

Aus der Klinik für Anästhesiologie
mit dem Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Bolus und kontinuierliche Hydrokortison-Therapie im
septischen Schock: Auswirkung auf Blutzucker und
Metabolismus in Muskulatur und Fettgewebe.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Dimroth

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. D. Keh
 2. Prof. Dr. med. J. Briegel
 3. Prof. Dr. med. F.M. Brunkhorst

Datum der Promotion: 30.11.2012

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
1. Einleitung	1
1.1. Sepsisdefinition	2
1.2. Pathophysiologie der Sepsis	4
1.3. Therapie der Sepsis	6
1.3.1. Stress-Hyperglykämie und intensivierete Insulintherapie	6
1.3.2. Glukokortikoidtherapie	7
2. Fragestellung	11
3. Methodik	12
3.1. Einschlusskriterien	12
3.2. Ausschlusskriterien	12
3.3. Studiendesign	12
3.4. Datenerhebung: Scores	13
3.5. Glukosebestimmung	13
3.6. Mikrodialyse	15
3.6.1. Entwicklung der Mikrodialyse	15
3.6.2. Prinzip der Mikrodialyse	16

3.6.3.	Relative Recovery	17
3.6.4.	Mikrodialyse Messung.....	20
3.7.	Statistische Verfahren	23
4.	Ergebnisse	24
4.1.	Patientenkollektiv	24
4.2.	Ernährung und Insulinbedarf	26
4.3.	Glukosewerte im Plasma.....	26
4.4.	Laktatwerte im Plasma	28
4.5.	Blutglukosevariabilität.....	28
4.6.	Mikrodialyse	29
4.6.1.	Messwerte in der Muskulatur	29
4.6.2.	Messwerte im subkutanen Fettgewebe	31
4.6.3.	Laktat/Pyruvat-Ratio.....	33
4.7.	Hämodynamik	34
4.7.1.	Katecholamine	35
5.	Diskussion	37
5.1.	Stellenwert der Therapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison	37
5.1.1.	Auswirkungen von Hydrokortison auf die Hämodynamik im septischen Schock.....	38
5.1.2.	Auswirkung von Hydrokortison auf den Glukosestoffwechsel	39
5.2.	Auswirkungen der Hydrokortisonapplikation als Bolus von 50 mg auf den Glukosestoffwechsel	40

5.3.	Stellenwert der intensivierten Insulintherapie	43
5.4.	Blutglukosevariabilität.....	46
5.5.	Interpretation der Ergebnisse der Mikrodialysemessungen.....	48
5.5.1.	Insulinresistenz	49
5.5.2.	Eigene Ergebnisse	50
6.	Zusammenfassung.....	52
7.	Literaturverzeichnis	54

Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AP	activator protein
ARDS	adult respiratory distress syndrome
BGA	Blutgasanalyse
BMI	body mass index
BZ	Blutzucker
CARS	compensatory anti-inflammation response syndrome
CRH	corticotropin-releasing hormon
d	Tag (lat. dies)
dl	Deziliter
DSG	Deutsche Sepsis-Gesellschaft
Glu_{CV}	Koeffizient der Variabilität der Blutglukose
Glu_{MW}	Mittelwerte der Blutglukose
Glu_{SD}	Standardabweichung der Blutglukose
h	Stunde (lat. hora)
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HF	Herzfrequenz
IE	internationale Einheit
IIT	intensivierte Insulintherapie
i.v.	intravenös

kcal	Kilokalorie
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
l	Liter
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MD	Mikrodialyse
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MODS	multiple organ dysfunction syndrome
ng	Nanogramm
NO	Stickstoffmonoxid
NR-κB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
PAMP	pathogen-associated molecular pattern
p.os.	per os
PRR	pattern recognition receptors
PCT	Procalcitonin
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
s.o.	siehe oben

SSC	Surviving Sepsis Campaign
s.u.	siehe unten
TLR	toll-like-receptor
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
vs.	versus
ZVD	zentraler Venendruck
ZVK	zentraler Venenkatheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienprotokolls zur Erhebung der Blutzuckerwerte.....	14
Abbildung 2: Prinzip der Mikrodialyse. Quelle: Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Firma CMA/Microdialysis AB.	16
Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Flussrate ($\mu\text{l}/\text{min}$) und Recovery (%). Dargestellt für die relative und absolute Recovery.	19
Abbildung 4: CMA 60 Mikrodialysekatheter. Quelle: Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Firma CMA/Microdialysis AB.	21
Abbildung 5: CMA 600 Microdialysis Analyser. Quelle: Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Firma CMA/Microdialysis AB.	22
Abbildung 6: Boxplot mit den Glukosewerten aller 20 Patienten für jede Stunde, \blacklozenge markiert die Stunde mit dem höchsten BZ-Anstieg.	27
Abbildung 7: Darstellung der individuellen Glukosewerte vor und nach Bolusgabe von 50 mg Hydrokortison.	29
Abbildung 8: Darstellung der Mikrodialysewerte (Glukose, Glycerol, Laktat, Pyruvat) in der Muskulatur über den Messzeitraum.	31
Abbildung 9: Darstellung der Mikrodialysewerte (Glukose, Glycerol, Laktat, Pyruvat) im subkutanen Fettgewebe über den Messzeitraum.	33
Abbildung 10: Laktat/Pyruvat-Ratio der Mikrodialysewerte der Muskulatur und des subkutanen Fettgewebes. Hämodynamik	34
Abbildung 11: Darstellung der hämodynamischen Parameter HF, MAD, ZVD und des Schockindex über den Messzeitraum.....	35
Abbildung 12: Darstellung der Katecholamine Noradrenalin und Dobutamin über den Messzeitraum.....	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Patientenkollektiv: Alter, Geschlecht, outcome, SAPS II und SOFA-Score, bei Aufnahme- und am Tag der Messung, Sepsisdiagnose.	25
Tabelle 2:	Darstellung der Insulinlaufrate und der Kcal/kg/KG/h über den Untersuchungszeitraum.	26

1. Einleitung

Nach wie vor ist die Sepsis in ihrer klinischen Manifestation als komplexe systemische Entzündungsreaktion mit verschiedenen Ausprägungen von Organdysfunktionen bis hin zum Organversagen und dem Vollbild des septischen Schocks die Hauptursache von Morbidität und Letalität bei nicht kardiologischen Intensivpatienten (Angus et al. 2001).

Trotz aller Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten und intensiver experimenteller und klinischer Forschung in den letzten Jahren stellt die Sepsis mit ca. 60.000 Todesfällen pro Jahr sogar die dritthäufigste Todesursache nach der koronaren Herzkrankheit und dem Myokardinfarkt in Deutschland dar (Bauer et al. 2006). Die Inzidenz dieses schweren Krankheitsbildes liegt in Deutschland bei etwa 116/100.000 Einwohnern wobei die 90-Tage-Sterblichkeit der schweren Sepsis mit 54 % beziffert wird (Engel et al. 2007). Neben der kausalen Therapie, Behandlung der zugrunde liegenden Infektion und den assoziierten Organdysfunktionen, existieren verschiedene adjunktive und supportive Therapieansätze. Die vorliegende Arbeit stellt eine Pilotstudie vor, die die Auswirkung der Glukokortikoidtherapie beim septischen Patienten auf den Blutzucker untersucht und die Frage nach der zu bevorzugenden Applikationsart (kontinuierlich oder als Bolus) beantworten soll. Im Rahmen des demographischen Wandels hin zu einer alternden Gesellschaft und der häufigeren Behandlung von Risikopatienten muss grundsätzlich noch mit einem Anstieg der Erkrankung gerechnet werden (Martin et al. 2003), wobei die Inzidenz der Sepsis im Alter jetzt schon unverhältnismäßig zunimmt und das Alter an sich als unabhängiger Prädiktor für die Letalität der Sepsis gilt (Martin et al. 2006). Neben den immensen Kosten, die die intensivmedizinische Behandlung von septischen Patienten verschlingt, (durchschnittliche Kosten eines Intensivpatienten pro Tag 791 +/- 305 Euro, im Gegensatz dazu kostet ein septischer Intensivpatient etwa 1090 +/- 422 Euro pro Tag) (Moerer et al. 2007) sind die längerfristigen Folgen der Sepsis auf die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Überlebenden noch nicht hinreichend untersucht (Moerer et al. 2009). Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus, beziehungsweise der Rehabilitationseinrichtung, ist mit weiteren sogenannten indirekten Kosten, verursacht durch Arbeitsausfall, Frühberentung und Versterben, zu rechnen, so dass sich die entstehenden Gesamtkosten nur schwer schätzen lassen. Das Leiden der Patienten und die Verminderung der Lebensqualität mit ihren womöglich dauerhaften

Auswirkungen auch auf die Angehörigen geraten neuerdings zunehmend ins wissenschaftliche Blickfeld.

1.1. Sepsisdefinition

Der Begriff „Sepsis“ hat in den letzten Jahren erhebliche Änderungen erfahren. Die ursprüngliche klinisch-infektiologische Definition, die das Vorhandensein eines primären Sepsisherdes mit konstanter oder periodischer hämatogener Streuung beinhaltete (Schottmüller 1914), ist einer Definition gewichen, die das inflammatorische Geschehen in den Vordergrund rückt (Ketz et al. 2006).

Sepsis wird als komplexe systemische Reaktion auf eine Infektion mit all ihren pathophysiologischen Veränderungen begriffen, die sich derzeit nicht durch einen Einzelparameter allein diagnostizieren lässt. Vielmehr muss die Diagnose über die Kombination aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischer Situation, Organfunktion und mikrobiologischen Befunden gestellt werden.

Von der Consensus Conference des „American College of Chest Physicians“ (ACCP) und der „Society of Critical Care Medicine“ (SCCM) wurde 1992 die bis heute gültige und angewendete Definition von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock verabschiedet (ACCP/SCCM 1992). Auch wurde hier erstmals der Begriff des SIRS (systemic inflammatory response syndrome) als Definition für eine akute entzündliche Allgemeinreaktion anhand der folgenden klinischen Symptome eingeführt (Schuster et al. 2000).

Kriterien des SIRS

- Körpertemperatur $\geq 38,0$ °C oder $\leq 36,0$ °C
- Tachykardie ≥ 90 /min
- Tachypnoe mit einer Atemfrequenz ≥ 20 Atemzüge/min oder eine Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 33$ mmHg/ $\leq 4,3$ kPa)
- Leukozytose ≥ 12.000 Zellen/mm³, Leukopenie ≤ 4000 Zellen/mm³ oder ≥ 10 % unreife Leukozyten

Liegen zwei oder mehr der genannten Kriterien vor, spricht man von einem SIRS. Unter einem SIRS versteht man eine systemische entzündliche Abwehrreaktion ohne primär infektiöse Komponente, die von verschiedensten Ereignissen, wie beispielsweise Polytraumatisierung, Verbrennungen, Reperfusionsschäden, Operationen mit Einsatz einer Herz-Lungenmaschine, Pankreatitis oder Transplantatabstoßungen ausgelöst werden kann.

Zur Diagnose Sepsis und der Einteilung in ihre verschiedenen Schweregrade gehören die folgenden Kriterien (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V., DSG)

I. Nachweis einer Infektion

Die Diagnose einer Infektion erfolgt über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien, die deren Vorliegen hochwahrscheinlich machen.

II. Symptome des SIRS (s.o.), mindestens 2 Kriterien müssen erfüllt sein

III. Akute Organdysfunktion, mindestens 1 Kriterium muss erfüllt sein:

- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delir
- Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $< 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursache muss ausgeschlossen sein.
- Arterielle Hypoxämie: $\text{PAO}_2 < 10 \text{ kPa}$ ($< 75 \text{ mmHg}$) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $< 33 \text{ kPa}$ ($< 250 \text{ mmHg}$) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.
- Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für wenigstens zwei Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2x$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches
- Metabolische Azidose: Base Excess $< -5 \text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5 x$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.

Demnach liegt eine Sepsis bei Erfüllung der Kriterien I und II vor und eine schwere Sepsis beim Vorliegen der Symptome der Kriterien I, II und III. Der septische Schock

wird definiert als ein durch Sepsis bedingtes Kreislaufversagen, das trotz adäquater Volumengabe besteht und nicht durch andere Ursachen (beispielsweise kardiogen, anaphylaktisch oder hypovolämisch) zu erklären ist. Auch in der letzten Novellierung 2010 der Sk2-Leitlinien der Deutschen Sepsis Gesellschaft wird empfohlen, frühzeitig im Serum Procalcitonin (PCT) zu bestimmen und zur Diagnosefindung der Sepsis mit einzubeziehen. Ein PCT von $< 0,5$ ng/ml macht das Vorliegen einer Sepsis sehr unwahrscheinlich wobei ab einem Wert von 2 ng/ml die Diagnose Sepsis hochwahrscheinlich wird (Clec'h et al. 2004).

Das Erregerspektrum der Sepsis umfasst sämtliche Mikroorganismen wie Bakterien, Viren und Pilze, wobei die bakteriell verursachte Sepsis nach wie vor am häufigsten ist. In den letzten Jahren ist eine deutliche Zunahme der durch grampositive Erreger verursachten Infektionen zu verzeichnen (Bodmann et al. 2001), (Martin et al. 2003). Auch wächst der Anteil der durch multiresistente Erreger und Pilze hervorgerufenen septischen Erkrankungen (Annane et al. 2005).

Mittlerweile sind Atemwegsinfektionen, gefolgt von intraabdominellen Infektionen, der häufigste Fokus bei Patienten mit schwerer Sepsis (Friedman et al. 1998). Ein Erregernachweis im Sinne einer Bakteriämie, definiert als Nachweis von lebenden Bakterien in der Blutkultur (Bauer 1996), gelingt, in Abhängigkeit der antimikrobiellen Vorbehandlung, allerdings nur bei durchschnittlich 30 % der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock (Martin et al. 2003).

1.2. Pathophysiologie der Sepsis

Unter physiologischen Bedingungen reguliert der Körper die Entzündungsantwort durch eine ausgeglichene Produktion von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren. In der Sepsis versagen diese körpereigenen Regulationssysteme („host defensive failure“), wobei lange Zeit nur eine Dysregulation primärer Defensivsysteme angenommen wurde. Nach heutigen Erkenntnissen liegt nicht nur eine überschießende Immunreaktion des Organismus auf Pathogene vor, die zur systemischen Entzündungsreaktion und zur Organdysfunktion führt, vielmehr wird die Sepsis als bipolare Störung verstanden. Der Phase einer initialen Hyperinflammation folgt später eine Phase der Immunparalyse (Hauber et al. 2009). Die Aktivierung des

unspezifischen Immunsystems erfolgt über das Erkennen von bakteriellen Membranbestandteilen (Lipopolysaccharid, Lipoteichonsäure, Peptidoglykan), Exotoxinen, bakterieller DNS oder viraler RNS, den so genannten pathogenassoziierten molekularen Mustern (PAMPs). Durch bestimmte Rezeptoren, die sich auf oder in immunkompetenten Zellen befinden, den „pattern recognition receptors“ (PRR), werden die PAMPs identifiziert und die Abwehrreaktion des Organismus wird eingeleitet (Bochud et al. 2003). Der bekannteste Vertreter der PRR ist der „toll-like-receptor“ (TLR) dessen Varianten unterschiedliche Spezifitäten für verschiedene PAMPs aufweisen (Akira et al. 2006). Durch die Bindung von PAMPs an die PRR wird eine Signaltransduktion ausgelöst, die zur Aktivierung von verschiedenen Transkriptionsfaktoren wie „nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells“ (NR-κB) und „activator protein-1“ (AP-1) führt und damit die Genexpression von proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor-α (TNF- α) oder Interleukin-6 (IL-6) initiiert. Diese Vorgänge führen zu einer Aktivierung von Entzündungszellen, vor allem von Monozyten und Makrophagen. In diesem Zustand der Hyperinflammation induziert TNF-α die weitere Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und Mediatoren, die Einfluss auf Kaskadensysteme wie Gerinnungs-, Komplement-, Kallikrein-Kinin-System sowie Organsysteme wie Lunge, Herz, Niere, oder Hepatosplanchnikusgebiet haben. Es kommt schließlich zur systemischen Vasodilatation, zu Störungen der Endothelfunktion und zur Gewebehypoxie. All diese Mechanismen tragen letztendlich zum lebensbedrohlichen Krankheitsbild des „multiple organ dysfunction syndrome“ (MODS) bei (Wendel et al. 2009). Parallel zu oder im Anschluss an diese proinflammatorische Phase kann eine antiinflammatorische Reaktion folgen, die individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt ist und bis zur Immunparalyse führen kann (Webster et al. 2009). Direkt von Beginn an oder im Verlauf der septischen Erkrankung kommt es zum Teil durch negative Rückkopplung zu einer Ausschüttung von antiinflammatorischen Zytokinen wie IL-4 und IL-10 (Kox et al. 2000). Eine durch eine systemische Entzündung ausgelöste Antiinflammation wird als CARS (compensatory anti-inflammation response syndrome) bezeichnet (Bone 1996). Beide Phasen können gleichzeitig vorliegen und sind je in ihrer extremen Ausprägung schädlich. Die richtige Balance zwischen Inflammation und Immunsuppression ist also entscheidend für das Überleben des septischen Patienten. Verlässliche Monitoringsysteme des aktuellen Immunstatus des Patienten sind noch nicht Bestandteil klinischer Routine (Reinhart et al. 2006), (Meisel et al. 2008). Therapiestrategien, die die angeborene Immunantwort

direkt beeinflussen, sind derzeit noch Gegenstand aktueller Forschung (Hotchkiss et al. 2003).

1.3. Therapie der Sepsis

Die Eckpfeiler der kausalen Therapie der Sepsis bestehen, das rechtzeitige Erkennen dieses komplexen Krankheitsbildes vorausgesetzt, aus dem frühzeitigen Beginn einer adäquaten antimikrobiellen Therapie, der gegebenenfalls chirurgischen Fokussanierung und der hämodynamischen Stabilisierung des Patienten sowie der Prävention, beziehungsweise Behandlung von Organversagen.

Ergänzend dazu existieren verschiedene präventive, supportive und adjunktive Therapieansätze, die sich neben der Verbesserung der Grundlagen der Sepsistherapie aufgrund wachsenden Erkenntnisgewinns in stetiger Entwicklung befinden. In der vorliegenden Arbeit soll im Speziellen auf die Therapie mit Glukokortikoiden und die intensivierete Insulintherapie eingegangen werden.

1.3.1. Stress-Hyperglykämie und intensivierete Insulintherapie

Jede schwere Erkrankung, unabhängig ob hervorgerufen durch Trauma, Stress oder systemische Infektion, geht mit komplexen neuroendokrinen und metabolischen Veränderungen einher. Im Rahmen der akuten Reaktion des Organismus auf Stress kommt es, weitgehend unbeeinflusst von der exogenen Nahrungszufuhr oder einem vorbestehenden Diabetes mellitus, zu einer vermehrten Bereitstellung von Glukose bei gleichzeitiger peripherer Insulinresistenz. Dieses als „Stress-Hyperglykämie“, „Stressdiabetes“ oder „diabetes of injury“ bezeichnete Krankheitsbild tritt gehäuft bei kritisch kranken Patienten auf (Dungan et al. 2009). Bereits vor mehr als 130 Jahren wurde die Stress-Hyperglykämie bei Patienten mit hämorrhagischem Schock beschrieben (Bernard 1878). Lange Zeit ist die erhöhte Bereitstellung von Glukose als natürliche Adaptation des Organismus verstanden worden, der ursprünglich sogar mit einem gewissen Selektionsvorteil verbunden gewesen sein mag. Dabei soll die Erhöhung des Glukoseangebots, bedingt durch die Freisetzung von Stresshormonen wie Glukagon, Katecholaminen, Kortisol, Prolaktin und Wachstumshormonen, die zur vermehrten Glukosefreisetzung führen, vor allem der Versorgung von glukoseabhängigen Organsystemen, wie beispielsweise dem Gehirn, dienen. Die Insulinresistenz der weitgehend glukoseunabhängigen Organe, wie zum Beispiel der Muskulatur, ist ein Mechanismus, der dafür sorgt, dass das Glukoseangebot weiter

erhöht wird und vermehrt den abhängigen Organsystemen zur Deckung des Energiebedarfs zur Verfügung steht (Ellger 2007), (Görlitz et al. 2009). Mittlerweile konnten in zahlreichen Studien aber auch negative Auswirkungen der Stress-Hyperglykämie auf Morbidität und Mortalität im Rahmen spezieller Krankheitsbilder gezeigt werden. Eine Untersuchung von Patienten in einer australischen Notaufnahme ergab, dass der Blutzuckerwert bei Aufnahme ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität darstellt (Cheung et al. 2008). Auch kommt es, bedingt durch die Stress-Hyperglykämie und Insulinresistenz bei Intensivpatienten, vermehrt zu Infektionen (McCowen et al. 2001). Für Patienten nach Myokardinfarkt konnte in einer Metaanalyse eine sehr enge Korrelation zwischen erhöhten Blutzuckerwerten und der Entwicklung eines kardiogenen Schocks, Herzversagens und Mortalität gezeigt werden (Capes et al. 2000). Zu ähnlichen Ergebnissen führten auch Untersuchungen bei Schlaganfallpatienten, bei denen Hyperglykämie mit einem höherem Mortalitätsrisiko und einem schlechteren neurologischem outcome verbunden ist (Capes et al. 2001). Um den Glukosemetabolismus auch in den maßgeblich am Glukosestoffwechsel beteiligten peripheren Geweben, der Muskulatur und dem Fettgewebe, besser erfassen zu können, bedient man sich seit Jahren des Verfahrens der Mikrodialyse, einer Technik zur Gewinnung und Analyse interstitieller Flüssigkeiten (Bolinger et al. 1992).

Nach wie vor ist nicht abschließend geklärt, ab welchen Blutzuckerwerten und wie intensiv die Stress-Hyperglykämie bei septischen Patienten behandelt werden soll. Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft wird derzeit eine strenge, sprich normoglykämische Blutzuckereinstellung durch intensivierete Insulintherapie (IIT) in den neuesten Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. nicht mehr empfohlen.

1.3.2. Glukokortikoidtherapie

Neben den seit langem bekannten entzündungshemmenden und immunsuppressiven Effekten der Glukokortikoide, die sie zu einem unschätzbar wertvollen therapeutischen Element in der Behandlung vieler Erkrankungen machen (Boumpas et al. 1993), spielen sie zudem eine zentrale Rolle im Rahmen der Stressverarbeitung (Selye 1946). Unter Stressbedingungen nach Traumata, verursacht beispielsweise durch unfallbedingte Verletzung, Operation oder schwere Krankheit, kommt es zur Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) (Barton et al. 1987)

mit einer erhöhten Bereitstellung von Kortisol als sinnvolle Stressantwort (Chrousos 1995). Gleichzeitig soll der Körper vor einer überschießenden Reaktion des Immunsystems geschützt werden (Munk et al. 1984). Die Kortisolproduktion im Stress liegt um ein 10-20 faches über der Kortisolproduktion in Ruhe, die beim Menschen zwischen 20-30 mg pro Tag ausmacht. Im Rahmen einer schweren Sepsis, beziehungsweise eines prolongierten septischen Schocks, treten Störungen in der Regulation der HHNA auf (Briegel 2001). Zum einem hemmt TNF- α dosisabhängig die Sekretion von „corticotropin-releasing hormone“ (CRH) und vom „Adrenocorticotropen Hormon“ (ACTH) (Gaillard et al. 1990) zum anderen kommt es in der Sepsis zu einer „Down-Regulation“ zellulärer Glukokortikoid-Rezeptoren (Molijn et al. 1995), was im Ergebnis zu einem relativen Kortisolmangel im Sinne einer funktionellen Nebenniereninsuffizienz führen kann (Cooper et al. 2003). Welche Auswirkungen ein Kortisolmangel bei kritisch kranken Patienten haben kann, ist spätestens seit den Berichten von Ledingham und Watt 1981 über die Zunahme der Sterblichkeit von polytraumatisierten Patienten, die das Hypnotikum Etomidate zur Langzeitsedierung erhielten, bekannt (Ledingham et al. 1983). Diese Patienten starben vermehrt an nosokomialen Infektionen. Schließlich fand man heraus, dass Etomidate reversibel durch Inhibition der 11 β -Hydroxylase die Produktion von Kortisol und Aldosteron in der Nebenniere hemmt (Wagner et al. 1984). Vor diesem Hintergrund scheint es aus pathophysiologischer Sicht sinnvoll, während eines Mangels und in Zeiten erhöhten Bedarfs Kortisol zu substituieren.

Als adjuvante Therapie im Rahmen der Behandlung der schweren Sepsis oder des septischen Schocks werden Glukokortikoide bereits seit den fünfziger Jahren eingesetzt (Weitzmann et al. 1974), und noch immer ist ihr Stellenwert Gegenstand lebhafter Diskussion. Zunächst wurden verschiedene Studien mit sehr hoch dosierten Gaben von Glukokortikoiden (bis zu 42 g/d) über kurze Behandlungszeiträume von teilweise nur wenigen Stunden durchgeführt. Zwei Studien konnten bereits in den achtziger Jahren nicht nur keinen Vorteil in dieser Art der Behandlung, sondern sogar nachteilige Effekte im Sinne einer erhöhten Letalität aufgrund nosokomialer Infektionen zeigen (Bone et al. 1987), (Sprung et al. 1984). Nachdem zwei große Metaanalysen ebenfalls keinen Behandlungsvorteil der Sepsis im Sinne einer geringeren Letalität nachweisen konnten, wurde die Hochdosis-Glukokortikoidtherapie wieder verlassen (Lefering et al. 1995), (Cronin et al. 1995). Neben der unterschiedlichen

Applikationsform und Dosierung bereiteten auch die uneinheitlichen Einschlusskriterien Probleme in der Vergleichbarkeit der Studien.

In den neunziger Jahren wurden schließlich zwei prospektive, randomisierte, doppelt geblindete, plazebokontrollierte Arbeiten veröffentlicht, die Hydrokortison in sogenannten Stressdosen von 300 mg/d verwendeten (Briegel et al. 1999), (Bollaert et al. 1998). Zwar konnte keine der Studien eine signifikante Senkung der Letalität zeigen, wohl aber wurden deutlich positive Effekte der Hydrokortisonbehandlung im Sinne einer schnelleren Erholung sepsisinduzierter Organdysfunktion und einer verkürzten Therapiedauer mit Vasopressoren nachgewiesen. Annane und Kollegen fanden schließlich 2002 in ihrer multizentrischen Studie einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten im septischen Schock, die mit niedrig dosiertem Hydrokortison (50 mg alle sechs Stunden i.v.) und Fludrokortison (50 mg/d p.os) behandelt wurden und im ACTH-Kurztest eine geringe Stimulierbarkeit zeigten. Die bisher größte randomisierte, doppelblind kontrollierte Multicenter-Studie der „Corticosteroid Therapy of Septic Shock“ (CORTICUS), in die 499 Patienten eingeschlossen werden konnten, sollte nun die bisherigen positiven Ergebnisse bestätigen. Allerdings konnte die Gabe von niedrig dosiertem Hydrokortison im septischen Schock weder die Letalität, noch die Verweildauer auf der Intensivstation oder im Krankenhaus senken (Sprung et al. 2008). Bezüglich der Schockdauer zeigte sich jedoch auch in der CORTICUS Studie eine signifikante Verkürzung in der Hydrokortisongruppe. Aufgrund der derzeitigen Studienlage wird die Behandlung mit Hydrokortison von Patienten im septischen Schock nicht mehr generell empfohlen. Beim therapierefraktären septischen Schock kann die Gabe von 200-300 mg Hydrokortison pro Tag erwogen werden.

Zusätzlich zu den erwähnten Auswirkungen der Glukokortikoide auf Immunsystem und Entzündungsreaktionen sind deutliche Effekte auf den Energiestoffwechsel nachweisbar. Kortison bewirkt als kataboles Hormon eine Steigerung der Glukoneogenese und der Glukogensynthese und vermindert zudem die Insulinempfindlichkeit (Karow, Lang 2002). Insgesamt können diese „diabetogenen“ Eigenschaften zu einer Erhöhung des Blutzuckers führen. Bei kritisch erkrankten Patienten mit im Rahmen einer „Stress-Hyperglykämie“ entgleistem schwer einstellbarem Blutzucker sollte man jede weitere Stimulation des Glukosestoffwechsels vermeiden. Da nicht hinreichend bekannt ist, ob die Bolusgabe von in der Regel 50 mg

Hydrokortison einen Einfluss auf den Blutzucker hat, besteht auch kein Konsens darüber, ob bei Patienten, die eine Substitutionstherapie mit Hydrokortison erhalten sollen, diese als mehrmalige Bolusapplikation oder kontinuierlich über eine Spritzenpumpe durchgeführt werden sollte (Briegel 2001).

2. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll anhand einer prospektiven, offenen Observationsstudie untersucht werden, ob die Applikation von niedrig dosiertem Hydrokortison als Bolus von 50 mg einen signifikanten Einfluss auf den Blutzuckerspiegel, den Energiestoffwechsel der Muskulatur und den des subkutanen Fettgewebes bei septischen Patienten hat.

Folgende Fragen gilt es zu beantworten:

1. Führt die Gabe von niedrig dosiertem Hydrokortison als Bolus von 50 mg zu einem signifikanten Anstieg des Blutzuckerspiegels im Plasma von Patienten mit schwerer Sepsis?
2. Wird durch die Art der Hydrokortisongabe die Blutglukosevariabilität beeinflusst?
3. Ist eine kontinuierliche Verabreichung von Hydrokortison über Spritzenpumpen gegenüber der diskontinuierlichen Bolusapplikation der Vorzug zu geben?
4. Hat die Bolusgabe einen signifikanten Einfluss auf den Metabolismus der Muskulatur und/oder den des subkutanen Fettgewebes?

3. Methodik

In der von der Ethikkommission der Charité genehmigten Studie sind 20 Patienten im Alter von 20 bis 84 Jahren eingeschlossen worden. Alle Patienten wurden bei Studieneinschluss auf der anästhesiologisch geleiteten Intensivstation behandelt. Vor Beginn der Untersuchungen wurden die Patienten bzw. deren gesetzliche Betreuer mündlich und schriftlich über den Versuchsablauf informiert und aufgeklärt.

3.1. Einschlusskriterien

Folgende Kriterien mussten für die Teilnahme an der Studie erfüllt sein:

- Schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten oder des gesetzlichen Betreuers.
- Mindestalter von 18 Jahren.
- Die Kriterien der Sepsis/des septischen Schocks mussten anhand der Definition der Consensus Conference des „American College of Chest Physicians“ erfüllt sein.
- Die Behandlung mit niedrig dosiertem Hydrokortison (200 mg/d) musste vor Einschluss in die Studie begonnen worden sein.

3.2. Ausschlusskriterien

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Minderjährige und Patienten, bei denen keine schriftliche Einwilligung vorlag oder solche, die bereits an einer anderen Studie teilnahmen.

3.3. Studiendesign

In einer prospektiven, offenen Observationsstudie wurden 20 Probanden untersucht, die die Kriterien der Sepsis bzw. des septischen Schocks erfüllten und mit niedrig dosiertem Hydrokortison (200 mg/d) behandelt wurden. Zu definierten Zeitabständen wurden Blutzuckerwerte im arteriellen Blut gemessen, zum einen während der kontinuierlichen Gabe von Hydrokortison und zum anderen nach Bolusapplikation von 50 mg Hydrokortison. Zusätzlich wurde bei 10 Probanden mittels der so genannten Mikrodialyse während und nach der Intervention die Messung verschiedener Stoffwechsellparameter im subkutanen und muskulären Gewebe vorgenommen. Der gesamte Untersuchungszeitraum betrug 31 Stunden.

3.4. Datenerhebung: Scores

Neben allgemeinen Daten wie Geschlecht, Alter, Grunderkrankung und Ursache des septischen Schocks wurden zur speziellen Klassifizierung des Schweregrades der Erkrankung und zur Einschätzung der Organdysfunktion die Daten zur Bestimmung der in der Intensivmedizin fest etablierten Scores SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) und SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) erhoben. Der 1993 publizierte Score SAPS II ermöglicht durch die Berücksichtigung von 17 Variablen, wobei neben den 12 physiologischen Variablen auch das Alter, der Typ der Aufnahme (elektiv/Notfall/internistisch) und chronische Grunderkrankungen in die Bewertung eingehen, eine gute Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung von Intensivpatienten (Le Gall et al. 1993). Zum besseren Verständnis und der objektiven Beschreibung von Organ(-dys)funktionen wurde der SOFA-Score im Jahre 1994 von der „Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine“ entwickelt (Vincent et al. 1996). Bewertet werden insgesamt sechs Organsysteme (Lunge, Gerinnung, Leber, Herz-Kreislauf, Zentrales Nervensystem, Niere) und deren Funktion mit einem Punktesystem wobei 0 der normalen Funktion und 4 der maximalen Dysfunktion entspricht.

3.5. Glukosebestimmung

Die Einstellung und Überwachung des Blutzuckers (BZ) auf der Index Intensivstation erfolgt in enger Zusammenarbeit mit den zuständigen Pflegekräften. Mit Hilfe folgenden Schemas sollen die BZ-Werte zwischen 90-150 mg/dl gehalten werden, wobei die Insulingabe kontinuierlich über einen Perfusor (Insuman® Rapid® 40 IE/ml, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) intravenös erfolgte. Bei Werten zwischen 100 und 120 mg/dl wurde 1 IE/h Insulin gegeben, bei Werten zwischen 121 mg/dl und 150 mg/dl 2 IE/h, bei Werten zwischen 151 mg/dl und 200 mg/dl 3 IE/h, bei Werten zwischen 201 mg/dl und 250 mg/dl 4 IE/h und bei Werten über 250 mg/dl 6 IE/h Insulin. Zusätzlich konnte nach ärztlicher Rücksprache eine individuelle Anpassung, zum Beispiel in Form einer Bolusgabe, erfolgen.

Routinemäßig wurden die BZ-Werte alle vier Stunden durch eine arterielle Blutgasanalyse (BGA) (ABL 800 Radiometer Copenhagen) kontrolliert. Falls Änderungen der Insulinlauftrate nötig waren, erfolgte die nächste Kontrolle nach einer halben Stunde und dann nach individuellem Bedarf.

3.6. Mikrodialyse

Ergänzend zu den Messungen der Blutglukosespiegel, verwendeten wir zusätzlich das Verfahren der „Mikrodialyse“ um eventuelle Effekte der Hydrokortisonbolus- applikation auf Gewebeebene beurteilen zu können.

Die Mikrodialyse ist eine innovative minimalinvasive Methode zum metabolischen Gewebemonitoring mit der kontinuierliche in vivo Probenentnahmen aus den zu untersuchenden Geweben über einen längeren Zeitraum möglich ist.

3.6.1. Entwicklung der Mikrodialyse

Versuche, in vivo Stoffwechseluntersuchungen des interstitiellen Gewebes durchzuführen, reichen bis in die sechziger Jahre zurück. Als erster Schritt zur Entwicklung der modernen Mikrodialyse kann der Einsatz der von Gaddum beschriebenen „Push-Pull-Elektrode“ gelten, bei der durch eine Kanüle Flüssigkeit in das zu untersuchende Gewebe gespritzt (push) und durch eine andere Kanüle wieder abgezogen (pull) wird (Gaddum 1961). Bito et al. entwickelten erstmals 1966 eine Methode, die auf dem Dialyseprinzip beruht (Bito et al. 1966). Es wurde ein Dialysesack in das Großhirnparenchym von Hunden implantiert, dort für einige Wochen belassen und schließlich chirurgisch entfernt, um aus dem so gewonnenen Dialysat Aminosäuren zu bestimmen. Gegen diese Methode spricht die Invasivität, zudem gab es noch keine Möglichkeit der kontinuierlichen Messung. In der Weiterentwicklung der beiden Verfahren wurde 1972 von Delgado et al. die sogenannte Dialytrode verwendet, bestehend aus zwei parallel verlaufenden Kanülen, über die Flüssigkeit hinein und heraus gepumpt werden konnte, und einem Dialysesack (Delago et al. 1972). Somit war es erstmals möglich, kontinuierlich Proben zu gewinnen. Ein weiterer Schritt in Richtung der heute bekannten Mikrodialysetechnik war der Einsatz von „hollow fibers“, eine Art semipermeabler Röhren mit einem Durchmesser von 200-300 µm, die stetig von einer Flüssigkeit durchspült wurden. Diese wurden 1974 in Rattengehirne implantiert um die Ausschüttung von Neurotransmittern zu untersuchen (Ungerstedt et al. 1974). Nach stetiger Verbesserung und Weiterentwicklung der bekannten Systeme kam die Mikrodialyse 1987 erstmals beim Menschen zur Anwendung (Lönnroth et al. 1987). Lange Zeit spielte die Mikrodialyse hauptsächlich im Bereich der Neurowissenschaften/Neurochirurgie eine Rolle (hier erste Veröffentlichung 1990 von Meyerson et al.). Mittlerweile kommt die Mikrodialyse klinisch-experimentell in nahezu

allen Geweben und vielen Organsystemen zum Einsatz. Nachdem das Verfahren im Jahre 2002 von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) und der European Union Conformite freigegeben wurde, ist eine Vielzahl kommerziell erhältlicher Katheter verfügbar.

3.6.2. Prinzip der Mikrodialyse

Wie alle Dialyseverfahren basiert auch die Mikrodialyse auf dem Prinzip der Diffusion von Molekülen durch eine semipermeable Membran, wobei der Mikrodialysekatheter so konzipiert ist, dass er eine Blutkapillare „imitiert“ (Klaus et al. 2006). Ein Katheter, an dessen Spitze sich eine solche semipermeable Membran befindet, wird in das zu untersuchende Gewebe eingebracht. Als Flüssigkeitskompartimente stehen sich der Extrazellularraum des Gewebes und die Perfusionslösung im Inneren der Katheterspitze gegenüber. Das doppelumige Schlauchsystem des Katheters setzt sich aus einem zuführenden Schenkel, der mit einer Pumpe konnektiert ist und dem abführenden Schenkel, der das gewonnene Dialysat zu einem Sammelgefäß (Microvial) transportiert, zusammen. Die verwendete Perfusionslösung sollte in ihrer Zusammensetzung weitgehend der Extrazellularflüssigkeit entsprechen und keine der zu untersuchenden Substanzen enthalten. Entlang des Konzentrationsgradienten diffundieren nun die extrazellulären Substanzen und Stoffwechselendprodukte, abhängig von Ladung und Molekulgewicht, durch die Membran in den Katheter.

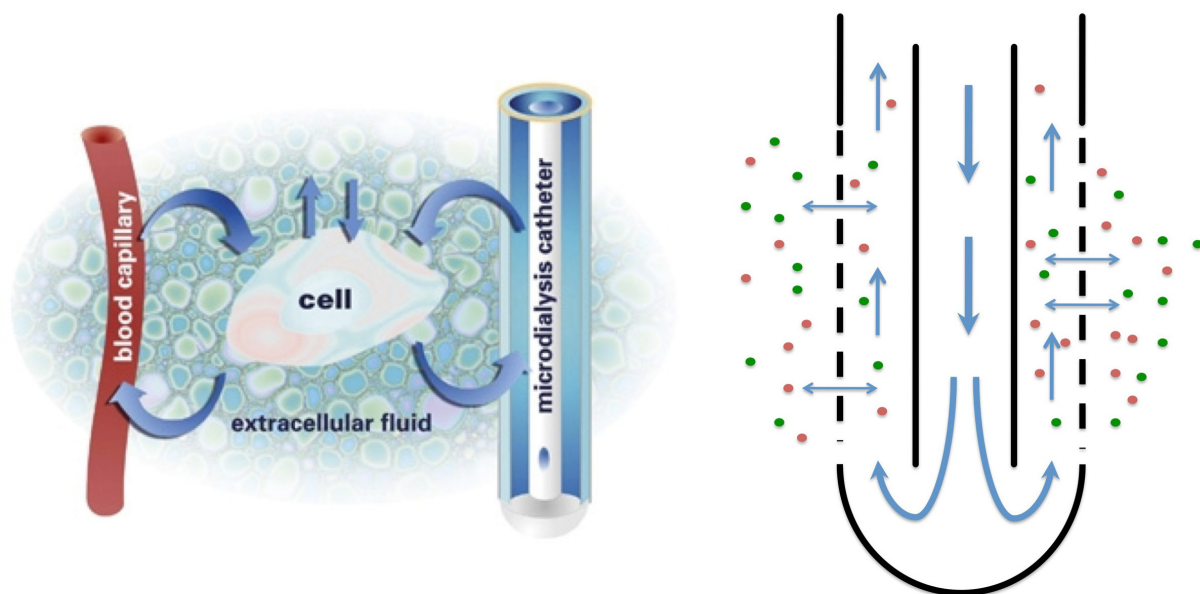


Abbildung 2: Prinzip der Mikrodialyse. Quelle: Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Firma

CMA/Microdialysis AB.

In dem gewonnenen Dialysat können nun sofort oder zu einem späteren Zeitpunkt mit Hilfe eines Analysators die Substratkonzentrationen bestimmt werden.

Angetrieben wird das ganze System von einer speziellen Spritzen-Pumpe, die nach dem Prinzip des Kolbenvorschubs arbeitet und einen kontinuierlichen frei wählbaren Fluss erzeugt. Vorliegend wählten wir für die Messungen per Mikrodialyse eine geringe Perfusionsgeschwindigkeit (0,3 µl/min) aufgrund der so zu erwartenden höheren „Recovery“ (s.u.).

3.6.3. Relative Recovery

Die Mikrodialyse ermöglicht es, nicht die Konzentration der Substrate im Extrazellularraum direkt zu bestimmen, sondern analysiert wird das gewonnene Dialysat und somit kann auf die extrazellulären Konzentrationen rückgeschlossen werden. Der implantierte Mikrodialysekatheter wird kontinuierlich von der Extrazellulärflüssigkeit umspült und gleichzeitig permanent vom Perfusat durchströmt. Auch wenn es aufgrund des kontinuierlichen Perfusatsflusses nicht zur vollständigen Äquilibration kommen kann, stellt sich doch relativ schnell ein Gleichgewicht über der Membran ein, indem ein Austausch zwischen der interstitiellen Flüssigkeit und dem Perfusat stattfindet.

Mathematisch lässt sich die Diffusion eines Stoffes entlang einer Membran durch das Fick'sche Gesetz beschreiben: $\Delta Q / dt = D * F * \Delta C / l$

ΔQ entspricht der in der Zeiteinheit dt bewegten Stoffmenge. Diese ist direkt proportional zu der Austauschfläche F und dem Konzentrationsunterschied ΔC und umgekehrt proportional zu der Diffusionsstrecke l .

Entsprechend dieser Formel besteht bei gleichmäßigem Fluss der Perfusionslösung ein Gleichgewicht zwischen den Stoffkonzentrationen des Extrazellularraumes und denen des Dialysats.

Als Maß für das Verhältnis zwischen der Konzentration im Gewebe und der gemessenen Substratkonzentration im Dialysat gilt die „Recovery“ oder auch Wiederfindungsrate (Zetterström et al. 1982).

Letztendlich bezeichnet die Recovery also den stattgehabten Austausch der Stoffwechselprodukte zwischen dem Interstitium und dem Perfusat des Katheters. Die Recovery ist von einer Vielzahl unterschiedlicher Faktoren und den Eigenschaften des Katheters abhängig (Lindefors et al. 1989), (Benveniste et al. 1989). Eine Rolle spielen neben der Temperatur, zum einen die Membrangröße und die Porengröße der Membran, zum anderen das Molekulargewicht, die Lipophilie und Proteinbindung der zu untersuchenden Substanz. Darüber hinaus wird die Recovery maßgeblich durch die Zusammensetzung des Perfusats sowie durch die Perfusionsgeschwindigkeit beeinflusst.

Es kann eine „relative“ und „absolute“ Recovery unterschieden werden (Ungerstedt 1984). Die relative Recovery ist dabei definiert als der Prozentsatz einer Substanz im Dialysat im Vergleich zum umgebenden Milieu.

$$\text{Relative Recovery (\%)} = C_D / C_S \times 100$$

C_D = Konzentration im Dialysat; C_S = Konzentration in der Stammlösung bzw. in der interstitiellen Flüssigkeit

Es besteht eine negative Korrelation zwischen relativer Recovery und Perfusionsgeschwindigkeit.

Die absolute Recovery ist die Gesamtmenge einer Substanz, die sich in einer vorgegebenen Zeit im Dialysat sammelt.

$$\text{Absolute Recovery (ml/min)} = \{(C_D \times V_D) / t\}$$

V_D = Volumen des Dialysats , t = Sammelintervall in min

Die absolute Recovery korreliert positiv mit der Perfusionsgeschwindigkeit.

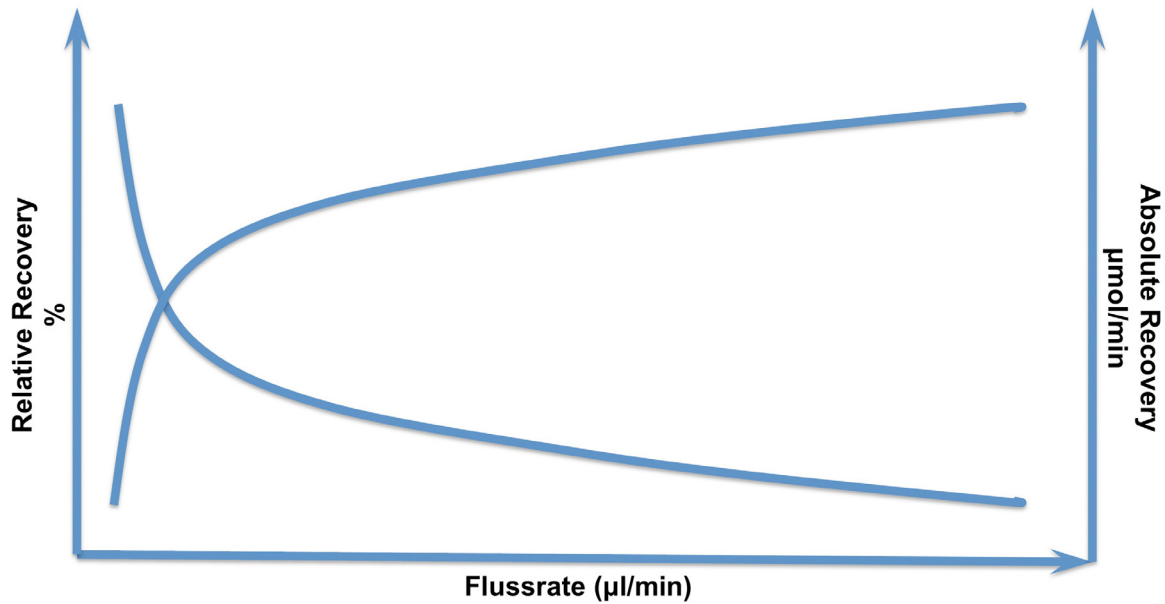


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Flussrate (µl/min) und Recovery (%). Dargestellt für die relative und absolute Recovery.

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten die Recovery zu ermitteln. Kaum Schwierigkeiten bereitet die *in vitro* Bestimmung der relativen Recovery. Der kontinuierlich perfundierte Katheter wird in eine Lösung eingebracht, welche die zu untersuchende Substanz in bekannter Konzentration enthält und nach Analyse des Dialysats kann die Recovery berechnet werden ($\text{Recovery}_{\text{in vitro}} = C_{\text{Dialysat}}/C_{\text{Lösung}}$) (Benveniste et al. 1990). Bei der Anwendung *in vivo* kann unter der Annahme gleicher *in vivo* und *in vitro* Bedingungen, durch Umformung der Gleichung die Substanzkonzentration im Gewebe errechnet werden ($C_{\text{Substanz}} = C_{\text{Dialysat}}/\text{Recovery}_{\text{in vitro}}$). Auf Grund der verschiedenen die Recovery beeinflussenden Faktoren (s.o.) sind die Bedingungen meist so unterschiedlich, dass die *in vitro* gemessene Recovery nicht gut als Abschätzung der *in vivo* Recovery herangezogen werden kann (Bungay et al. 1990). Auch ist die Recovery *in vitro* grundsätzlich höher als die *in vivo*, wobei vor allem die Tortuosität und der geringe Volumenanteil des Extrazellularraums eine Rolle spielen (Benveniste et al. 1989). Zur Bestimmung der Recovery *in vivo* existieren eine Vielzahl von Methoden (no net flux method, retrodialysis, exploration to zero flow method, flow rate, slow-flow beziehungsweise perfusion rate method, internal reference method), die alle verschiedene Vor- und Nachteile aufweisen (Kehr 1993).

Aufgrund der einfachen Handhabung und der Möglichkeit der Anwendung ohne zeitraubende Kalibrierungsverfahren ist die slow perfusion rate method besonders für klinische Untersuchungen attraktiv, bei denen keine absoluten Konzentrationen, sondern vielmehr der Trend der Veränderungen erfasst werden sollen. Wie in Abbildung 3 dargestellt gehen geringe Perfusionsraten mit einer Recovery von nahezu 100 % einher. Die Methode der langsamen Perfusionsrate geht davon aus, dass theoretisch bei einem Fluss von 0 ein Gleichgewicht zwischen Extrazellularraum und Perfusat herrscht (Kovar et al. 1997). Dieses Gleichgewicht soll durch sehr niedrige Flussraten nahezu aufrechterhalten werden und so eine sehr hohe Recovery gewährleisten. In der Praxis können durch geringe Perfusionsraten von 0,3-0,5 μl eine Recovery von fast 100 % für Glukose, Laktat und Glycerol erreicht werden (Hagström-Toft 1998). Natürlich spielt nicht nur die Perfusionsrate an den zu beeinflussenden Faktoren der Recovery eine große Rolle, sondern auch die Länge der Membran. Hierbei haben wir die Empfehlungen des Herstellers der von uns genutzten Produkte (CMA Microdialysis) berücksichtigt und eine Membran mit der Länge von 30 mm bei einer Flussrate von 0,3 $\mu\text{l}/\text{min}$ verwendet, wobei eine Recovery von fast 100 % für kleine Moleküle erreicht werden soll. Als ein wesentlicher Nachteil dieser Methode galt die Gewinnung nur sehr kleiner Probenvolumina für die Analyse. Die Weiterentwicklung der zu Verfügung stehenden Analysetechnik löste dieses Problem. Der von uns verwendete CMA 600 Microdialysis Analyser benötigt nur noch 0,2-1 μl Probenvolumen.

Ein längeres Messintervall von mehreren Stunden beeinflusst die Recovery nicht. In mehreren Studien wurde bereits gezeigt, dass die relative Recovery sogar über mehrere Tage, zum Beispiel im subkutanen Fettgewebe, konstant bleibt (Baumeister et al. 2001, Bolinger et al. 1993).

3.6.4. Mikrodialyse Messung

In der vorliegenden Studie wurden 10 von 20 Probanden zwei Mikrodialyse Katheter (CMA 60 Microdialysis Catheter CMA /AB Stockholm Schweden) unter streng sterilen Kautelen am Abend vor der Untersuchung gelegt. Die verwendeten Katheter hatten eine Membranlänge von 30 mm und der cut-off lag bei 20.000 Dalton. Als cut-off bezeichnet man das Molekulargewicht, bei dem 80 % der Moleküle mit einem definierten Gewicht nicht mehr über eine semipermeable Membran diffundieren können. Nach entsprechender Desinfektion und Abdeckung des Insertionsgebietes erfolgte die

Lokalanästhesie der Haut mit Lidocain 1 %. Nachdem die Haut mit einer Nadel perforiert und ein Stichkanal geschaffen war, wurde der Mikrodialyse-Katheter mit einem speziellen Applikator im Gewebe platziert. Ein Katheter wurde intramuskulär in den Musculus quadriceps femoris vastus medialis oder intermedius und der Zweite in das subkutane Fettgewebe der Region umbilicalis unterhalb oder auf Höhe des Nabels eingebracht und dort fixiert. Die liegenden Katheter wurden automatisch bei Anschluss der Pumpen (CMA 106 Microdialysis Pump; CMA/Microdialysis AB Stockholm Schweden) für fünf Minuten mit einer fixen Laufrate von 15 $\mu\text{l}/\text{min}$ gespült und danach kontinuierlich mit 0,3 $\mu\text{l}/\text{min}$ steriler laktatfreier Ringerlösung (Ringer Lösung DeltaSelect 250 ml, DeltaSelect GmbH) perfundiert. Als Laufrate wurden 0,3 $\mu\text{l}/\text{min}$ gewählt da, wie oben beschrieben, bei geringer Perfusionsrate von einer nahezu 100 % Recovery ausgegangen werden kann. Das gewonnene Dialysat erreicht über den ablaufenden Schenkel das Microvial und wird dort gesammelt.

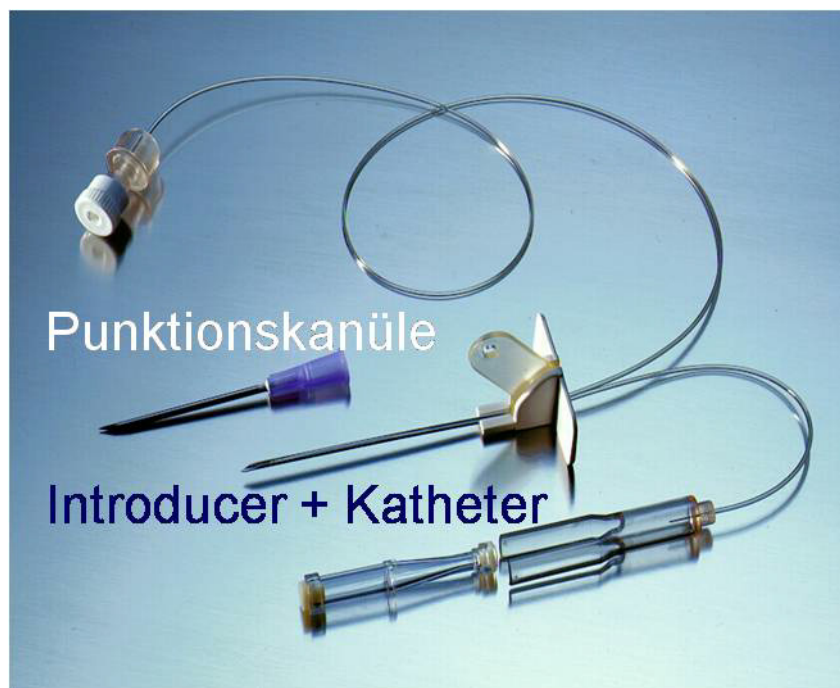


Abbildung 4: CMA 60 Mikrodialysekatheter. Quelle: Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Firma CMA/Microdialysis AB.

Das Protokoll der Mikrodialyse-Messungen ist mit dem Protokoll zur Erhebung der BZ-Werte synchronisiert. Mit dem Unterschied, dass auf die Substratbestimmung vor Beginn der Baseline verzichtet wurde.

Unter steady state Bedingungen wird also als Ausgangswert die so genannte „Baseline“ ermittelt. Dazu wurden nach einem Messintervall von einer Stunde bei kontinuierlicher Hydrokortisontherapie, intramuskuläre sowie subkutane Dialysate gewonnen. Danach erfolgte die Applikation von 50 mg Hydrokortison als Bolus und die Beendigung der kontinuierlichen Zufuhr. In den folgenden sechs Stunden wurden stündlich die Microvials in Koordination mit den Bestimmungen des arteriellen BZ gewechselt. Nach dem sechsständigen Messintervall wurde die kontinuierliche Infusion des Hydrokortisons wieder aufgenommen und für weitere 12 Stunden Kontrollen des Gewebestoffwechsels mittels Mikrodialyse in einem Intervall von vier Stunden durchgeführt. Die gewonnenen Proben wurden unverzüglich nach Entnahme eingefroren und am nächsten Tag enzymphotometrisch mit dem Analysator (CMA 600 Microdialysis Analyser; CMA/Microdialysis Stockholm Schweden) ausgewertet.



Abbildung 5: CMA 600 Microdialysis Analyser. Quelle: Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Firma CMA/Microdialysis AB.

3.7. Statistische Verfahren

Die erhobenen Daten wurden alle in dem Tabellenkalkulationsprogramm Exel (Microsoft Office Exel 2003 für Windows) erfasst und später mit Hilfe des statistischen Software-Programms SPSS (Version 18, SPSS Inc.; IBM; Chicago; USA) analysiert.

Alle Daten der Mikrodialyse und die Werte aus dem Plasma sind auch in den Abbildungen als Median und als 25 %- und 75 %-Quantil (25 %/75 %) angegeben. Da es sich um eine kleine Stichprobe mit stetigen aber nicht normalverteilten Daten handelt, kam als Signifikanztest ein nicht-parametrischer Test zur Anwendung. Bei Abhängigkeit der Stichproben wurden die signifikanten Unterschiede über die Zeit mit dem Friedman-Test untersucht. Getestet wurden jeweils die einzelnen Abschnitte des gesamten Untersuchungszeitraums aufgeteilt in die 12 Stunden kontinuierliche Hydrokortisongabe vor der Bolusapplikation (Stunde -12 bis -4), der Zeitraum von Erhebung der Baseline bis sechs Stunden nach Bolusgabe (Baseline bis Stunde 6) und die 12 Stunden nach Wiederaufnahme der kontinuierlichen Hydrokortisongabe (Stunde 10 bis Stunde 18). Falls es innerhalb der Abschnitte zu signifikanten Änderungen kam, wurde der Zeitpunkt mit dem größten Unterschied zur Baseline erneut mit dem Wilcoxon Vorzeichenrangtest für zwei abhängige Stichproben getestet. Einheitlich wurde anhand des arteriellen Blutzuckers für den Interventionsabschnitt die dritte Stunde nach der Bolusgabe als Punkt des höchsten Anstiegs festgelegt und alle signifikanten Änderungen der Mikrodialyse Messungen wurden ebenfalls gegen die Stunde 3 untersucht. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Zur Errechnung der Blutglukosevariabilität vor und nach der Bolusgabe wurden für jeden Probanden der Mittelwert, die Standardabweichung und der Koeffizient der Variabilität ($Glu_{cv} = Glu_{SD} * 100 / Glu_{MW}$) in den 12 Stunden vor der Bolusgabe von 50 mg Hydrokortison und in dem Messintervall Baseline bis sechs Stunden nach der Bolusgabe bestimmt. Die Signifikanz wurde mit dem Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben errechnet. Das Signifikanzniveau betrug 0,05.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

In die Studie wurden insgesamt 20 Probanden (8 Frauen und 12 Männer) eingeschlossen. Ihr Alter lag zwischen 20 und 74 Jahren, im Mittel ergab sich daraus ein Alter von 57 Jahren und der Median lag bei 61 Jahren.

Bei allen Probanden wurde im Rahmen eines septischen Schocks mit der niedrig dosierten Hydrokortisontherapie begonnen, wobei unterschiedliche Diagnosen zur Aufnahme auf die Intensivstation führten und auch die Ursachen für die Entwicklung der Sepsis nicht einheitlich waren.

Bei Aufnahme auf die Intensivstation lag bei fünf Probanden eine benigne gastrointestinale Erkrankung, bei sechs eine maligne gastrointestinale Erkrankung, bei fünf Probanden ein ARDS (adult respiratory distress syndrome), bei zwei Probanden eine Pankreatitis, bei einem Probanden ein dentogener Abszess und bei einem weiteren Probanden eine Pneumonie vor. Zu einer schweren Sepsis/einem septischen Schock führten in zehn Fällen eine Peritonitis, in sieben Fällen eine Pneumonie, in zwei Fällen eine Pankreatitis und in einem Fall war ein dentogener Abszess ursächlich.

Pat. Nr.	Alter	♀/♂	outcome	BMI	SAPS II Aufnahme	SOFA Aufnahme	SAPS Messtag	SOFA Messtag	Aufnahmediagnose ICU	Sepsisdiagnose
1	57	w		19	58	9	55	8	Dünndarmperforation	Peritonitis
2	36	m	†	20	36	7	35	6	ARDS	Pneumonie
3	63	m	†	26	32	5	53	10	Pankreatitis	Pankreatitis
4	59	m	†	26	31	5	59	14	Trisektorektomie	Peritonitis
5	50	w		25	52	13	54	14	Polytrauma	Pneumonie
6	83	m	†	25	46	13	57	12	Trisektorektomie	Peritonitis
7	48	w		26	18	3	46	7	Sigma-divertikulitis	Peritonitis
8	68	w		34	76	15	67	14	dentogener Abszess	dentogener Abszess
9	72	w	†	37	88	16	60	8	Pankreatitis	Pankreatitis
10	52	m		33	83	15	59	10	ARDS	Pneumonie
11	60	w		28	59	9	31	8	Peritonitis nach CCE	Peritonitis
12	65	m	†	35	96	17	68	13	Pneumonie	Pneumonie
13	32	w		28	54	14	29	5	ARDS	Pneumonie
14	20	m		24	49	13	52	9	ARDS	Pneumonie
15	62	w	†	32	53	9	68	10	Ileus	Peritonitis
16	65	m		29	54	9	43	9	Ösophaguskarzinom	Pneumonie
17	70	m		24	70	13	83	13	Sigma-karzinom	Peritonitis
18	64	m		26	58	8	73	11	Pankreas-karzinom	Peritonitis
19	74	w	†	25	92	12	88	17	Trisektorektomie	Peritonitis
20	36	m		40	57	11	59	10	Dünndarmperforation	Peritonitis
Median	61			26	55	11,5	58	10		

Tabelle 1: Patientenkollektiv: Alter, Geschlecht, outcome, SAPS II und SOFA-Score, bei Aufnahme und am Tag der Messung, Sepsisdiagnose.

Zur zusätzlichen Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung und dem Ausmaß der Organdysfunktion wurden sowohl am Aufnahmetag als auch am Tag der Untersuchung der SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) und SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assesment) erhoben. Am Aufnahmetag betrug der SAPS II im Median 55 (48/71) und der SOFA 11,5 (8,75/13,25), für den Tag der Intervention lag der SAPS II im Median bei 58 (50,5/67,25) und der SOFA-Score bei 10 (8/13).

4.2. Ernährung und Insulinbedarf

Von den 20 untersuchten Probanden wurden sechs vollständig enteral, sieben parenteral ernährt und sieben erhielten eine Kombination aus enteraler und parenteraler Ernährung. Die Kalorienzufuhr, angegeben in Kilokalorien pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde (kcal/kg/KG/h), betrug im Median in den 12 Stunden vor der Bolusgabe, während der Baseline und bis sechs Stunden nach der Bolusgabe 1 kcal/kg/KG/h (0,67/1,2). Während der 12 Stunden nach der Bolusgabe betrug der Median ebenfalls 1 kcal/kg/KG/h (0,83/1,26). Die enterale Ernährung wurde gut und ohne relevanten gastralen Reflux vertragen.

Von den 20 Probanden wurden 18 während des gesamten Untersuchungszeitraums kontinuierlich mit Insulin intravenös behandelt. Die durchschnittliche Insulingabe lag in den 12 Stunden vor Bolusgabe bei 2,25 IE/h (1/3), nach Bolusgabe bei 2,75 IE/h (1/4) und in den 12 Stunden danach bei 2,41 IE/h (1/4). Sowohl die Ernährung als auch die Insulingabe erfolgten kontinuierlich und wurden ab Erhebung der Baseline bis sechs Stunden nach Bolusgabe gemäß Studienprotokoll nicht mehr verändert.

Der body mass index (BMI) betrug im Median 26 (25/32).

		12h	8h	4h	Base- line	1h	2h	3h	4h	5h	6h	10h	14h	18h
Insulin IE/h	Median	2	2	2,75	2,75	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	3	2,25	2
kcal/kg/KG/h	Median	0,99	0,98	1,05	1	1	1	1	1	1	1	1,02	1,14	1,08

Tabelle 2: Darstellung der Insulinlaufrate und der kcal/kg/KG/h über den Untersuchungszeitraum.

4.3. Glukosewerte im Plasma

In der untersuchten Gruppe wurde das Verhalten des Blutzuckerspiegels im arteriellen Blut nach einer Bolusgabe von 50 mg Hydrokortison gemessen.

Nach der Bolusapplikation erfolgten in den ersten sechs Stunden die Blutzuckerbestimmungen stündlich. Um das Verhalten des Glukosestoffwechsels unter kontinuierlicher Gabe beurteilen zu können, wurden in den 12 Stunden vor der Bolusgabe und für weitere 12 Stunden danach Blutzuckerbestimmungen im vierstündlichen Intervall vorgenommen.

Bei Erhebung der Baseline betrug der Blutzucker im Median 124 mg/dl (110,5/142,5). Nach Applikation des Hydrokortisons ließ sich ein signifikanter Anstieg ($p=0,012$) des Blutzuckers in den ersten sechs Stunden nach der Intervention feststellen, wobei ein Höhepunkt nach drei Stunden mit 147 mg/dl (122,75/164,25) erreicht wurde. Während der folgenden Stunden kehrten die Blutzuckerspiegel wieder zu den Ausgangswerten der Baseline zurück. In Stunde 10 nach der Bolusgabe lagen die Blutzuckerwerte im Median bei 130 mg/dl (122/155), in Stunde 14 bei 137 mg/dl (119,25/146) und in Stunde 18 bei 128 mg/dl (105,75/144,75). Weder in dem zwölfstündigen Zeitraum vor der Intervention noch innerhalb der 12 Stunden danach ließen sich signifikante Unterschiede in den Blutzuckerwerten nachweisen. Zwei der untersuchten Probanden hatten als Vorerkrankung einen nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ II. Beide zeigten im Vergleich zu den Probanden ohne Diabetes mellitus keinen höheren Blutglukoseanstieg nach der Bolusgabe.

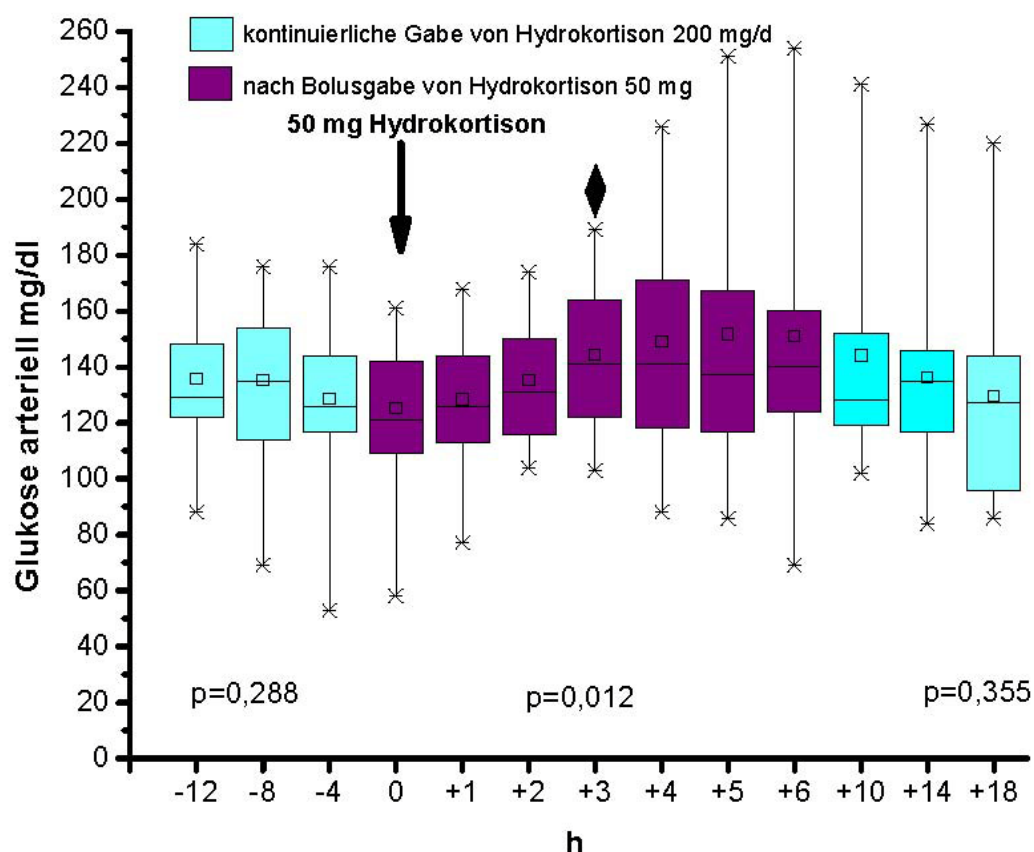


Abbildung 6: Boxplot mit den Glukosewerten aller 20 Patienten für jede Stunde, ♦ markiert die Stunde mit dem höchsten BZ-Anstieg.

4.4. Laktatwerte im Plasma

Laktat, das metabolisierbare Anion der Milchsäure, ist das Endprodukt der anaeroben Glykolyse. Wegen der vielfältigen Ursachen einer Hyperlaktatämie (beispielsweise hypoxisch bedingte vermehrte Milchsäureproduktion, verminderter Abbau in der Leber oder eingeschränkte H⁺-Ionen Ausscheidung über die Niere) ist die Laktatkonzentration ein interessanter Parameter in der Behandlung kritisch kranker Patienten (Merzluft et al. 1999).

Bei den von uns untersuchten Patienten kommt es nach der Bolusgabe von 50 mg Hydrokortison zu keinen nachweisbar signifikanten Änderungen der Laktatkonzentrationen im Plasma ($p= 0,43$). Die Baseline für die Laktatwerte betrug 1,75 mmol/l (1,35/2,4) und bei drei Stunden nach Bolusgabe waren es 1,7 mmol/l (1,45/2,3). Während der sich anschließenden zwölfstündigen Messung unter kontinuierlicher Applikation betrug der Median bei Stunde 10 1,65 mmol/l (1,37/2,7), bei Stunde 14 1,9 mmol/l (1,2/2,6) und 18 Stunden nach der Intervention waren die Werte mit denen der Baseline identisch. Auch in den 12 Stunden vor der Bolusgabe waren die erhobenen Werte stabil.

4.5. Blutglukosevariabilität

Die Analyse der Blutglukosevariabilität erfolgte individuell für jeden Patienten durch Errechnung der Standardabweichung und dem Koeffizient der Variabilität ($Glu_{CV} \% = Glu_{SD} * 100/Glu_{MW}$) jeweils in den 12 Stunden vor der Bolusgabe und in dem Zeitraum zwischen Baseline und den sechs Stunden nach der Bolusgabe. Die durchschnittliche Standardabweichung für alle Patienten betrug vor Bolusgabe 19 mg/dl ($Glu_{CV} = 15 \%$) und im Zeitraum danach 18 mg/dl ($Glu_{CV} = 12 \%$). Vergleicht man jeweils die beiden Zeiträume, so gab es weder einen signifikanten Unterschied zwischen den Standardabweichungen $p= 0,41$ noch zwischen den jeweiligen Koeffizienten der Variabilität $p= 0,28$.

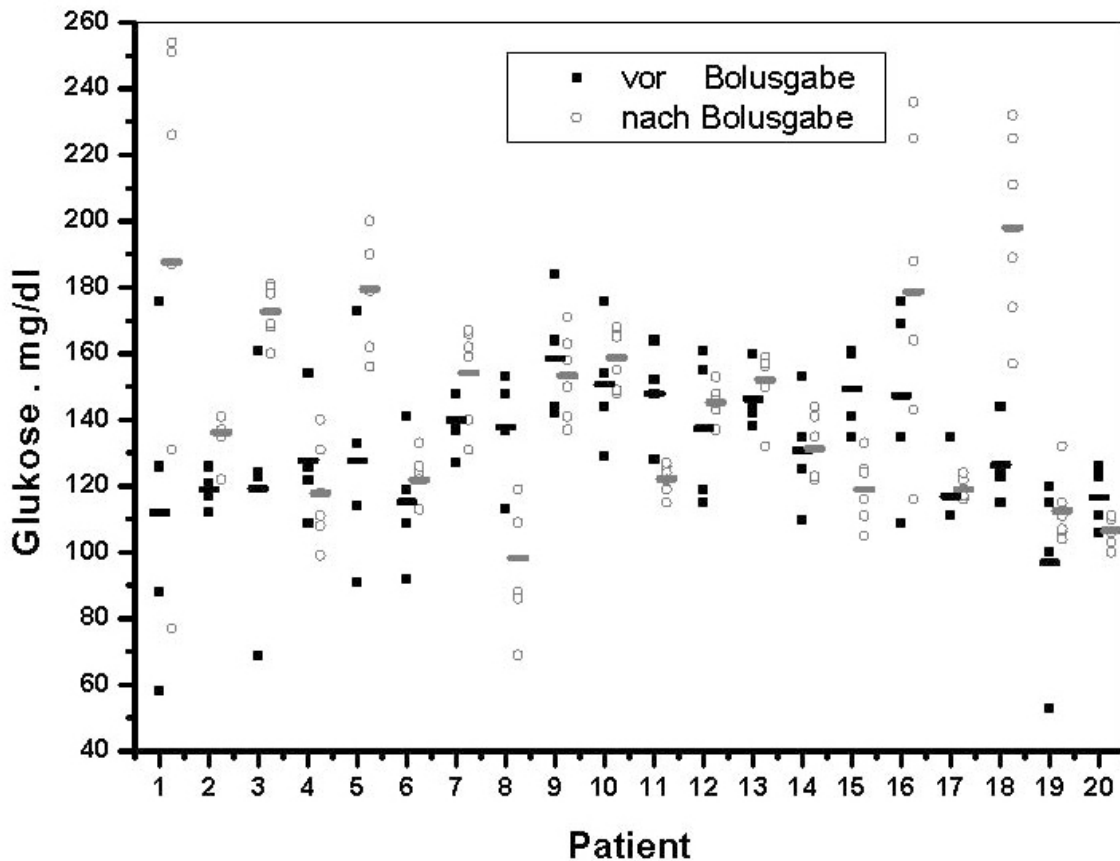


Abbildung 7: Darstellung der individuellen Glukosewerte vor und nach Bolusgabe von 50 mg Hydrokortison.

4.6. Mikrodialyse

Bei 10 Patienten wurden parallel mit den Blutzuckerwerten im arteriellen Blut ab Beginn der Baseline auch die Werte der muskulären und subkutanen Mikrodialyse erhoben. Zusätzlich zur Glukose konnten mit der Mikrodialyse die Substrate Pyruvat, Laktat und Glycerol gemessen werden.

4.6.1. Messwerte in der Muskulatur

a) Glukosewerte in der Muskulatur

Wie schon im Plasma kam es auch im untersuchten Gewebe der Skelettmuskulatur zu einem signifikanten Anstieg der Glukosewerte nach dem Hydrokortisonbolus von 50 mg ($p= 0,037$) innerhalb von sechs Stunden. Ausgehend von der Baseline [Median 91 mg/dl (63,3/108,8)] wurde der Spitzenwert nach vier Stunden erreicht [Median 114,6 mg/dl (109,75/139)]. Danach fielen die Glukosewerte kontinuierlich wieder ab, mit der

Ausnahme eines erneuten isolierten Anstiegs in Stunde 10 [Median 118 mg/dl (99/125)]. Bei Stunde 14 betrug der Blutzucker 105 mg/dl (90,65/122,75) um dann 18 Stunden nach der Intervention fast wieder den Ausgangswert der Baseline [Median 96 mg/dl (70/128,65)] zu erreichen.

b) Pyruvatwerte in der Muskulatur

Pyruvat, das Salz der Benztraubensäure, hat Bedeutung für den Citratzyklus und die Glukoneogenese und ist das Stoffwechselendprodukt der aeroben Glykolyse. Die erhobenen Pyruvatwerte in der Muskulatur zeigten keine signifikanten Änderungen in den ersten sechs Stunden nach der Bolusgabe von 50 mg Hydrokortison ($p= 0,9$). Die Baseline betrug im Median 73,5 $\mu\text{mol/l}$ (48/159) drei Stunden nach der Intervention lag der Median bei 84 $\mu\text{mol/l}$ (48,5/129), wobei der höchste Wert bei Stunde 4 mit einem Median von 102 $\mu\text{mol/l}$ (50/110) erreicht wurde. Danach kehrten die Werte wieder auf das Niveau der Baseline zurück und lagen zur Stunde 10 bei 84,5 $\mu\text{mol/l}$ (65/109,75), zur Stunde 14 bei 87 $\mu\text{mol/l}$ (46,75/117,5) und zur Stunde 18 bei 71 $\mu\text{mol/l}$ (46/106,75).

c) Laktatwerte in der Muskulatur

Die Laktatwerte, gemessen in der Skelettmuskulatur, zeigten keine signifikanten Änderungen in den sechs Stunden nach der Bolusgabe ($p= 0,86$). Die Baseline betrug 3,24 mmol/l (2,4/5,3) und nach drei Stunden lagen die Werte bei 3,28 mmol/l (2,8/4,8). Während des sich anschließenden zwölfstündigen Messintervalls, bei wieder aufgenommenener kontinuierlicher Gabe, betrugen die Laktatwerte zur Stunde 10 3,3 mmol/l (2,1/3,9), zur Stunde 14 2,7 mmol/l (2,2/3,6) und am Ende der Untersuchung, 18 Stunden nach der Intervention, lagen sie bei 2,6 mmol/l (2,2/3,4).

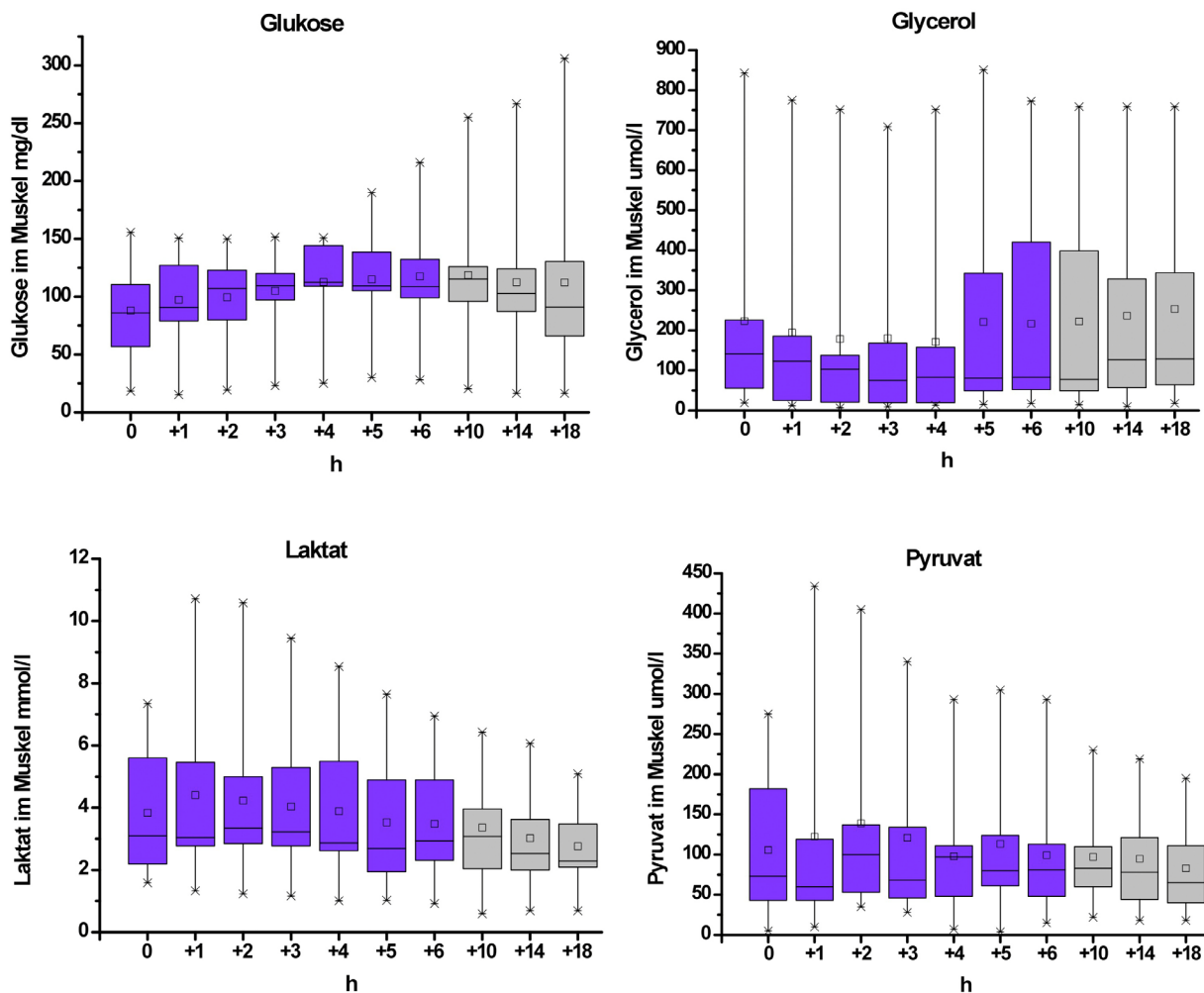


Abbildung 8: Darstellung der Mikrodialysewerte (Glukose, Glycerol, Laktat, Pyruvat) in der Muskulatur über den Messzeitraum.

4.6.2. Messwerte im subkutanen Fettgewebe

a) Glukosewerte im subkutanen Fettgewebe

Im Gegensatz zum Plasma und dem muskulären Gewebe ließ sich im subkutanen Fettgewebe kein signifikanter Anstieg der Glukosewerte in den sechs Stunden nach Bolusgabe nachweisen ($p=0,059$). Insgesamt waren die gemessenen Glukosewerte niedriger als im Plasma und der Muskulatur. Die Baseline lag bei 50,5 mg/dl (21,4/81,2) und nach drei Stunden lag der Median bei 73,5 mg/dl (39/91,5). Der Punkt des höchsten Anstiegs wurde erst nach sechs Stunden erreicht und betrug 89 mg/dl (60/120). In den 12 Stunden danach fielen die Werte zunächst ab [Stunde 10: 71 mg/dl (40/119)] um dann noch einmal anzusteigen [Stunde 14: 89 mg/dl (59/104)] und sich

schließlich 18 Stunden nach Bolusgabe wieder der Baseline zu nähern [Stunde 18: 68 mg/dl (54/100)].

b) Pyruvatwerte im subkutanen Fettgewebe

Wie im Muskelgewebe ließen sich auch im subkutanen Fettgewebe keine signifikanten Änderungen hinsichtlich der Pyruvatkonzentrationen finden ($p= 0,74$). Die Baseline lag bei 46 $\mu\text{mol/l}$ (17,3/94,5), bei Stunde 3 betrug der Median 62 $\mu\text{mol/l}$ (24,3/133,3) und der höchste Wert war erst sechs Stunden nach Bolusgabe mit 81,5 $\mu\text{mol/l}$ (39/146,3) erreicht. In den 12 Stunden während der wieder begonnenen kontinuierlichen Hydrokortisongabe lagen die Werte um Stunde 10 bei 76 $\mu\text{mol/l}$ (35,5/104,3), bei Stunde 14 bei 84 $\mu\text{mol/l}$ (41,5/121,3) und bei Stunde 18 bei 63 $\mu\text{mol/l}$ (20,3/120,7). Diese Schwankungen waren nicht signifikant.

c) Laktatwerte im subkutanen Fettgewebe

Auch die Laktatwerte im subkutanen Fettgewebe blieben ohne signifikante Änderungen nach der Bolusgabe ($p= 0,33$). Während der Erhebung der Baseline lag der Median bei 2,24 mmol/l (1,3/6) und drei Stunden nach der Bolusgabe bei 2,67 mmol/l (1/5,4). Auch während der kontinuierlichen Hydrokortisongabe waren die Ergebnisse, die für Stunde 10 bei 1,7 mmol/l (0,8/3,2), für Stunde 14 bei 1,6 mmol/l (1,2/3,4) und in Stunde 18 bei 1,5 mmol/l (0,7/4,7) lagen, stabil.

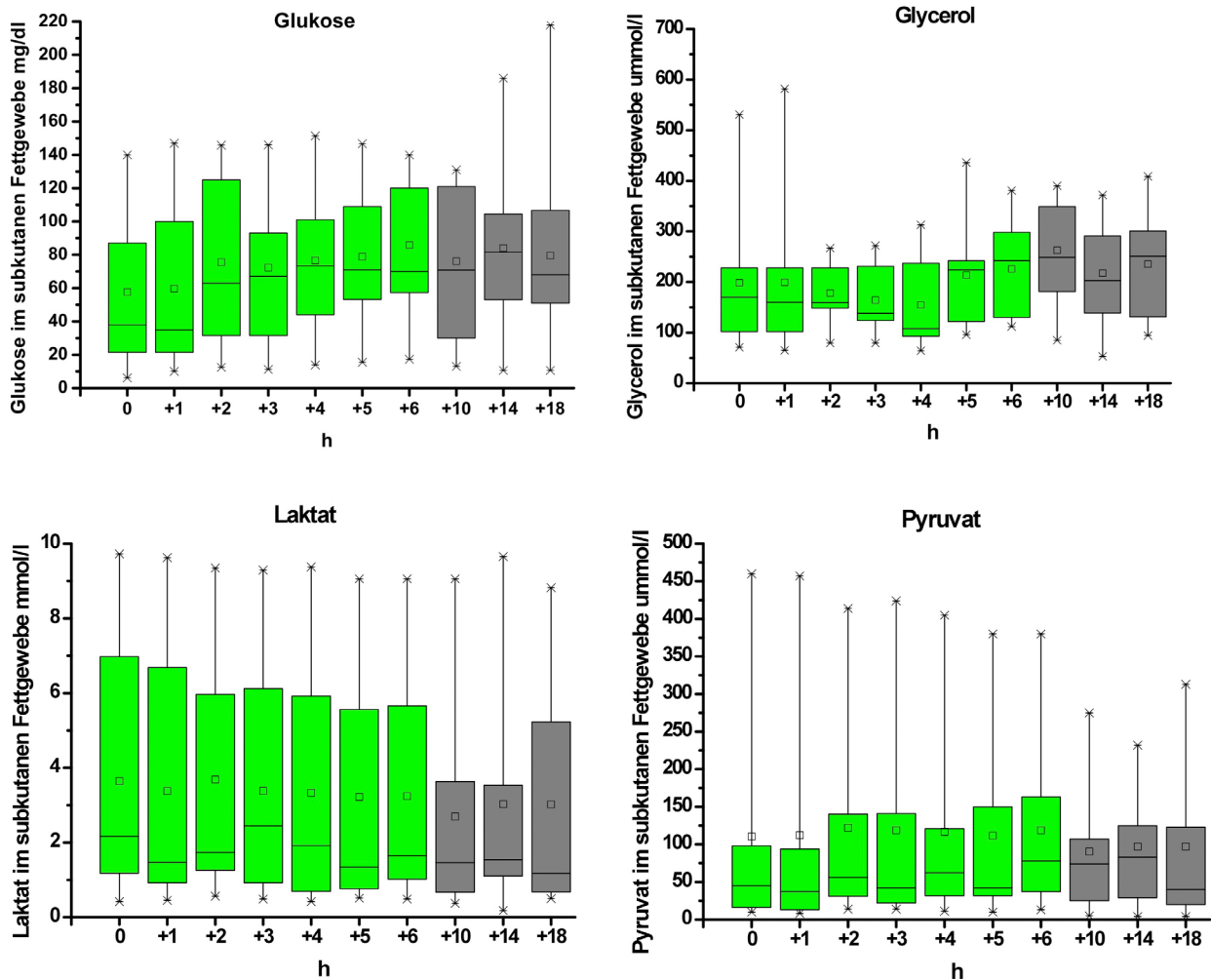


Abbildung 9: Darstellung der Mikrodialysewerte (Glukose, Glycerol, Laktat, Pyruvat) im subkutanen Fettgewebe über den Messzeitraum.

4.6.3. Laktat/Pyruvat-Ratio

Neben der alleinigen Laktatbestimmung eignet sich auch der Laktat/Pyruvat-Quotient zur Abschätzung der aeroben/anaeroben Stoffwechsellage. In der hier durchgeführten Untersuchung wurde die Laktat/Pyruvat-Ratio nur im Rahmen der Mikrodialyse erhoben. Es zeigten sich auf Gewebeebene weder im subkutanen Fettgewebe ($p=0,068$) noch in der Muskulatur ($p=0,322$) signifikante Änderungen des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

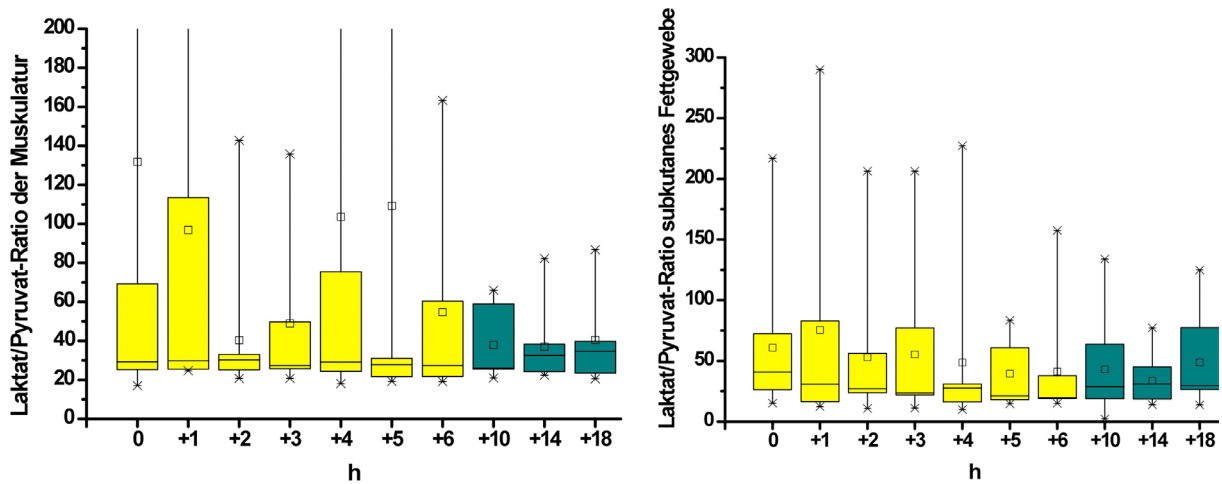


Abbildung 10: Laktat/Pyruvat-Ratio der Mikrodialysewerte der Muskulatur und des subkutanen Fettgewebes. Hämodynamik

4.7. Hämodynamik

Gleichzeitig mit den Glukosewerten im Plasma und den Werten der Mikrodialyse wurden bei allen Patienten verschiedene Parameter der Hämodynamik erhoben. Von Interesse waren der mittlere arterielle Blutdruck (MAD), die Herzfrequenz (HF) und der zentral venöse Druck (ZVD).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die 20 untersuchten Patienten während der 31-stündigen Untersuchung hämodynamisch stabil und ohne signifikante Änderungen der erhobenen Parameter blieben.

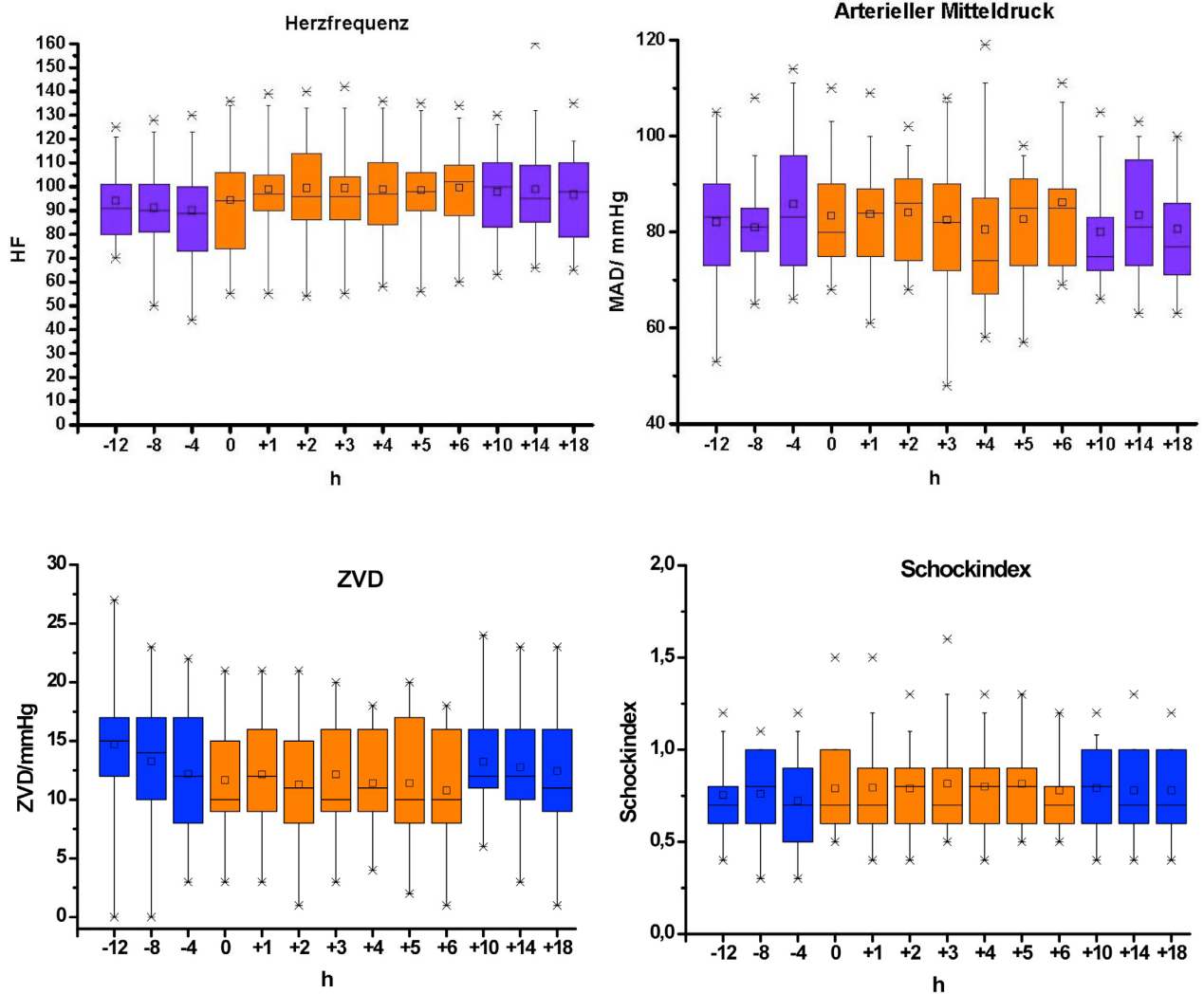


Abbildung 11: Darstellung der hämodynamischen Parameter HF, MAD, ZVD und des Schockindex über den Messzeitraum.

4.7.1. Katecholamine

Zur Aufrechterhaltung eines adäquaten MAD von 70 mmHg benötigten 12 von den 20 eingeschlossenen Probanden Katecholamine in Form von Noradrenalin und/oder Dobutamin. Die Katecholamindosierungen erfuhren während der Untersuchung keine wesentlichen Änderungen.

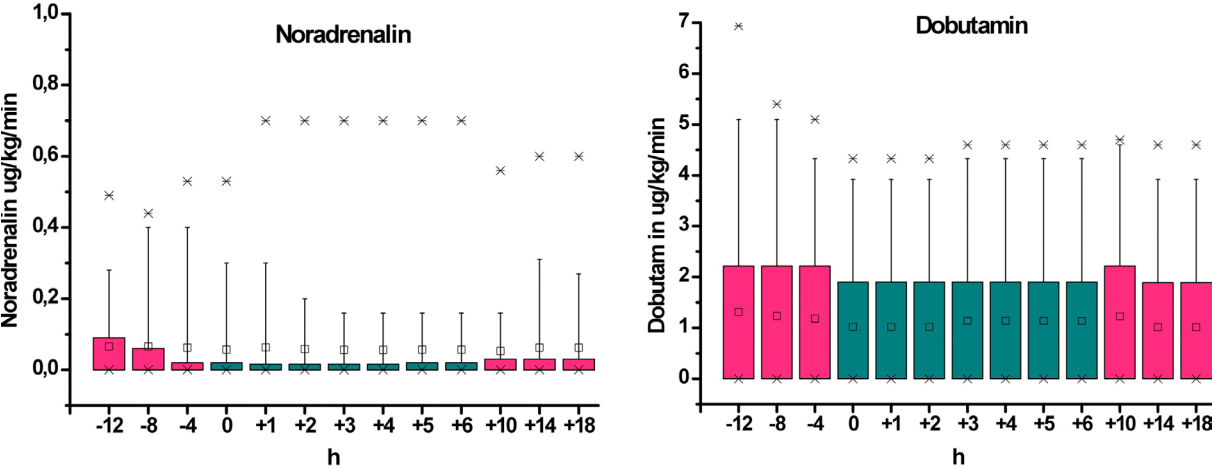


Abbildung 12: Darstellung der Katecholamine Noradrenalin und Dobutamin über den Messzeitraum.

5. Diskussion

5.1. Stellenwert der Therapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison

Seit der Veröffentlichung der Ergebnisse der CORTICUS Studie, die bezüglich der Letalität, der Dauer des Intensiv Aufenthaltes und der Krankenhausverweildauer keinen Vorteil in der routinemäßigen Behandlung septischer Patienten mit niedrig dosiertem Hydrokortison nachweisen konnte, aber eine höhere Inzidenz an Hyperglykämien und Hybernatriämien in der Gruppe der mit Hydrokortison behandelten Patienten aufwies, wird derzeit die Therapie mit Hydrokortison (200-300 mg/d), im Gegensatz zu den 2005 verabschiedeten Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V., weder von der Surviving sepsis campaign SSC (Dellinger et al. 2008), noch von der Deutschen Sepsis-Gesellschaft empfohlen. Lediglich die Therapie von Patienten im septischen Schock, die schlecht auf Flüssigkeits- und Vasopressorgabe ansprechen, kann weiterhin erwogen werden. Wahrscheinlich ist auch nach dieser Studie die Jahrzehnte lang geführte Kontroverse um den Einsatz von Kortikosteroiden bei Patienten mit schwerer Sepsis noch nicht endgültig beigelegt. Die bisher größten und zur Zeit einzigen Multicenterstudien, die überhaupt darauf ausgelegt waren, einen Überlebensvorteil nachzuweisen (CORTICUS-Studie 2008, Annane et al. 2002) liefern zwar bezüglich der 28-Tage-Letalität kontroverse Ergebnisse, bei genauerer Betrachtung der weiteren Resultate der Studien sind die Aussagen aber bei weitem nicht so widersprüchlich, wie es vielleicht initial scheint. Der Beginn der Hydrokortisontherapie war in der Studie von Annane et al., die einen Überlebensvorteil nachweisen konnten, deutlich früher, als in der CORTICUS-Studie (8 Stunden versus 72 Stunden nach Erfüllung der Einschlusskriterien). Die Patienten waren schwerer erkrankt (SAPS II Score 59 versus 49) und hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine ausgeprägtere Hypotension und einen höheren Bedarf an Vasopressoren. Wenn man hinsichtlich der Hypotension die strengen Einschlusskriterien der Annane-Studie (systolischer Blutdruck unter 90 mmHg trotz Volumenzufuhr und Katecholamingabe) auf die Patienten der CORTICUS-Studie bezieht, findet man in dieser Subgruppe ebenfalls eine Reduktion der Sterblichkeit um 11 % in der Hydrokortisongruppe (Sprung et al. 2008). Somit bleibt weiter ungeklärt, ob ein früher Therapiebeginn insbesondere bei Patienten im therapierefraktären septischen Schock mit einem Benefit verbunden sein könnte. Eine große internationale Multicenter Observationsstudie, die zwischen 2002 und 2005 an 12570 septischen Patienten auf

mehreren Kontinenten die Anwendung von niedrig dosiertem Hydrokortison im klinischen Alltag untersuchte, fand eine erhöhte Krankenhaus-Sterblichkeit bei den mit Hydrokortison behandelten Patienten (Beale et al. 2010). Generell waren aber die Patienten, die Hydrokortison erhielten, älter, hatten deutlich mehr Begleiterkrankungen und waren gemessen an den scores SOFA und APACHE II schwerer erkrankt. Auch nach dem rechnerischen Ausgleich der Ungleichheit zwischen den Patientengruppen bleibt jedoch eine signifikant höhere Sterblichkeit in der Hydrokortisongruppe bestehen. Die in der Studie eingesetzten Rechenmodelle arbeiten alle mit anfänglich erhobenen Baselinecharakteristika, die nicht unbedingt den Krankheitsgrad zum Zeitpunkt der Hydrokortisontherapie widerspiegeln. Damit ist nicht auszuschließen, dass der Schweregrad der Erkrankung in der Hydrokortisongruppe noch unterschätzt wurde. Einschränkend muss erwähnt werden, dass das PROGRESS (PROmoting Global Research Excellence in Severe Sepsis) Register, dem die Daten entnommen wurden, ursprünglich nicht dazu angelegt war, den Einfluss von Hydrokortison auf die Krankenhaussterblichkeit zu untersuchen. Auffällig ist, dass viele Patienten (14 %) Hydrokortison erhielten, obwohl zu keinem Zeitpunkt des Intensiv Aufenthaltes die Behandlung mit Vasopressoren angezeigt war. Ferrer und Kollegen untersuchten in einer anderen Multicenter Observationsstudie wie effektiv und erfolgreich verschiedene von der SSC empfohlene Behandlungsziele verfolgt wurden (Ferrer et al. 2009). Unter anderem wurde der Einsatz von niedrig dosiertem Hydrokortison bei Patienten im Schock betrachtet. Es konnte weder ein Benefit, noch eine erhöhte Sterblichkeit für die mit Hydrokortison behandelten Patienten festgestellt werden. Letztendlich bleibt die Therapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison sicherlich einer kleiner sorgfältig auszuwählenden Patientenpopulation vorbehalten, wobei wie von der SSC empfohlen das Vorliegen eines septischen Schocks obligat sein sollte.

5.1.1. Auswirkungen von Hydrokortison auf die Hämodynamik im septischen Schock

Die Gabe von niedrig dosiertem Hydrokortison (200-300 mg/d) kann nach den neuesten Leitlinien zur Behandlung der Sepsis bei Patienten im therapierefraktären septischen Schock, die trotz Volumen- und Vasopressortherapie nicht zu stabilisieren sind, erwogen werden. In einer Vielzahl von klinischen Studien konnte unter der Therapie mit Hydrokortison ein schnellerer Rückgang der Schocksymptomatik und damit verbunden auch eine kürzer notwendige Katecholamintherapie beobachtet werden (Bollaert et al.

1998, Briegel et al. 1999, Annane et al. 2002, Keh et al. 2003, Oppert et al. 2005, Sprung et al. 2008). Wahrscheinlich führt die Gabe von Hydrokortison über mehrere unterschiedliche Mechanismen zu einer hämodynamischen Stabilisierung, wobei die exakte Wirkweise bisher nicht in Gänze verstanden ist. Grundsätzlich kommt es beim septischen Patienten unter der Therapie mit Hydrokortison zu einer Steigerung des Blutdruckes und des peripheren Widerstandes ohne wesentlichen Einfluss auf die pulmonale Strombahn. Daraus wurde geschlossen, dass durch Hydrokortison die Ansprechbarkeit des peripheren Stromgebietes auf Katecholamine gesteigert wird (Bollaert et al. 1998). Da dem Mediator Stickstoffmonoxid (NO) durch seine vasodilatatorischen Eigenschaften eine zentrale Rolle in der sepsisinduzierten Hypotension zukommt, ist höchstwahrscheinlich die Hemmung der Expression der induzierbaren NO-Synthase in den Zellen des Gefäßendothels durch Glukokortikoide ein weiterer entscheidender Mechanismus, der zur hämodynamischen Stabilisierung beiträgt (Radomski et al. 1990). Unter anderem durch Lipopolysaccharide und die von ihnen initiierte Freisetzung von Zytokinen (TNF- α , Interleukin-1, NF κ B) kommt es zur Induktion der induzierbaren NO-Synthase. Das freigesetzte NO führt über eine Aktivierung der Guanylatzyklase und der Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat (c-GMP) zu einer Dilatation der glatten Muskulatur. In einer 2003 publizierten doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten crossover Studie an 40 septischen Patienten konnten Keh et al. eindrücklich den Zusammenhang zwischen NO Konzentrationen im Plasma und dem Katecholaminbedarf zeigen (Keh et al. 2003). Die Hälfte der Patienten erhielt nach Studieneinschluss 100 mg Hydrokortison als „loading dose“ und anschließend 10 mg Hydrokortison pro Stunde für drei Tage, die anderen 20 Patienten erhielten ein Placebo. Ab dem vierten Tag erhielt die Placebo-Gruppe das Hydrokortison und umgekehrt. Die Plasmakonzentration von NO war während der Behandlung mit Hydrokortison im Gegensatz zum Zeitraum der Placebogabe in beiden Gruppen herabgesetzt und korrelierte signifikant mit dem Bedarf von Noradrenalin.

5.1.2. Auswirkung von Hydrokortison auf den Glukosestoffwechsel

Glukokortikoide lösen während längerer Hungerperioden oder in Stresssituationen Stoffwechselveränderungen aus, die im extrahepatischen Gewebe zu vermehrter Proteolyse führen. Die abgebauten Aminosäuren werden direkt der ebenfalls durch Glukokortikoide stimulierten Glukoneogenese in der Leber zugeführt (Löffler 2001),

(Khani et al. 2001). Gleichzeitig reduzieren Glukokortikoide die Insulinsensitivität sowohl beim Gesunden (Pragano et al. 1983), als auch beim kritisch kranken Patienten (Pretty et al. 2011). Die dazu führenden Abläufe sind gegenwärtig nicht gänzlich verstanden. Bekannt ist am Skelettmuskel eine durch Glukokortikoide hervorgerufene Minderung der Translokation des GLUT 4 Transporters in die Zellmembran (Dimitriadis et al. 1997). Wie eingangs erwähnt, kommt es bei kritisch Kranken gehäuft zu komplexen metabolischen Veränderungen, die letztlich zum sogenannten Stressdiabetes, bestehend aus Hyperglykämie, Glukoseintoleranz und Insulinresistenz, führen. Generell erhöht der Einsatz von Glukokortikoiden zusätzlich das Risiko der Hyperglykämie (Annane et al. 2009) speziell bei septischen Patienten. Auch in den beiden großen Multicenterstudien kam es unter der Therapie mit niedrig dosierten Hydrokortison vermehrt zu Hyperglykämien in der jeweiligen Glukokortikoid-Gruppe (Annane et al. 2002), (Sprung et al. 2008). Dabei ist bisher die Frage nicht beantwortet, ob die Art der Applikation auch eine Rolle bei der Begünstigung der Entstehung der Hyperglykämie spielt. In beiden Studien erfolgte die Hydrokortisongabe als i.v. Bolus von jeweils 50 mg alle sechs Stunden.

5.2. Auswirkungen der Hydrokortisonapplikation als Bolus von 50 mg auf den Glukosestoffwechsel

Die in der vorliegenden Studie untersuchten 20 septischen Probanden wurden alle vor Studienbeginn nach den damals aktuellen Leitlinien mit Hydrokortison in einer Dosierung von 200 mg pro Tag behandelt. Die Applikation erfolgte via Perfusor mit einer Perfusorspritze von 50 ml (200 mg Hydrokortison/50 ml) und einer kontinuierlichen Laufrate von 2 ml/h. Eine verbreitete Alternative ist die diskontinuierliche Gabe von Hydrokortison als Bolus von 50 mg alle sechs Stunden mit dem Vorteil, einen intravenösen Zugangsweg peripher oder einen Schenkel eines zentralen Venenkatheters (ZVK) nicht dauerhaft zu besetzen. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass es nach einer einmaligen intravenösen Bolusgabe von 50 mg Hydrokortison zu einem signifikanten Anstieg der Blutglukosekonzentrationen mit einem Maximum nach drei Stunden kam. Da der Standard in der Behandlung mit niedrig dosiertem Hydrokortison auf der Index Intensivstation die kontinuierliche Verabreichung mittels Perfusor ist, wurden vergleichend die Blutzuckerwerte in den 12 Stunden vor und nach der Bolusgabe von derselben Probandengruppe ausgewertet. Somit stellt das

von uns untersuchte Kollektiv auch gleichzeitig seine eigene Kontrollgruppe dar. In der Untersuchungszeit fanden sich keine signifikanten Änderungen der Glukosekonzentration im arteriellen Blut. Eine Arbeitsgruppe aus Finnland untersuchte in einer prospektiven, randomisierten Studie an 48 Patienten im septischen Schock ebenfalls den Einfluss der Applikationsart von Hydrokortison auf die Blutglukosewerte. Alle Probanden erhielten 200 mg Hydrokortison am Tag für insgesamt fünf Tage, eine Gruppe als kontinuierliche Infusion und die andere als Boli von jeweils 50 mg alle sechs Stunden. Zusätzlich wurden beide Gruppen hinsichtlich eventueller Unterschiede im Insulinbedarf und auf den Rückgang der Schocksymptomatik verglichen (Loisa et al. 2007). Auch hier fanden sich signifikant mehr hyperglykämische Episoden in der Gruppe, die das Hydrokortison bolusweise erhielt. Um eine konsequente Normoglykämie beizubehalten, mussten in dieser Gruppe deutlich häufiger Änderungen der Insulinlaufzeiten vorgenommen werden, was einen erhöhten Arbeitsaufwand für die betreuende Pflegekraft bedeutete. Bezüglich eines schnelleren Überwindens der Schocksymptomatik ergab sich in dieser Studie kein Vorteil für die eine oder andere Art der Applikation.

Die negativen Auswirkungen der Hyperglykämie auf die Mortalität und Morbidität sind aus zahlreichen klinischen und experimentellen Studien bekannt. Neben den mittlerweile eindeutigen Grenzwerten für die Diagnose des Diabetes mellitus Typ I und Typ II, gibt es seit 2003 auch eine Definition des Begriffs der stressbedingten Hyperglykämie. Die American Diabetes Association bezeichnet einen stationären Nüchternblutzucker von ≥ 126 mg/dl oder zufällig gemessene Werte von ≥ 200 mg/dl als „hospital-related diabetes“, was der Bezeichnung Stresshyperglykämie entspricht (Clement et al. 2004). Vorher schlug sich die uneinheitliche Definition auch in der angegebenen Prävalenz von Hyperglykämien beim kritisch kranken Patienten nieder (Capes et al. 2000). Von den erhöhten Blutglukosespiegeln sind vor allem Gewebe, die Glukose weitgehend insulinunabhängig verstoffwechseln, wie Hepatozyten (Vanhorebeek et al. 2005), Alveolarzellen, Zellen des Endothels (Langouche et al. 2009), Neurone und Immunzellen (Van den Berghe 2008) betroffen. Im Rahmen einer Hyperglykämie bei gleichzeitig deutlich geminderter Insulinempfindlichkeit kann es zur Schädigung von Mitochondrien, zu einer Erhöhung des oxidativen Stresses und zu einer Hyperkoagulopathie kommen. Die vermehrte intrazelluläre Glukoselast kann zu einem Anstieg der mitochondrialen Superoxidproduktion führen (Brownlee 2001).

Superoxid interagiert mit NO zu Peroxynitrit, das über die entstehenden Radikale zur Beeinträchtigung sämtlicher Proteinfunktionen und somit zu einem gestörten Energiemetabolismus der betroffenen Zelle führt. Des Weiteren induzieren hohe Blutglukosewerte die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IL-6, IL-8 und IL-18 (Esposito et al. 2002) wobei TNF- α zur Verstärkung der Insulinresistenz beiträgt. Zusätzlich entfaltet Glukose über die Aktivierung von Thrombozyten eine prothrombotische Wirkung, die zu einer sekundären Störung der Mikrozirkulation führen kann (Ceriello 1993). Diese vielfältigen negativen Effekte der Hyperglykämie erklären, wie es zur Schädigung von unterschiedlichen Organsystemen im Rahmen septischer Krankheitsbilder kommen kann.

Neben der Therapie mit Kortikosteroiden und Katecholaminen begünstigen viele weitere Faktoren, wie vor allem die Ernährung des Intensivpatienten oder bestimmte Erkrankungen wie beispielsweise eine Pankreatitis, die Entstehung von Hyperglykämien.

Ob die durch Insulintherapie erzeugten positiven Effekte primär durch Senkung der Glukoselast oder durch die Insulinwirkung an sich hervorgerufen werden, ist nicht eindeutig geklärt. Eine Kombination aus beidem ist durchaus denkbar. Aufgrund der direkt toxischen Glukosewirkung auf das zentrale und periphere Nervensystem wird beispielsweise das geringere Auftreten der Critical Illness Polyneuropathie bei Patienten unter intensivierter Insulintherapie der Senkung des Blutzuckers zugeschrieben (Van den Berghe et al. 2001). Die Reduktion der Hyperglykämie führt zu einer Normalisierung der Entzündungsantwort (Stentz et al. 2004). Hierbei kann man nicht abschließend sagen, ob dieser Effekt durch die Verminderung der proinflammatorischen Wirkung der Kohlenhydrate oder durch die antiinflammatorischen Eigenschaften des Insulins bedingt ist. Darüber hinaus besitzt Insulin ausgeprägte antithrombotische und fibrinolytische Wirkung und ist in der Lage, am Endothel Stickoxide freizusetzen und so zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation beizutragen (Hartl et al. 2006). Weitere günstige Effekte sind wahrscheinlich durch die direkt anabole Wirkung des Insulins, sprich durch eine Verbesserung des Proteinmetabolismus und durch eine signifikante Reduktion der freien Fettsäuren, zu erklären.

5.3. Stellenwert der intensivierten Insulintherapie

Durch die 2001 von Greet van den Berghe et al. veröffentlichte wegweisende Studie zur strengen normoglykämischen Blutzuckereinstellung bei Intensivpatienten wurde zunächst die Behandlung von Hyperglykämien auf den Intensivstationen weltweit revolutioniert (Van den Berghe et al. 2001). In dieser Singlecenter Studie, in die 1548 überwiegend kardiochirurgische Patienten eingeschlossen waren, erfolgte in der Interventionsgruppe die Behandlung mit Insulin bereits bei Werten > 110 mg/dl mit dem Ziel der strikten Blutzuckereinstellung zwischen 80-110 mg/dl, womit der Begriff der „Intensivierten Insulintherapie“ (IIT) geprägt wurde. Bei der „konventionell“ behandelten Gruppe wurde erst bei Blutzuckerwerten > 215 mg/dl mit der Insulintherapie begonnen und das Studienziel umfasste eine Blutzuckereinstellung zwischen 180-200 mg/dl. Im Ergebnis zeigte sich in der IIT-Gruppe eine deutliche Reduktion der Mortalität und Morbidität (Critical Illness Polyneuropathie, Infektionen, Anämie, akutes Nierenversagen, kürzere Beatmungsdauer), wobei insbesondere Patienten mit einem Intensivaufenthalt von mehr als drei Tagen profitierten. Fünf Jahre später veröffentlichte die gleiche Arbeitsgruppe eine fast identische Studie mit internistischen Intensivpatienten (Van den Berghe et al. 2006). Nicht alle Ergebnisse ließen sich mit dieser Patientenpopulation in Gänze reproduzieren. So konnte keine signifikante Reduktion der Krankenhaus-Mortalität, wohl aber weiterhin eine Verringerung der Morbidität nachgewiesen werden.

Als erste multizentrische randomisierte Studie zur intensivierten Insulintherapie wurde 2008 die VISEP-Studie (Volumen und Insulintherapie bei schwerer Sepsis und septischem Schock) publiziert (Brunkhorst et al. 2008). In dieser an 600 Patienten mit Sepsis beziehungsweise septischen Schock durchgeführten Studie sollten gleichzeitig der Stellenwert von Hydroxyethylstärke (HES) zur Volumentherapie geklärt werden. Letztlich konnten nur 247 Patienten dem Studienarm der IIT und 241 Patienten dem Arm der konventionellen Insulintherapie zugeführt werden. Die Zielwerte der Blutzuckereinstellung orientierten sich an den vorangegangenen Studien der Arbeitsgruppe um Greet van den Berghe und wurden aber zum Teil nicht erreicht. Zum vorzeitigen Abbruch der Studie führte eine Sicherheitsinterimanalyse, da weder Letalitätsunterschiede in der 28-Tage-Letalität noch in der 90-Tage-Letalität und zudem auch keine Morbiditätsunterschiede (gemessen am SOFA-Score) zwischen den

Gruppen gezeigt werden konnten, es aber zu einer signifikanten Häufung von Hypoglykämien in der IIT-Gruppe (17 % vs. 4,1 %) kam.

Als weitere prospektive randomisierte multizentrische Studie wurde 2009 die NICE SUGAR (The Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation) Studie veröffentlicht (Finfer et al. 2009). In die Studie konnten 6100 Intensivpatienten eingeschlossen werden, die entweder einer intensivierten Insulintherapie mit dem Zielblutzucker von 81-108 mg/dl oder einer Kontrollgruppe mit dem Zielblutzucker von 144-180 mg/dl zugeteilt wurden. Eingeschlossen wurden nur Patienten, bei denen von einer Mindestverweildauer auf der Intensivstation von drei Tagen oder mehr ausgegangen werden konnte. In starkem Kontrast zu allen bisherigen Studienergebnissen stehen die überraschenden Resultate von NICE- SUGAR. Die 90-Tage-Letalität, hier als primärer Studienendpunkt festgelegt, war in der Interventionsgruppe (IIT-Gruppe) mit 27,5 % signifikant höher als in der Kontrollgruppe (24,9 %). Weniger überraschend ist, dass es auch hier in der Interventionsgruppe häufiger zu schweren Hypoglykämien (BZ \leq 40 mg/dl) kam. Die Frage, wie es zu einer solchen Diskrepanz der Studienergebnisse kommen konnte, lässt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur in Ansätzen klären.

Vielleicht spielen statistisch schlecht zu erfassende lokale Gegebenheiten und örtlichen Besonderheiten in der von Greet van den Berghe et al. als Singlecenter Studien durchgeführten Untersuchungen eine größere Rolle (Inzuchhi et al. 2009). Eine der Ursachen ist sicherlich in der unterschiedlichen Art der Ernährung der Studienpopulationen zu suchen. Zum großen Teil erhielten die Patienten der beiden belgischen Studien ihre Ernährung parenteral und wurden gemessen an den Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für enterale und parenterale Ernährung (ESPEN) normo- bis hyperkalorisch ernährt. Die Patienten der NICE-SUGAR Studie wurden in den ersten 14 Tagen mehrheitlich enteral und eher hypokalorisch ernährt. Schon geringe Änderungen der Insulinzufuhr können bei hypokalorisch ernährten Patienten schnell zu gefährlichen Hypoglykämien führen (Mayer et al. 2011). Die erhöhte Mortalität unter der IIT könnte zudem durch eine vermehrte Rate an Hypoglykämien mitbedingt sein, die bei sedierten und beatmeten Patienten unentdeckt blieben. Eine große Rolle dürfte die unterschiedliche Blutzuckereinstellung der jeweiligen Kontrollgruppen spielen. In der NICE-SUGAR Studie erhielten mehr als zwei

Drittel der Patienten Insulin i.v., um den angestrebten Zielbereich zwischen 144 -180 mg/dl zu erreichen. Im Gegensatz dazu wurden in den belgischen Studien die Patienten der Kontrollgruppe erst ab einem Blutzucker von > 215 mg/dl behandelt. Welche Blutzuckerwerte denn nun wirklich mit einem Benefit für Intensivpatienten einhergehen, klärt auch die NICE-SUGAR Studie nicht hinreichend. Aus ihr lässt sich derzeit nur ablesen, dass die Patienten hier, im Gegensatz zu vorausgegangenen Studien, nicht von Blutzuckerwerten unter 144-180 mg/dl profitieren. Auch lassen sich die Ergebnisse nicht deckungsgleich auf septische Patienten übertragen. Die COITSS Studie (The Corticosteroids and Intensive Insulin Therapy for Septic Shock) aus dem Jahre 2010 untersuchte explizit bei Patienten im septischen Schock unter niedrig dosierter Hydrokortisontherapie, ob sich eine intensivierete Insulintherapie auf das outcome (Krankenhaussterblichkeit) auswirkt (Annane et al. 2010). Außerdem wurde untersucht, ob die zusätzliche Gabe von Fludrokortison mit einem Benefit verbunden ist. Von den 509 Studienpatienten erhielten 255 eine IIT. Verglichen mit den Patienten der Kontrollgruppe, deren Blutzuckereinstellung konventionell vorgenommen wurde, ließ sich keine Verbesserung der Krankenhausmortalität feststellen. In der Kontrollgruppe wurden die Patienten gemäß den Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign von 2004 (Dellinger et al. 2004) behandelt, die zu einer BZ-Einstellung von < 150 mg/dl raten. Diese Werte wurden auch erreicht, womit das Therapieziel weit unterhalb der Kontrollgruppe der Studie von Van den Berghe und Kollegen lag. Auch in dieser Studie erlitten die Patienten der IIT Gruppe signifikant häufiger schwere Hypoglykämien.

Eine eindeutige Empfehlung, welche Blutzuckerspiegel bei Intensivpatienten und vor allem bei septischen Patienten anzustreben sind, kann derzeit kaum gegeben werden. Nach den aktuellen Leitlinien der DSG wird eine moderate protokollgesteuerte Insulintherapie zur Beibehaltung von Blutzuckerwerten unter 180 mg/dl empfohlen (Deutsche Sepsis-Gesellschaft 2010). Sicher wäre es übereilt, alle erarbeiteten Therapiekonzepte, Protokolle und Kontrollalgorithmen und das damit vorhandene Management zur Blutzuckereinstellung auf den Intensivstationen über Bord zu werfen. Auch wenn eine strikt normoglykämische Blutzuckereinstellung bei kritisch Kranken nach aktueller Studienlage zurzeit nicht empfohlen werden kann, kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass es Patientenkollektive gibt, die durchaus davon profitieren könnten (Donald et al. 2009). Nach wie vor ist davon auszugehen, dass Hyperglykämie mit einem schlechteren outcome und einer höherer Mortalität verbunden

ist (Krinsley 2003, Capes et al. 2001, McCowen et al. 2001). Solange es keine weiteren Daten gibt, scheint es sinnvoll, das bestehende Management zur Blutzuckerkontrolle zu nutzen, um sowohl extreme Hyperglykämien zu vermeiden, als auch frühzeitig die Gefahr einer Hypoglykämie zu erkennen und diese zu verhindern. Folglich wäre es, wenn eine Indikation für die supportive Therapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison besteht, sinnvoll, Hydrokortison kontinuierlich zu verabreichen und Bolusgaben und die damit verbundenen Blutzuckeranstiege zu vermeiden.

5.4. Blutglukosevariabilität

Seit den letzten Jahren geht man verstärkt davon aus, dass nicht nur das Ausmaß und die Dauer einer Hyperglykämie negative Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität bei kritisch kranken Patienten haben, sondern dass auch die jeweiligen Blutzuckerschwankungen zu einer erhöhten Intensiv- und Krankenhausmortalität beitragen. Im Rahmen von Untersuchungen bei Patienten mit Diabetes mellitus zeigte eine erneute Interpretation der Daten einer wegweisenden 1993 veröffentlichten Studie der „Diabetes Control and Complication Trial Research Group“ (DCCT 1993), dass neben dem Goldstandard zur langfristigen Blutzuckerkontrolle, dem Hämoglobin A1C (HbA1C), wahrscheinlich auch die Glukosevariabilität eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung der diabetischen Retinopathie spielt (Hirsch 2005). In vitro konnte eine deutliche erhöhte Apoptose-Rate von Endothelzellen humaner Umbilicalvenen gezeigt werden, die wechselnden euglykämischen oder hyperglykämischen Bedingungen ausgesetzt waren, im Gegensatz zu der Zellpopulation, die sich in einem gleichbleibend hyperglykämischen Milieu befand (Risso et al. 2001). In einem ähnlichen Versuchsaufbau, ebenfalls an Endothelzellen humaner Umbilicalvenen, konnten durch Messung von Nitrotyrosin und der Proteinkinase C als Marker für oxidativen Stress signifikant höhere Werte in den Zellen, die wechselnden Glukosespiegeln ausgesetzt waren, festgestellt werden (Quagliaro et al. 2003). Eine Studie an Patienten mit Diabetes mellitus Typ II lieferte ebenfalls Hinweise, dass Schwankungen der Blutglukosewerte, ähnlich wie die isolierte Hyperglykämie, vermehrt mit oxidativem Stress einhergehen (Monnier et al. 2006). Unter oxidativem Stress versteht man ein Ungleichgewicht zwischen oxidativen und antioxidativen Prozessen zugunsten der vermehrten Bildung von Prooxidantien und Oxidantien (Robert Koch Institut 2008). Oxidativer Stress kann zur strukturellen Modifikation an körpereigenen Molekülen

führen und damit eine Gewebeschädigung hervorrufen. Dies ist eine der Ursachen für akute Reperfusionsschädigungen (Ovechkin et al. 2007) und wird darüber hinaus angeschuldigt, an der Entstehung vieler chronischer Krankheiten wie Krebs, Herzkreislauf- und neurodegenerativen Erkrankungen beteiligt zu sein (Cutler et al. 2005). Eine weitere Arbeit aus dem Jahre 2008 vergleicht im Rahmen eines euinsulinämischen hyperglykämischen Clamps die Auswirkungen von gleich bleibenden und wechselnden Glukosespiegeln in Bezug auf die Entstehung von Endothelschäden und oxidativem Stress bei gesunden Probanden und Patienten mit nicht insulinpflichtigem Typ II Diabetes. Unabhängig vom vorbestehenden Diabetes kam es in beiden Gruppen vermehrt zu endothelialen Dysfunktionen, gemessen anhand einer durch Nitroglycerin vermittelten Vasodilatation, und zu einer Zunahme von oxidativem Stress, gemessen an Nitrotyrosin und dem Isoprostan 8-iso PGF₂α, bei den Patienten, die wechselnd hohen Glukosespiegeln ausgesetzt wurden (Ceriello et al. 2008). Mittlerweile haben verschiedene retrospektive Studien an Intensivpatienten die Glukosevariabilität in Bezug auf die Letalität und Mortalität untersucht. Einheitlich konnte eine erhöhte Variabilität der Blutglukosekonzentration als unabhängiger Risikofaktor für die Intensiv- beziehungsweise Krankenhaussterblichkeit identifiziert werden (Egi et al. 2006), (Krinsley 2008), (Dossett et al. 2008), (Hermanides et al. 2010). Eine Singlecenter Studie, in die 1246 Patienten mit der Diagnose Sepsis eingeschlossen wurden, kam zu gleichen Ergebnissen (Ali et al. 2008). Leider sind alle bisherigen klinischen Daten ausschließlich retrospektiv erhoben worden und lassen teilweise wichtige Informationen über Art und Dosierung der Insulingabe, Ernährung und Gabe von Hydrokortison vermissen. Des Weiteren wird die Vergleichbarkeit durch unterschiedliche Messintervalle deutlich erschwert. In den Studien von Egi und Kollegen und in der von Ali et al. 2008 fanden im Durchschnitt alle vier Stunden Blutzuckermessungen statt. In anderen Studien wurde wesentlich öfter gemessen (Dossett et al. 2008), und in der 2008 veröffentlichten Arbeit von Krinsley waren sogar nur drei Messwerte während des gesamten Intensivaufenthaltes vorgesehen. Ein noch größeres Manko als unterschiedliche Zeitintervalle und Messabstände ist bei der Berechnung der Glukosevariabilität das Fehlen einer einheitlichen Definition. So wird die Glukosevariabilität in einigen Veröffentlichungen als Standardabweichung des durchschnittlichen Glukosewertes oder als Koeffizient der Variabilität angegeben (Krinsley 2008, Egi et al. 2006). Allerdings bleiben so die Änderungen über die Zeit unberücksichtigt. Eine Alternative zur Standardabweichung ist die Berechnung der

„mean absolute glucose“ (MAG) wobei die Summe aller Glukoseänderungen während des Intensivaufenthaltes durch die gesamte Zeit der Intensivbehandlung, angegeben in Stunden, geteilt wird ($MAG = \Delta BG / \Delta Time$) (Hermanides et al. 2010). Andere Autoren haben sich zur Definition der Glukosevariabilität des sogenannten „glycemic lability index“ (GLI) (Ali et al. 2008) bedient oder eine frühe Blutglukosevariabilität, die an Auftreten einer Hypo- und Hyperglykämie in den ersten 24 Stunden des Intensivaufenthaltes geknüpft ist, definiert (Bagshaw et al. 2009). Die Ermittlung der Glukosevariabilität hat allerdings bisher keinerlei prognostischen Wert und ist für eine zeitnahe Überwachung der Patienten nicht ausgelegt. In weiteren Studien muss nun geklärt werden, ob und wenn ja sich aus der Bestimmung der Glukosevariabilität Vorteile für die Behandlung kritisch Kranker ziehen lassen und durch welche Algorithmen sie zu vermeiden oder zu behandeln ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden in Anlehnung an die Veröffentlichung von Egi und Kollegen zur Beschreibung der Blutglukosevariabilität die Standardabweichung und der Koeffizient der Variabilität gewählt. Die Standardabweichung ist gemeinhin einer der Parameter, der zur Beschreibung der Variabilität von Messungen herangezogen wird. Verglichen wurde jeweils der zwölfstündige Zeitraum vor der Hydrokortisonbolusgabe mit dem sechsstündigen Messintervall nach der Bolusgabe, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zeigten. Wahrscheinlich ist dieses Ergebnis in erster Linie dem sehr kurzen Zeitintervall und der kleinen Studienpopulation geschuldet. Durch die weiteren Ergebnisse unserer Arbeit konnte aber gezeigt werden, dass durch die Bolusgabe von 50 mg Hydrokortison ein signifikanter Blutzuckeranstieg und damit eine womöglich schädliche Blutzuckerschwankung im arteriellen Blut verursacht wird, die sich durch die kontinuierliche Gabe von Hydrokortison vermeiden ließe.

5.5. Interpretation der Ergebnisse der Mikrodialysemessungen

Das Ziel der zusätzlichen Verwendung von subkutanen und intramuskulären Mikrodialysekathetern war es, einen Einblick in eventuelle Veränderungen des Glukosestoffwechsels auf Gewebeebene nach der Bolusgabe von 50 mg Hydrokortison zu erhalten. In der Muskulatur ließ sich ein Anstieg der Glukosekonzentration nachweisen, wohingegen im Fettgewebe keine signifikant erhöhte Glukosekonzentration gemessen werden konnte. Allerdings zeichnete sich auch hier im

Trend deutlich eine Steigerung ab. Beide Gewebe spielen im Rahmen der peripheren Glukoseaufnahme eine besondere Rolle. Sie sind physiologisch für den allergrößten Anteil der insulinabhängigen Glukoseaufnahme verantwortlich. Die Aufnahme der Glukose in die jeweilige Zielzelle erfolgt durch erleichterte Diffusion über die Glukosetransporter-Isoform GLUT 4 (Löffler 2001). Unter dem Einfluss von Insulin kommt es normalerweise zur Translokation von intrazellulären GLUT 4 Transportern in die Plasmamembran und somit zu einer Erhöhung der Aufnahmekapazität der Zellen.

5.5.1. Insulinresistenz

Neben der seit langer Zeit schon als eine der Ausprägungen des Stressestoffwechsels beobachteten Hyperglykämie, wurde bereits vor mehr als 50 Jahren der Begriff Insulinresistenz benannt (Howard 1955). Unter Insulinresistenz versteht man das Zusammentreffen der Hauptcharakteristika einer Insulindefizienz, bestehend aus Hyperglykämie, gesteigerter Lipolyse und Proteinkatabolismus trotz normaler oder sogar erhöhter Insulinplasmaspiegel (Carlson 2003), wobei die genauen pathophysiologischen Mechanismen bis heute nicht vollständig verstanden sind. Die Insulinresistenz, unabhängig von einem bereits bestehenden Diabetes mellitus, ist insbesondere ein Charakteristikum des Postaggressionsstoffwechsels septischer Patienten (Shangraw et al. 1989). Unterschieden werden kann eine zentrale von einer peripheren Insulinresistenz. Die zentrale Insulinresistenz geht mit einer gestörten nichtoxidativen Glukoseverwertung, einer erhöhten Glukoseaufnahme und einer trotz hoher Glukoseplasmaspiegel gesteigerten Glukoneogenese in der Leber einher. Warum hier endogene physiologische Insulinkonzentrationen nicht in der Lage sind, eine normale Stoffwechsellage aufrecht zu erhalten, ist nicht hinreichend bekannt (Robinson et al. 2004). Eine der Hauptursachen für die periphere Insulinresistenz ist die beeinträchtigte Glukoseaufnahme vor allem der Skelettmuskulatur aufgrund einer eingeschränkten Translokation des GLUT 4 Transporters (Mizock 2001). Möglicherweise spielen hierbei proinflammatorische Zytokine wie TNF- α eine entscheidende Rolle. An Endothelzellen konnte jedenfalls beobachtet werden, dass TNF- α die Expression von Insulinrezeptoren hemmt (Aljada et al. 2002). In einer Arbeit von Del Aguila et al. konnte der schädliche Einfluss von TNF- α auf die Signalwirkung von Insulin und die Glukoseaufnahme in die Muskelzellen gezeigt werden (Del Aguila et al. 1999). Auch Katecholamine besitzen direkte antiinsulinäre Eigenschaften und können ebenfalls die Insulinbindung an den Rezeptor behindern und die Translokation

des GLUT 4 Transporters einschränken (Lang 1992). Auch Glukokortikoide und Wachstumshormone können die insulininduzierte Glukoseaufnahme am Skelettmuskel beeinträchtigen. Im Tiermodell vermindern Wachstumshormone die Insulinwirkung durch eine Rezeptor-Downregulation (Smith et al. 1997) und Glukokortikoide greifen ebenfalls in die Translokation des GLUT 4 Transporters ein (Dimitriadis et al. 1997). Zusätzlich verstärken alle diese „counterregulatory hormones“ (Katecholamine, Wachstumshormone, Glukokortikoide) die Lipolyse und bewirken trotz normaler oder sogar erhöhter Insulinspiegel eine Erhöhung der freien Fettsäuren im Plasma, wobei freie Fettsäuren wiederum einen direkten inhibitorischen Effekt auf den Insulinsignalweg ausüben (Dresner et al. 1999).

5.5.2. Eigene Ergebnisse

Alle untersuchten Patienten erhielten bereits vor Einschluss in die Studie eine kontinuierliche intravenöse Insulinbehandlung gegen die stressinduzierte Hyperglykämie, ohne dass bei einem dieser Patienten anamnestisch ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus bekannt war. Dieser Befund spricht klinisch für das Vorliegen einer systemischen Insulinresistenz, ohne dass wir in dieser Arbeit die Insulinresistenz unserer Probanden beispielsweise mittels eines Insulin Clamps untersucht haben.

Bei den zehn von uns mittels Mikrodialyse untersuchten Probanden wurden nach der Bolusgabe von 50 mg Hydrokortison neben den Werten im Serum auch in der Muskulatur signifikant erhöhte Glukosespiegel gemessen. Die Mikrodialysmessungen lassen über die Messung der interstitiellen Konzentration von Parametern des Glukosestoffwechsels Rückschlüsse auf die Stoffwechselprozesse in der Zelle zu. Glukose passiert insulinunabhängig mittels erleichterter Diffusion die Kapillarmembran und gelangt so in das Interstitium, dem Kompartiment zwischen Kapillare und Zelle. Es ist davon auszugehen, dass erhöhte Glukosewerte im Interstitium der Muskulatur durch die Blutzuckererhöhung im Serum bedingt sind. Andererseits ist der messbare Anstieg der Glukosekonzentration im Interstitium möglicherweise auch auf eine im Rahmen einer Insulinresistenz verminderten insulinabhängigen Glukoseaufnahme in die Muskelzelle zurückzuführen. Unter physiologischen Bedingungen würden die Muskelzellen bei vermehrtem Glukoseangebot diese in die Zelle aufnehmen und entweder der Glykogensynthese zuführen oder mittels Glykolyse abbauen. Bei der

peripheren Insulinresistenz ist typischerweise die insulinabhängige Aufnahme der Glukose in die Muskelzelle beeinträchtigt. Eine vermehrte Substrataufnahme des Muskelgewebes und eine gesteigerte aerobe oder anaerobe intrazelluläre Glykolyse sollten zu einem Anstieg der interstitiellen Pyruvat- oder Laktatkonzentration führen und sich als Veränderung des Laktat/Pyruvat-Quotienten nachweisen lassen. Tatsächlich aber bleibt die sowohl im Muskel- als auch im Fettgewebe mittels Mikrodialyse gemessene Laktat- und Pyruvatkonzentration sowie der Laktat/Pyruvat-Quotient auch nach dem Anstieg der interstitiellen Glukosekonzentration gleich.

Im Rahmen der peripheren Insulinresistenz spielt sicher die gestörte Aufnahme von Glukose in die Muskelzelle die bedeutendste Rolle, aber auch der Transport in andere Gewebe, beispielsweise in die Adipozyten, ist vermindert (Mitzock 2001) und sollte daher nicht vollständig außer Acht gelassen werden (Robinson et al. 2004). Auch wenn die von uns gemessenen Veränderungen im Fettgewebe nicht signifikant waren, so ist doch eindeutig im Trend ein Anstieg der Glukosekonzentration im Sinne einer Insulinresistenz zu beobachten. In der Zusammenschau weisen unsere Ergebnisse auf eine sowohl in der Muskulatur, als auch im Fettgewebe vorliegende Insulinresistenz hin. Einschränkend muss erwähnt werden, dass diese Studie nicht dazu ausgelegt war eine periphere Insulinresistenz nachzuweisen und die Mikrodialyse dafür auch keine etablierte Methode darstellt. Eine Limitierung der Aussagekraft der vorgelegten Studie findet sich sicher in der begrenzten Patientenzahl und in der nicht erfolgten Randomisierung.

6. Zusammenfassung

Schwere Sepsis, septischer Schock und konsekutives Multiorganversagen stellen als lebensbedrohliche Krankheitsbilder nach wie vor eine große Herausforderung in der intensivmedizinischen Behandlung dar. Angesichts der zunehmenden Inzidenz bei nach wie vor hoher Letalität wird weiterhin intensiv an der Entwicklung neuer Therapiekonzepte, beziehungsweise an der Weiterentwicklung und Verbesserung bewährter Behandlungsabläufe gearbeitet. Ein häufiges Problem bei kritisch kranken Patienten ist die aufgrund der veränderten Stoffwechselsituation auftretende Stress-Hyperglykämie gepaart mit einer peripheren Insulinresistenz. Hyperglykämie gilt nicht nur als Marker für die Schwere der Erkrankung, sondern ist auch mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Ziel der vorliegenden prospektiven offenen Observationsstudie sollte es sein zu klären, ob durch die Applikationsform von Hydrokortison Einfluss auf die Entstehung von Hyperglykämien und Blutzuckerschwankungen genommen werden kann. Untersucht wurden 20 Patienten im septischem Schock, die alle bereits vor Studieneinschluss als adjunktive Therapie niedrig dosiertes Hydrokortison in einer Dosierung von 200 mg/d kontinuierlich mit einer Perfusorlauftrate von 2 ml/h erhalten hatten. Nach Erreichen eines stabilen Ausgangszustands in Bezug auf die Blutzuckereinstellung und Insulingabe wurde den Patienten einmalig ein Bolus von 50 mg Hydrokortison verabreicht. Während des sich anschließenden Intervalls von sechs Stunden wurden die Blutzuckerwerte stündlich kontrolliert. Sowohl die Insulingaben, als auch die Ernährung blieben unverändert. Vor der Intervention wurden zusätzlich zehn von den Patienten Mikrodialysekatheter jeweils intramuskulär und subkutan gelegt, um Rückschlüsse auf den sich verändernden Glukosestoffwechsel im Gewebe ziehen zu können. Ausgehend von einer Baseline von 126 mg/dl stiegen die Blutzuckerwerte in den sechs Stunden nach der Bolusgabe von 50 mg Hydrokortison signifikant an, mit einem Maximum von 144 mg/dl nach drei Stunden. Mit dem Wiedereinsetzen der kontinuierlichen Gabe normalisierten sich auch die Blutzuckerwerte und kehrten zu den Ausgangswerten der Baseline zurück. Auf Gewebeebene ließ sich nur in der Muskulatur ein signifikanter Anstieg der Glukosewerte verzeichnen, ohne dass jedoch, gemessen an der Laktat/Pyruvat-Ratio, die vermehrt anfallende Glukose in die Zelle aufgenommen und verstoffwechselt wurde. Dies spricht für eine ausgeprägte periphere Insulinresistenz der Muskulatur unserer Studienpopulation. In Bezug auf die Blutglukosevariabilität, die in mehreren Arbeiten einen signifikanten unabhängigen

Prädiktor der Intensiv- und Krankenhausmortalität darstellt, lassen sich in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede vor und nach der Bolusgabe feststellen.

In jüngster Zeit wurden aufgrund der aktuellen Publikationen die normoglykämische Blutzuckereinstellung mittels intensiver Insulintherapie und die Therapie mit niedrigdosiertem Hydrokortison bei Patienten mit schwerer Sepsis erneut kontrovers diskutiert, was letztlich zu einer Änderung der Leitlinien zur Behandlung der Sepsis führte. Nach wie vor wird aber im therapierefraktären septischen Schock eine mögliche Indikation für die Gabe von niedrig dosiertem Hydrokortison gesehen. Da gezeigt werden konnte, dass schon eine einmalige Bolusgabe von 50 mg Hydrokortison zu einem Anstieg der Blutglukosekonzentration führt, ist zur Erleichterung der Blutzuckereinstellung die kontinuierliche Gabe vorzuziehen.

7. Literaturverzeichnis

Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124: 783-801

Ali NA, O'Brian JM, Dungan K, Philips G et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2008; 36: 2316-2321

Aljada A, Ghanim H, Assian E, Dandona P. Tumor necrosis-~~factor~~ α inhibits insulin-induced increase in endothelial nitric oxide synthase and reduces insulin receptor content and phosphorylation in human aortic endothelial cells. *Metabolism* 2002; 51: 487-491

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the united states: Analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310

Annane D, Bellissant E, Bollaert PE et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009; 301: 2362-2375

Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365: 63-78

Annane D, Cariou A, Maxime V et al. Corticosteroid Treatment and Intensive Insulin Therapy for Septic Shock in Adults. *JAMA* 2010; 303: 341-348

Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, Egi M, Hart GK, George C. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Critical Care* 2009; 13: R91

Barton RN, Stoner HB, Watson SM. Relationships among plasma cortisol, adrenocorticotrophin and severity of injury in recently injured patients. *J Trauma* 1987; 27: 384-92

Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinkardt K. Sepsis: Aktuelle Aspekte zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Anästhesist* 2006; 55: 835-845

Bauer M. Pathophysiologie der Sepsis: Aktuelle Konzepte. *Anästhesist* 1996;45:312-322

Baumeister FAM, Rolinski B, Busch R, Emmrich P. Glucose Monitoring With Long-Term Subcutaneous Microdialysis in Neonates. *Pediatrics* 2001; 108: 1187-1192

Beale R, Janes JM, Brunkhorst FM, et al. Global utilization of low-dose corticosteroids in severe sepsis and septic shock: A report from the PROGRESS registry. *Crit Care* 2010; 14: R102.

Benveniste H, Hansen AJ, Ottoson NS. Determination of brain interstitial concentrations by microdialysis. *J Neurochem* 1989; 52: 1741-1750

- Benveniste H, Hansen AJ, Ottsen NS. Determination of Brain Interstitial Concentrations by Microdialysis. *Journal of Neurochemistry* 1989; 52: 1741-1750
- Benveniste, H, Hüttemeier PC. Microdialysis-Theory and Application. *Progress in Neurobiology* 1990; 35: 195-215
- Bernard C. Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux. J.B. Bailliere et Fils 1878:1: 564
- Bito L, Davson H, Levin EM, Murray M, Snider N. The concentration of free amino acids and other electrolytes in cerebrospinal fluid, in vivo dialysate of brain, and blood plasma of the dog. *J Neurochem* 1966; 13: 1057-1067
- Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ* 2003; 326: 262-266
- Bodmann KF, Vogel F. Antimikrobielle Therapie der Sepsis. PEG-Empfehlung *J Chemother* 2001; 10: 43-56
- Bolinger J, Ungerstedt U, Arner P. Microdialysis measurement of the absolute concentration in subcutaneous adipose tissue allowing glucose monitoring in diabetic patients. *Diabetologia* 1992; 35: 1177-1180
- Bolinger J, Ungerstedt U, Arner P. Long-Term continuous glucose monitoring with microdialysis in ambulatory insulin-dependent diabetic patients. *The Lancet* 1993; 342: 1080-1085
- Bollaert PE, Charpentier C, Levy B et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26: 645-650
- Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotmann GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N.Engl J Med* 1987; 317: 653-658
- Bone RC, Sir Isaac Newton. Sepsis, SIRS and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24: 1125-1128
- Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1198-208
- Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27: 723-732
- Briegel J. Substitutionstherapie mit Hydrocortison bei septischem Schock. *Intensivmed* 2001; 38: 211-215
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-820

- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125–1239
- Bungay PM, Morrison PF, Dedrick RL. Steady-State Theory for quantitative Microdialysis of Solutes and water in vivo and in vitro. *Life Sciences* 1990; 46: 105-119
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stresshyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773–778
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stresshyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426– 2432
- Carlson GL. Insulin resistance in sepsis. *Br J Surg.* 2003; 90: 259-260.
- Ceriello A, Esposito E, Piconi L et al. Oscillating Glucose Is More Deleterious to Endothelial Function and Oxidative Stress Than Mean Glucose in Normal and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes* 2008; 57: 1349-1354
- Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 1993; 36: 1119-1125
- Cheung NW, Li S, Ma G, Crampton R. The relationship between admission bloodglucose levels and hospital mortality. *Diabetologia* 2008; 51: 952–95
- Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351-62
- Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse J et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1166-1169.
- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-591
- Cooper MS Stewart PM; Corticosteroid Insufficiency in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 727-734
- 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: 1430-1439
- Cutler RG, Plummer J, Chowdhury K, Heward C. Oxidative Stress Profiling Part II. Theory, Technology and Practise. *Ann.N.Y:Acad.Sci.*2005: 1055: 136-158
- Del Aquila LF, Claffey KP, Kirwan JP. TNF- α impairs insulin signaling and insulin stimulation of glucose uptake in C2C12 muscle cells. *American Journal of Physiology* 1999; 276: E849-E855

Delgado J.M., DeFeudis F.V., Roth R.H., Ryugo D.K., Mitruka B.M. Dialytrode for long term intracerebral perfusion in awake monkeys. Arch Int Pharmacodyn Ther 1972: 198: 9-21

Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit. Care Med. 2004: 32: 858-873

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008: 36: 296-327

Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. Leitlinie zur Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis 2010. www.sepsis-gesellschaft.de

Dimitriadis G, Leighton B, Parry-Billings M, et al. Effects of glucocorticoid excess on the sensitivity of glucose transport and metabolism to insulin in rat skeletal muscle. Biochem J. 1997: 321: 707-712

Donald EG, Griesdale MD, Russell J et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data; CMAJ 2009: 180: 821-827

Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JR, JM, May AK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. The American Surgeon 2008: 74: 679-685

Dresner A, Laurent D, Marcucci M, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3- kinase activity. J Clin Invest. 1999:103: 253-259

Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. Lancet 2009: 373: 1798-1807

Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. Anesthesiology 2006: 105: 244-252

Elliger B. Blutzuckermanagement auf der Intensivstation. Evidenzbasierte Medizin in Anästhesie und Intensivmedizin Teil IV, 215-226, 2. Auflage 2007 Springer-Verlag

Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG et al. Epidemiology of sepsis in Germany: Results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med 2007: 33: 606-618

ESPEN. www.espen.org

Esposito K, Nappo F, Marfella R et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in Humans Role of oxidative stress. Circulation 2002: 106: 2067-2072

Ferrer R, Artigas A, Suarez D et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 861-866.

Finfer S, Chittock DR, Su SY et al. The NICE-SUGAR Study investigators (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283–1297

Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998; 26: 2078-2086

Gaddum J.H. Push-Pull cannulae. *J Physiol* 1961; 155: 1-2

Gaillard RC, Turnill D, Sappino P, Muller AF. Tumor necrosis factor alpha inhibits the hormonal response of the pituitary gland to hypothalamic releasing factor. *Endocrinology* 1990; 127: 101-106

Goris RJ, Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbere JS. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985; 120: 1109-1115

Görlitz N, Hummel M. Insulintherapie bei Intensivpatienten. *Diabetologie* 2009; 3: 219-229

Gottlob A., Abels C, Landthaler M., Szeimies RM. Die kutane Mikrodialyse. *Der Hautarzt* 2002; 53: 174–178

Green CJ, Campall IT, O’Sullivan E et al. Septic patients in multiple organ failure can oxidize infused glucose, but not non-oxidative disposal (storage) is impaired. *Clinical Science* 1995; 89: 601-609

Hagström-Toft E. Microdialysis for the Assessment of Catecholamine-Induced Lipolysis in Adipose and Skeletal Muscle Tissue. *Advances in Pharmacology* 1998; 42: 634-638

Hartl WH, Jauch KW. Blutzucker in der Intensivmedizin. *Aktuel Ernähr Med* 2006; 31: 81-88

Hauber HP, Zabel P. Pathophysiologie und Keimspektrum der Sepsis. *Internist* 2009; 50. 779-787

Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2010; 38: 838-842

Hirsch IB. Glycemic Variability: It’s Not Just About A1C Anymore. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2005; 7: 780-783

Hörner C, Bouchon A, Bierhaus A, Nawroth PP, Martin E, Bardeheuer HJ, Weigand MA. Bedeutung der angeborenen Immunantwort in der Sepsis. *Anaesthesist* 2004; 53: 10-28

Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-150

Howard JM. Studies of the absorption and metabolism of glucose following injury, The systemic response to injury. *Ann Surg* 1955; 141: 321-326

Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose control in the ICU – How tight is too tight? *N Engl J Med* 2009; 360: 1346–1349

Karow T, Lang R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Vorlesungsorientierte Darstellung. 2002: S. 495

Keh D, Boehnke T, Weber-Carstens S et al. Immunologic and hemodynamic effects of “low-dose” hydrocortisone in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 512-520

Kehr J. A survey on quantitative microdialysis: theoretical models and practical implications. *Journal of Neuroscience Methods* 1993; 48: 251-261

Khani S, Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: ist role in the metabolic syndrome. *Clinical Science* 2001; 101: 739-747

Klaus S, Pöling J, Warnecke H et al. Metabolisches Monitoring im perioperativen und intensivmedizinischen Kontext. *Intensivmed* 2006; 43: 556-563

Kovar A, Nolting A, Derendorf H. Mikrodialyse zur Bestimmung freier Arzneistoffe in Geweben. *Pharmazie in unserer Zeit* 1997;26: 17-23

Kox WJ, Volk T, Kox, SN, Volk HD. Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 124-128

Kretz FJ, Teufel F. Anästhesie und Intensivmedizin. Springer-Verlag 2006

Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1471-1478

Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 3008-3013

Lang CH. Sepsis-induced insulin resistance in rats is mediated by a b-adrenergic mechanism. *American Journal of Physiology* 1992; 263: E703-E711

Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005; 115. 2277–2286

Ledingham IM, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *The Lancet* 1983; 321: 1270

Lefering R, Neugebauer EAM: Steroid controversy in sepsis and septic shock: a metaanalysis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1294-1303

- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA* 1993;270: 2957-2963
- Lindfors N, Amberg G, Ungerstedt U. Intracerebral microdialysis: I. Experimental studies of diffusion kinetics. *J Pharm Methods* 1989; 22:141–156
- Löffler G. Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie, 4. Auflage, Springer-Verlag 2001
- Loisa P, Parvianinen I, Tenhunen J et al. Effect of mode of hydrocortisone administration on glycemic control in patients with septic shock: a prospective randomized trial. *Critical Care* 2007; 11: 1-9
- Lönnroth P, Jansson PA, Smith U. A microdialysis method allowing characterization of intercellular water space in humans. *Am J Physiol* 1987; 253: E228–E231
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiologie of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-1554
- Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34: 15–21
- McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-Induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107-124.
- Meisel C, Höflich C, Volk HD, Immunmonitoring bei SIRS und Sepsis auf Grundlage des PIRO-Modells. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 2332–2336
- Mayer K, Weigand MA, Seeger W. Insulinresistenz: Bedeutung in Anästhesie und Intensivmedizin Wie viel Kalorien und Insulin braucht der kritisch Kranke? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2011; 46: 276-282
- Members of the American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee (1992) , Definition for Sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapy in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874
- Mertzlufft F, Biedler A, Bauer C. Klinische Einordnung und methodische Spezifika der Laktatkonzentration. *Anästhesiol. Intensivmed. Schmerzther.* 1999; 34: 226-233
- Meyerson BA, Linderöth B, Karlsson H, Ungerstedt U. Microdialysis in the human brain: extracellular measurements in the thalamus of parkinsonian patients. *Life Sci* 1990; 46:301–308
- Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 15: 533-551
- Moerer O, Plock E, Mgbor U et al. A German national prevalence study on the cost of intensive care: An evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care* 2007; 11: R69

Moerer O, Quintel M. Definition, Epidemiologie und ökonomische Aspekte der Sepsis beim Erwachsenen. *Internist* 2009; 50: 789-798

Molijn GJ, Spek JJ, van Uffelen JC et al. Differential adaptation of glucocorticoid sensitivity of peripheral blood mononuclear leukocytes in patients with sepsis or septic shock. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1799-1803

Monnier L, Mas E, Ginet C et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681-1687

Munk A, Guyre PM, Holbrook NJ; Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev.* 1984; 5: 25-44

Oppert M, Schindler R, Husung C et al. Low-Dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33: 2457-2464

Ovechkin AV, Lominadze D, Sedoris KC, Robinson TW, Tyagi SC, Roberts AM; Lung ischemia-reperfusion injury: implications of oxidative stress and platelet-arteriolar wall interactions. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2007; 113: 1-12

Pragano G, Cavallo-Perin P, Cassader M et al. An in vivo and in vitro study of the mechanism of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects. *J.Clin.Invest.*1983; 72: 1814-1820

Pretty C, Chase JG, Lin J et al. Impact of glucocorticoids on insulin resistance in the critically ill. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2011; 102: 172-180

Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. The roll of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes* 2003; 52: 2795-2804

Radomski MW, Palmer RMJ, Moncards S. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible but not the constitutive nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 10043-10047

Reinhardt K, Brunkhorst FM et al. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis; Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) (2010) www.sepsis-gesellschaft.de

Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin* 2006; 22: 503–519

Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Cervello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 200; 281: E924–E930

Robert Koch Institute: Oxidativer Stress und Möglichkeiten seiner Messung aus umweltmedizinischer Sicht, Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“; Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2008: 51: 1464-1482

Robinson LE, van Soeren MH. Insulin Resistance and Hyperglycemia in Critical Illness Role of Insulin in Glycemic Control. AACN Clinical Issues 2004: 15: 45-62

Schottmüller H. Wesen und Behandlung der Sepsis. Verh Dtsch Ges Inn Med 1914: 31: 257

Schuster HP, Müller-Werdan U. Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. 3.Auflage Springer-Verlag 2000

Selye H. The general adaption syndrome and the disease of adaption JClinEndocrinolMetab 1946: 6: 117-230

Shangraw RE, Jahoor F, Miyoshi H, Neff WA, Stuart CA, Herndon DN, Wolfe RR. Differentiation between septic and postburn insulin resistance. Metabolism 1989: 38: 983-989

Smith TR, Elmendorf JS, David TS, Turinsky J. Growth hormone-induced insulin resistance: role of the insulin receptor, IRS-1, GLUT-1, and GLUT-4. Am J Physiol 1997: 272: E1071-E1079

Sprung CL, Annane D, Keh D et al, CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008: 358: 111–124

Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH et al. The effects of high-dose corticosteroids in patient with septic shock. N Engl J Med 1984: 311: 1137-1143

Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. Diabetes 2004. 53: 2079–2086

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993: 329: 977–986

Ungerstedt U. Measurement of neurotransmitter release by intracranial dialysis. In: Marsden, C.A. (Hrsg). Measurement of neurotransmitter release in vivo. Chichester, UK: John Wiley&Son 1984: 81-105

Ungerstedt, U., Pycock, C. Functional correlates of dopamine neurotransmission. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.1074: 30: 44–55

Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med. 2006: 354: 449-461

Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367

Van den Berghe G. Insulin therapy in the intensive care unit should be targeted to maintain blood glucose between 4.4 mmol/l and 6.1 mmol/l. *Diabetologia* 2008; 51: 911–915

Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De wolf-Peeters, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function. by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet* 2005; 365: 53–59

Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis.related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine* 1996; 22: 707-710

Wagner RL, White PF, Kan PB et al. Inhibition of Adrenal Steroidgenesis by the Anesthetic Etomidate. *N Engl J Med* 1984; 310: 1415-1421

Webster NR, Galley HF. Immunomodulation in the critically ill. *Br J Anaesth* 2009; 103: 70–81

Weitzmann S, Berger S. Clinical trial design in studies of corticosteroids for bacterial infections. *Ann Intern Med* 1974; 81: 36-42

Wendel M, Heller AR, Koch T. Pathomechanismen des Organversagens. *Anaesthesist* 2009; 58: 343-352

Yu W-K, Li W-Q, Li N, Li J-S. Influence of acute hyperglycemia in human sepsis on inflammatory cytokine and counterregulatory hormone concentrations. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1824-1827

Zetterström T, Vernet L, Ungerstedt U, Tossman U, Jonzon B, Fredholm B.B. Purine Levels in the intact rat brain , Studiess with an implanted perfused hollow fibre. *Neurosci.Lett.*1982; 29: 111-115

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich Herrn PD Didier Keh für die Gestaltung des Projekts, die Überlassung des Themas und die professionelle fachliche Unterstützung danken. Des Weiteren gilt mein ausdrücklicher Dank Herrn Dr. Weber-Carstens für seine ausdauernde Betreuung und Motivation bei der Erstellung dieser Arbeit. Mein besonderer Dank gilt den Pflegekräften der Station 8i des Universitätsklinikums Charité Berlin Campus Virchow-Klinikum für ihre Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Durchführung dieser klinischen Studie.

Im Speziellen möchte ich mich bei Frau Dr. Beatrice Podtschaske für Ihre große Hilfsbereitschaft in allen Fragen zu Formatierung und Layout bedanken. Für das Korrekturlesen dieser Arbeit und vieles mehr danke ich von Herzen meiner Mutter Frau Dr. Gisela Dimroth. In ganz besonderer Weise danke ich Wenzel Schmid-Burgk für seine Geduld und die liebevolle Unterstützung.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

Ich, Anna Karoline Dimroth, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Bolus und kontinuierliche Hydrokortison-Therapie im septischen Schock: Auswirkung auf Blutzucker und Metabolismus in Muskulatur und Fettgewebe.“ 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