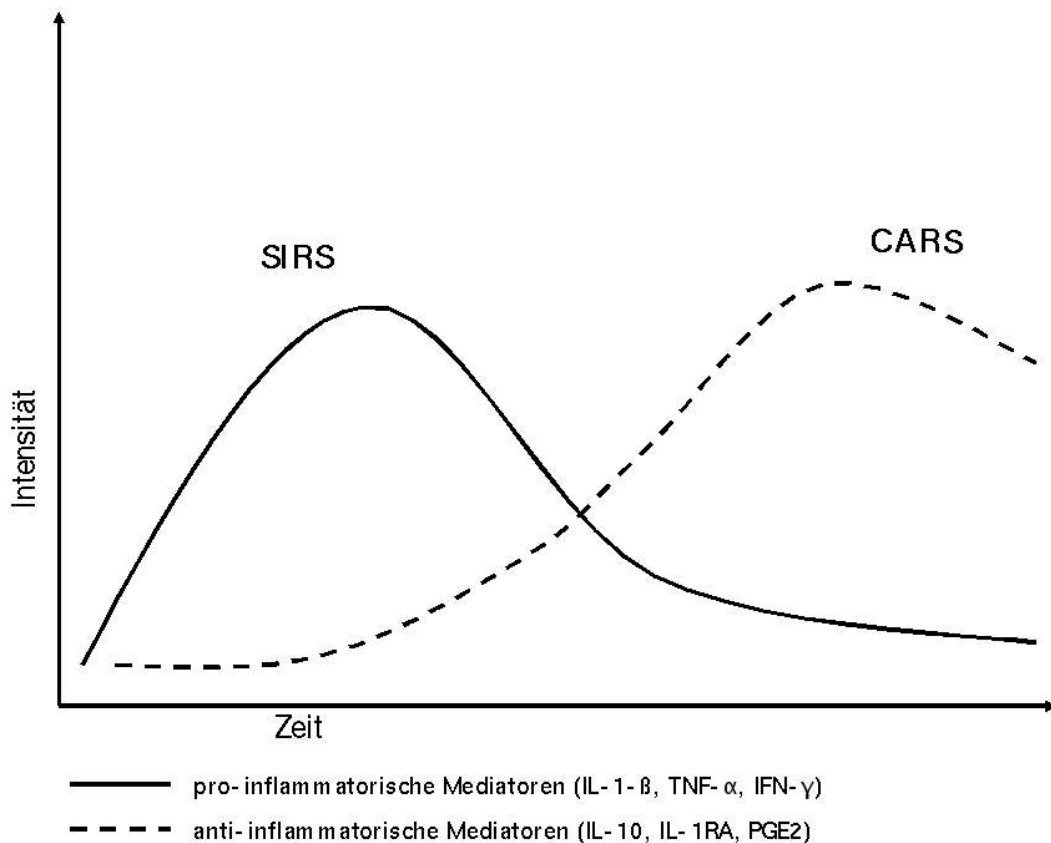


Abbildung 1.1 in Anlehnung an C. Höflich; H.-D. Volk: Immunmodulation in der Sepsis; Chirurg 2002, 73:1100-1104; Abb. 1, CARS: kompensatorisches antiinflammatorisches Response-Syndrom, SIRS: systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

Obwohl die gesamte immunologisch-inflammatorische Kaskade des septischen Schocks sehr komplex ist und auch noch nicht annähernd

durchschaut wird, scheint insbesondere die Freisetzung von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen eine große pathogenetische Bedeutung zu haben¹⁹. Interleukine (IL) sind wesentliche Mediatoren (lösliche Botenstoffe) der akuten Entzündungsantwort. Nach Aktivierung des Monozyten/ Makrophagen-Systems bewirken vor allem die Interleukine die Stimulation nachgeschalteter Zellen. In den letzten Jahrzehnten hat die Erforschung der löslichen Botenstoffe zwischen Immunzellen zunehmend an Bedeutung gewonnen, und es gelang die Charakterisierung, Isolierung und Typisierung dieser zuerst allgemein als Faktoren bezeichneten Moleküle. Später entstanden dann Bezeichnungen, die mehr die Funktion der Botenstoffe ausdrücken sollten; die Interleukine (Faktoren, die sich zwischen Leukozyten bewegen); Lymphokine (Lymphozyten bewegende Moleküle); Monokine (Monozyten bewegende Moleküle) und Zytokine (Zellen bewegende Moleküle). Interleukine, Lymphokine und Monokine sind Untergruppen der Zytokine. Interleukine sind eine sehr heterogene Gruppe hormonähnlicher Stoffe und besitzen doch einige Gemeinsamkeiten. Sie wirken schon in sehr geringen Konzentrationen (10^{-15} - 10^{-10} mol/l), werden nur von stimulierten Zellen ausgeschüttet und verstärken oder hemmen die Immunantwort. Die Fähigkeit der Monozyten nach Stimulation mit LPS Interleukine auszuschütten, scheint bei septischen Patienten reduziert zu sein²⁰. Dies kann als Ausdruck der sepsis-bedingten Immunparalyse gwertet werden. Diese Arbeit befasst sich mit den Interleukinen IL-1 β , IL-6 und IL-10, die sich als wichtige Mediatoren herausstellten^{17;21;22;23}. Es werden ihre Spiegel im septischen Schock vor, während und nach begleitender Hydrocortisontherapie bzw. Placebo bestimmt sowie die in-vitro-Stimulierbarkeit der Monozyten untersucht. Im folgenden werden die in dieser Arbeit untersuchten Interleukine näher beschrieben.

Das Interleukin-6, ein Glykoprotein, ist ein 26-kDa Zytokin mit einer Halbwertszeit von 3 Minuten, welches von den verschiedensten Zellen wie Monozyten, Makrophagen, Endothelzellen, Epithelzellen und Fibroblasten gebildet wird. Im Plasma beträgt das Molekulargewicht 42-45 kDa; wahrscheinlich ist zusätzlich ein Carrier vorhanden. Die genetische Information ist auf dem Chromosom 7p lokalisiert. Es bewirkt vielfältige biologische Reaktionen²⁴, unter anderem die Induktion von Fieber, die Synthese von Akut-Phase-Proteinen, B- und T-Lymphozytenproliferation sowie die Erhöhung von IL-2. Entgegen früherer Annahmen wird es eher als anti-inflammatorisches Zytokin angesehen, da IL-6 die IL-1-induzierte Cyclooxygenase supprimiert²⁵ sowie weder die Prostaglandin-Synthese aktiviert²⁶ noch eine Hypotension verursacht. IL-6 spielt somit nicht als inflammatorisches Zytokin eine zentrale Rolle bei der Abwehr von Infektionen, bei Entzündungen und Gewebeschäden, sondern wird eher als Surrogat-Parameter gesehen. IL-6 wird nach jeder Art von Gewebeerstörung freigesetzt; die höchsten Spiegel werden im septischen Schock erreicht.²⁷ Hier scheint auch die Höhe der Spiegel mit der Schwere der Erkrankung zu korrelieren: Es besteht eine positive Korrelation mit dem APACHE II-Score sowie der Mortalität²⁸.

Das Interleukin-1 β ist ein 17,3-kDa-Zytokin, welches aus einem Vorstufenpeptid mit einem Molekulargewicht von 31 kDa entsteht. Das Gen ist auf Chromosom 2 lokalisiert. Es zählt zu den pro-inflammatorischen Interleukinen. Die Stimulation durch z.B. Bakterien, Viren oder Lipopolysaccharide löst die sofort einsetzende Transkription aus, welche nach ca. 15 min zur Translation des Proteins führt. Intrazellulär löst IL-1 β Veränderungen in der Signaltransduktion aus, und zwar gelten sowohl veränderte cAMP- oder Inositoltriphosphat-Spiegel wie auch die Modulation der Ca⁺⁺-Ionen-Konzentrationen oder der Phospholipase-A und/oder -C Aktivität als IL-1 β -Wirkung. Es bewirkt Endothelzellaktivierung, Induktion von Cy-

cloxygenase/ Phospholipase A₂, Aktivierung von Lymphozyten und Monozyten, Thrombozytopenie und wird im septischen Schock für Hypotonie und Organnekrosen verantwortlich gemacht²⁹. Interleukin-1 β kann in aktivierten Monozyten akkumulieren^{30;31}.

Das Interleukin-10 (CSIF = cytokine synthesis inhibitory factor) ist ein 17-21 kDa Protein, das als Dimer im Plasma mit 35-39 kDa MW als anti-inflammatorisches Zytokin vorliegt. Die genetische Information ist auf Chromosom 1 lokalisiert³². IL-10 hat in den letzten Jahren in der Entwicklung neuer Sepsis-Modelle zunehmend an Bedeutung gewonnen. Es wird von Monozyten, Makrophagen, TH₂- und B-Zellen sezerniert und inhibiert die Produktion von TNF- α in Makrophagen³³ sowie die Synthese verschiedener Interleukine wie auch IL-6, IL-1 β aus TH₁-Zellen und Monozyten. IL-10 soll als anti-inflammatorisches Interleukin vor überschießender Immunantwort schützen. In experimentellen Studien mit Mäusen konnte IL-10 vor LPS-induzierten septischen Schocks schützen³⁴. In einer Studie von Woiciechowsky et al konnte gezeigt werden, dass die Freisetzung von IL-10 über eine Bindung von Adrenalin und Noradrenalin an Betarezeptoren vermittelt wird³⁵.

1.3. Therapeutische Ansätze

Noch immer steht die Beseitigung der auslösenden Ursache an vorderster Stelle der Sepsis-Therapie. Dazu gehören chirurgische Interventionen zur Infektherdsanierung und zum Beispiel Korrektur von anatomischen Defekten, welche zu permanenten Infektionen führen. Neben einer möglichst effektiven Antibiotikatherapie gehört die adäquate Volumensubstitution zu den weiteren Ecksteinen einer Sepsistherapie.

Die eindeutige Bedeutung der überschießenden inflammatorischen Immunreaktion in der Pathogenese der Sepsis und des septischen Schocks führt zu vielen verschiedenen anti-inflammatorischen Therapieansätzen wie Toxinneutralisation³⁶, der Gabe von Rezeptorantagonisten (Interleukin-1 β -Rezeptorantagonist³⁷, Komplementfaktor-5a-Rezeptorantagonist³⁸), Pentoxifyllin³⁹ und Ibuprofen⁴⁰ oder TNF- α -Antikörper⁴¹. So werden auch Glucocorticoide aufgrund ihrer immunmodulatorischen Eigenschaften als adjuvante Therapie der Sepsis diskutiert und eingesetzt. Schon im Jahre 1940 wurde die Behandlung von Sepsispatienten mit Corticosteroiden empfohlen⁴². Seitdem ist die Kortisonbehandlung immer wieder Gegenstand neuer Studien und - teilweise sehr kontroverser - Diskussionen^{43;44;45;46}.

Die komplexen immunologischen und metabolischen Reaktionen zur Noxen-Elimination während einer Sepsis führen zu einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HHNA), wodurch eine adäquate Erhöhung des Cortisolspiegels und damit eine sinnvolle physiologische Stressantwort ermöglicht werden soll⁴⁷. Es entsteht ein Hypercortisolismus in sogenannten Stressdosen. Die „Stressdosis“ entspricht einer 10-20fach höheren Cortisol-Produktion als unter Ruhebedingungen, d.h. 100-300mg/24h, welche der systemisch inflammatorischen Reaktion entgegenwirkt und vor überschießenden Abwehrreaktionen des Körpers schützt. Nach Endotoxingabe (4ng/kg/min) bewirkt Hydrocortison-Infusion in Stress-Dosen von 3 μ g/kg/min bei gesunden Probanden eine verringerte Inflammationsantwort, erkennbar an klinischen Vitalparametern wie Temperatur, Puls und Blutdruck, am C-reaktiven-Protein sowie an erniedrigten pro-inflammatorischen Zytokinspiegeln⁴⁸.

Eine Theorie geht davon aus, dass die Cortisolantwort auf Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) im septischen Schock durch Zytokine supprimiert wird^{49;50}, was in durchschnittlich der Hälfte aller Patienten zu einer reduzierten Nebennierenrinden (NNR)-Antwort füh-

ren soll^{51;52} (relative NNR-Insuffizienz oder sogenannte „non-responder“). Weiterhin wird eine Glucocorticoid-Resistenz diskutiert, welche durch eine verringerte Anzahl an Rezeptoren bzw. eine erniedrigte Affinität hervorgerufen wird^{53;54;55}.

Das Gesamtcortisol setzt sich im Plasma aus etwa 90% an Protein gebundenem und 10% freiem, wirksamem Cortisol zusammen. Die Plasmaspiegel werden durch einen Negativ-Feedback-Mechanismus über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HHNA) reguliert. Eine ungestörte Funktion der HHNA und der zellulären Glucocorticoid-Rezeptoren ist zur Abwehr schwerer Infektionen erforderlich.

1.4. Hydrocortison und septischer Schock: Stand der Forschung

Die beiden großen in den 90er Jahren durchgeführten Metaanalysen zur Steroidtherapie im septischen Schock von Lefering und Cronin^{56;57} zeigen deutlich die unterschiedlichen Ansichten, die bezüglich dieses Themas herrschten. Die in den Analysen betrachteten Studien im Zeitraum von 1966-1993, als größtenteils noch keine einheitliche Definition von Sepsis und septischem Schock existierte, zeigten zwischen den Gruppen mit oder ohne Cortison keinen signifikanten Einfluss der Steroide auf die Mortalität, und einige Untersuchungen ließen sogar einen schädlichen Effekt vermuten. So wurde keine generelle Empfehlung für eine Cortisontherapie im septischen Schock ausgesprochen. In den Studien wurden vorwiegend sogenannte „high-dose“-Therapien mit bis zu 40g Hydrocortisonäquivalent durchgeführt. Die Differenzierung in verschiedene Dosierungen erweckte erneut das Interesse an der Cortisonbehandlung. Erst kürzlich wurden drei Doppelblind-Studien über „low-dose“-Therapien (4-5mg/kg/Tag) veröffentlicht, in denen ein positiver Effekt von Hydrocortison im septischen Schock nachgewiesen werden konnte. Sie zeigten, dass eine Substitution mit Hydrocortison die Thera-

pedauer mit Vasopressoren deutlich reduzierte sowie eine schnellere Rückbildung der sepsis-induzierten Organdysfunktionen bewirkte^{45;46;58}. Annane konnte in seiner Arbeit 2002 eine bessere Überlebensrate für sogenannte „non-responder“ unter low-dose Cortisontherapie aufzeigen. Diese Ergebnisse passen auch zu dem Modell der relativen Nebenniereninsuffizienz im septischen Schock. Eine Cortison-Substitutions-Therapie erscheint somit mindestens für einen Teil der Patienten im septischen Schock sinnvoll. Niedrig dosiertes Cortison wirkt nach einer Studie von Keh (2003)⁵⁹ am ehesten über eine qualitative Änderung der Immunantwort, ohne eine Immunsuppression hervorzurufen, und Briegel et al konnten 2001 zeigen, dass Hydrocortison in sogenannter „low-dose-therapy“ (entspricht der „Stress-Dosis“ von 0,18mg/kg/h) die Interleukin-6-Spiegel signifikant senken kann⁶⁰.

Auf dem Kongress der Society of Critical Care Medicine 2003 wurde nun eine Empfehlung für Hydrocortison im septischen Schock nur bei Nachweis einer relativen NNR-Insuffizienz oder eines refraktären Schockzustandes ausgesprochen⁶¹.

1.5. Fragestellung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit erläutert eine klinische Studie, welche randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind durchgeführt wurde. Sie befasst sich mit dem Einfluss von Hydrocortison in einer Dosierung von 0,18mg/kg/h auf die Interleukine IL-6, IL-1 β und IL-10 im septischen Schock und soll die folgenden Fragen beantworten:

1. Wie verändern sich die Konzentrationen der oben genannten Interleukine unter dem Einfluss von Hydrocortison bei Sepsis-Patienten?
2. Wie verhält sich die Stimulierbarkeit der Monozyten (als Ausdruck der Immunparalyse) durch LPS? Wird dieser Effekt durch Hydrocortison beeinflusst?
3. Bestätigt sich die Bedeutung des ACTH-Testes, also die Unterscheidung in Patienten mit relativer Nebennierenrindeninsuffizienz von denen ohne nachweisbare NNR-Insuffizienz, und wie verhalten sich die Interleukine in diesen Subgruppen.
4. Beeinflusst eine „low-dose“ Hydrocortisontherapie im septischen Schock die Dauer der Katecholaminabhängigkeit? Wie wirkt sich die Behandlung mit Hydrocortison auf die Mortalität aus?

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Der praktische Teil der Studie wurde von Anfang März 1998 bis August 2001 in der medizinischen Klinik des Virchow-Klinikums der Charité durchgeführt. Es wurden insgesamt 42 konsekutive Patienten (Tabelle 2) mit der Diagnose septischer Schock in die Studie aufgenommen. 4 Patienten wurden aus folgenden Gründen wieder aus der Studie ausgeschlossen: Exitus vor Beginn der Studienmedikation (Patient-Nr. 4), Fehldiagnose (Patient-Nr. 18) bzw. Verlegung ohne Weiterführung der Studien-Therapie (Patienten-Nr. 31 und 39). Als Einschlusskriterien galten die Diagnose septischer Schock sowie ein Cardiac Index $> 3,5 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$. Es wurden nur Patienten mit dem Nachweis eines verursachenden Keimes und/oder Infektionsortes in die Studie aufgenommen (Tabelle 4, Seite 25).

Septischer Schock wurde analog den Kriterien der Konsensuskonferenz 1991 (Tabelle 1, American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee) folgendermaßen definiert²: septische Hypotension (SAP $< 90 \text{ mmHg}$ oder Abfall um 40 mmHg vom Ausgangswert), die trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr (PCWP $> 15 \text{ mmHg}$, ZVD $> 10 \text{ mmHg}$) persistiert-- dies entspricht einem SVR < 600 --, oder die Notwendigkeit von Vasopressoren (bei SVR > 600 unter Dopamin in einer Dosierung $> 6 \mu\text{g/kgKG/min}$ bzw. Arterenol-Therapie).

Als Ausschlusskriterien galten: Patienten unter immunsuppressiver Therapie, alle Patienten, welche in den letzten 4 Wochen Glucocorticoide (inklusive Inhalationssteroidoide) erhalten hatten, Patienten mit Pankreatitis, Patienten, die sich mit dem HI-Virus infiziert hatten, Patienten mit infauster Prognose aufgrund ihrer Grunderkrankung, Schwangerschaft sowie Alter < 18 Jahre. Das Studienprotokoll wurde

von der Ethikkommission des Virchow-Klinikums der Charité genehmigt (Vorgang 54/97).

Die nächsten Angehörigen der Patienten wurden ausführlich über Inhalt und Ablauf der Studie informiert und äußerten den mutmaßlichen Willen des Patienten.

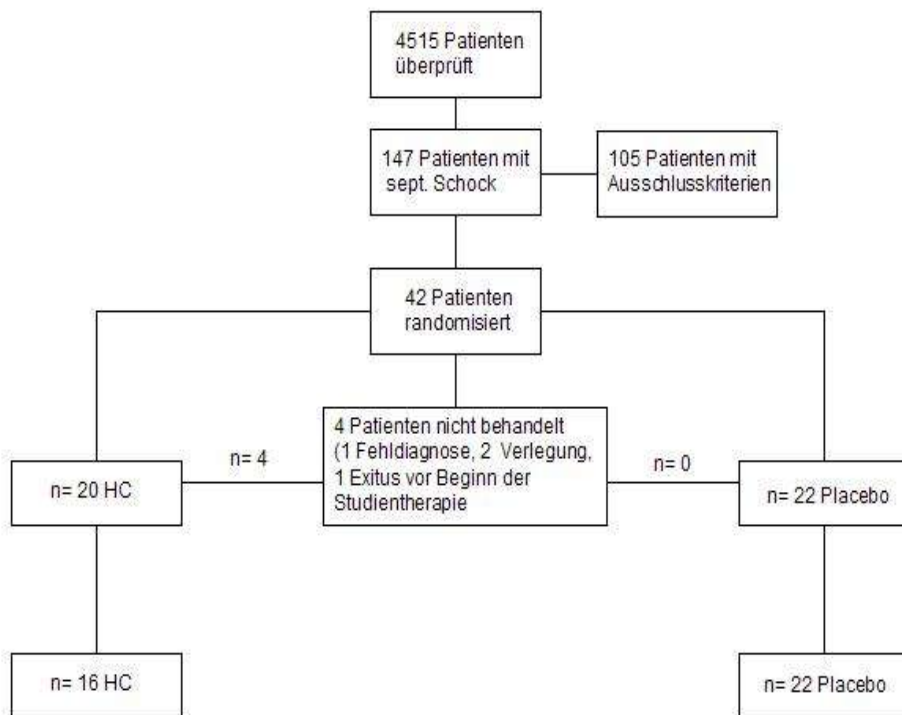


Abbildung 2.1 Flow chart: Screening, Randomisierung und Analyse der Studienpatienten; HC, Hydrocortison

n	Gruppe	Schockdauer bis Studienbe- ginn (h)	Alter (Jahre)	Geschlecht (m/w)	Apache II
1	A	15	38	männlich (m)	29
2	A	24	66	m	34
3	A	3	62	m	27
4	B	Exitus vor Beginn	XXX	XXX	XXX
5	B	48	50	m	19
6	B	1	42	m	14
7	A	1	39	m	19
8	A	1	58	weiblich (w)	18
9	B	2	70	w	16
10	B	1	76	w	29
11	A	1	40	m	21
12	B	1	45	w	16
13	A	1	40	m	15
14	B	1	71	m	29
15	B	1	57	m	29
16	B	1	70	W	20
17	B	1	64	m	29
18	B	Fehldiagnose	XXX	XXX	XXX
19	A	1	56	w	29
20	A	1	82	m	30
21	B	16	45	m	27
22	A	21	48	m	26
23	B	1	51	m	18
24	B	1	73	m	25
25	A	1	59	m	21
26	B	1	58	m	23
27	A	1	45	m	26
28	A	1	26	w	20
29	A	1	68	m	33
30	B	1	74	m	30
31	B	verlegt	XXX	XXX	XXX
32	A	1	60	m	27
33	A	18i	48	m	30
34	A	21	41	m	25
35	A	23	45	m	19
36	A	15	20	m	23
37	B	14	61	m	35
38	A	1	33	m	16
39	B	verlegt	XXX	XXX	XXX
40	A	23	47	w	23
41	B	1	42	m	27
42	A	1	36	m	22

Tabelle 2 Patientenkollektiv; Gruppe A= Placebo; Gruppe B= Hydrocortisontherapie

2.2. Protokoll

Es handelt sich um eine prospektive randomisierte Doppelblindstudie. Alle Patienten erhielten die Standardintensivtherapie. Diese beinhaltete die Herdsanierung durch eine kalkulierte bzw. gezielte Antibiotikatherapie und eventuelle chirurgische Interventionen, Gerinnungsoptimierung sowie Volumentherapie mit kristalloiden und kolloiden Flüssigkeiten mit dem Ziel, einen ZVD von 10mmHg und einen PCWP von 15mmHg zu erreichen. Alle Patienten wurden druckkontrolliert beatmet. Bei Auftreten eines akuten Nierenversagens wurden die Patienten kontinuierlich hämofiltriert. Die Katecholamin-Therapie bestand aus titrierter Noradrenalingabe, bis ein mittlerer arterieller Druck $>70\text{mmHg}$ und ein systemischer Widerstand von $700\text{-}1000\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ erreicht wurden. Als inotrope Substanz wurde Dobutamin eingesetzt. Bei allen Patienten wurde ein invasives hämodynamisches Monitoring mit Hilfe eines zentralen Venenkatheters, eines arteriellen Katheters sowie eines Swan-Ganz-Katheters durchgeführt. Die Sedierung erfolgte bei allen Patienten mit einem Regime aus Midazolam und Fentanyl. Der Ausgangsstatus jedes Patienten wurde mit Hilfe des Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) Scores festgelegt. Die Patienten erhielten nach Randomisierung mit Hilfe einer Randomisierungstabelle entweder Hydrocortison-Infusionen oder Placebo. Die Hydrocortison-Verabreichung erfolgte als einmalige Bolusinjektion von 50mg Hydrocortison (Rotexmedica, Germany) über 30 Minuten, gefolgt von einer Dauerinfusion beginnend mit $0,18\text{mg/kgKG/h}$. Diese Infusion wurde bis zum Ende der Katecholaminpflichtigkeit gegeben und danach auf $0,06\text{mg/kgKG/h}$ für die Dauer von 24 Stunden reduziert. In den folgenden Tagen wurde die Dosis ausgeschlichen, jeweils um $0,02\text{mg/kgKG/h}$. Als Placebo wurde physiologische Kochsalzlösung verwendet. Zur Verblindung wurde die Studienmedikation von wissenschaftlichen Assistenten der Apotheke des Virchow-

Klinikums gestellt, die weder in die Studie noch in die klinische Betreuung der Patienten involviert waren. Die 50ml-Perfusor-Spritzen mit 500mg Hydrocortison (verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung) bzw. Placebo standen täglich zur Verfügung und wurden bei 4°C gelagert. Die Beobachtung der Patienten erfolgte über 28 Tage.

2.3. Blutentnahme

Innerhalb der ersten 48h nach Beginn des septischen Schocks wurde ein „kurzer“ Corticotropintest⁶² durchgeführt. Dazu wurde eine Serum-Monovette vor und eine 30 Minuten nach intravenöser Gabe von 0,25mg 1,24-Corticotropin (Synacthen; CIBA, Switzerland; entspricht 25 IU ACTH) zur Bestimmung des basalen bzw. stimulierten Cortisolspiegels abgenommen. Das Ergebnis wurde als relative Nebennierenrindeninsuffizienz angesehen, wenn der Anstieg des Cortisols vom basalen Ausgangswert aus weniger als 250nmol/l ausmachte (sogenannte non-responder I). Aufgrund der Unstimmigkeiten bezüglich der Auswertungskriterien des ACTH-Tests wurde auch eine zweite Einteilung (non-responder II) vorgenommen (Anstieg des Cortisols vom basalen Ausgangswert aus weniger als 250nmol/l oder basaler Cortisolwert <500nmol/l; responder: Anstieg des Cortisols vom basalen Ausgangswert aus >250nmol/l oder basaler Cortisolwert >1000nmol/l)^{51;52;63}.

Die Blutentnahmen erfolgten jeweils morgens zwischen 8h und 9h an den Tagen 0, 1, 3, 5, 7, 9, 14, 21, 28 aus dem arteriellen Zugang. Es wurden jeweils eine Serum-Monovette zur Bestimmung des basalen Cortisolspiegels, eine EDTA-Monovette zur Bestimmung des Blutbildes, vier Plasma-Monovetten sowie 1,5ml Vollblut abgenommen. Die Plasmagewinnung erfolgte innerhalb von 10 Minuten durch Kühlzentrifugierung bei 3000Upm für ca. 3 Minuten, das gewonnene Plasma wurde aliquotisiert und bis zur Bearbeitung bei -20°C eingefroren. Es wurden jeweils 500µl Vollblut in drei sterilen

Eppendorff-Röhrchen mit 500µl steriler Kochsalzlösung (NaCl) verdünnt. Die NaCl-Lösung wurde zuvor in 50ml-Falcon-Röhrchen mit 500 Einheiten Heparin (Hep) versetzt (10 I.E. Heparin/ml). Zu jeweils einem der drei Eppendorff-Röhrchen wurde zusätzlich Lipopolysaccharid (LPS) hinzugefügt, so dass sich eine Endkonzentration von 10ng/ml ergab. Dazu wurde pro 50ml mit Heparin versetzter NaCl-Lösung 500µl der 1µg/ml E-Coli 055 LPS Stammlösung (100µl/ml, davon 1/100 Verdünnung) hinzugefügt. Alle drei Eppendorff-Röhrchen enthielten als Endmenge 1000µl. Im weiteren Verlauf werden die nachfolgenden vier Gruppen mit entsprechenden Abkürzungen bezeichnet:

Versuchsreihe 1:

<i>IL- 6, Plasma</i>	aliquotisiertes Plasma wurde in mehreren Röhrchen bei -20°C eingefroren
<i>IL- 10, Plasma</i>	

Versuchsreihe 2:

<i>IL- 1, sofort</i>	Ein Eppendorff- Röhrchen mit Vollblut- NaCl/ Hep- Lösung wurde sofort bei -20°C bis zum weiteren Gebrauch eingefroren.
<i>IL- 6, sofort</i>	

Versuchsreihe 3:

<i>IL- 1, 24h</i>	Das zweite Röhrchen mit Vollblut- NaCl/ Hep- Lösung wurde 24h bei 37°C inkubiert und anschließend bei -20°C eingefroren.
<i>IL- 6, 24h</i>	

Versuchs-**reihe 4:*****IL- 1, 24h, LPS******IL- 6, 24h, LPS***

Die Vollblut- NaCl/ Hep- Lösung im dritten Eppendorff- Röhren- wurde mit LPS stimuliert, 24h bei 37°C inkubiert und anschließend bei -20°C eingefroren

Weiterhin wurden bei jedem Patienten die folgenden Daten am Einschlusstag protokolliert: Laborwerte wie Thrombozyten, Kreatinin, Bilirubin, CRP sowie hämodynamische Daten (ZVD, PCWP, CI, MAP).

2.4. Labormethoden**Eigene Messungen****Bestimmung der Interleukine 6 und 10 im Plasma und IL-1 β und IL-6 im Vollblut**

Die Interleukine (IL) 6 und 10 im Plasma bzw. IL-1 β und IL-6 im Vollblut wurden mittels ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) bestimmt. Es handelt sich bei dieser Methode um einen Sandwich-Assay zum Antigennachweis (Antigen capture assay). Es wurden Antikörper der Firma R&D (IL-6 und IL-10) bzw. der Firma Endogen (IL-1 β) verwendet.

Die im Test eingesetzten Mikrotitrierplatten (NUNC™ Brand Products, Dänemark) werden zuerst mit monoklonalen Antikörpern gegen IL-6 (bzw. IL-10/ IL-1 β) beschichtet („coating“). Nach einer Inkubationszeit von mindestens 12h bei 4°C wird die Reaktion mit 0,2%igem Casein (Casein1%, Firma Sigma C-7078) geblockt . Fünfmaliges Waschen mit einer Pufferlösung (1xPBS/Tween) entfernt das Casein und störende Proteine. [Waschpuffer: 900ml Aqua dest.[A.d.] plus 100ml 10x PBS plus 100 μ l Tween(20) (Polyoxyethylensorbitan Monlaurate; Sigma®); 10x PBS: 2,1g KH₂PO₄ (Merck4873), 90g NaCl

(Merck 1.06404), 7,26g Na_2HPO_4 (Merck 1.06586)]. Standards und Plasmaproben werden in die Näpfe pipettiert und inkubiert. Das gesamte IL-6 (IL-10/IL-1 β) bindet an die im Überschuss vorhandenen wandständigen Antikörper. Im zweiten Waschschrift wird das ungebundene Protein entfernt, und weitere unspezifische Reaktionen werden unterbunden. Anschließend folgt die Zugabe eines für IL-6 (IL-10/IL-1 β) spezifischen biotinierten Antikörpers, der an das gebundene Interleukin bindet und einen Sandwich-Komplex bildet. Uberschussige, ungebundene Antikörper werden durch erneutes Waschen entfernt. Es folgt die Zugabe von mit Meerrettich-Peroxidase konjugiertem Streptavidin (Amershan RPN 1051), welches an das Biotin bindet. Nicht gebundenes Konjugat wird durch Waschen entfernt. Anschließend erfolgt die Detektion mit dem chromogenen Substrat TMB [3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin, Firma Fluka 87748 [240mg TMB in 5ml DMSO lösen (Sigma D-8779), mit 5ml Ethanol 100%; 4°C, dunkel] und in Gallati-Puffer gelöstem H_2O_2 [Gallati-Puffer: 8,4g Zitronensäure [$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$] (Merck 1.00244), H_2O pH = 3,95 mit 4N KOH [22,44g/100ml A.d.] auf 200ml auffüllen plus 68 μl 30% iges H_2O_2 (Merck 1.07209)]. Jetzt erfolgt eine IL- und zeitabhängige Farbreaktion, deren Extinktion nach Zugabe einer Stopplösung (4N Schwefelsäure) bei $\lambda_{\text{max}} = 450\text{nm}$ gemessen wird. Die Messung erfolgte mit einem Photometer der Firma Dynatech, MR 5000. Mittels der von Anfang an mitgeführten Verdünnungsreihe des Standards wird eine Kurve konstruiert, bei der man die optische Dichte OD bei $\lambda = 450\text{nm}$ gegen die Konzentration des IL-6 (IL-10)-Standards aufträgt. Aus dieser Referenzkurve wird dann die Interleukinkonzentration im Plasma bestimmt. Laut Herstellerangabe liegt die Nachweisgrenze für Interleukin-6 und IL-10 bei 31,25 pg/ml, für IL-1 β bei 20 pg/ml. Es wurden bei jedem Patienten die Interleukinspiegel der IL 6 und 10 im Plasma sowie die Spiegel der Interleukine 6 und 1 β im Vollblut an den Tagen 0, 1, 3, 5, 7, 9, 14, 21 und 28 gemessen. Aufgrund operativer oder anderer dringender Eingriffe war es an einzel-

nen Tagen nicht möglich, Blutproben zu gewinnen.

Zentrallabormessungen

Der basale Cortisolspiegel sowie die Standardlaborwerte wurden im Zentrallabor des Virchow-Klinikums gemessen. [Plasmacortisolspiegel mittels solid phase radioimmunoassay (Biermann, Bad Nauheim, Deutschland)]

2.5. Statistische Methoden

Auswahl erhobener Daten

Für die Messungen der Interleukin-1 β -Reihe „IL-1 β -sofort“ sowie „IL1- β -24h“ ergaben sich bei fast allen Patienten Werte unterhalb der Nachweisgrenze, so dass diese Versuchsreihen aus der Ergebnisdarstellung herausgenommen wurden.

Statistische Auswertung

Das Datenbanksystem dBase IV sowie MS-Excel dienten der Erfassung und Bearbeitung der Daten. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Programm SPSS 11.0 aus dem Bereich der deskriptiven und analytischen Statistik. Zunächst wurden die Daten auf Normalverteilung geprüft. Aufgrund der großen Streuung der Messwerte wurde der Median zur vergleichenden Analyse der Gruppen A und B herangezogen und aufgrund der kleinen Fallzahlen besonders an Tag 21 und 28 der Mann-Whitney-U-Test⁶⁴ für nicht-parametrische Daten durchgeführt. Die Schockdaueranalyse wurde mittels Kaplan-Meier Kurven dargestellt, zur Berechnung der statistischen Unterschiede wurde der Log-Rank-Test herangezogen. Der Vergleich von Häufigkeiten erfolgte mit Fisher's- exact-Test⁶¹, der ebenso für nicht-parametrische Daten angewendet wird. In der Auswertung ist der Wahrscheinlichkeitswert mit p angegeben. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant ge-

wertet. Bei der Auswertung der Interleukindaten wurden die Werte zusätzlich in Prozenten angegeben, um vergleichbare Ausgangswerte zu schaffen. Der Ausgangswert vom Tag 0 wurde mit 100% festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der Patientengruppen am Tag Null

	HC n=16	Placebo n= 22	p-Wert
Alter [Jahre]	59,5 (50-71)	46 (39-58)	< 0,025
Geschlecht [weiblich/männlich]	4/12	4/18	n. s.
APACHE II	24 (19-27)	26 (20-29)	n. s.
Kardiovaskuläre Dysfunktion			
- ZVD [mmHg]	12 (8-14)	12 (10-17)	n. s.
- PCWP [mmHg]	17 (15-18)	18 (16-19)	n. s.
- CI [l/m ²]	4,2 (3,4-4,9)	3,9 (3,0-4,4)	n. s.
Organdysfunktion			
- Serumkreatinin [mg/dl]	2,7 (1,4-5,6)	2,3 (1,2-3,1)	n. s.
- Serumbilirubin [mg/dl]	1,7 (1,2-4,9)	1,7 (1,2-4,7)	n. s.
- Thrombozyten [G/l]	116 (48-343)	87 (36-155)	n. s.
- CRP [mg/dl]	19,5 (17-24)	20,5 (17-28)	n. s.
Cortisol [nmol/l]			
- baseline	586 (459-685)	616,5 (481-765)	n. s.
- nach ACTH-Stimulation	780 (512-839)	789 (574-901)	n. s.
NRR-Insuffizienz I (n)	11 (68,8%)	16 (72,7%)	n. s.
= non-responder I			n. s.
NRR-Insuffizienz II (n)	12 (75%)	17 (77,3%)	
= non.responder II			
Schockdauer vor Beginn (h)	1 (1-15)	1 (1-2)	n. s.

Tabelle 3 Gegenüberstellung klinischer Daten (Alter, Geschlechtsverteilung, APACHE-II Score am Tag 0, ZVD= zentraler Venendruck, PCWP= pulmonary capillary wedge pressure, CI= cardiac index, Vorhandensein einer Nebenniereninsuffizienz am Tag 0 (Definition siehe Seite 26); Dauer des septischen Schocks bis zum Beginn der Studienmedikation); Mediane und 25%/75%-Perzentile

In Tabelle 3 sind jeweils die Mediane und in Klammern die 25- und 75-Perzentile angegeben (Mann-Whitney-U-Test), bei „Geschlecht“ und „NNR- Insuffizienz“ Häufigkeitsangaben (Fisher's-exact-Test).

Im Altersvergleich zeigt sich ein deutlich höheres Alter in der Hydrocortisongruppe. Der Unterschied wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test ($p < 0,025$) als signifikant gewertet. Die Thrombozytenanzahl ist in der Placebogruppe signifikant niedriger ($p < 0,02$). Die Schockdauer vor Beginn der Studienmedikation liegt bei beiden Gruppen im Median bei 1h, wobei in der Placebogruppe 7 Patienten über 3h (15-24h) lagen, während dies in der Hydrocortisongruppe nur für 3 Patienten zutrifft (14-48h).

3.2. Infektionen und Isolationstypen

Infektionen und Isolationstypen	Gruppe Placebo	Gruppe HC
nosokomiale Pneumonie	8	8
abdominelle Infektionen	6	3
Endokarditis	1	1
Weichteilinfektionen	1	1
Nasennebenhöhleninfektion	0	1
Osteomyelitis	1	0
gramnegative Infektionen	5	6
grampositive Infektionen	14	12
polymikrobielle Infektionen	6	3
Pilzinfektionen	2	1

Tabelle 4 Verteilung der Infektionen und verursachenden Keime innerhalb der beiden Patientengruppen

Es zeigte sich kein nennenswerter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung der Isolationstypen oder Infektionsherde beider Gruppen. Am häufigsten fanden sich Lungeninfektionen (42% der Fälle).

3.3. Verifizierung einer relativen NNR-Insuffizienz durch den ACTH-Test und Darstellung des Cortisolverlaufes

Als non-responder wurden alle Patienten mit einer relativen Nebennierenrindeninsuffizienz angesehen. Um den beiden unterschiedlichen Einteilungen der in der Literatur beschriebenen Methoden zur Bestimmung einer relativen NNR-Insuffizienz gerecht zu

werden, wurden vorerst beide Einteilungen bezüglich unserer Patienten untersucht.

- NNR-Insuffizienz I : Patienten mit einem Cortisolanstieg $< 250\text{nmol/l}$ nach ACTH-Stimulationstest
- NNR-Insuffizienz II : Patienten mit einem Cortisolbasalwert $< 500\text{nmol/l}$ oder einem Cortisolanstieg $< 250\text{nmol/l}$ nach ACTH-Stimulationstest

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Methoden der Verifizierung einer relativen Nebenniereninsuffizienz. In der Einteilung nach der ersten Definition enthielt die Hydrocortisongruppe (n=16) 5 responder (31,2%) und 11 non-responder (68,8%), in der Placebogruppe (n=22) waren es 6 responder (27,3%) und 16 non-responder (72,7%). In der Einteilung nach der zweiten Definition enthielt die Hydrocortisongruppe (n=16) 4 responder (25%) bzw. 12 non-responder (75%), die Placebogruppe (n=22) 5 responder (22,7%) versus 17 non-responder (77,3%). Die Verteilung von responder und non-responder war also in beiden Gruppen annähernd gleich und auch die unterschiedlichen Definitionen einer Nebennierenrindeninsuffizienz zeigten keinen Unterschied in der Auswertung. Im weiteren Verlauf wird eine Nebenniereninsuffizienz nach folgenden Kriterien (NNR-Insuffizienz I) bewertet: Patienten mit einem Cortisolanstieg $< 250\text{nmol/l}$ nach ACTH- Stimulationstest.

Der Verlauf der Cortisolbasalwerte beider Gruppen ist in der Abbildung 3.1 dargestellt. Die medianen Cortisolwerte waren in den ersten drei Tagen nach Studienbeginn bei den Verumpatienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant höher ($p < 0,001$) (Tabelle 5).

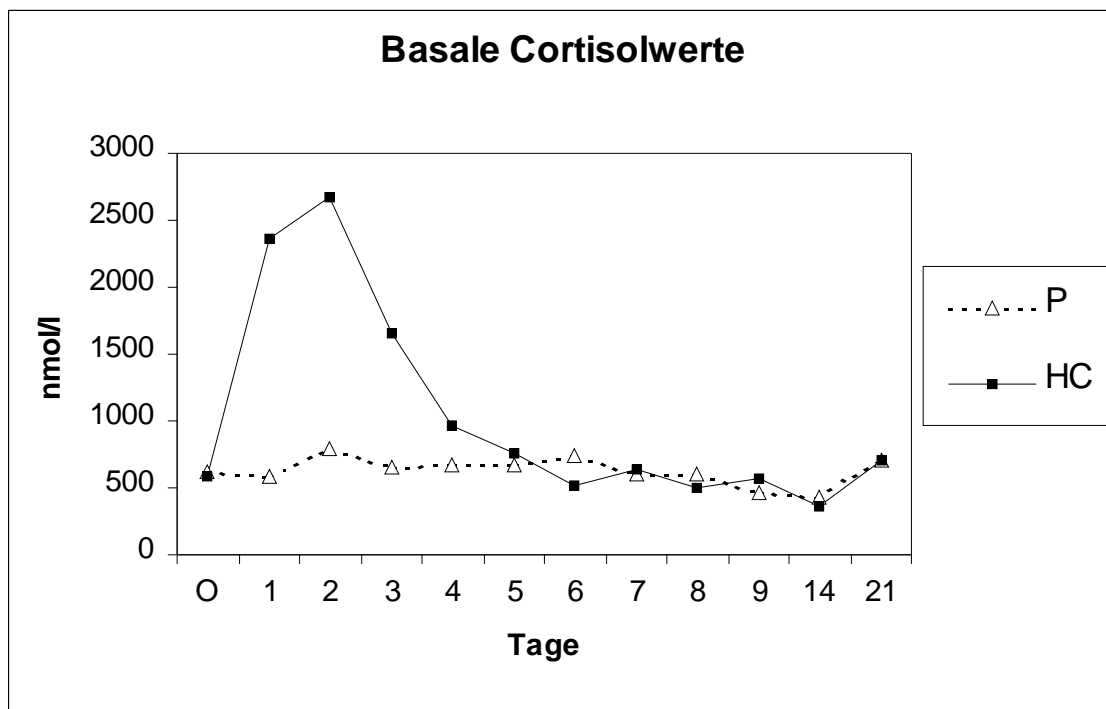


Abbildung 3.1 Verlauf der medianen basalen Cortisol-Werte in den beiden Patientengruppen (HC: Hydrocortison; P: Placebo)

Die basalen Cortisolwerte lagen am Beginn der Studie in beiden Gruppen annähernd im gleichen Bereich (Median in der Placebogruppe 617nmol/l versus 586 nmol/l in der Hydrocortisongruppe). Aufgrund der Hydrocortisongabe erhöhten sich die basalen Cortisolwerte ab Tag 1 in der Verumgruppe signifikant mit einem Maximum an Tag 2. Ab Tag 5 zeigten sich in beiden Gruppen annähernd gleichhohe basale Cortisolwerte.

	Gruppe Placebo		Gruppe Hydro- cortison		P (n)	HC (n)	p	u
Tag 0	617	[481-765]	586	[459-685]	22	16	>0,05	0,72
Tag 1	589	[459-890]	2370	[1465-3230]	21	15	<0,001	4,3
Tag 2	790	[559-976]	2670	[1740-2880]	13	11	<0,001	3,53
Tag 3	656	[583-809]	1659	[1010-1850]	18	11	<0,005	2,9
Tag 4	680	[631-740]	958	[644-974]	9	11	>0,05	1,44
Tag 5	677	[551-935]	763	[523-825]	12	12	>0,05	0,49
Tag 6	738	[620-882]	510	[443-666]	11	8	>0,05	2,11
Tag 7	607	[444-805]	646	[446-733]	13	10	>0,05	0,2
Tag 8	601	[452-648]	508	[251-561]	9	6	>0,05	0,65
Tag 9	457	[420-563]	570	[428-786]	10	9	>0,05	0,86
Tag 14	426	[326-660]	370	[272-1120]	8	4	>0,05	-0,08
Tag 21	708	[524-763]	704	[505-505]	6	3	>0,05	0,39

Tabelle 5 Basale Cortisolwerte, Mediane, [25%/75%-Perzentile], Anzahl der Patienten, p- und u-Werte. Berechnung des u- und p-Wertes mit dem Mann-Whitney-U-Test

3.4. Gegenüberstellung der Patientengruppen anhand der Interleukine 6 und 10 im Plasma

Versuchsreihe 1

In den Abbildungen 3.2 und 3.3 werden die Plasmakonzentrationen der Interleukine 6 und 10 im Verlauf über 28 Tage der mit Hydrocortison behandelten Patienten denen der mit Placebo behandelten Patienten gegenübergestellt.

Da sich die Interleukin-6-Werte der beiden Gruppen am Tag 0 unterschieden, sind in der graphischen Darstellung die Interleukin-6-Spiegel in Prozent des Ausgangswertes 0 angegeben. Die Absolutwerte erscheinen in tabellarischer Form (Tabelle 6 und 8).

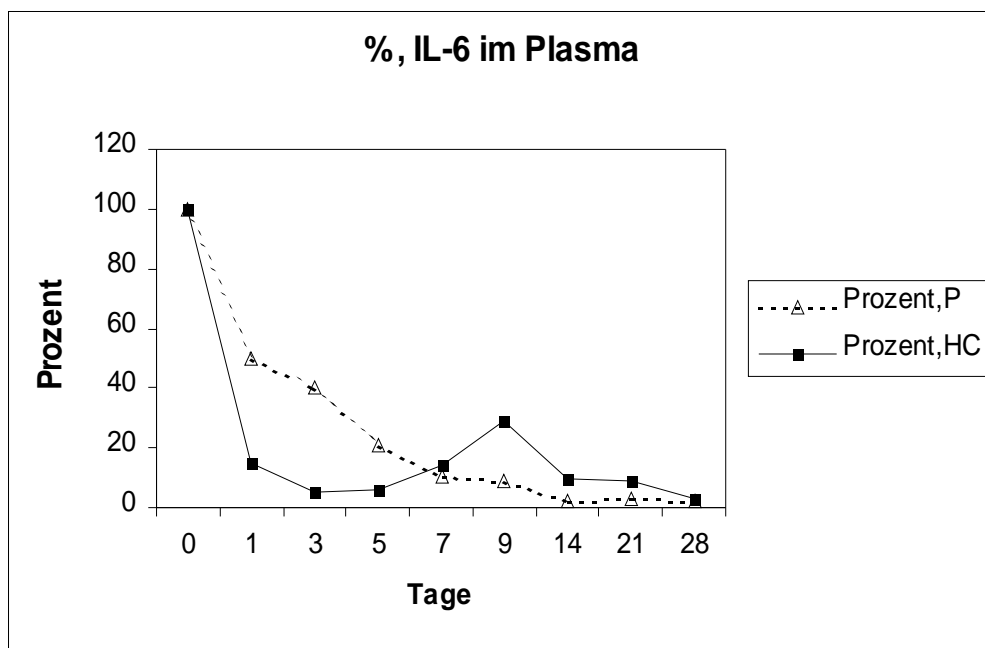


Abbildung 3.2 Interleukin-6-Plasmakonzentrationen der mit Hydrocortison behandelten Patienten (HC) und der Patienten unter Placebetherapie (P), in Prozent dargestellt. 100% ist jeweils mit dem Ausgangswert des Medianes am Tag 0 gleichgesetzt

Dargestellt ist der Verlauf der Mediane in Prozent in beiden Gruppen. Es zeigt sich in den ersten Tagen ein deutlicher Abfall der Interleukin-6-Spiegel unter Hydrocortisontherapie, welcher am Tag

1 und 3 mit $p < 0,05$ als signifikant zu werten ist (Mann-Whitney-U-Test). Am Tag 9 kommt es zu einer leichten, nicht signifikanten Erhöhung der IL-6-Spiegel in der Hydrocortisongruppe im Vergleich zur Placebogruppe.

	IL-6 Plasma P		IL-6 Plasma HC		P, n	HC, n	p-Wert	u-Wert	% P	% HC
Tag 0	1142	[317-1795]	1380	[756-1792]	22	16	>0,05	0,64	100	100
Tag 1	568	[230-1560]	209	[40-590]	22	15	<0,05	2,03	50	15
Tag 3	456	[74-622]	69	[38-201]	19	13	<0,05	2,25	40	5
Tag 5	235	[83-470]	79	[33-177]	17	13	>0,05	1,43	21	6
Tag 7	121	[464-335]	191	[69-895]	16	12	>0,05	0,56	11	14
Tag 9	103	[65-310]	402	[69-826]	13	10	>0,05	1,09	9	29
Tag 14	25	[20-96]	131	[66-340]	11	8	>0,05	1,04	2	9
Tag 21	31	[20-31]	122	[28-180]	7	6	>0,05	1,45	3	9
Tag 28	25	[20-53]	44	[30-127]	5	5	>0,05	0,85	2	3

Tabelle 6 IL-6, Mediane in pg/ml [25%/75%-Perzentile], Patientenzahl, p-Wert, u-Wert, Konzentrationen in Prozent vom Ausgangswert

Der Verlauf des Interleukin 10 verhält sich in beiden Gruppen annähernd gleich. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

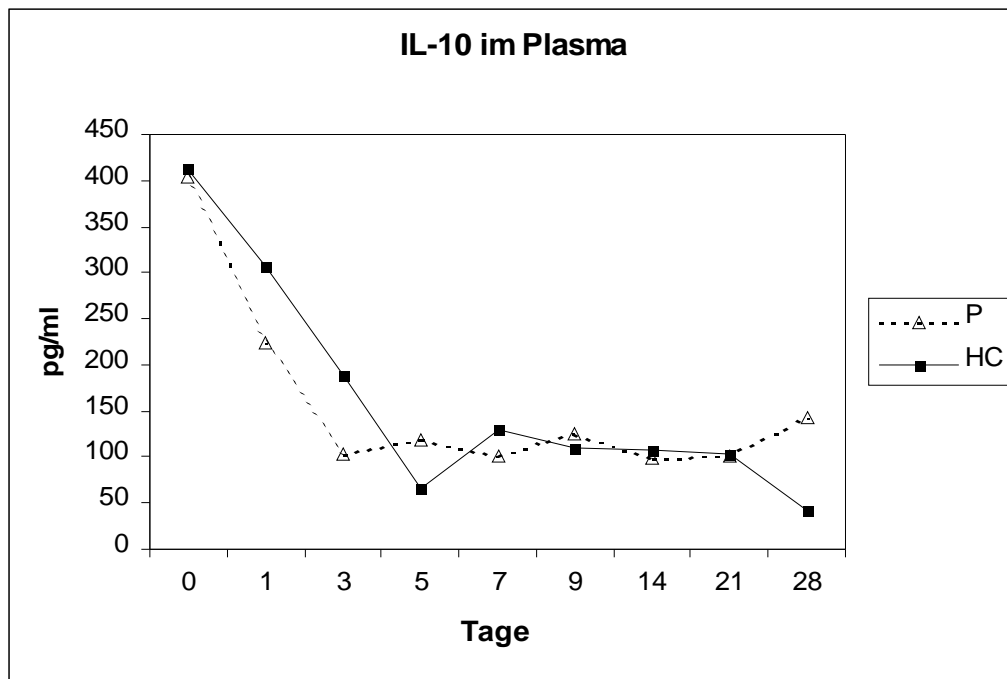


Abbildung 3.3 Interleukin-10-Plasmakonzentration der mit Hydrocortison behandelten Patienten (HC) und der Patienten unter Placebothherapie (P). Dargestellt ist der Verlauf der Mediane in beiden Gruppen

	IL-10 Plasma P	IL-10 Plasma HC	P, n	HC, n	p-Wert	u-Wert	% P	% HC
Tag 0	404 [130-686]	413 [189-937]	22	16	>0,05	0,34	100	100
Tag 1	225 [71-486]	307 [56-365]	22	15	>0,05	0,36	56	74
Tag 3	104 [50-237]	188 [35-317]	19	13	>0,05	0,02	26	46
Tag 5	118 [76-161]	66 [31-168]	17	13	>0,05	0,69	29	16
Tag 7	102 [36-152]	129 [54-185]	16	13	>0,05	0,44	25	31
Tag 9	125 [67-165]	110 [38-137]	13	10	>0,05	0,12	31	27
Tag 14	98 [80-100]	107 [28-107]	11	7	>0,05	0,18	24	26
Tag 21	102 [67-115]	104 [81-150]	6	5	>0,05	0,09	25	25
Tag 28	143 [136-199]	41 [25-55]	4	6	>0,05	0,86	35	10

Tabelle 7 IL-10, Mediane in pg/ml [25%/75%-Perzentile]. Patientenanzahl n, p-Wert, u-Wert, Konzentrationen in Prozent vom Ausgangswert

Die weitere Unterteilung der Gruppen „Patienten mit Hydrocortisontherapie“ und „Patienten mit Placebothherapie“ in die Subgruppen „responder“ und „non-responder“ ergab bezüglich der Konzentrationsverläufen der Interleukine 6 und 10 keine statistisch signifikanten Unterschiede (auf tabellarische oder graphische Darstellung wird verzichtet).

3.5. In-vitro Stimulierbarkeit der Monozyten durch LPS bei Patienten im septischen Schock unter Standardbehandlung und unter Behandlung mit Hydrocortison

Die Tabellen 8-10 zeigen die Absolutwerte sowie statistische Aussagen der Abbildungen 3.4 bis 3.6, Mediane in pg/ml der IL-6-Konzentration mit und ohne Inkubation und Stimulation durch LPS, Patientenanzahl, p-Wert, u-Wert, Konzentrationen in Prozent vom Ausgangswert des Interleukins 6. Die p-Werte an den Tagen 21 und 28 beruhen auf kleinen Fallzahlen und sind statistisch nicht als signifikant zu werten.

In der Abbildung 3.4 wird die basale Interleukin-6-Konzentration im Vollblut zum Zeitpunkt der Blutentnahme dargestellt (IL-6 sofort). Die Abbildung 3.5 stellt die basale Ausschüttung der Monozyten von Interleukin-6 über 24 Stunden dar (IL-6, 24h). Abbildung 3.6 zeigt die Fähigkeit der Monozyten, Interleukin-6 auszuschütten nach Stimulation mit Lipopolysacchariden (LPS) und 24 Stunden Inkubation (IL-6, 24h, LPS). In allen Abbildungen sind die Interleukinspiegel in Prozent des Ausgangswertes am Tag 0 dargestellt.

Versuchsreihe 2

IL-6, sofort

Es zeigt sich (wie bei den Interleukin-6-Spiegeln im Plasma) in der Hydrocortisongruppe ein signifikanter Abfall der IL-6-Konzentration an Tag 1 und Tag 3 ($p < 0,05$), gefolgt von einem leichten nicht signifikanten Anstieg im Vergleich zur Kontrollgruppe an Tag 9 ($p > 0,05$). (Absolutwerte siehe Tabelle 8)

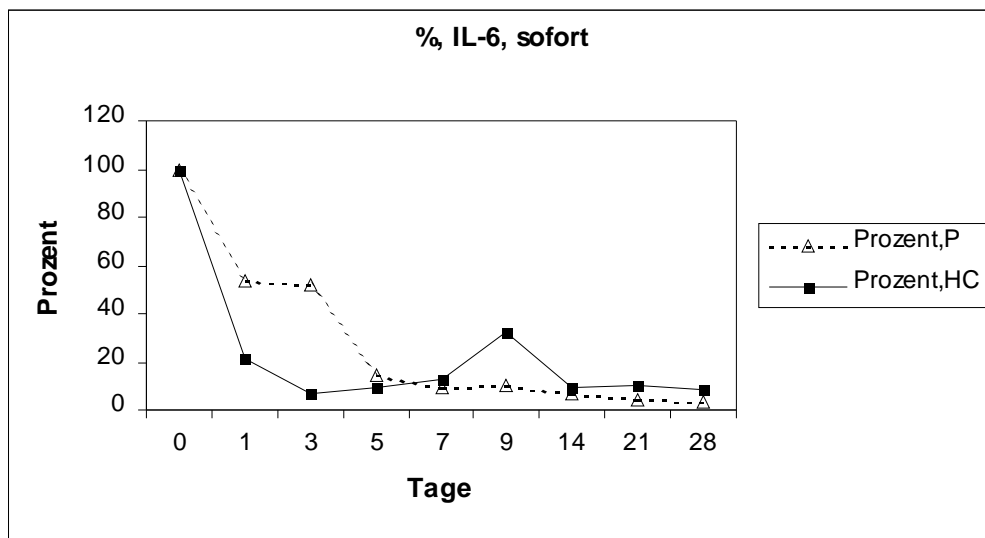


Abbildung 3.4 Interleukin-6-Konzentrationen im Vollblut der mit Hydrocortison behandelten Patienten (HC) und der Patienten unter Placebothherapie (P), in Prozent dargestellt. 100% ist jeweils mit dem Ausgangswert des Medianes am Tag 0 gleichgesetzt.

	IL-6, sofort, P	IL-6, sofort, HC	P, n	HC, n	p-Wert	u-Wert	% P	% HC
Tag 0	537 [97-1619]	735 [444-1532]	22	16	>0,05	0,4	100	100
Tag 1	290 [62-998]	157 [35-212]	22	15	>0,05	1,02	54	21
Tag 3	278 [29-311]	53 [23-65]	19	13	<0,05	2,01	52	7
Tag 5	78 [35-225]	71 [22-76]	17	11	>0,05	1,2	15	0
Tag 7	52 [34-215]	92 [36-584]	16	12	>0,05	0,7	10	13
Tag 9	53 [32-236]	236 [72-555]	13	10	>0,05	1,58	10	32
Tag 14	36 [25-468]	68 [45-146]	12	8	>0,05	1,27	7	9
Tag 21	25 [20-25]	75 [54-85]	7	6	<0,005	2,94	5	0
Tag 28	20 [20-31]	62 [39-63]	5	6	<0,05	2,06	4	8

Tabelle 8 Absolutwerte der Abbildung 3.4; Mediane [25%/75%-Perzentile], Patientenzahl n, p-Werte, u-Werte, Prozentwerte vom Ausgangswert am Tag 0

Versuchsreihe 3

IL-6, 24h

Die Abbildung 3.5 zeigt die Gegenüberstellung der IL-6-Konzentrationen der mit Hydrocortison behandelten Patienten (HC) und der Patienten unter Placebothherapie (P), in Prozent dargestellt. 100% ist jeweils mit dem Ausgangswert des Medianes am Tag 0 gleichgesetzt.

Es wird der Interleukin-6-Verlauf nach 24-stündiger Inkubation gezeigt. Ein signifikanter Unterschied im Sinne einer Suppression der Interleukinausschüttung in der Hydrocortisongruppe im Vergleich zur Placebogruppe besteht an Tag 3 ($p < 0,05$). An Tag 9 kommt es in der Hydrocortisongruppe zu einer im Vergleich zur Kontrollgruppe überschießenden Interleukinausschüttung ($p > 0,05$; n.s.). Darstellung der Absolutwerte in tabellarischer Form (Tabelle 9).

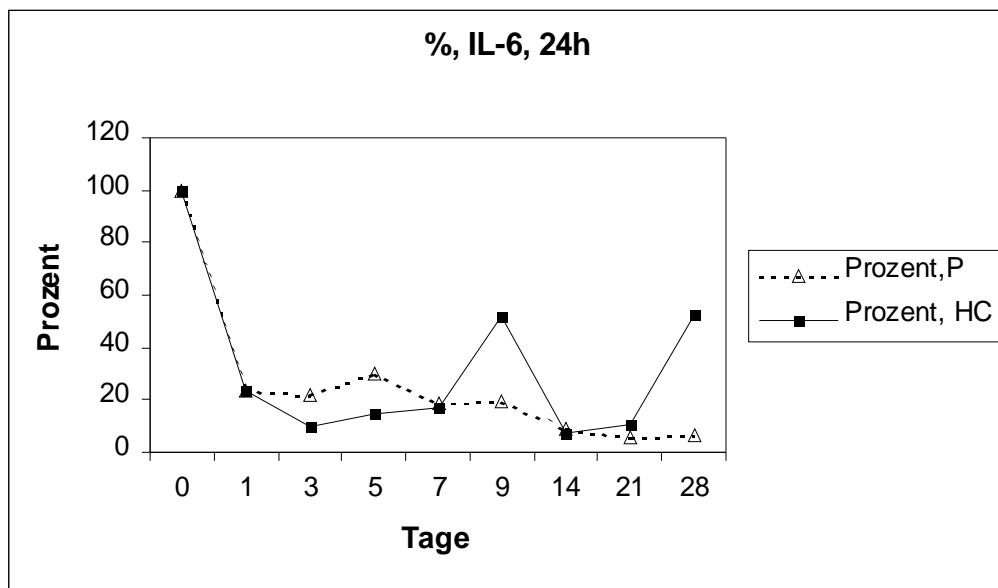


Abbildung 3.5 Interleukin-6-Konzentrationen im Vollblut nach 24h Inkubation bei 37°C, in Prozent dargestellt. 100% ist jeweils mit dem Ausgangswert des Medianes am Tag 0 gleichgesetzt.

	IL-6, 24h, P		IL-6, 24h, HC		P, n	HC, n	p-Wert	u-Wert	% P	%HC
Tag 0	1293	[365-1669]	1034	[691-1944]	22	16	>0,05	0,46	100	100
Tag 1	307	[131-1118]	244	[47-340]	21	15	>0,05	0,82	24	24
Tag 3	288	[182-549]	99	[56-145]	19	14	<0,05	2,77	22	10
Tag 5	393	[61-546]	149	[72-504]	15	12	>0,05	1,32	30	14
Tag 7	236	[[133-1255]	173	[76-826]	16	12	>0,05	0,56	18	17
Tag 9	250	[122-514]	535	[111-1070]	13	12	>0,05	0,73	19	52
Tag 14	118	[44-161]	77	[59-85]	11	10	>0,05	0,32	9	7
Tag 21	75	[50-75]	110	[102-110]	7	7	>0,05	0,77	6	11
Tag 28	89	[68-1132]	549	[82-549]	5	7	>0,05	0,08	7	53

Tabelle 9 Absolutwerte der Abbildung 3.5; Mediane [25%/75%-Perzentile], Patientenzahl n, p-Werte, u-Werte, Prozentwerte vom Ausgangswert am Tag 0

Versuchsreihe 4

Il-6, 24h, LPS

Die Abbildung 3.6 zeigt eine Gegenüberstellung der mit Hydrocortison behandelten Patienten (HC) und der Patienten unter Placebothherapie (P). 100% ist jeweils mit dem Ausgangswert des Medians am Tag 0 gleichgesetzt.

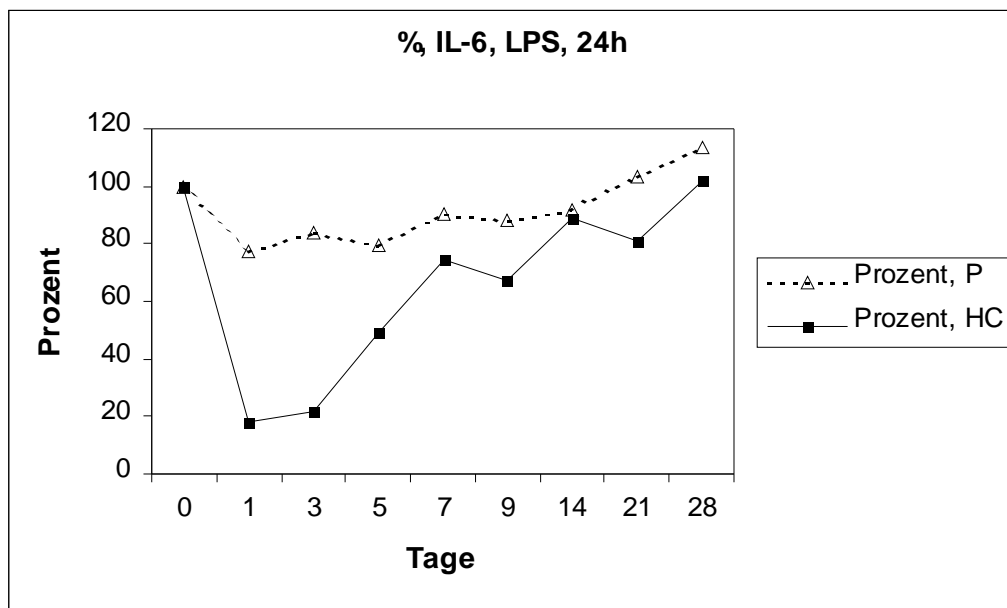


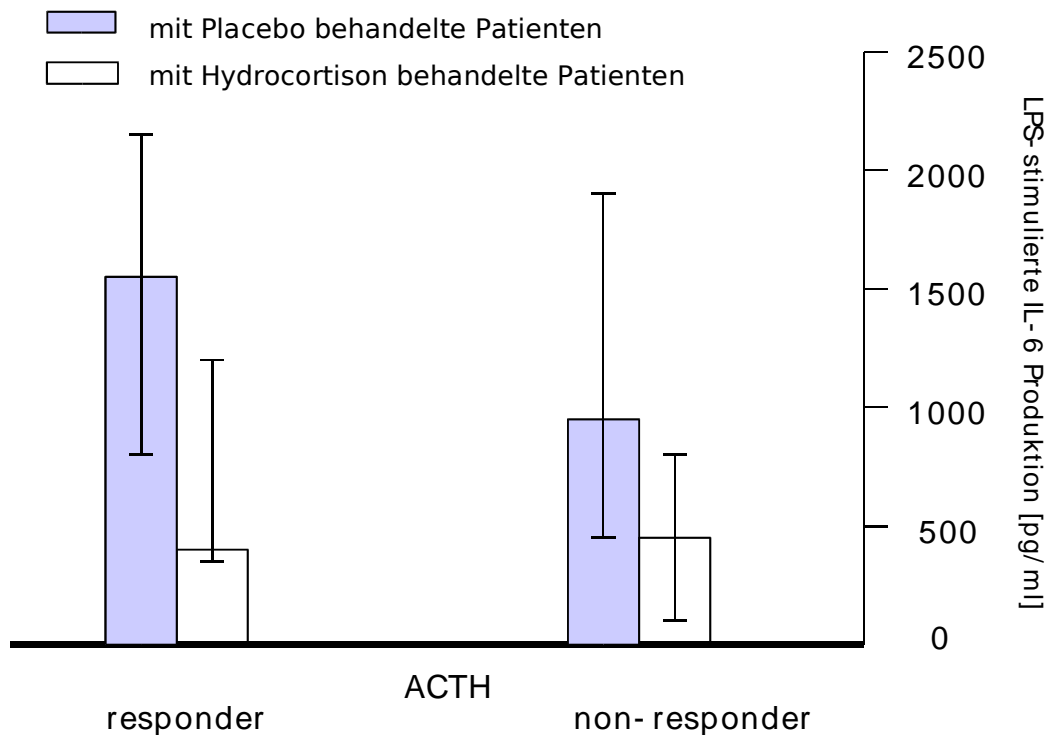
Abbildung 3.6 Prozentuale Veränderung der Interleukin-6-Konzentrationen im Vollblut nach 24h Inkubation bei 37° C und Stimulation mit Lipopolysacchariden (LPS). 100% ist jeweils mit dem Ausgangswert des Medians am Tag 0 gleichgesetzt.

Diese Abbildung zeigt die Interleukin-6-Konzentrationen in Prozent nach Stimulation mit LPS und Inkubation über 24 Stunden. Deutlich wird der Unterschied im Sinne einer Suppression der Interleukinausschüttung in der Hydrocortisongruppe im Vergleich zur Standardgruppe an Tag 1 und Tag 3 ($p < 0,01$ und $< 0,025$). Ab Tag 5 gleichen sich die Absolutwerte (Tabelle 10) wieder denen der Kontrollgruppe an. In der prozentualen Darstellung zeigt sich eine leichte Suppression im weiteren Verlauf.

	IL-6, 24h, LPS, P		IL-6, 24h, LPS, HC		P, n	HC, n	p-Wert	u-Wert	% P	% HC
Tag 0	1362	[1050-1886]	1675	[1352-2394]	22	16	>0,05	1,12	100	100
Tag 1	1055	[668-1940]	299	[215-381]	21	15	<0,01	2,6	77	18
Tag 3	1138	[413-1783]	368	[213-598]	19	13	<0,025	2,38	84	22
Tag 5	1086	[457-1807]	825	[236-1560]	16	11	>0,05	0,47	80	49
Tag 7	1227	[559-2080]	1243	[438-1413]	16	11	>0,05	1,01	90	74
Tag 9	1204	[852-1795]	1123	[910-1276]	13	10	>0,05	0,22	88	67
Tag 14	1253	[1060-2053]	1485	[1157-1773]	12	8	>0,05	0,04	92	89
Tag 21	1406	[1169-1406]	1352	[905-1393]	7	6	>0,05	0,5	103	81
Tag 28	1548	[585-1686]	1709	[1619-1746]	5	6	>0,05	0,82	114	102

Tabelle 10 Absolutwerte der Abbildung 3.6; Mediane [25/75%-Perzentile], Patientenanzahl n, p-Wert, u-Wert, Prozentwerte vom Ausgangswert am Tag 0

Die weitere Unterteilung der Gruppen „Patienten mit Hydrocortisontherapie“ und „Patienten mit Placebothherapie“ in die Subgruppen „responder“ und „non-responder“ ergab bezüglich den Konzentrationsverläufe der Interleukine keinerlei statistisch signifikanten Unterschiede. Exemplarisch folgt eine graphische Darstellung der ex-vivo-IL-6 Produktion unter Stimulation mit LPS am Tag 1; Aufteilung der Gruppen in ACTH-responder und ACTH-non-responder. Angegeben sind die Mediane sowie 25%/75%-Perzentile.



Versuchsreihe 4

IL-1 β , 24h, LPS

In den Abbildungen 3.7 und sind im Verlauf über 28 Tage die Interleukin-1 β -Werte der mit Hydrocortison behandelten Patienten denen der mit Standardtherapie und Placebo behandelten Patienten gegenübergestellt. Dargestellt wird die Fähigkeit der Monozyten, Interleukin-1 β auszuschütten nach Stimulation mit Lipopolysacchariden (LPS) und 24 Stunden Inkubation (IL-1, 24h, LPS).

Bei Betrachtung der IL-1 β - Versuchsreihe wird auf die Darstellung der basalen IL-1 β -Spiegel sowie die Darstellung der 24h-Inkubation verzichtet; beide Versuchsreihen ergaben kaum nachweisbare Konzentrationen.

Abbildung 3.7 zeigt die Interleukin-1 β -Konzentration im Vollblut nach 24h Inkubation bei 37° C und Stimulation mit Lipopolysacchariden (LPS). Gegenüberstellung der mit Hydrocortison behandelten Patienten (HC) und der Patienten unter Placebothherapie (P). Dargestellt ist der Verlauf der Mediane in beiden Gruppen.

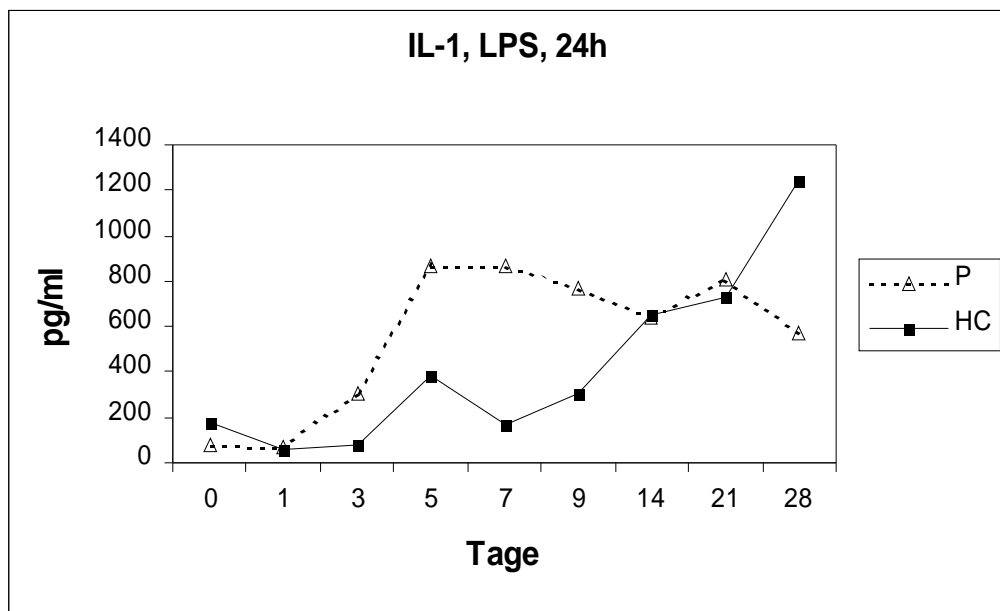


Abbildung 3.7 Interleukin-1 β -Konzentrationen im Vollblut nach 24h Inkubation bei 37° C und Stimulation mit Lipopolysacchariden (LPS)

Am Tag 0 zeigt sich in beiden Gruppen eine Suppression der IL-1 β -Produktion, wobei in der Hydrocortisongruppe der Effekt deutlich prolongiert erhalten bleibt. Der Unterschied im Sinne einer Suppression existiert ab Tag 3 und besteht bis zum 14. Tag. Die Unterschiede erwiesen sich im Mann-Whitney-U-Test nicht als signifikant, obwohl die Suppression am Tag 7 sehr deutlich ist.

Zur Anschaulichkeit der deutlichen Suppression zeigt die Abbildung die Interleukinspiegel in Prozent. 100% ist jeweils mit dem Ausgangswert des Medianes am Tag 0 gleichgesetzt.

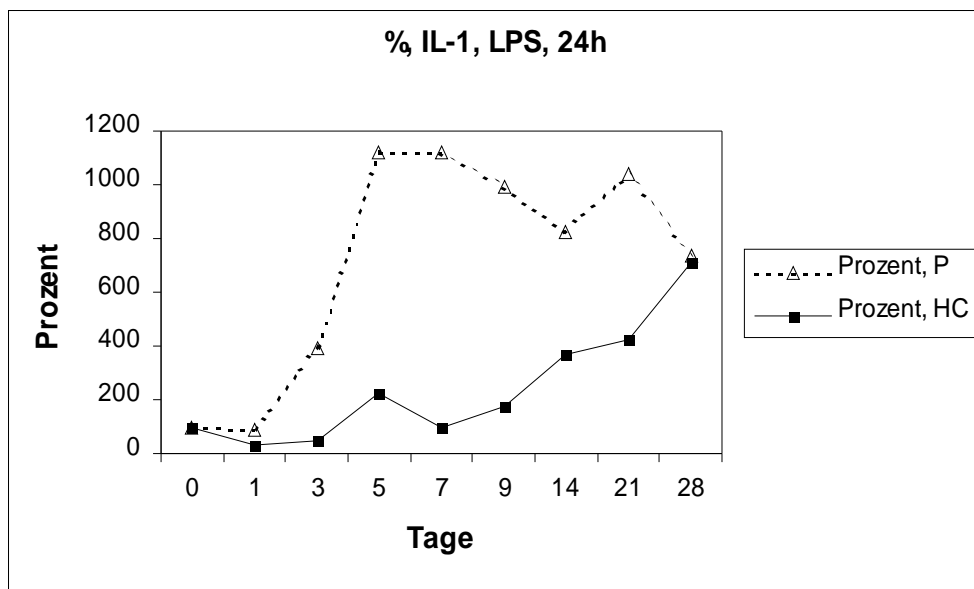


Abbildung Interleukin-1 β -Konzentrationen im Vollblut nach 24h Inkubation bei 37° C. und Stimulation mit Lipopolysacchariden (LPS); 100% ist jeweils mit dem Ausgangswert des Medianes am Tag 0 gleichgesetzt

In der folgenden Tabelle (Tab. 11) sind die statistischen Aussagen der Abbildungen 3.7 und zusammengefasst.

	IL-1 β , 24h, LPS, P	IL-1 β , 24h, LPS, HC	P, n	HC, n	p-Wert	u-Wert	% P	% HC
Tag 0	78 [28-610]	174 [86-879]	22	16	>0,05	0,56	100	100
Tag 1	67 [24-575]	57 [20-69]	21	15	>0,05	0,9	86	33
Tag 3	306 [44-799]	80 [42-386]	18	13	>0,05	1,34	392	46
Tag 5	872 [202-1587]	389 [121-537]	16	12	>0,05	1,93	1118	224
Tag 7	872 [246-1352]	171 [78-339]	16	11	>0,05	1,75	1118	98
Tag 9	773 [187-1332]	307 [188-613]	13	9	>0,05	0,6	991	176
Tag 14	643 [249-1384]	646 [88-646]	12	7	>0,05	0,13	824	371
Tag 21	813 [256-813]	733 [363-1031]	7	6	>0,05	0,07	1042	421
Tag 28	572 [532-706]	1244 [1197-1873]	5	5	<0,05	2,3	733	715

Tabelle 11 Mediane [25%/75%-Perzentile], Patientenzahl n, p-Werte, u-Werte, Konzentrationen in Prozent vom Ausgangswert des Interleukins 1 β nach 24 h Inkubation bei 37°C und Stimulation mit LPS.

Die p-Werte am Tag 28 beruhen auf kleinen Fallzahlen und sind statistisch nicht als signifikant zu werten. Die Angabe der Interleukinkonzentrationen in Prozent vom Wert am Tag 0 verdeutlicht gerade am Tag 28 die Notwendigkeit dieser Darstellung. Sie zeigt, dass zwischen den beiden Gruppen im Bezug zum Tag 0 kein Unterschied besteht, wohl aber zwischen den absoluten Werten.

Die weitere Unterteilung der Gruppen „Patienten mit Hydrocortisontherapie“ und „Patienten mit Placebothherapie“ in die Subgruppen „responder“ und „non-responder“ ergab bezüglich der Konzentrationsverläufe der Interleukine keinerlei statistisch signifikanten Unterschiede (aus diesem Grund keine tabellarische oder graphische Darstellung).

3.6. Dauer der Katecholaminpflichtigkeit und des septischen Schocks; Auswertung der Mortalität

Das Ende des septischen Schocks wurde definiert als derjenige Zeitpunkt, an welchem der Patient kein Katecholamine mehr benötigte. Die Dauer der Katecholamintherapie und damit auch des septischen Schocks konnte in der Hydrocortisongruppe signifikant reduziert werden (Tabelle 12). Statistische Signifikanz ergibt sich nur für die Gesamtbetrachtung beider Gruppen (Median 71h [Range 25-313] versus 42,5h [Range 14-120]; $p < 0,05$). Abbildung 3.9 zeigt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines septischen Schocks bei den „respondern“ und „non-respondern“ in der Hydrocortison- und Placebogruppe.

Die Mortalität konnte in der Cortisongruppe nicht-signifikant gesenkt werden (38% in der HC-Gruppe, versus 46% in der Placebogruppe; $p=0,6$). Dies zeigte sich auch in der ACTH-responder-Gruppe: 2 von 5 Patienten (40%) in der HC-Gruppe versus 4 von 6 (66%) in der Placebogruppe. In der ACTH-non-responder-Gruppe zeigte sich in der mit Hydrocortison behandelten Gruppe eine Mortalität von 36% (4 von 11 Patienten) versus 38% (6 von 16 Patienten) in der Placebogruppe.

In Tabelle 12 dargestellt sind für die Gruppen „Placebo“ und „Hydrocortison“ die Mediane, 25% und 75%-Perzentile sowie Range-Werte der Schockdauer in Stunden (h) für die Gesamtgruppe. Angegeben sind die p- und u-Werte.

	Gruppe Placebo n= 22	Gruppe Hydrocortison n= 16
Median (h)	71	42,5
25%	48	27
75%	120	72
Range	25-313	14-120
p-Wert	< 0,05	
u-Wert	2,22	

Tabelle 12 Darstellung der Schockdauer für die Gruppen „Placebo“ und „Hydrocortison“

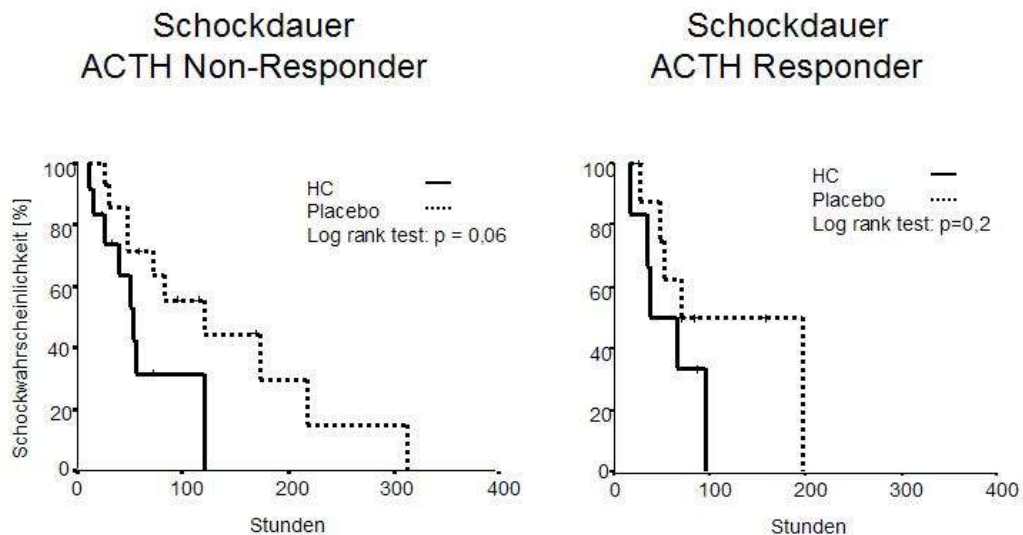


Abbildung 3.9 Kaplan-Meier Kurven der Schockwahrscheinlichkeit für mit Hydrocortison (HC) oder Placebo (P) behandelte Patienten; linke Abbildung Aufteilung nach ACTH-non-respondern, rechte Abbildung Aufteilung nach ACTH-respondern

Diese Daten der Schockdauer sowie der Mortalität wurden in Zusammenarbeit mit cand. Dr.med. C. Husung erhoben (Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early septic shock; Crit Care Med 2005, Vol 33, no 11).

4. Diskussion

In mehreren Studien ist belegt worden^{45;46;78}, dass Hydrocortison im Vergleich zu Placebo die Schockdauer verkürzt. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind zur Zeit noch nicht bekannt. Eine verbesserte Sensitivität der peripheren Gefäße auf Katecholamine scheint einen wichtigen Einfluss auf die Reduzierung der Schockdauer zu haben⁶⁵.

Diese Studie zeigt die Einflüsse des Hydrocortisons auf weiter proximale Mechanismen der Pathogenese des septischen Schocks, wie die der inflammatorischen Immunantwort.

Die Hauptergebnisse dieser Studie sind, dass 1.) Hydrocortison - appliziert im septischen Schock mit einer Dosierung von 0,18mg/kg/h - die Konzentration an zirkulierendem Interleukin-6 vermindert, wobei die Spiegel von Interleukin-10 relativ unverändert bleiben. Die basalen IL-1 β - Spiegel liegen unterhalb der nachweisbaren Konzentrationen. 2.) Die Produktion der proinflammatorischen Interleukine IL-6 und IL-1 β in peripheren Monozyten wird nach Stimulation mit LPS unter Hydrocortison reduziert. 3.) Nach derzeitigen Kriterien tritt im septischen Schock häufig eine relative Nebennierenrinden-Insuffizienz auf. 4.) Die Behandlung mit Hydrocortison führt, unabhängig vom Grad der NNR-Insuffizienz, zu einer Reduzierung der Schockdauer.

4.1. Bewertung der Konzentrationsverläufe der Interleukine IL-6 und IL-10 unter Hydrocortison

Die Interleukin-6-Spiegel am Tag 0 der Studie weisen in beiden Gruppen deutlich erhöhte Werte auf, so wie sie im septischen Schock beobachtet werden^{22;23}. Hohe Interleukin-6-Spiegel werden immer wieder mit der Schwere einer Sepsis und mit der negativen Überlebenschance im septischen Schock in Verbindung

gebracht^{66;27}, so dass man davon ausgehen möchte, dass die Erniedrigung dieser hohen Spiegel von Vorteil ist. Interleukin-6 induziert Fieber und die Synthese von Akute-Phase-Proteinen⁶⁷ und ist ein relevanter Primer für die Gerinnungsaktivierung⁶⁸. Briegel⁶⁰ vermutet in seiner Studie von 2001, dass durch das Absenken der IL-6-Konzentrationen die beobachteten Verbesserungen der Sepsis-induzierten Organdysfunktionen bewirkt werden, erkennbar an der Verbesserung des SOFA-Scores (sequential organ failure assessment).

Betrachtet man über einen 28-Tage-Zeitraum die Werte der Hydrocortisongruppe, sieht man wie in der Kontrollgruppe einen Abfall der Interleukinkonzentrationen bis auf Normalwerte. Dieses Ergebnis bestätigen auch die Arbeiten von Briegel 2001⁶⁰, Keh 2003⁵⁹ und Kilger 2003⁶⁹, welche ebenfalls eine Reduzierung der IL-6-Spiegel unter Hydrocortison beobachteten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe geschieht dies schneller, allerdings mit einem wieder ansteigenden Peak - vergleichbar mit einem Reboundeffekt - nach Absetzen der Studienmedikation (Abb. 3.2 im Ergebnisteil). Dieser Peak, der auch bei den Daten von Briegel zu beobachten ist, könnte bei unserer Studie dadurch bedingt sein, dass unser Studienbeginn und damit die Gabe der Studienmedikation zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt gewählt ist (innerhalb der ersten 24 Stunden nach Schockbeginn) und die Steroiddosierung ausgeschlichen wurde, sobald der Schockzustand als beendet galt (Beendigung der Katecholaminpflichtigkeit). Die Zeit der Hydrocortisonapplikation ist also auf die Zeitachse des Schocks bezogen, nicht so lang wie bei Beginn der Medikation zum Beispiel an Tag 3 und einer festgesetzten Dauer von 5 Tagen. Dies spricht dafür, dem Konsens der Cochcrane-Arbeit⁷⁰ zu folgen und für eine länger dauernde Hydrocortisontherapie zu plädieren.

Hydrocortisontherapie bewirkt eine Änderung der Immunantwort, hier erkennbar an der schnelleren Reduzierung der Interleukin-6 Konzentration. Es stellt sich die Frage, ob diese Änderung wirklich durch die Hydrocortisonapplikation herbeigeführt wird, oder ob die

verringerten Interleukin-6-Spiegel das Ergebnis der geringeren Vasopressorentherapie sind. Das wäre dann ein Effekt, der durch die reduzierte β -Rezeptorstimulation ausgelöst wird, ähnlich wie für das Interleukin-10, für welches eine vermehrte Ausschüttung nach Bindung von Adrenalin oder Noradrenalin an Betarezeptoren nachgewiesen wurde³⁵. Plasma-Katecholaminspiegel wurden in unserer Arbeit zwar nicht gemessen, aber die durch Verkürzung der Schockdauer bedingte Reduzierung der vasopressorischen Therapie dürfte zu eher geringeren Katecholaminspiegeln in der Hydrocortisongruppe geführt haben. Gegen diese Hypothese spricht, dass auch nach Beendigung der Katecholamintherapie die Suppression der Interleukin-6-Spiegel anhält. Auch die Ergebnisse einer Studie von 1999⁷¹ zeigen, dass Katecholamine sowohl in vivo wie auch ex vivo bei Patienten im septischen Schock keinen Einfluss auf Interleukin-6-Spiegel haben. In Probandenversuchen mit Katecholaminen wurden sogar erniedrigte IL-6-Spiegel gemessen^{72;71;73}.

Die Messungen der Interleukin-10 Werte zeigen keinen nennenswerten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Abb. 3.3 im Ergebnisteil). Dieses Ergebnis, welches mit dem von Briegel 2001 übereinstimmt, steht im Kontrast zu den Ergebnissen von Keh 2003, welcher in seiner Studie einen Einfluss von Hydrocortison auf die Interleukin-10-Konzentrationen feststellte. Allerdings wurde dieser Effekt auch nur durch die Anwendung des cross-over Verfahrens ersichtlich; bei Betrachtung der Verläufe bis zum Zeitpunkt des Wechsels der Studienmedikation fällt auf, dass die Werte denen aus unserer Studie gleichen und kein signifikanter Unterschied im Konzentrationsverlauf auftritt. Wie kommt dieser Effekt zustande? Das cross-over-Verfahren scheint für die Untersuchung des septischen Schocks mit seinen unterschiedlichen Phasen und Dynamiken nicht so geeignet wie das der Parallelgruppen. Man muss auch in Betracht ziehen, dass durch Betarezeptorstimulation durch Adrenalin oder

Noradrenalin eine erhöhte Interleukin-10-Ausschüttung stattfindet³⁵. Der Wechsel der Studienmedikation fand in der Studie von Keh et al am Tag 4 statt, also eventuell zu einem Zeitpunkt, an dem die Katecholamintherapie beendet bzw. reduziert war und es somit zu keiner Interaktion zwischen Hydrocortisoneffekt und katecholamin-stimulierter Ausschüttung kommen konnte.

Hat Hydrocortison nun einen Einfluss auf die Interleukin-10-Konzentration? Eventuell werden die Interleukin-10-reduzierenden Eigenschaften des Hydrocortisons in unserer Studie durch die β -Rezeptoren-stimulierende Wirkung der Vasopressoren verdeckt. In unserer Arbeit deckt sich der Zeitraum von Studienmedikation und Katecholamintherapie, somit kann auch nicht zwischen deren Wirkungen unterschieden werden. Eine Studie von Van der Poll 1996 spricht gegen einen Einfluss von Hydrocortison auf die Interleukin-10-Konzentration: Während die Gabe einer „Stressdosis“ Hydrocortison nach Endotoxinexposition bei gesunden Probanden die reaktive Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen reduziert, hat sie keinen bzw. einen erhöhenden Einfluss auf anti-inflammatorische Zytokine wie das Interleukin-10⁷⁴, wobei die angedeutete Erhöhung der Interleukin-10-Spiegel durch einen endogenen Katecholamineffekt hervorgerufen sein könnte.

4.2. Beurteilung der Stimulationsversuche mit LPS und des Einflusses von Hydrocortison auf die Monozytenfunktion

Es existieren verschiedene Interleukinquellen wie Monozyten, Endothelzellen, Fibroblasten, B- und T-Zellen für die zirkulierenden Zytokine. Die hauptsächlichen Zielzellen sind Lymphozyten und Makrophagen, welche durch die Interleukine aktiviert und zu weiteren Immunreaktionen angeregt werden. Es stellt sich nun die Frage, ob Hydrocortison auch direkt an den interleukinproduzierenden Zellen wirkt und die Produktionsfähigkeit der Zellen hemmt. Bislang existieren noch keine weiteren Daten zu der direkten Wirkung von Hydrocortison auf Monozyten von septischen Patienten. In unseren Stimulationsversuchen zeigte sich eine deutliche hydrocortisoninduzierte Reduktion der Interleukin-6-Produktionsfähigkeit von *in vitro* stimulierten Monozyten (Abb. 3.6 im Ergebnisteil). Zusätzlich zeigten die Versuche mit Blutproben gesunder Probanden⁷⁵, dass die Interleukin-6-Produktion bei den gesunden Probanden im Vergleich zu septischen Patienten deutlich höher ist. Die inhibitorische Wirkung der Steroide auf die Zytokinproduktion war weder von der Anwesenheit einer Sepsis noch von einem *in vivo* entstandenen Priming der Monozyten abhängig. Diese Beobachtungen stimmen mit denen einer früheren Studie überein, welche zeigte, dass *in vitro* Blutproben zugegebenes Dexamethason eine reduzierte IL-6-Produktion bewirkt⁷⁶.

In der Frühphase des septischen Schocks entwickeln sich sehr hohe IL-6-Spiegel, allerdings konnte nachgewiesen werden, dass die Fähigkeit der Monozyten, durch LPS stimuliert Interleukin-6 auszuschütten, bei septischen Patienten reduziert wird²⁰, also entsteht durch einen noch unbekanntem Mechanismus ein System, welches wohl vor der überschießenden Interleukin-6-Produktion schützen soll. Hydrocortison unterstützt diesen Mechanismus, indem es eine

weitere Reduktion der monozytären Interleukinausschüttung bewirkt.

Das Interleukin-1 β ist mit seiner sehr kurzen Halbwertszeit ein schnell wirkendes und schnell durch Inhibitoren und Antagonisten geblocktes Interleukin, so dass es schwer im Plasma nachweisbar ist⁷⁷. Eine Aussage über die basalen Interleukin-1 β -Spiegel ist aufgrund der mit unserer Methode kaum nachweisbaren Konzentrationen hier nicht möglich. Bei der *in vitro* Stimulation der Blutproben mit LPS zeigte sich auch bei der IL-1 β -Produktion bei den mit Hydrocortison behandelten Patienten deutlich reduzierte Interleukinausschüttung (Abb. 3.7 und im Ergebnisteil). Diese Versuchsergebnisse erwiesen sich als nicht statistisch signifikant, wobei auch hier wieder die begrenzte Studienteilnehmeranzahl ein möglicher Grund sein kann. Die Darstellung der Werte als Prozent vom Ausgangswert verdeutlicht sehr gut den eindeutigen Trend zur Suppression in der Hydrocortisongruppe.

4.3. Auswertung des ACTH-Testes, Interleukinverläufe innerhalb der Subgruppen sowie der Einfluss des Hydrocortisons auf Schockdauer und Mortalität

Unter der gerade in den letzten Jahren häufig postulierten Annahme, dass das Bestehen einer relativen Nebennierenrindeninsuffizienz im septischen Schock häufig ist⁷⁸, unterteilten wir die Patienten analog der Ergebnisse des ACTH-Testes nochmals in die Gruppen der sogenannten „responder“ und „non-responder“. Die Anzahl der Patienten mit eingeschränkter Nebennierenrindenfunktion beträgt analog der französischen Studie auch in unserer Studie um 70%.

Auf dem Kongress der Society of Critical Care Medicine 2003 wurde nun eine Empfehlung für Hydrocortison im septischen Schock nur bei Nachweis einer relativen NNR-Insuffizienz ausgesprochen. Dies könnte implizieren, dass Patienten ohne nachweisbare Insuffizienz, also mit einer intakten Nebennierenrindenfunktion, nicht von einer Hydrocortisontherapie profitieren. Hier stellt sich die wichtige Frage:

Ist Hydrocortisontherapie wirklich nur für Patienten mit einer inadäquaten NNR-Antwort sinnvoll?

Den Versuch der Beantwortung dieser Frage erschweren die fehlenden Standards bezüglich der Definition. Es besteht kein einheitliches Einverständnis über die Definition einer inadäquaten Nebennierenrindenantwort. Obwohl der „kurze ACTH-Test“ allgemein benutzt wird und anerkannt ist, herrscht kein Konsens über die Auswertung. Es herrscht Uneinigkeit, wie die Daten des basalen Cortisolspiegels, des stimulierten Cortisols beziehungsweise die Differenz beider ausgewertet werden soll^{52;79;80;63}. Zusätzlich deuten kürzlich veröffentlichte Daten darauf hin, dass die Messung des Gesamtcortisols zur Evaluation der Nebennierenrindenfunktion nicht so gut geeignet ist wie das freie Cortisol⁸¹. Etwa 90% des Gesamtcortisols sind an Proteine gebunden. Da bei kritisch kranken Patienten häufig eine Hypoproteinämie vorliegt, verringert sich zwar das

Gesamtcortisol, der Anteil des freien, also des wirksamen Cortisols, bleibt aber normal und ist sogar bei einigen Patienten deutlich erhöht.

Die in letzter Zeit bezüglich des ACTH-Tests am weitesten akzeptierte Annahme^{51;82} wurde auch in dieser Studie als Grundlage benutzt. Sie geht von einer inadäquaten Antwort aus, wenn ein Cortisolanstieg $<250\text{nmol/l}$ nach ACTH- Stimulationstest festgestellt wird, und zwar unabhängig vom basalen Cortisolspiegel.

Unter dieser Annahme definierten wir in dieser Studie 27 Patienten (71,1%) als non-responder; in der Hydrocortisongruppe 11 Patienten (68,8%), in der Placebo-Gruppe 16 (72,7%).

Die Überlegung, den bei einer NNR-Insuffizienz nicht gedeckten Bedarf an Cortisol zu decken und Hydrocortison zu substituieren, scheint sinnvoll. Lässt dies damit den Rückschluss zu, dass die andere Gruppe mit einer intakten Antwort der NNR keine Cortisonsubstitution im septischen Schock benötigt? Die Auswertung unserer Einteilung in die erwähnten Subgruppen ergibt eine statistische Signifikanz hinsichtlich der Schockdauer für die Gesamtbetrachtung beider Gruppen.

Die Schockdauer bezeichnet in dieser Studie den Zeitraum von Beginn des Schocks, also auch Beginn der Katecholamin-Therapie, bis zum Zeitpunkt der Katecholaminfreiheit.

Die Dauer der Katecholamin-Therapie und damit auch des septischen Schocks konnte in der Hydrocortisongruppe vs Placebo signifikant reduziert werden (Tab. 12 im Ergebnisteil). Die weitere Unterteilung in die Subgruppen responder und non-responder ergibt kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Dies steht im Einklang mit einigen früheren Studien, welche sich auch gegen eine Unterteilung anhand des Corticotropintests aussprachen, damals allerdings mit höheren Dosierungen von Steroiden arbeiteten^{83;84}. Dagegen steht die französische Studie von Annane 2002, welche neben der Studie von Bollaert 1998 die einzige Studie

ist, welche mit Subgruppen gearbeitet hat. Annane stellte eine signifikante Verbesserung der Hämodynamik sowie des Überlebens in der Gruppe der ACTH-non-responder fest. Allerdings wurde diese Studie auch von mehreren Seiten kritisiert. So wurden die verwendeten statistischen Methoden⁸⁵ wie auch die angewendete Methode zur Bestimmung einer relativen Nebennierenrinden-Insuffizienz⁸⁶ kritisiert.

Bei der Betrachtung der Interleukine als Mediatoren innerhalb der inflammatorischen Immunantwort zeigt sich bei der Auswertung der Verläufe der Interleukine IL-6 und IL-10 für die beiden Subgruppen (ACTH-responder und ACTH-non-responder) weder unter Hydrocortisontherapie noch innerhalb der Placebogruppe ein Unterschied im Sinne einer Suppression. Dies kann einerseits an der geringen Fallzahl liegen, andererseits scheinen die Interleukine keinen unmittelbaren Zusammenhang mit der bei kritisch kranken Patienten häufig bestehenden relativen Nebennierenrindeninsuffizienz zu haben. Vielmehr sprechen die existierenden Studien^{87;88;89} für eine Wirkung der Interleukine auf der Ebene der Hypophyse oder in höheren Zentren des ZNS. So wirken zum Beispiel die Interleukine 1 β und 6 auf die ACTH-Ausschüttung über Beeinflussung des Corticotropin-Releasing-Hormons, welches auf die Hypophyse wirkt. Somit scheint die im septischen Schock häufig beobachtete relative NNR-Insuffizienz eher die Folge der mikrovaskulären Veränderungen im Rahmen eines beginnenden Multiorganversagens zu sein und nicht im direkten Zusammenhang mit den Interleukinen IL-6 und IL-10 zu stehen.

Die Mortalität war in der Hydrocortisongruppe niedriger (38%) als in der Placebogruppe (46%), allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant.

Solange keine negativen Effekte für ACTH-responder unter HC-Therapie dokumentiert werden, sprechen diese Beobachtungen zusammengenommen eher für eine generelle Hydrocortisonsubstituti-

on im septischen Schock, auch wenn keine Nebennierenrindeninsuffizienz nachgewiesen werden konnte.

5. Zusammenfassung

5.1. Fragestellung

Viele Studien wurden in den letzten Jahren über den septischen Schock und eventuelle Behandlungsmöglichkeiten mit Hydrocortison veröffentlicht und diskutiert. Auch die Bedeutung von Zytokinen bzw. die der Interleukine innerhalb eines septischen Geschehens ist vielfach beschrieben. Diese Arbeit befasst sich nun mit dem Einfluss von Hydrocortison auf Interleukine im septischen Schock.

Untersucht werden sollte der Effekt von Hydrocortison auf Inflammation und Hämodynamik im septischen Schock. Außerdem sollte geklärt werden, ob Patienten im septischen Schock mit nachgewiesener NNR-Insuffizienz von der Gabe von Hydrocortison mehr profitieren als Patienten ohne NNR-Insuffizienz, ob sich die Interleukinverläufe innerhalb dieser Subgruppen unterscheiden und ob die Annahme, dass Hydrocortison als low-dose-Therapie im septischen Schock die Schockdauer reduziert, bestätigt werden kann.

5.2. Methoden

Es handelt sich um eine prospektive randomisierte Doppelblindstudie, in welcher 38 Patienten im septischen Schock über einen Zeitraum von 28 Tagen beobachtet wurden. Untersucht wurden die Konzentrationsverläufe der Interleukine IL-6, IL-10 und IL-1 β sowie deren Verhalten unter Hydrocortisontherapie in einer Dosierung von 0,18 mg/kgKG/h. Ergänzend dazu wurden in vitro Stimulationsversuche mit Lipopolysacchariden durchgeführt. Alle Interleukinmessungen erfolgten mittels Enzym-linked-immunosorbent-assay (ELISA). Anhand eines ACTH-Testes wurden die Patienten in Subgruppen bezüglich ihrer Nebennierenrindenfunktion eingeteilt.

5.3. Ergebnisse

Die Patienten in der Hydrocortisongruppe waren im Durchschnitt etwas älter als die in der Placebogruppe. In allen anderen Aspekten waren die Gruppen vergleichbar, vor allem der APACHE II Score als Ausdruck der Schwere der Erkrankung unterschied sich nicht.

Von den 38 in die Studie eingeschlossenen Patienten fanden wir bei 27 Patienten eine relative Nebennierenrindeninsuffizienz. In beiden Gruppen lag der Anteil um 70% (11 Patienten in der HC-Gruppe, 16 in der Placebogruppe).

Unter Hydrocortisontherapie in einer Dosierung von 0,18mg/kg/h wird die Interleukin-6- Konzentration bei den Patienten deutlich reduziert.

Die Interleukin-10-Spiegel verändern sich unter Hydrocortison nicht.

Die Messungen der basalen IL-1 β -Spiegel sowie auch jene nach 24h-Inkubation ergaben kaum nachweisbare Konzentrationen.

Die Fähigkeit der Monozyten, nach Stimulation mit LPS Interleukin-6 bzw. IL-1 β zu produzieren, wird durch Hydrocortison unterdrückt.

Die Schockdauer wurde unter Hydrocortisontherapie signifikant verringert. Die Mortalität war in der Hydrocortisongruppe niedriger als in der Placebogruppe, allerdings nicht signifikant.

Es fand sich kein Zusammenhang zwischen einer Nebennierenrindeninsuffizienz, wie sie in unserer Studie definiert wurde, und der Reduktion der Schockdauer oder der Reduktion der Interleukin-6-Spiegel.

5.4. Schlussfolgerung

Diese single-center Studie gibt einen weiteren Hinweis, dass die sogenannte low-dose-Hydrocortisontherapie bei Patienten im septischen Schock sinnvoll ist. Es konnte nicht nur der positive Einfluss auf die Schockdauer aufgezeigt werden, sondern auch die zugrundeliegende Dysbalance der Inflammationsreaktion und ihre Beeinflussung durch Hydrocortison. Die klinische Bedeutung und Definition des ACTH-Testes ist noch sehr umstritten. Es konnte kein gesonderter positiver Effekt für die Patienten mit angenommener relativer Nebenniereninsuffizienz dargestellt werden. Solange keine negativen Effekte für ACTH-responder unter Hydrocortisontherapie dokumentiert werden, scheint es angebracht, alle Patienten im septischen Schock, auch jene ohne im ACTH-Test nachweisbare Nebennierenrindeninsuffizienz, frühzeitig mit low-dose-Hydrocortisontherapie zu behandeln.

Literaturverzeichnis

- 1 Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA: Sepsis Syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; 17:389-93
- 2 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992): Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874
- 3 Brun-Buisson C: The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26(S1), 64-74
- 4 Schmid A, Burchardi H, Clouth J, Schneider H: Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. *Eur J Health Econom* 2002; 3:77-82
- 5 Wheeler, AP, Bernard GR: Treating Patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340: 207-214
- 6 Schoenberg MH, Weiss M, Radermacher P: Outcome of patients with sepsis and septic shock after ICU treatment. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383(1): 44-4
- 7 Friedman G, Silva E, Vincent JL: Has the mortality of septic shock changed with the time. *Crit Care Med* 1998; 26(12): 2078-86
- 8 Parrillo JE: Pathogenic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993; 328(20):1471-7
- 9 Brun-Buisson C, Doyon F, Charlet J: Bacteraemia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards in 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 617-624
- 10 Rackow EC, Astiz ME: Pathophysiology and treatment of septic shock. *JAMA* 1991; 266: 548-554
- 11 Rackow EC, Astiz ME: Mechanismen and Management of septic shock. *Crit Care Clin* 1993; 9: 219-237
- 12 Pinsky MR, Matuschak, GM: Multiple systems organ failure. *Crit Care Clin* 1989; 5:199
- 13 Morrison DC, Ulevitch RJ: The effect of bacterial endotoxins on host mediation systems. *Am J Pathol.* 1978; 93:526-617

- 14 Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Orav EJ, Snyderman DR: Epidemiology of Sepsis Syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA* 1997; 278:234-240
- 15 Andersson J, Nagy S, Bjork L, Abrams J, Holm S, Andersson U: Bacterial toxin-induced cytokine production studied at the single-cell level. *Immunol Rev* 1992; 127:69-96
- 16 G.J. Winkeltau: Die diffuse Peritonitis. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1998; 2. Auflage, 4. Kapitel
- 17 Bone RC: Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24: 1125-28
- 18 Döcke W-D, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Khusru A, Reinke P, Volk H-D, Kox W: Monocyte deactivation in septic patients: Restoration by IFN- γ treatment. *Nature Medicine* 1997; 6(3): 678-681
- 19 Charles A, Dinarello MD: Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines as Mediators in the Pathogenesis of Septic Shock. *Chest* 1997; 112: 3215-3295
- 20 Munoz C, Carlet J, Fitting C, Misset B, Bleriot J-P, Cavallion J-M: Dysregulation of In Vitro Cytokine Production by Monocytes during Sepsis. *J Clin. Invest.* 1991, 88:1747-1754
- 21 Rongione AJ, Kusske AM, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW: Interleukine-10 Prevents Early Cytokine Release in Severe Intraabdominal Infection Sepsis. *J Surg Res* 1997; 70(2): 107-112
- 22 Damas P, Canviet J-L, De Groote D, Vrindts Y, Albert A, Franchimont P, Lamy M: Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997; 25(3): 405-412
- 23 Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner J-D, Glauser MP, Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Group: High circulating Levels of Interleukin-6 in Patients with Septic Shock: Evolution During Sepsis, Prognostic Value, and Interplay with other Cytokines. *Am J Med* 1991; 91: 23-29
- 24 Wong GG, Clark SC: Multiple actions of interleukine-6 within a cytokine network. *Immunol Today* 1988; 9:137-139
- 25 Hauptmann B, Van Damme J, Dayer JM: Modulation of IL-1 inflammatory and immunomodulatory properties by IL-6. *Eur Cytokine Netw* 1991; 2:39-46

- 26 Dinarello CA, Cannon JG, Mancilla J: Interleukin-6 as an endogenous pyrogen: induction of prostaglandin E2 in brain but not in peripheral blood mononuclear cells. *Brain Res* 1991; 562:199-206
- 27 Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJF, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ, Thijs LG, Aarden LA: Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989; 74:1704-1710
- 28 Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, Lamy M: Cytokine serum level during severe sepsis in humans. IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992, 215:356-362
- 29 Winkeltau GJ: Die diffuse Peritonitis. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart* 1998, 42-43
- 30 Haeffner-Cavaillon N, Cavaillon J-M, Ciancioni C, Bacle F, Delons S, Kazatchkine MD: In vivo induction of interleukin-1 during hemodialysis. *Kidney Int.* 1989, 35:1212-1218
- 31 Haeffner-Cavaillon N, Roussellier N, Ponzio O, Carreno MP, Laude M, Carpentier A, Kazatchkine MD: Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1989, 98:1100-1106
- 32 Spits H, de Waal Malefyt R: Functional characterization of human IL-10. *Int Arch Allergy Immunol* 1992, 99:8-15
- 33 Moore KW, O`Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR: Interleukin-10. *Annu Rev Immunol* 1993, 11:165
- 34 Gerard C, Bruyys C, Marchant A, Abramowicz D, Vandenabeele P, Delvaux A, Fiers W, Goldman M, Velu T: Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993, 177:547
- 35 Woiciechowsky C, Asadullah K, Nestler D, Eberhardt B, Platzer C, Schoning B, Glockner F, Lanksch WR, Volk HD, Docke WD: Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury. *Nature Medicine* 1998, Jul; 4(7): 808-813
- 36 Bone RC, Balk RA, Fein AM, Perl TM, Wenzel RP, Reines HD, Quenzer RW, Iberti TJ, Macintyre N, Schein RM: A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: Results of a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1995; 23: 994-1006

- 37 Fisher CJ, Dhainaut JA, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, Iberti TJ, Rackow EC, Shapiro MJ, Greenman RL: Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of patients with septic syndrom. *JAMA* 1994; 271:1836-1843
- 38 Huber-Lang MS, Riedeman NC, Sarma JV, Younkin EM, McGuire SR, Laudes IJ, Lu KT, Guo RF, Neff TA, Padgaonkar VA, Lambris JD, Spruce L, Mastellos D, Zetoune FS, Ward PA: Protection of innate immunity by C5aR antagonist in septic mice. *FASEB J* 2002; 16:1567
- 39 Hohenberger P, Latz E, Kettelhack C, Rezaei AH, Schumann R, Schlag PM: Pentoxifyllin attenuates the systemic inflammatory response induced during isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Ann Surg Oncol*. 2003; Jun;10(5):562-8
- 40 Ladny JR, Dzienis H, Dadan J, Polakow J, Venskutonis D, Puchalski Z: The effect of some drugs on the level of selected cytokines in experimental septic shock. *Wiad Lek*. 1997; 50 Suppl 1,Pt2:247-51
- 41 Abraham E, Wunderink R, Siverman H, et al: Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor in patients with sepsis syndrome. *JAMA* 1995; 273:934-941
- 42 Perla D, Marmorston J: Suprarenal cortical hormone and salt in the treatment of pneumonia and other severe infections. *Endocrinology* 1940; 27: 367-374
- 43 Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierge M, Gelbard MA, Long WM, Duncan RC, Tendler MD, Karpf M: The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. *N Engl J Med* 1984; 311: 1137-1143
- 44 Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group: A controlled trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-658
- 45 Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Stoll C, Peter K: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723-732
- 46 Oppert M, Reinicke A, Gräf K-J, Barckow D, Frei U, Eckardt K-U: Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patient with septic shock. *Intensive Care Med* 26: 1747-1755, 2000
- 47 Chrousos GP: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351-62

- 48 Barber AE, Coyle SM, Marano MA, Fischer E, Calvano SE, Fong Y, Moldawer LL, Lowry SF: Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine response to endotoxin in man. *J Immunol* 1993; 150:1999-2006
- 49 Hotta M, Baird A: Differential effects of transforming growth factor type beta on the growth and function of adrenocortical cells in vitro. Proceedings of the *National Academy of Sciences* of the United States of America 1986; 83(20):7795-9.
- 50 Jaattela M, Ilvesmaki V, Voutilainen R, Stenman UH, Saksela E: Tumor necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropin-induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme gene expression in cultured human fetal adrenal cells. *Endocrin* 1991; 128(1):623-9
- 51 Annane D, Sébille V, Troché G, Raphael JC, Gajados P, Bellissant E : A three-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283:1038-1045
- 52 Rothwell PM; Udawadia ZF, Lawler PG: Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991; 337:582-583
- 53 Meduri GU, Chrousos GP: Duration of glucocorticoid treatment and outcome in sepsis: is the right drug used the wrong way? *Chest* 1998; 114(2):355-359
- 54 Molijn GJ, Koper JW, van Uffelen CJ, de Jong FH, Brinkmann AO, Bruining HA, Lamberts SW: Temperature-induced down regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear leucocyte in patient with sepsis and septic shock. *Clin Endocr* 1995; 43(2): 197-203
- 55 Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK: Glucocorticoid resistance in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 2):S125-40.
- 56 Lefering R, Neugebauer EAM: Steroid controversy in sepsis and septic shock: a metaanalysis. *Crit Care Med* 1995, 23(7):1294-1303
- 57 Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, Fisher CJ Jr.: Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and metaanalysis of the literature. *Crit Care Med* 1995, 23(8): 430-1439
- 58 Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26: 645-650

- 59 Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, Volk H-D, Doecke W-D, Falke KJ, Gerlach H: Immunologic and Hemodynamic Effects of „Low-Dose“ Hydrocortisone in Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 512-520
- 60 Briegel J, Jochum M, Gippner-Steppert C, Thiel M: Immunomodulation in Septic Shock: Hydrocortisone Differentially Regulates Cytokine Response. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: S70-S74
- 61 Sablotzki A, Klöss T, Radke J, Grond S: Aktuelle Konzepte zur Reduktion der Mortalität bei schwerer Sepsis und Multiorganversagen — Zusammenfassung der Vorträge auf dem 32. Kongreß der SCCM, San Antonio, Texas, 28.01.- 02.02.03. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2003; 44:263-272
- 62 May ME, Carey RM: Rapid adrenocorticotrophic hormone test in practice. *Am J Med* 1985; 79:679-684
- 63 Bollaert PE, Fioux F, Charpentier C, Lévy B : Baseline Cortisol levels , cortisol response to corticotropin, and prognosis in late septic shock. *Shock* 2003; 19(1):13-15
- 64 Sachs L: Angewandte Statistik. 3.Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1978
- 65 Annane D, Bellissant E, Sebille V, Lesieur O, Mathieu B, Raphael JC, Gajdos P: Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol* 1998, Dec;46(6):589-97
- 66 Casey LC, Balk RA, Bone RC: Plasma Cytokine and Endotoxin Levels Correlate with Survival in Patients with Sepsis Syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1993; 119(8):771-778
- 67 Gauldie J, Richards C, Baumann H: IL6 and acute phase reaction. *Res Immunol* 1992, 143:755-759
- 68 Van der Poll T, Levi M, Hack CE, Ten Cate H, van Deventer SJ, Eerenberg AJ, de Groot ER, Jansen J, Gallati H, Buller HR: Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *J Exp Med* 1994, 179:1253-1259
- 69 Kilger E, Weis F, Briegel J, Frey L, Goetz AE, Reuter D, Nagy A, Schuetz A, Lamm P, Knoll A, Peter K: Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2003, Apr;31(4):1068-74

- 70 Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y: Corticosteroids for treating severe sepsis and septic shock (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2004 Issue 1, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 71 Bergmann M, Gornikiewicz A, Sautner T, Waldmann E, Weber T, Mittlbock M, Roth E, Fugger R: Attenuation of catecholamine-induced immunosuppression in whole blood from patients with sepsis. *Shock* 1999, Dec;12(6):421-7
- 72 Smits HH, Grunberg K, Derijk RH, Sterk PJ, Hiemstra PS: Cytokine release and its modulation by dexamethasone in whole blood following exercise. *Clin Exp Immunol* 1998, Feb;111(2): 463-8.
- 73 Maes M, Lin A, Kenis G, Egyed B, Bosmans E: The effects of noradrenaline and alpha-2 adrenoceptor agents on the production of monocytic products. *Psychiatry Res* 2000, Nov 20;96(3):245-53
- 74 Van der Poll T, Barber AE, Coyle SM, Lowry SF: Hypercortisolemia increases plasma interleukin-10 concentrations during human endotoxemia: A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:3604-3606
- 75 Oppert M, Schindler R, Husung C, Offermann K, et al: Low dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005, 33:2457-2464
- 76 DeRijk R, Michelson D, Karp B, Petrides J, Galliven E, Deuster P, Paciotti G, Gold PW, Sternberg EM: Exercise and circadian rhythm-induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin-1 beta (IL-1 beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) production in humans: high sensitivity of TNF alpha and resistance of IL-6. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, Jul;82(7):2182-91.
- 77 Granowitz EV, Santos AA, Poutsika DD, Cannon JG, Wilmore DW, Wolff SM, Dinarello CA: Production of interleukin-1-receptor antagonist during experimental endotoxaemia. *Lancet* 1991, 338:1423-4
- 78 Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002, 288(7):862-71
- 79 Moran JA, Chapman MJ, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, Pannall PR, Leppard P: Hypocortisolemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Int Care Med* 1994, 20:489-95

- 80 Marik PE, Zaloga GP: Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003, Jan;31(1):141-5
- 81 Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM: Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350(16):1629-38
- 82 Cooper M, Stewart P: Corticosteroid Insufficiency in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med* 2003, 348:727-34
- 83 Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A: Reversal of late septic shock with supraphysiological doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998, 26:645-50
- 84 Schneider AJ, Voerman HJ: Abrupt hemodynamic improvement in late septic shock with physiological doses of glucocorticoids. *Intensiv Care Med* 1991, 17:436-437
- 85 Millo J: Corticosteroids for Patients With Septic Shock. *JAMA* 2003, 289(1):41
- 86 Williamson DR, Albert M, Charneux M: Corticosteroids for Patients With Septic Shock. *JAMA* 2003, 289(1):42
- 87 Beishuizen A, Thijs LG: Endotoxin and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *J Endotoxin Res.*, 2003; 9(1):3-24
- 88 Schmidt ED, Janszen AW, Wouterlood FG, Tilders FJ: Interleukin-1-induced long-lasting changes in hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH)--neurons and hyperresponsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *J Neurosci.* 1995; Nov;15(11):7417-26
- 89 Hadid R, Spinedi E, Chautard T, Giacomini M, Gaillard RC: Role of several mediators of inflammation on the mouse hypothalamo-pituitary-adrenal axis response during acute endotoxemia *Neuroimmunomodulation.* 1999; Sep-Oct;6(5):336-43

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Ralf Schindler, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, danken für die freundliche Überlassung des Themas sowie die unkomplizierte Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit. Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Michael Oppert, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, der die Arbeit intensiv begleitete und immer für Fragen und Probleme ein offenes Ohr hatte. Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern des Labors der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, insbesondere Frauke Serowka, die mich immer wohlwollend unterstützten und nicht müde wurden, mich in die Kunst des Pipettierens einzuführen. Danken möchte ich auch dem Pflegepersonal der Intensivstationen für ihre Hilfe.

Claudia Husung, meiner Mitstreiterin und Freundin, möchte ich an dieser Stelle für ihr gutes Vorbild und die gute Zusammenarbeit danken.

Mein herzlichster Dank geht an meinen Freund Marcus, der mir sehr beim Lay-out geholfen hat, für seine unendliche Geduld und seine Liebe.

Für meine Eltern

[...] Ich freue mich, daß ich mich an das Schöne,
und an das Wunder niemals ganz gewöhne.

Daß alles so erstaunlich bleibt, und neu!

Ich freue mich, daß ich...Daß ich mich freu.

aus: „Sozusagen grundlos vergnügt“, [Mascha Kaléko]

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Erklärung an Eides statt

„Ich, Katrin Offermann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

Hydrocortison im septischen Schock: Einfluss auf Inflammation und Hämodynamik

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift