

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
– Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl –

**Die Stressantwort
der hormonellen Nebennierenrindenaktivität
auf ACTH-Stimulation und in der Sepsis**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Petra Sanning

aus

Olfen

Würzburg, März 2010

Referent: Herr Prof. Dr. B. Allolio

Koreferentin: Frau Prof. Dr. W. Arlt

Dekan: Herr Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 26.7.2010

Die Promovendin ist Ärztin

In Liebe und Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1 | EINLEITUNG | 1 |
| 2 | ALLGEMEINER TEIL | 3 |
| 2.1 | DHEA und DHEAS | 3 |
| 2.1.1 | Struktur, Biosynthese und Elimination von DHEA und DHEAS | 3 |
| 2.1.2 | Konversion von DHEA in Sexualsteroiden | 6 |
| 2.1.3 | Interkonversion | 8 |
| 2.1.4 | Regulation der adrenalen Androgenbiosynthese | 8 |
| 2.1.5 | Physiologische Funktionen | 10 |
| 2.1.5.1 | Indirekte Effekte nach Konversion in Sexualsteroiden | 10 |
| 2.1.5.2 | Direkte Effekte von DHEA und DHEAS auf neuronale Zellen | 10 |
| 2.1.5.3 | Direkte Effekte auf Endothelzellen | 11 |
| 2.1.5.4 | Immuneffekte | 11 |
| 2.1.5.5 | Antimutagene Effekte | 12 |
| 2.1.5.6 | Effekte auf Stimmung und Sexualität bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz | 12 |
| 2.2 | Der ACTH-Test | 13 |
| 2.2.1 | Einsatz | 13 |
| 2.2.1 | Durchführung | 13 |
| 2.2.2 | Ergebnis | 14 |
| 2.2.3 | Der niedriger dosierte ACTH-Test | 14 |
| 2.2.4 | Dosis- Wirkungskurve ACTH und Cortisol | 15 |
| 2.2.5 | Wirkung von ACTH auf Mineralokortikoide und adrenale Androgene | 15 |
| 2.3 | Sepsis | 16 |
| 2.3.1 | Definition und die Pathophysiologie der Sepsis | 16 |
| 2.3.2 | Klinische Bedeutung der Sepsis | 20 |
| 2.3.3 | Die Nebennierenfunktion in der Sepsis | 21 |
| 2.3.4 | Hydrocortisontherapie in der Sepsis | 22 |
| 2.4 | Fragestellung | 24 |
| 2.5 | Patienten und Methoden | 25 |
| 2.5.1 | Das Patientenkollektiv | 25 |
| 2.5.1.1 | Patientenkohorte mit septischem Schock | 25 |
| 2.5.1.2 | Gesunde Probanden | 27 |
| 2.5.1.3 | Patientenkohorte mit akuter Hüftfraktur | 27 |
| 2.5.2 | Analytik | 28 |
| 2.5.3 | Prinzip des Radioimmunoassays | 28 |
| 2.6 | Statistik | 32 |
| 3 | ERGEBNISSE | 33 |
| 3.1 | Basale Hormonkonzentrationen und nach Stimulation mit ACTH | 33 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3.1.1 | Cortisol | 33 |
| 3.1.2 | DHEAS | 34 |
| 3.1.3 | DHEA | 35 |
| 3.2 | Die Hormonkonzentrationen der Kohorten im Vergleich | 35 |
| 3.2.1 | Cortisol | 36 |
| 3.2.2 | DHEAS | 37 |
| 3.2.3 | DHEA | 38 |
| 3.3 | Hormone und Schweregrad der Sepsis | 38 |
| 3.3.1 | Cortisol | 39 |
| 3.3.2 | DHEA | 40 |
| 3.4 | Hormonquotienten | 40 |
| 3.4.1 | DHEA/DHEAS | 41 |
| 3.4.2 | Cortisol/ DHEA | 42 |
| 4 | DISKUSSION | 47 |
| 5 | ZUSAMMENFASSUNG | 54 |
| 6 | ABKÜRZUNGEN | 57 |
| 7 | TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 58 |
| 8 | LITERATURVERZEICHNIS | 60 |
| 9 | LEBENS LAUF | 0 |

1 Einleitung

Mit dem Anstieg der Therapie für schwer kranke und immungeschwächte Patienten hat die Inzidenz der Sepsis stark zugenommen und ist eine der häufigsten Erkrankungen auf Intensivstationen. Trotz allen Fortschritts ist sie immer noch mit einer 28-Tage-Mortalität für den septischen Schock von 60 bis 80 % behaftet(1). In den vergangenen Jahren wurde zunehmend über eine Dehydroepiandrosteron (DHEA)-Ersatztherapie bei Patienten mit Sepsis diskutiert. Die Diskussion entstand durch Beobachtung eines Sepsis-assoziierten Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)-Konzentrationsabfalls. DHEAS entsteht durch DHEA-Sulfotransferase aus DHEA, ist aber biologisch inaktiv. Nur die desulfatierte Form, nämlich DHEA, ist biologisch aktiv und kann weiter zu Androgenen verstoffwechselt werden(2, 3).

Bislang ging man davon aus, dass DHEAS und DHEA in einem konstanten Gleichgewicht stehen, wobei die Serumkonzentrationen von DHEAS um den Faktor 300 bis 500 höher liegen als die von DHEA(4). Aufgrund dieser Annahme wurde im klinischen Alltag häufig nur die Konzentration von DHEAS bestimmt und von ihr auf die DHEA-Konzentration rückgeschlossen. Jedoch hat mittlerweile eine Studie von Hammer et al.(5) eine nicht kontinuierliche Interkonversion von DHEA und DHEAS nachgewiesen, wodurch nun nicht mehr – insbesondere bei pathologischen Zuständen wie zum Beispiel der Sepsis – durch Bestimmung der DHEAS-Konzentration auf die DHEA-Konzentration rückgeschlossen werden sollte. Des Weiteren wurde bei Nagetieren mit experimentell induzierter Sepsis eine „Downregulation“ der DHEA-Sulfotransferase (SULT2A1) gefunden, welche für die Sulfatierung von DHEA zu DHEAS zuständig ist(6). Dies lässt eine höhere DHEA-Konzentration im Zustand der Sepsis vermuten.

Im Zuge dieser Erkenntnisse entstand die Frage, ob DHEA und DHEAS in der Sepsis auch beim Menschen dissoziieren, welcher Zusammenhang mit dem

zirkulierenden Cortisol besteht sowie die Frage nach dem Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und der Mortalität im Hinblick auf die Konzentrationsverläufe von Cortisol, DHEA und DHEAS.

Mit Hilfe von ACTH-Tests in verschiedenen Kollektiven sucht die vorliegende Arbeit Antworten auf diese Problemstellungen.

2 Allgemeiner Teil

2.1 DHEA und DHEAS

2.1.1 Struktur, Biosynthese und Elimination von DHEA und DHEAS

Das C (Kohlenstoff) 19 Steroidhormon Dehydroepiandrosteron (DHEA) – die biologisch aktive Form – und sein Sulfatester Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) werden in der Zona reticularis der Nebennierenrinde gebildet(7). DHEA wurde erstmals im Jahre 1937 von A. Butenandt und H. Dannenbaum in der Literatur beschrieben(8), DHEAS wurde 1944 von Munson, Gallagher und Koch entdeckt(9).

Zur Bereitstellung des Steroidgrundgerüsts dient – wie bei allen anderen Steroidhormonen (Mineralkortikoide, Glukokortikoide, Gestagene, Androgene und Östrogene) – Cholesterin (C27), das aus Acetyl-Coenzym A gebildet wird. Die Nebennierenrinde enthält große Mengen an Cholesterin, wovon der Hauptteil als Cholesterinester in zahlreichen Lipidtröpfchen im Zytosol gespeichert vorliegt. Dieses entstammt sowohl der endogenen Synthese wie auch extraadrenalen Quellen, beispielsweise der Leber(10). Nach Abspaltung einer C6-Seitenkette durch die 20,22 Desmolase (p450scc) entsteht Pregnenolon(11). Diese Konversion von Cholesterin zu Pregnenolon wird durch das in der Hypophyse gebildete adrenocorticotrope Hormon (ACTH) stimuliert und ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die adrenale Steroidbiosynthese. Fortgeführt wird die DHEA-Synthese durch das Enzym Cytochrom P450 c17-alpha-Hydroxylase, woraufhin 17-alpha-Hydroxy-Pregnenolon entsteht. Im letzten Schritt wird durch die 17-20-Lyase Aktivität des Cytochroms P 450c17 DHEA gebildet

DHEA besteht aus 19 Kohlenstoffatomen mit einer Ketogruppe an C17 im Gegensatz zu den androgen wirksamen C19-Steroiden Dihydrotestosteron und Testosteron, welche an dieser Stelle eine Hydroxylgruppe haben. Der systematische Name von DHEA lautet 3-beta-Hydroxy-5-androsten-17-on(11).

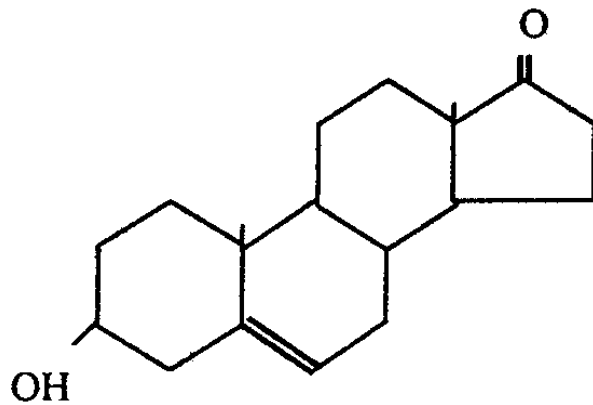


Abbildung 1: Strukturformel von Dehydroepiandrosteron (DHEA)

DHEAS wird aus DHEA durch Einwirken der Sulfotransferase gebildet(12, 13). Da die Sulfotransferase hauptsächlich in der Leber und den Nebennieren exprimiert ist, dürften diese beiden Gewebe für die Umwandlung von DHEA in DHEAS die wichtigste Rolle spielen(14, 15).

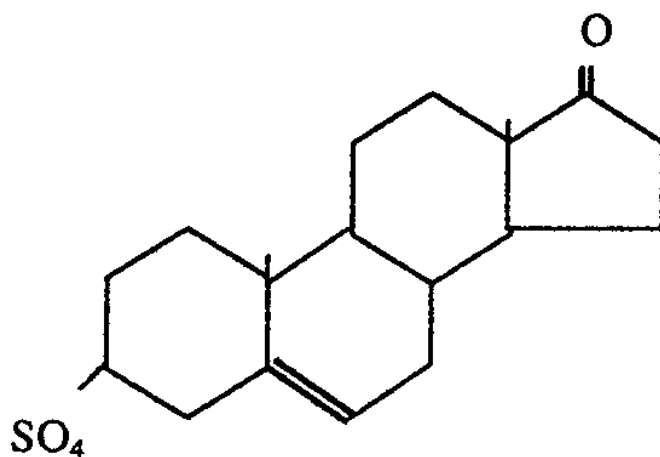


Abbildung 2: Strukturformel von Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS)

DHEA und DHEAS sind quantitativ die bedeutendsten Sekretionsprodukte der Zona reticularis der menschlichen Nebenniere(16, 17).

Bei Männern stammen 5 % des DHEAS aus den Hoden, bei Frauen fällt die gonadale Produktion so gering aus, dass selbst Ovariectomie und Menopause keinen Einfluss auf die Serumkonzentration haben(18). Im Gegensatz dazu ist der extraadrenale Syntheseanteil von DHEA wesentlich höher: sowohl bei Frauen wie bei Männern werden 10 bis 25 % in den Ovarien bzw. in den Hoden gebildet. Der adrenale Anteil, der – wie Cortisol ACTH – stimuliert produziert wird(19), liegt bei 90 bis 95 % des zirkulierenden DHEA und DHEAS(20).

Die mittlere Produktionsrate von DHEAS beträgt 15 – 25 mg/24 Stunden(19), wobei sich eine relativ große interindividuelle, aber eine geringe intraindividuelle Varianz zeigt(21). Dies spricht für eine genetische Komponente(21).

DHEAS besitzt eine hohe Produktionsrate sowie eine geringe metabolische Clearance von ca. 5 – 20 Liter/Tag(22-25), welche unter anderem durch die tubuläre Reabsorption der Niere bedingt ist. Daraus ergibt sich eine Halbwertszeit von 7 bis 10 Stunden von DHEAS(19, 22), aufgrund derer sich für DHEAS keine tageszeitlichen Konzentrationsschwankungen finden. Daher kann DHEAS als stabiler Marker der adrenalen Androgenproduktion gelten(26).

Im Gegensatz dazu unterliegt DHEA parallel zur Cortisolkonzentration zirkadianen Schwankungen von 40 – 50 %(27-29), bedingt durch die pulsatile ACTH-Freisetzung.

DHEA ist das quantitativ zweitbedeutendste Androgen nach DHEAS. Mit einer Produktionsrate von ca. 4 mg pro Tag liegt jedoch eine im Vergleich zu DHEAS deutlich geringere Produktionsrate vor(19, 30). Die metabolische Clearance von ca. 2.000 Liter/Tag(22, 31) ist erklärbar durch die schwächere Bindung von DHEA an Albumin. Betrachtet man zusätzlich die Halbwertszeit von 15 – 30 min, lässt sich die 300 – 500-fach geringere DHEA-Konzentration im Vergleich zur DHEAS-Konzentration nachvollziehen(4). Dementsprechend entfallen 99 % der zirkulierenden Gesamtmenge auf DHEAS und nur 1 % auf DHEA(32).

Im Blut zirkulieren sowohl DHEAS wie DHEA zu ca. 90 % gebunden an Albumin(33, 34). Die Bindung von DHEA an Albumin ist jedoch im Gegensatz zu jener von DHEAS relativ schwach, sodass der Metabolismus kaum beeinflusst wird. Zusätzlich ist DHEA auch an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) (3 %) gebunden, nur ein kleiner Teil zirkuliert frei im Blut(35).

2.1.2 Konversion von DHEA in Sexualsteroiden

DHEA stellt ein wichtiges Vorläuferhormon für die humane Sexualsteroidbiosynthese dar, da es gleichermaßen in Androgene (Testosteron und Dihydrotestosteron) wie Östrogene (Östron und Östradiol) konvertiert werden kann(36). Da die Konversion in Sexualsteroiden nicht über DHEAS, sondern nur über das biologisch aktive DHEA erfolgen kann, muss dies vor der weiteren Konversion durch die Sulfatase in DHEA konvertiert werden. In einigen Studien wurde die weit verbreitete Expression dieser Sulfatase gezeigt(37, 38). Die darüber hinaus in vielen Geweben vorkommenden Enzyme 3- β und 17- β Hydroxysteroiddehydrogenase (HSD), 5- α Reduktase und P450 Aromatase, die alle für die Bildung der Geschlechtshormone benötigt werden, belegen zusätzlich eine weit verbreitete Konversion von DHEA zu den „Endprodukten“ Testosteron, Östradiol etc.(38, 39). Für den Mechanismus der gewebespezifischen Konversion von Steroidhormonen wurde der Begriff „Intrakrinologie“ eingeführt(3). Die Umwandlung in ein aktives Hormon und seine Funktionsausübung geschehen hier in einer Zielzelle. Es wird vermutet, dass auf diese Weise bei Frauen 50 – 100 % der Östrogene und bei Männern 30 – 50 % der Androgene synthetisiert(3) werden. Aufgrund dieses Konzepts kann daher nicht direkt von dem im peripheren Blut zirkulierenden Spiegel der Geschlechtshormone auf die Aktivität im Zielgewebe geschlossen werden.

Klinische Studien zeigten, dass bei gesunden älteren Männern nach Gabe von DHEA kein signifikanter Anstieg von Dihydrotestosteron oder Testosteron zu verzeichnen ist(40). Dafür wurde aber ein rapider Konzentrationsanstieg von Androstandiol Glucoronid (ADG), das die periphere Umwandlung von DHEA in

Androgene (z. B. Testosteron, Dihydrotestosteron) widerspiegelt, festgestellt.(41) Dies lässt auf eine vermehrte Androgenaktivierung in der peripheren Zielzelle schließen. Weiterhin zeigte sich, dass es bei Männern hauptsächlich zu einer Bildung von Östrogenen kommt, wohingegen DHEA bei Frauen(42) in erster Linie zu Androgenen konvertiert wird.

Besondere Bedeutung kommt DHEA während der Schwangerschaft zu. Die Konversionsrate von DHEA zu Östradiol steigt um das 500-fache an. Somit stellt DHEA 9 % des maternalen zirkulierenden Östradiols bereit(31).

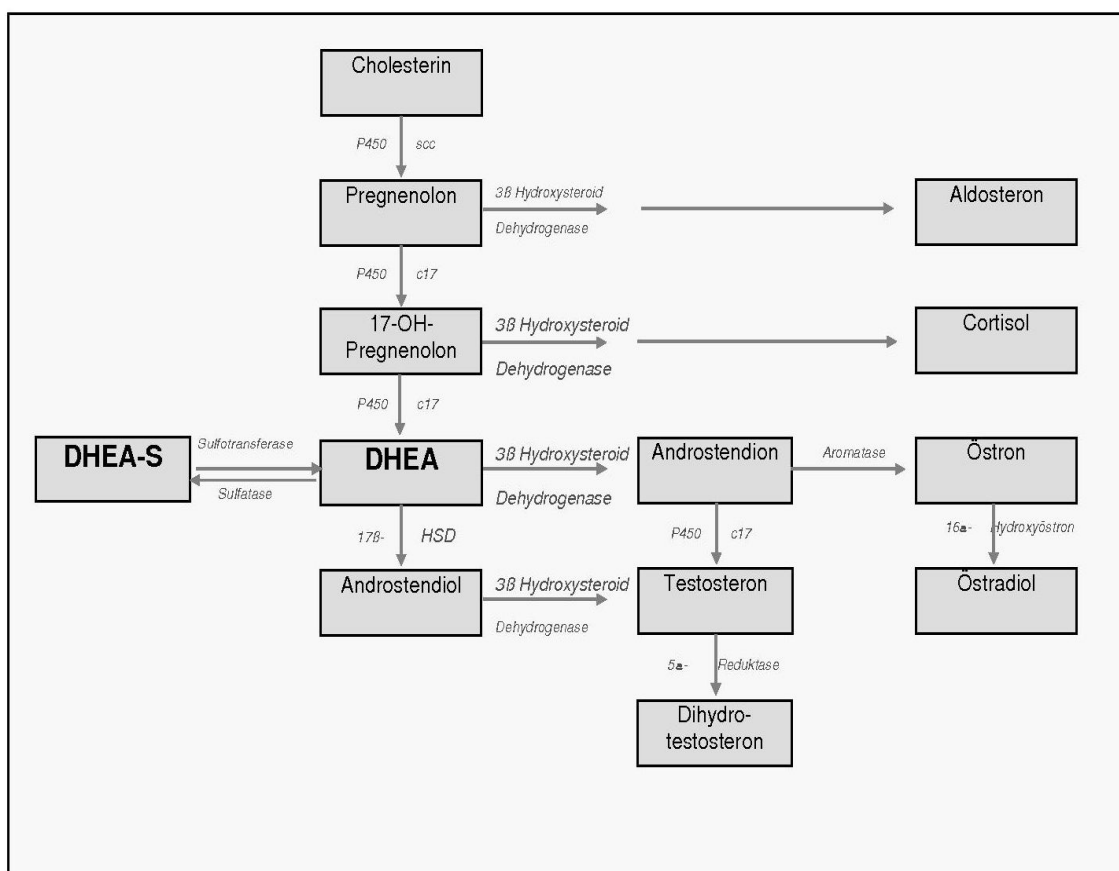


Abbildung 3: Schematische Darstellung der DHEA Synthese. 3β-HSD = 3 beta Hydroxsteroid-Dehydrogenase, P450 scc = 20,22 Desmolase.

2.1.3 Interkonversion

Die Umwandlung von DHEA in DHEAS wird durch DHEA-Sulfotransferase (Hydroxysteroid Sulfotransferase 2A1, SULT2A1) katalysiert. DHEAS wird zu DHEA durch die Steroidsulfatase umgewandelt. Das bisherige Konzept ging von einer freien und kontinuierlichen Interkonversion von DHEA und DHEAS aus. Demzufolge nahm man bislang an, dass DHEAS eine zirkulierende Speicherform des DHEA darstellt(22). Neueste Erkenntnisse widerlegen dieses Konzept der kontinuierlichen Interkonversion(5). Es wurden unter anderem Konzentrationsverläufe in vivo von DHEA und DHEAS nach oraler Gabe von DHEA bzw. intravenöser Gabe von DHEAS bei gesunden Probanden bestimmt. Während es bei der oralen Gabe von DHEA zu dem erwarteten Anstieg von DHEAS kam, blieb der erwartete Anstieg von DHEA nach intravenöser Gabe von DHEAS aus. Diese Diskrepanz ließ sich auch im Downstream-Metabolismus der nachgeschalteten Hormone wie Östradiol, Östron und Testosteron nachweisen. Nach DHEA-Gabe kam es zu einem Anstieg der genannten Hormone, nach Gabe von DHEAS blieb dieser aus. Diese unterschiedlichen Ergebnisse legen eine untergeordnete Rolle der hepatischen Steroidsulfatase nahe. Demzufolge ist ein Rückschluss auf die DHEA-Serumkonzentration allein durch Bestimmung der DHEAS-Serumkonzentration nicht zulässig. Darüber hinaus ist die veränderte Aktivität der DHEA-Sulfotransferase unter pathologischen Bedingungen zu berücksichtigen.

2.1.4 Regulation der adrenalen Androgenbiosynthese

Die fetale Nebenniere produziert große Mengen an DHEA, das daraufhin von der Plazenta direkt oder nach 16alpha-Hydroxilierung in der fetalen Leber zu Östrogenen konvertiert wird(19). Durch die Involution, die nach der Geburt stattfindet, sinkt die Konzentration von DHEA stark ab. Erst im Zuge der Adrenarche – bei beiden Geschlechtern ungefähr zwischen dem sechsten und zehnten Lebensjahr – steigen die DHEA- und DHEAS-Serumkonzentrationsspiegel wieder an(19, 43, 44). Der Mechanismus, der

diesen Anstieg reguliert, ist bisher nicht bekannt. Die höchste Produktionsrate von DHEA und DHEAS wird in der dritten Lebensdekade erreicht. Danach sinkt sie beständig geschlechtsunabhängig um ca. 2 % pro Jahr im Gegensatz zu anderen Steroidhormonen, sodass mit 70 – 80 Jahren nur noch ca. 10 – 20 % der Spitzenproduktion verbleiben. Auch dann zeigt sich bei den einzelnen Individuen noch eine weite Variationsbreite(45).

Auf mikroskopischer Ebene korreliert die sinkende Produktion mit einer Verschmälerung der Zona reticularis(46). Als Ursachen der Verschmälerung werden Apoptose oder vaskuläre Ursachen vermutet. Der Konzentrationsabfall beruht am ehesten auf dieser Verschmälerung, eine altersabhängige Veränderung der Enzymexpression findet sich nicht(7). Dieses Phänomen des DHEA-Konzentrationsabfalls im Alter wird auch Adrenopause genannt(47).

Im Gegensatz zu Nagern finden sich nur bei höheren Primaten und Menschen messbare DHEA-Spiegel im Blut, jedoch ist die Konzentration bei Affen deutlich geringer als beim Menschen. So ist es zum Beispiel unmöglich, einen signifikanten altersabhängigen Abfall der Serumkonzentration von DHEA und DHEAS zu detektieren. Daher ist es wichtig, diesen Unterschied bei der Interpretation von Studien, in denen mit Tieren gearbeitet wurde, immer im Blick zu behalten(19).

Da die Nebennierenrinde nicht in der Lage, größere Mengen an Kortikosteroiden zu speichern, muss bei Bedarf rasch die Biosynthese gesteigert werden. Die Konzentration von DHEA steigt und fällt parallel zur Cortisolkonzentration, denn wie Cortisol ist auch die DHEA-Synthese ACTH-abhängig. Im Gegensatz zu Cortisol besteht jedoch kein negativer Feedback-Mechanismus, ab dem 40. bis 50. Lebensjahr nehmen diese durch ACTH-Stimulation entstehenden tageszeitlichen Schwankungen ab(48). DHEAS wird ebenfalls ACTH-stimuliert gebildet, doch die Konzentration des Steroidsulfates bleibt, bedingt durch die geringe metabolische Clearance-Rate (MCR), unter normalen Umständen über 24 Stunden annähernd auf dem gleichen Level(19). In einer Studie, die Albertson(49) mit Schimpansen, denen die Gonaden und die Hypophyse entfernt wurden, durchführte, zeigte sich nach ACTH-Gabe eine

vollständige Wiederherstellung der Cortisol-, nicht aber der DHEA-Spiegel, was auf eine zusätzliche, ACTH-unabhängige Sekretion von DHEA schließen lässt. Eine mögliche Erklärung kann hierbei das kürzlich gefundene N-terminale Fragment von Proopiomelanocortin (POMC) liefern(50), dessen regulativer Effekt bisher jedoch nicht gesichert ist.

2.1.5 Physiologische Funktionen

2.1.5.1 Indirekte Effekte nach Konversion in Sexualsteroiden

Obwohl DHEA/DHEAS die quantitativ bedeutendsten Sekretionsprodukte der Nebennierenrinde sind, ist ihre physiologische Funktion bisher nur in Ansätzen verstanden. Wie bereits erwähnt, ist der Körper nur über die Bildung von DHEA fähig, die Geschlechtshormone zu synthetisieren (vgl. Kapitel 2.1.2, Konversion von DHEA zu Sexualsteroiden). In jüngster Zeit konnten immer mehr spezialisierte Zellen gefunden werden, in denen Entstehung und Wirkung des jeweiligen Hormons in ein und derselben Zelle stattfinden. Diese Vorgänge werden, wie weiter oben erklärt, Intrakrinologie genannt(3). Als Beispiel für die Intrakrinologie sei hier eine Studie genannt, die sich mit dem DHEA/DHEAS-Metabolismus in Makrophagen beschäftigt hat. Dabei wurde gezeigt, dass DHEA in Makrophagen zu physiologisch relevanten Mengen in Delta5, Delta4-Steroide und Östrogene umgewandelt wird. Die Konversion ist abhängig von der Entwicklung der Monozyten und von lokalen Faktoren wie der Anwesenheit von Lipopolysacchariden(51, 52).

2.1.5.2 Direkte Effekte von DHEA und DHEAS auf neuronale Zellen

Neben diesen indirekten Effekten, die durch Konversion in Sexualsteroiden hervorgerufen werden, gibt es Hinweise für direkte Effekte von DHEAS und DHEA. DHEA induziert morphologische Veränderungen wie eine erhöhte axonale Länge in Kulturen von embryonalen neokortikalen Neuronen. Im

Gegensatz zu DHEA zeigte DHEAS in vitro einen fördernden Effekt auf die Verzweigung der Dendriten. Zudem wird vermutet, dass DHEA einen positiven allosterischen Modulator am NMDA-Rezeptor darstellt(53).

2.1.5.3 Direkte Effekte auf Endothelzellen

DHEA scheint außerdem spezifische Effekte auf Endothelzellen zu haben(54). Es konnte gezeigt werden, dass DHEA die endotheliale Nitritoxidsynthetase (eNOS) in Endothelzellen nicht nur aktiviert, sondern auch zu einer verstärkten Expression des Enzyms führt. Dieser Effekt konnte nicht für DHEAS nachgewiesen werden(54, 55).

2.1.5.4 Immuneffekte

Aufgrund des altersabhängigen Rückgangs der DHEA-Konzentration, der steigenden Infektionsrate im Alter und der gleichbleibenden Konzentration von Cortisol wird vermutet, dass DHEA eine immunstimulierende bzw. immunmodulierende Wirkung hat und einen Gegenspieler von Cortisol darstellen könnte. Diese Wirkung wurde in mehreren Studien beschrieben. So wurden, unter anderem, gesunden alten Männern über fünf Monate 50 mg DHEA pro Tag verabreicht. Hierdurch kam es zur T-Zell-Proliferation, einem Anstieg der natürlichen Killerzellen und einer Zunahme der IL2-Rezeptoren auf T-Zellen(56).

Mäuse, die bei viralen Infekten mit DHEA bzw. DHEAS behandelt wurden, zeigten eine signifikant niedrigere Mortalität(57).

In einer klinischen Studie wurde Patienten mit systemischen Lupus erythematodes (SLE) über drei Monate DHEA oral verabreicht. Die Patienten zeigten eine verminderte Anzahl an Schüben, eine verminderte Krankheitsaktivität und konnten glukokortikoidsparender behandelt werden(58).

2.1.5.5 Antimutagene Effekte

DHEA hat einen inhibitorischen Effekt auf die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase in Säugetieren, welches das limitierende Enzym im Pentosephosphatzyklus ist. Der Pentosephosphatzyklus stellt Ribose-5-Phosphat unter anderem für die Nukleotidsynthese in neoplastischem Gewebe her. Dieser Mechanismus könnte die antimutagene Wirkung in manchen Fällen der Krebsentstehung erklären(59).

2.1.5.6 Effekte auf Stimmung und Sexualität bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz

Klinisch besonders vielversprechend sind zurzeit Studien, die die Substitution von DHEA bei Patienten mit nicht altersentsprechendem Spiegel untersuchen. Hiervon betroffen sind zum Beispiel Morbus-Addison-Patienten, die bislang nur eine Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Ersatztherapie bekommen, bei denen die niedrigen DHEA-Spiegel in der Therapie aber derzeit nicht berücksichtigt werden. In einer Studie mit Frauen, die an einer Nebenniereninsuffizienz leiden, wurde herausgefunden, dass 25 – 50 mg DHEA am Tag substituiert werden müssen, um physiologische Werte zu erreichen(60).

In der gleichen Studie wurden neben Bestimmung der Hormonkonzentrationen auch Fragebogen-Erhebungen zum Wohlbefinden der Frauen durchgeführt, nachdem sie vier Monate mit DHEA oder einem Placebo behandelt worden waren. Nach DHEA-Gabe kam es zu einer allgemeinen Steigerung des Wohlbefindens, im speziellen zu weniger Depressivität und Ängstlichkeit mit deren physischen Korrelaten. Im Zuge der Therapie kam es auch zu einem gesteigerten sexuellen Interesse sowie zu einer gesteigerten Befriedigung. Die Ergebnisse wurden von einer weiteren Studie bestätigt(61). Auch hier besserte sich bei Addison-Patienten die Stimmung und die Müdigkeit nach DHEA-Gabe.

2.2 Der ACTH-Test

2.2.1 Einsatz

Anhand des ACTH-Tests, auch Synacthen-Test oder Kortikotropin-Stimulationstest genannt, wird die Funktion der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse überprüft(62). Pathologische Werte finden sich sowohl bei chronischer Nebenniereninsuffizienz (M. Addison) wie auch bei hypothalamo-hypophysären Erkrankungen.

Aufgrund der fehlenden Stimulation atrophiert die Nebenniere und kann auf eine zugeführte exogene Einzeldosis ACTH nicht adäquat reagieren(63). So ist die Basalkonzentration von Cortisol vor Stimulation mit ACTH bei Morbus Addison bzw. sekundär entstandener Nebenniereninsuffizienz erniedrigt resp. niedrig normal. Nach Injektion von ACTH kommt es im Vergleich zum Gesunden nur zu einem unzureichenden Anstieg.

Die Gründe dafür, dass diese Tests vielfach durchgeführt werden, sind deren einfache Methodik, schnelle Ergebnisse und niedrige Kosten(64).

2.2.1 Durchführung

Vor Gabe des Kortikotropins wird Blut zur Bestimmung des Basalwertes von Cortisol vor Stimulation mit ACTH abgenommen. Im Anschluss werden 250 µg synthetisches ACTH als Bolus(63, 64) gegeben, entweder intravenös oder intramuskulär(64-66). Zusätzlich zu der bereits abgenommenen Blutprobe wird zu den Zeitpunkten 30 min und 60 min nach Verabreichung von ACTH die Cortisolkonzentration gemessen(64-66).

2.2.2 Ergebnis

Mittlerweile ziehen die meisten Ärzten den höchsten Plasmakortisolwert nach ACTH-Gabe zur Beurteilung der Funktion der Nebenniere heran und nicht mehr den absoluten Cortisolanstieg nach Zufuhr von ACTH(65). Nachteil des absoluten Cortisolanstiegs ist seine Tageszeitabhängigkeit. Da sich der Cortisolanstieg umgekehrt proportional zur basalen Cortisolkonzentration verhält, kommt es in den frühen Morgenstunden wegen der endogenen hohen ACTH-Konzentration und dem damit einhergehenden hohen Cortisol-Spiegel zu einem geringeren Anstieg(66). Im Gegensatz dazu ist die Messung der höchsten Cortisolantwort tageszeitunabhängig(66).

Die physiologische Antwort auf den Test ist entweder eine Erhöhung der Cortisolkonzentration über den Ausgangswert von mehr als 200 nmol/L bzw. 7,2 µg/dL oder eine maximale Cortisolkonzentration von mehr als 500 nmol/L bzw. 18 µg/dL(64, 67). Bei der Interpretation eines ACTH-Tests ist jedoch zu bedenken, dass die zirkulierende Cortisolkonzentration nur einen Teil der endgültigen Wirkung der Kortikosteroide darstellt(68).

2.2.3 Der niedriger dosierte ACTH-Test

Die im ACTH-Kurztest verwendeten 250 µg Synacthen-Dosis sind supraphysiologisch(69). Bereits 1 µg ACTH hat ebenfalls einen maximal stimulierenden Effekt auf die Cortisolausschüttung(70, 71). Daher wird noch über die optimal zu verabreichende ACTH-Dosis diskutiert(70). Es wird vermutet, dass eine niedriger verabreichte Menge ACTH sensitivere Ergebnisse liefern könnte(72). Dieses wurde auch schon in mehreren Studien nachgewiesen(71). Der niedriger dosierte ACTH-Test könnte zum Beispiel Bedeutung bei Asthmapatienten, die Glukokortikoide inhalieren, erlangen, da es sich hierbei nicht um eine vollständige, sondern um eine relative Nebenniereninsuffizienz handelt(65), ebenso wie bei vielen Patienten mit Sepsis.

2.2.4 Dosis- Wirkungskurve ACTH und Cortisol

Es hat sich gezeigt, dass verschieden hohe Dosierungen von ACTH mit dem Anstieg und den Spitzenwerten von Plasmacortisol korrelieren(72, 73). Die verabreichten ACTH-Dosen variierten von 0,125 µg bis 250 µg. Sie steigerten die Cortisolkonzentrationen zu allen Zeitpunkten – mit einem Peak bei 30 min für 0,125 µg und einem Peak bei 60 min für 250 µg(70, 74) Diese Messungen wiesen keine signifikanten Unterschiede bei den Geschlechtern auf(70, 75). In einer anderen Studie zeigten sich weibliche Nebennieren sensibler für die ACTH-Stimulation als männliche Nebennieren(76).

Neben der Dosis ist der ACTH-Test auch abhängig von der basalen Cortisolkonzentration sowie einer langzeitigen Steroidbehandlung und der Tageszeit.

2.2.5 Wirkung von ACTH auf Mineralokortikoide und adrenale Androgene

Neben der Cortisolausschüttung führt ACTH auch zu einer gesteigerten Sekretion der Mineralokortikoide und adrenalen Steroide(66). Eine Dosisgabe von 0,01 bis 0,03 µg ACTH steigerte die DHEA Plasmakonzentration signifikant bei 15 min. Bei Gabe von 0,06 bis 0,5 µg ACTH steigerten sich die DHEA-Level bei 15 und 30 min. Unter Gabe von 1 bis 250 µg ACTH stieg die DHEA-Konzentration zu allen Zeitpunkten mit einem Spitzenwert bei 60 min an(70). Die geringste Dosis von ACTH, die einen Peak erzeugen konnte, lag bei 0,5 µg für DHEA. Es zeigte sich kein Geschlechtsunterschied(70).

Im Gegensatz zu diesem signifikanten Anstieg nach ACTH-Gabe von DHEA kommt es bei exogener ACTH-Gabe zu keiner Steigerung der Plasmakonzentration von DHEAS(72, 77).

2.3 Sepsis

2.3.1 Definition und die Pathophysiologie der Sepsis

Schottmüller(58) bestimmte den Begriff der infektiologisch-klinischen Sepsis 1914 wie folgt:

„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“

Erst Anfang der 1990er Jahre einigte man sich bei einer Konsensuskonferenz auf eine einheitliche Definition(59) der Sepsis und verwandte Begriffe. Danach wird Sepsis als eine systemische Entzündungsreaktion („systemic inflammatory response syndrom (SIRS)“) auf einen infektiösen Stimulus definiert. Die Diagnose einer Sepsis stützt sich dabei auf klinische und klinisch-chemische Parameter, die das Vorhandensein einer systemischen inflammatorischen Reaktion (SIRS) bei klinischem Verdacht auf eine Infektion (auch ohne mikrobiologischen Nachweis) nahelegen. Der Nachweis einer Bakteriämie, das heißt eine positive Blutkultur als Voraussetzung zur Diagnose einer Sepsis, wird nicht mehr verlangt.

| | |
|---------------|---|
| Sepsis | <ol style="list-style-type: none">1. Infektiöse Ätiologie der Inflammation-Infektion mikrobiologisch gesichert oder nach klinischen Kriterien diagnostiziert2. Schwere inflammatorische Wirtsreaktion (SIRS) – zumindest 2 Kriterien<ul style="list-style-type: none">• Fieber: Körperkerntemperatur über 38 Grad Celsius oder Hypothermie (unter 36 Grad Celsius)• Tachykardie: Kammerfrequenz über 90/min• Tachypnoe mehr als 20 Atemzüge/min oder Hyperventilation: arterieller Partialdruck von CO₂ unter 4,3 kPa (32 mmHg)• Leukozytose mehr als 12.000/µl oder Leukopenie unter 4.000/µl oder mehr als 10 % unreife Formen der neutrophilen Granulozyten |
|---------------|---|

| | |
|--------------------------|--|
| Schwere Sepsis | <p>Zeichen der unkontrollierten Inflammation: akute infektionsortferne Organdysfunktion – (zumindest eines der folgenden Kriterien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute Enzephalopathie: reduzierte Vigilanz, Desorientierung, Unruhe, Delir bei fehlender Beeinflussung durch psychotrope Pharmaka, endokrine oder metabolische Ursachen • Arterielle Hypotension: systolischer Blutdruck zumindest eine Stunde unter 90 mmHg bei einem zuvor stabilen Patienten oder ein anhaltender Blutdruckabfall um mehr als 40 mmHg gegenüber dem Ausgangsblutdruck bei Abwesenheit anderer Schockursachen • Relative oder absolute Thrombozytopenie: Thrombozytenabfall um mehr als 30 % pro 24 Stunden oder Thrombozytenzahl unter 100.000/μl ohne Blutverluste als Ursache • Arterielle Hypoxämie: PaO₂ unter 10 kPa (75 mmHg) unter Raumluft oder ein Oxygenierungsindex (PaO₂/FiO₂) unter 33 kPa (250 mmHg) unter O₂-Supplementierung ohne manifeste pulmonale oder kardiale Erkrankung als Ursache • Renale Dysfunktion/Oligurie: Urinausscheidung unter 0,5 ml/kg/h zumindest für 2 h oder ein Abfall der Kreatininclearance • Metabolische Azidose: negativer Basenexzess größer als -5 mmol/l, der nicht anderweitig erklärbar ist oder eine Laktatkonzentration im Plasma außerhalb des Referenzbereiches des jeweiligen Labors |
| Septischer Schock | <p>Kriterien, die unter Sepsis aufgeführt sind und zusätzlich 2 Stunden lang bestehender systolischer arterieller Blutdruck unter 90 mmHg, wobei keine andere Schockursachen vorhanden sind. Der Patient spricht nicht auf Volumengabe an oder der Einsatz von alpha-Mimetika ist erforderlich, um den mittleren arteriellen Blutdruck auf über 60 mmHg anzuheben und zu stabilisieren.</p> |

Tabelle 1: Klinische Kriterien der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischen Schocks nach der ACCP/SCCM Consensus Conference 1992.

Der Verlauf der Sepsis wird primär von Ausmaß und Ablauf der Reaktion des Patienten auf die auslösende Noxe und weniger von Art, Zahl, Pathogenität und Virulenz der Erreger bestimmt. Das Krankheitsbild der Sepsis entsteht, wenn eine an sich sinnvolle Abwehrreaktion aus der Kontrolle der physiologischen

Inhibitormechanismen gerät und damit in unkontrollierter, überschießender, generalisierter Form nicht mehr nur die auslösenden Pathogene eliminiert, sondern autodestruktive Schädigungen körpereigener Zellsysteme und Organe verursacht (78).

Gewöhnlich beginnt die septische Reaktion in dem Augenblick, in dem Kommensalen der normalen Mischflora aus dem Darmtrakt oder von der Haut in benachbarte Körpergewebe eindringen. Eine lokalisierte Gewebeinfektion kann dann zur Bakteriämie führen, indem der eindringende Mikroorganismus das angeborene bzw. erworbene Immunsystem des Wirtes überwindet. Alternativ können Mikroorganismen direkt ins Blut eingebracht werden, zum Beispiel via intravenöser Katheter(79).

Das Spektrum der Erreger variiert in Abhängigkeit von der Eintrittspforte bzw. der zugrundeliegenden Lokalinfection (80).

Im Folgenden kommt es durch Triggersubstanzen wie zum Beispiel Endotoxin bei gram-negativen Bakterien oder Exotoxine gram-positiver Bakterien zur Aktivierung zellulärer Systeme (Monozyten-Makrophagen, Lymphozyten, Endothelzellen etc.) sowie humoraler Systeme (Komplementsystem, Gerinnungssystem, Kininsystem) (81). Hieraus resultiert eine vermehrte Produktion von Zytokinen (Tumor Nekrose Faktor-alpha (TNF-alpha), Interleukine, Interferone) und Lipidmediatoren (Metaboliten des Arachidonsäuremetabolismus wie Thromboxane, Prostaglandine und Leukotriene sowie plättchenaktivierender Faktor (PAF)) durch aktivierte Monozyten und Makrophagen(81).

Bei den Mediatoren lassen sich pro- und antiinflammatorische Mediatoren unterscheiden. Zu den proinflammatorischen gehören unter anderem Interleukin 1, TNF alpha und Interleukin 8, die zur Initiierung und Verstärkung der Akutphasereaktion beitragen(81). Zum Beispiel stimuliert TNF alpha in Leukozyten und Gefäßendothelzellen die Freisetzung anderer Zytokine (und von zusätzlichem TNF alpha), er steigert die Expression von Adhäsionsmolekülen (Adhäsinen) auf der Zelloberfläche und verstärkt den

Arachidonsäure-Stoffwechsel(79). Zu den antiinflammatorischen Mediatoren gehören Interleukin 10, 4 und 13 sowie lösliche Zytokinrezeptoren(81). Im septischen Schock lässt sich eine komplexe Mischung von mehr als dreißig verschiedenen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen in stark erhöhter Konzentration im Blut der Patienten nachweisen(79). Ausprägung und Verlauf der inflammatorischen Reaktion werden durch die komplexen, zurzeit noch nicht vollständig aufgeklärten Interaktionen pro- und antiinflammatorischer Zytokine bestimmt. Vereinfachend lassen sich die Abläufe mit den Funktionsprinzipien der Wirkungsverstärkung (Amplifikation, Synergie), der stufenweisen Aktivierung (vergleichbar der Gerinnungskaskade) und Regulationsschleifen („Feedback“) beschreiben(81).

Folgen der Sepsis auf das Herz-Kreislauf-System sind neben der Entwicklung einer sekundären Kardiomyopathie und einer dementsprechenden Kontraktionsverminderung der Ventrikel eine exzessive Vasodilatation. Diese wird unter anderem ausgelöst durch die induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthetase (induzierbare NO-Synthetase, iNOS), die im septischen Schock vermehrt auf Endothelzellen exprimiert wird und aus der Aminosäure L-Arginin Stickoxid (NO) bildet(81). Die Produktion von NO bewirkt Vasodilatation, verhindert Thrombozytenaggregation und Leukozytenadhäsion und verbessert die Mikrozirkulation. Darüber hinaus wirkt NO direkt bakterizid. Eine NO-Überproduktion jedoch führt zum hypodynamen septischen Schock, Myokarddysfunktion, Organschädigung und in letzter Konsequenz zum multiplen Organversagen (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)(80). Hinzu kommt als weitere Folge der Sepsis ein vermindertes Ansprechen der Katecholaminrezeptoren auf endogene und exogene Katecholamine. Die Störungen im Bereich der Mikrozirkulation sind besonders ausgeprägt durch Aufhebung der Kopplung von Perfusion und Stoffwechsel sowie Bildung von Mikrothromben(81).

2.3.2 Klinische Bedeutung der Sepsis

Die jährliche Inzidenz der Sepsis liegt bei 50 bis 95 Fällen pro 100.000 Einwohner und steigt jährlich. Für 2 % dieser Erkrankungen ist der Krankenhausaufenthalt ursächlich. 9 % der Patienten mit Sepsis entwickeln eine schwere Sepsis, weitere 3 % dieser Erkrankten erleiden einen septischen Schock. Der septische Schock wiederum ist verantwortlich für 10 % der Patienten auf der Intensivstation(1). Der septische Schock erreicht sein maximales Auftreten in der sechsten Lebensdekade.

Das Auftreten von Sepsis infolge einer Infektion mit gram-negativen Bakterien hat sich im Laufe der Jahre auf 25 bis 30 % verringert. Gram-positive Bakterien sind ursächlich für 30 bis 50 % der Fälle, polymikrobielle Infektionen für 25 %. Resistente Bakterienstämme und Pilze weisen einen Anteil von 25 % auf. Negative Kulturen ergaben sich in 30 % der Fälle, hauptsächlich bei Patienten mit bereits Antibiotika-anbehandelter Infektion(1).

Über 50 % der Sepsisfälle sind Folge nosokomial erworbener Infektionen, ca. 25 % entstehen auf Intensivstationen. Sepsis und septischer Schock sind die häufigste Todesursache auf Intensivstationen. Die Letalität von Intensivpatienten mit Sepsis liegt bei 40 % und steigt mit der Entwicklung eines Schocks auf 70 bis 80 % an(78). 30 % aller Patienten sterben innerhalb der ersten drei Tage nach Sepsisbeginn, 80 % innerhalb der ersten beiden Wochen(81).

Ausgangspunkt einer Sepsis ist heute am häufigsten eine Infektion der Atemwege, vor allem eine Pneumonie(81). Nur etwa 25 % der Fälle von dokumentierter Bakteriämie geht mit einer Sepsis einher. Dabei ist die Inzidenz von Bakteriämien auf Intensivstationen im Vergleich zu Normalstationen etwa achtmal so hoch, auch das Verhältnis von Sepsis und Bakteriämie auf Intensivstationen ist etwa vierfach höher als das auf Normalstationen(82).

Prognostische Risikofaktoren bei Bakteriämien sind besonders das Patientenalter (älter als 50 Jahre) und die Schwere der Grunderkrankung(83).

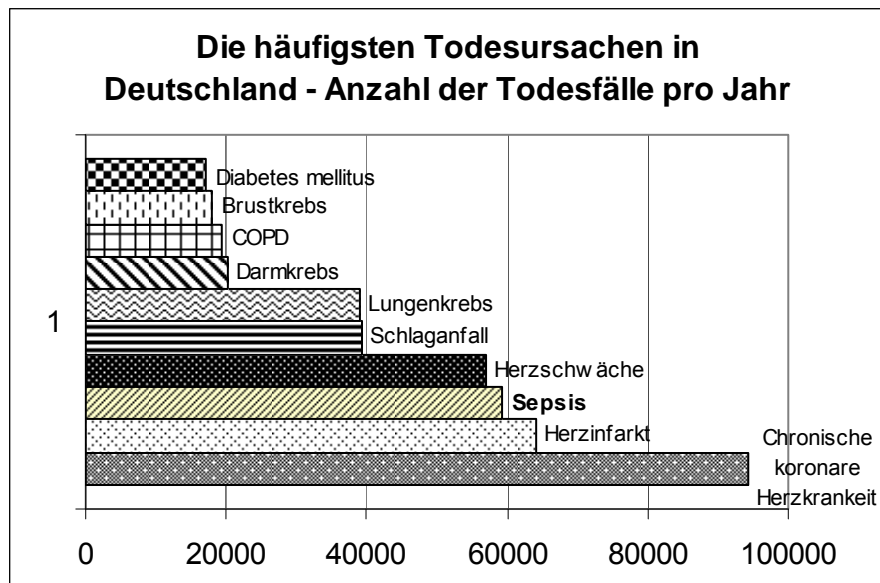


Abbildung 4: Sepsis als Todesursache im Vergleich zu anderen häufigen Todesursachen (Quelle: Statistisches Bundesamt und Sepsiskompetenznetz.)

2.3.3 Die Nebennierenfunktion in der Sepsis

Die Nebenniere produziert bei Stress, wie er zum Beispiel während einer Sepsis auftritt, vermehrt Cortisol. Dieses unterdrückt den natürlichen Abwehrmechanismus des Körpers und schützt so den Patienten vor einer exzessiven Immunreaktion(84). Der Anstieg von Cortisol lässt sich nicht nur auf die gesteigerte Produktion zurückführen, sondern auch auf eine verringerte Clearance(85). Aufgrund der verstärkten Aktivierung von ACTH und des ACTH-releasing-Hormons sowie eines verminderten negativen Feedbacks von Cortisol finden sich bei Patienten mit schwerer Sepsis keine tageszeitabhängigen Schwankungen des Cortisols(86). Trotz dieses Anstieges gibt es Hinweise dafür, dass bei Patienten im septischen Schock eine relative Nebenniereninsuffizienz vorliegen könnte, da ein Teil dieser Patienten hämodynamisch (Blutdruck) von einer Steroid-Gabe profitiert(87). Darüber hinaus findet sich bei Patienten mit unzureichendem Cortisolanstieg nach ACTH-Gabe (<9 µg/dl) (88, 89) eine erhöhte Mortalität(90-92). Dies bedeutet

eine verminderte Nebennierenfunktion ohne offensichtliche Defekte, insbesondere anatomische in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Andere Studien stellten jedoch die Signifikanz und die prognostische Aussage des ACTH-Tests in Frage(93, 94).

Das Muster der relativen Nebenniereninsuffizienz spiegelt sich bei ca. einem Drittel der Patienten wieder. Die absolute Nebenniereninsuffizienz ist hingegen sehr ungewöhnlich(90-92, 95). Hamrahan(96) zeigt allerdings in seiner Studie, dass bei der Frage, ob ein Patient eine adäquate Cortisolkonzentration besitzt, nicht immer auf die herkömmliche Cortisolbestimmung Verlass ist, denn bei schwer kranken Patienten ist die Konzentration des freien, nicht an Albumin oder dem Cortisol-binding Globulin (CBG) gebundenen Cortisols, bei dem es sich um die biologisch aktive Form handelt, um das sieben- bis zehnfache erhöht(97, 98). Dies wird mit der herkömmlichen Messung nicht erfasst. Zusätzlich steigt die Cortisol-Konzentration an Orten der Entzündung durch Abbau des cortisol-bindenden Globulins durch die neutrophile Elastase an(99). Marx et al.(100) gingen neben der Cortisolproduktion bei Überlebenden und Nichtüberlebenden einer schweren Sepsis auch auf die verschiedenen Zeitverläufe von DHEA und DHEAS ein. Diese Studie ist allerdings aufgrund der kleinen Kohorte und des fehlenden Kontrollkollektivs nur von limitierter Aussagekraft.

2.3.4 Hydrocortisontherapie in der Sepsis

Schon vor Jahrzehnten wurde versucht, Sepsis mit hohen Dosierungen von Hydrocortison zu behandeln. Jedoch zeigte sich in einer Multicenterstudie kein signifikanter Vorteil(101). Auch Methylprednisolon, in Dosen von 30 mg/kg bis zu viermal gegeben, gab keinen Vorteil in der Prävention oder der Behandlung von Sepsis bzw. des septischen Schocks zu erkennen(102, 103). Sogar Beeinträchtigungen in der Funktion der Leber und der Niere wurden beobachtet (Slotman 81). Demgegenüber gibt es auch Studien, in denen Patienten, die mit einer hohen Dosis Hydrocortisoninfusion therapiert wurden, einen Benefit

erlangten. Durch den Einsatz von Hydrocortison wurde bei betroffenen Patienten eine Einsparung in der vasopressorischen Therapie erreicht. Dieses war assoziiert mit einer kürzeren sepsisinduzierten Organdysfunktion. In der Mortalität hingegen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo-Patientenkollektiv und behandeltem Patientenkollektiv (Briegel 85). Die Einsparung von Vasopressoren, die zu beobachten war, stimmt überein mit einer Studie, in der gesunde Freiwillige Endotoxin ausgesetzt wurden und in der gezeigt werden konnte, dass niedrige Dosen Hydrocortison die vaskuläre Antwort auf Katecholamine wiederherstellen kann (Bhagat 82). In einer anderen Studie wurden niedrige Dosen von Hydrocortison im Rahmen eines druckbedingten septischen Schocks für durchschnittlich mehr als 96 Stunden verabreicht. Es resultierte eine signifikante Verbesserung in der Hämodynamik. Darüber hinaus zeigte sich ein positiver Effekt auf das Überleben, der anscheinend unabhängig von einer bestehenden relativen Nebenniereninsuffizienz war, denn er trat bei „Respondern“ wie bei „Nonrespondern“ gleichermaßen auf (Bollaert 83). Eine weitere Studie unterstützt dieses Ergebnis (Annane et al. 86). Zusätzlich zu niedrig dosiertem Hydrocortison über sieben Tage wurde Patienten Fludrocortison verabreicht. Einen positiven Effekt in Bezug auf das Überleben erreichten auch Schumer et al., indem sie Patienten mit physiologischen oder supraphysiologischen Dosen Hydrocortison behandelten (Schumer 87). Einige neuere Studien konnten dieses aber nicht bestätigen (Sprung 79, The Veterans 80, Bone 104). Es konnte in Studien an gesunden Freiwilligen, die mit Endotoxin behandelt wurden (Barber 88), und bei Patienten mit septischem Schock (Briegel 89, Keh 90) gezeigt werden, dass bei kurzen Therapien mit Kortikosteroiden ein Wiederaufflammen der systemischen Entzündungsreaktion folgen kann.

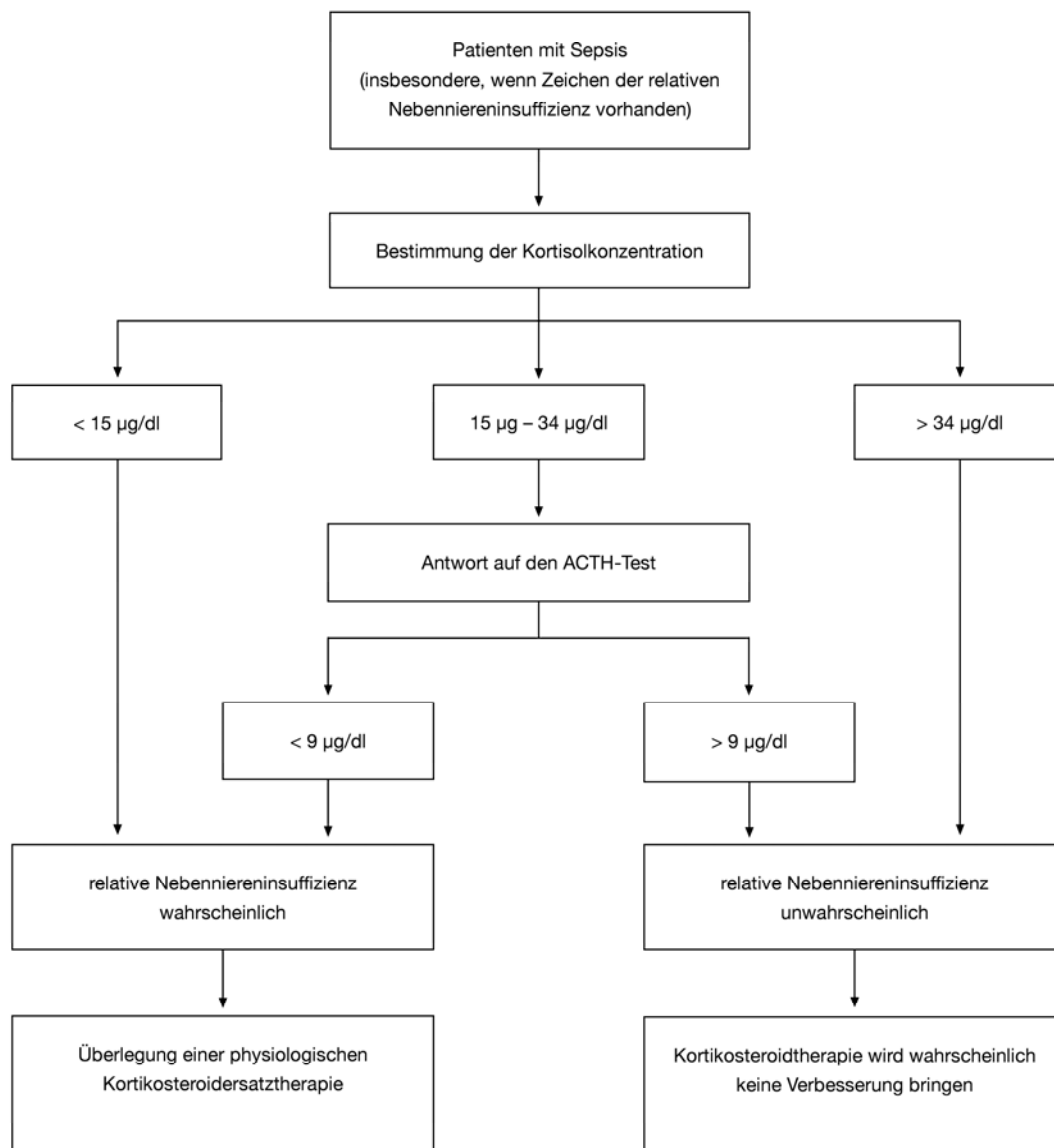


Abbildung 5: Untersuchung der adrenalen Kortikosteroidfunktion aufgrund der basalen Kortisolkonzentrationen und der Antwort auf den ACTH-Test bei Patienten mit Sepsis (modifiziert nach Cooper und Stewart 91).

2.4 Fragestellung

- Wie unterscheiden sich die Ergebnisse der durchgeführten ACTH-Tests der gesunden Probanden im Vergleich zu Patienten mit Sepsis und Patienten mit einem akuten Hüfttrauma?

- Gibt es einen geschlechtsspezifischen Unterschied bei der Antwort?
- Korrelieren Schwere der Sepsis (bewertet durch den SAPS-II-Score) und Cortisol/DHEA-Quotienten miteinander und kann dies vielleicht als prädiktiver Wert im septischen Schock genutzt werden?

2.5 Patienten und Methoden

2.5.1 Das Patientenkollektiv

Wir untersuchten Serumproben von drei verschiedenen Kohorten: von Patienten mit septischem Schock, von gesunden Probanden und von Patienten mit einer Hüftfraktur.

2.5.1.1 Patientenkohorte mit septischem Schock

Wir untersuchten Serumproben von 181 Patienten mit septischem Schock, die die folgenden Kriterien erfüllten:

Einschlusskriterien

- Alter der Patienten > 18 Jahre
- Dokumentierter Ort einer Infektion, bewiesen durch das Vorhandensein eines der folgenden Merkmale: Anwesenheit von polymorphen Zellen in normalerweise sterilen Körperflüssigkeiten (außer Blut), positive Kultur oder „Gram stain“ in einer normalerweise sterilen Körperflüssigkeit, klinische Zeichen einer Infektion, Wunden mit eitriger Absonderung, Pneumonie oder andere klinischen Beweise einer systemischen Infektion (zum Beispiel fulminante Purpura)
- Temperatur höher als 38,3 oder niedriger als 35,6 Grad
- Puls: mehr als 90 Schläge pro Minute

- Systolischer Blutdruck niedriger als 90 mmHg für wenigstens 1 Stunde trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution und mehr als 5 µg/kg Körpergewicht Dopamin oder laufende Therapie mit Epinephrin oder Norepinephrin
- Urinproduktion < 0,5 ml/kg Körpergewicht für wenigstens 1 Stunde oder Oxygenierungsrate (PaO₂/FIO₂) weniger als 280 mmHg
- Arterielle Laktatkonzentration höher als 2 mmol/L
- Maschinelle Beatmung

Ausschlusskriterien

- Bestehende Schwangerschaft
- Akuter Myokardinfarkt
- Pulmonale Embolie
- Fortgeschrittenes Krebsstadium
- AIDS
- Kontraindikationen gegen Kortikosteroide
- Etomidatgabe, da dies ein selektiver Inhibitor der 11-Beta-hydroxylase ist und deswegen mit der Cortisolantwort auf ACTH interferieren kann

Die Schwere der Erkrankung wurde zusätzlich charakterisiert mit dem „Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II). Die SAPS-II-Einteilung versucht, das Risiko der Mortalität einzuschätzen, ohne eine Diagnose der zugrundeliegenden Krankheit zu stellen. Es werden 12 physiologische Variablen wie Körpertemperatur, Puls und systolischer Blutdruck berücksichtigt sowie Alter, Art der Einweisung in das Krankenhaus (geplante Operation, nicht geplante Operation oder nicht-chirurgisch) und drei verschiedene zugrundeliegende Krankheiten wie AIDS, metastasiertes Tumorleiden und eine hämato-onkologische Erkrankung(104).

Die Patienten mit Sepsis wurden im Rahmen einer Studie rekrutiert, an der 19 verschiedene Intensivstationen in Frankreich in der Zeit von 1995 bis 1999 teilnahmen. Die Originalkohorte umfasste 300 Patienten, bei denen ein

ACTH-Test innerhalb von 6 Stunden nach Beginn des septischen Schocks durchgeführt wurde.

Für unsere Studie wurden 181 Patienten – 118 Männer und 63 Frauen – mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren (Alter 20 bis 85 Jahre) untersucht.

2.5.1.2 Gesunde Probanden

In der zweiten Kohorte untersuchten wir Serumproben von 60 gesunden Freiwilligen, 26 Männern und 34 Frauen (Durchschnittsalter 26 Jahre), wobei der jüngste Teilnehmer 19 Jahre alt war und der älteste 63. Die Teilnehmer wurden im Rahmen einer Studie getestet, die mit der Frage nach der normalen Cortisolantwort auf den kurzen ACTH-Test durchgeführt wurde. Keiner der Teilnehmer litt zu diesem Zeitpunkt an einer chronischen oder akuten Erkrankung und nahm keine Medikation einschließlich Antikontrazeptiva oder postmenopausaler Hormonersatztherapie ein. Der ACTH-Test wurde morgens zwischen 9 und 12 Uhr durchgeführt.

Die Originalkohorte umfasste 100 Teilnehmer, die in der Zeit von 1995 bis 1997 an der Studie teilnahmen. Untersucht wurden von uns all diejenigen Serumproben, bei denen zum Zeitpunkt unserer Untersuchung noch genügend Untersuchungsmaterial vorhanden war.

2.5.1.3 Patientenkohorte mit akuter Hüftfraktur

Die dritte Kohorte beinhaltete akute Unfallpatienten, die wegen einer Schenkelhalsfraktur in ein Krankenhaus eingeliefert wurden (24 Frauen, 7 Männer, Durchschnittsalter 82 Jahre, Alter zwischen 65 und 96 Jahre). Die Blutprobenentnahme erfolgte zwischen 9 Uhr und 12 Uhr sowie innerhalb von 24 Stunden nach Krankenseinlieferung.

2.5.2 Analytik

Alle Hormonbestimmungen erfolgten als Doppelbestimmung mittels spezifischem, direktem Radioimmunoassay (RIA). Um den methodischen Fehler möglichst klein zu halten, wurde jeder ACTH-Test innerhalb eines Assays untersucht. Bis zur Untersuchung wurden die Proben bei -20 Grad Celsius gelagert.

Folgende Diagnostikprodukte kamen zum Einsatz:

- Cortisol DPC Biermann, Bad Nauheim, Deutschland; Kreuzreaktivität: Östradiol 0,01 %, Östron 0,007 %
- DHEA DSL Sinsheim/Deutschland; Kreuzreaktivitäten: DHEAS 0,02 %, Testosteron 0,028 %
- DHEAS DPC Biermann, Bad Nauheim, Deutschland; Kreuzreaktivität: DHEA 0,57 %, Androstendion 1,21 %, Testosteron 0,37 %, Östron 0,01 %, Östradiol 0,02 %

2.5.3 Prinzip des Radioimmunoassays

Als 1960 Yalow und Berson den ersten Radioimmunoassay einführten, war dies wahrscheinlich der wichtigste Fortschritt für biologische Messungen auf lange Sicht. Der Erfolg dieser Gruppe von Techniken erklärt sich daraus, dass sie ein generelles System für die Messung vieler verschiedener Stoffe von klinischer und biologischer Bedeutung anbieten(105). Dadurch ist es auch möglich geworden, auf einfache Weise Substanzen in Mengen bis zu 1 pg quantitativ zu erfassen(106). Die gebräuchlichen biologischen und biochemischen Methoden zur Bestimmung von Steroidhormonen vor Einführung des Radioimmunoassays waren colorimetrische oder fluorimetrische Messungen. Diese Methoden waren häufig sehr aufwändig und gleichzeitig nicht so spezifisch und präzise wie der Radioimmunoassay.

Der Radioimmunoassay gehört zur Gruppe der Bindungsassays (Binding assays). Hierbei gibt es ein bindendes Protein (binder) und einen Liganden. Das Prinzip des Radioimmunoassays liegt in der Konkurrenz zwischen einer bekannten Konzentration eines radioaktiv markierten Antigens mit der unbekannt Konzentration des zu bestimmenden Antigens um die Bindungsstellen einer definierten Menge an Antikörpern.

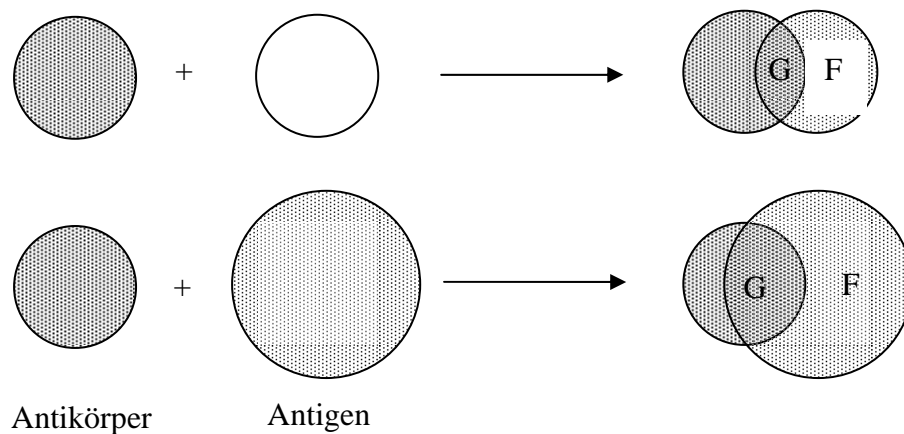


Abbildung 6: Das Prinzip des Radioimmunoassays: Antigen und Antikörper werden zusammengegeben und reagieren miteinander, bis ein Gleichgewicht entsteht, sodass eine bestimmte Menge an Antigen-Antikörper-Komplexen (G = gebundener Anteil) gebildet wird sowie nicht gebundenes Antigen und Antikörper (F = freie Antikörper und freies Antigen). Wenn die Menge an Antikörpern gleich bleibt, aber die Menge an Antigen erhöht wird, ist auch der Anteil der Antigen-Antikörper-Komplexe, wie im unteren Bild dargestellt, erhöht(105).

Dabei liegt das radioaktiv markierte Antigen (Tracer) als Teil des Testansatzes vor. Der Tracer bietet ein bequemes Mittel, die Verteilung zwischen freiem und gebundenem Anteil zu messen(105).

Der Antikörper wird ebenfalls mit dem Testkit geliefert. Er wird in Tieren erzeugt, die mit dem entsprechenden Antigen immunisiert wurden. Wichtig ist

hierbei die hohe Spezifität des Antikörpers zum Zielantigen. Unter Kreuzreaktivität wird in diesem Zusammenhang die Bindung chemisch ähnlicher Verbindungen/Moleküle verstanden, bei denen es sich nicht um das zu untersuchende Antigen handelt. Je niedriger die Kreuzreaktivität ist, desto spezifischer ist demzufolge der Assay.

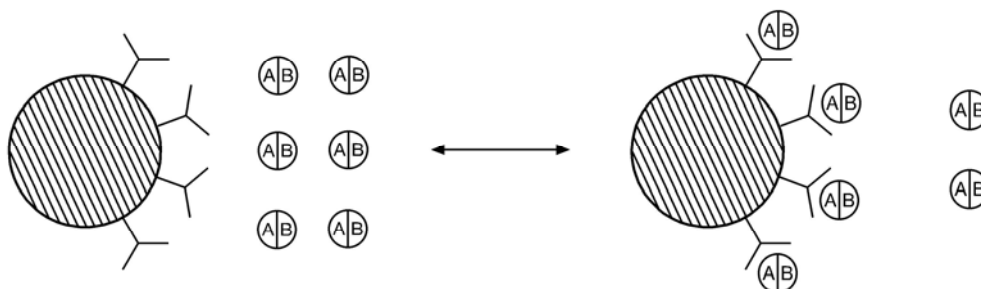


Abbildung 6: Antigen-Antikörperreaktion ohne unmarkiertes Antigen.

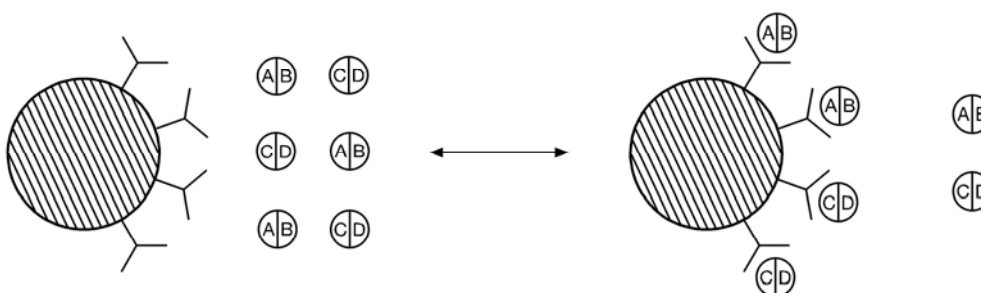


Abbildung 7: Antigen-Antikörper-Reaktion mit unmarkiertem Antigen.

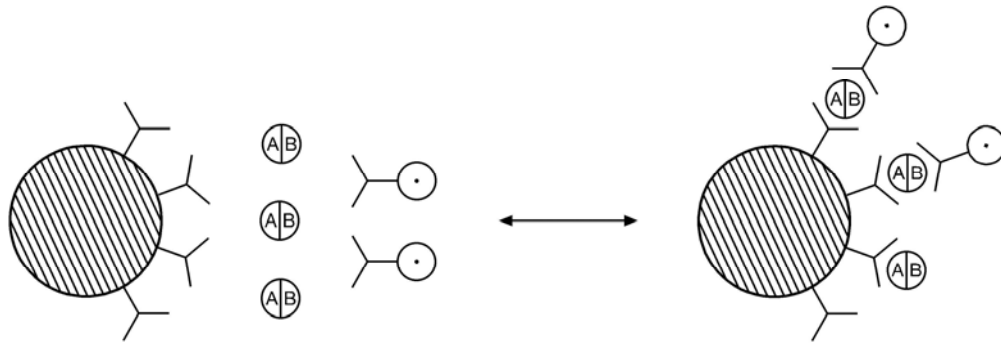
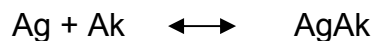


Abbildung 8: Die am häufigsten verwendete Form des Radioimmunoassays. Zunächst binden Antikörper, die an einer Oberfläche kleben, das Antigen. Daraufhin reagiert ein zweiter Antikörper an einem anderen Epitop mit dem Antigen..

Bei dem nicht markierten Antigen handelt es sich um das zu bestimmende endogene Hormon. Mit zunehmender Konzentration des nicht markierten Antigens nimmt zugleich der Anteil der Antigen-Antikörper-Komplexe mit radioaktivmarkiertem Antigen ab. Der Anteil der radioaktiv markierten Antigen-Antikörper-Komplexe ist also umgekehrt proportional zur Menge an endogenem Hormon(106). Die Bildung der Antigen-Antikörper-Komplexe geschieht während der Inkubationszeit, bis es schließlich zu einem Gleichgewicht kommt, das abhängig ist von der Konzentration des Tracers, dem Antikörper und dem zu bestimmenden Hormon.

Dieses geschieht entsprechend der folgenden Gleichung:



Zur Trennung des nun gebundenen Antigens vom freien Antigen bestehen zwei Möglichkeiten. Entweder wird ein zweiter Antikörper hinzugegeben und die entstandenen Doppelantikörperkomplexe können aufgrund ihrer Masse abzentrifugiert werden, oder man immobilisiert den Antikörper an der Wand des Inkubationsgefäßes und entfernt das freie Antigen durch Dekantieren vor der Messung. Die im Präzipitat enthaltene Radioaktivität wird von einem Zählgerät (Gammacounter) erfasst und in counts per minute (cpm) ausgedrückt. Durch

Vergleich der Radioaktivität der Standardproben mit bekannter Konzentration lässt sich indirekt die unbekannte Menge des endogenen Hormons bestimmen.

2.6 Statistik

Zur Auswertung der Daten kam SPSS statistical software package version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) zum Einsatz. Alle Daten werden als Mediane mit dem inneren Quartilsabstand angegeben. Die Verteilung der Ergebnisse wurde mit dem „Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors-Test“ ermittelt. Die Vergleiche zwischen zwei Gruppen – männliche Kontrollen im Vergleich zu weiblichen Kontrollen und Patienten mit Sepsis im Vergleich zu gesunden Probanden – wurden jeweils mit dem „t-Test“ für ungepaarte Proben und dem „Wilcoxon-Rank-Sum-Test“ für Proben mit und ohne normale Verteilung durchgeführt. Die Signifikanz wurde definiert als $P < 0,05$. Unterschiede innerhalb der drei Gruppen – gesunde Probanden im Unterschied zu Patienten mit Sepsis und Patienten mit einer akuten Hüftfraktur sowie gesunde Probanden im Unterschied zu schwerst betroffenen Patienten mit einer Sepsis und Patienten mit einer schweren Sepsis – wurden beurteilt durch die „one-way analysis of variance“ (ANOVA), gefolgt vom „Bonferroni-Dunn post-hoc-Test“ für statistische Signifikanz. Statistische Vergleiche, die den Einfluss der Schwere der Erkrankung betrafen, wurden nach Abzug der Subscores für das Alter des SAPS-II-Scores errechnet, dem sogenannten „Alter-korrigierten SAPS II Score.“

3 Ergebnisse

3.1 Basale Hormonkonzentrationen und nach Stimulation mit ACTH

Zunächst verglichen wir die Serumkonzentration von zirkulierendem Cortisol, DHEA und DHEAS der gesunden Probanden (n = 60) mit Patienten (n = 181), die unter einem septischen Schock litten, vor und 60 min nach Gabe von ACTH.

Auffallend war, dass der Sepsis-assoziierte Anstieg von Cortisol größer war als von DHEA. Damit kam es zu einem signifikant erhöhten Cortisol-DHEA-Verhältnis im septischen Schock im Vergleich zu der gesunden Kontrollkohorte [21,1 (9,2; 47,3) vs. 10,2 (6,5; 16,4), $P < 0,001$].

3.1.1 Cortisol

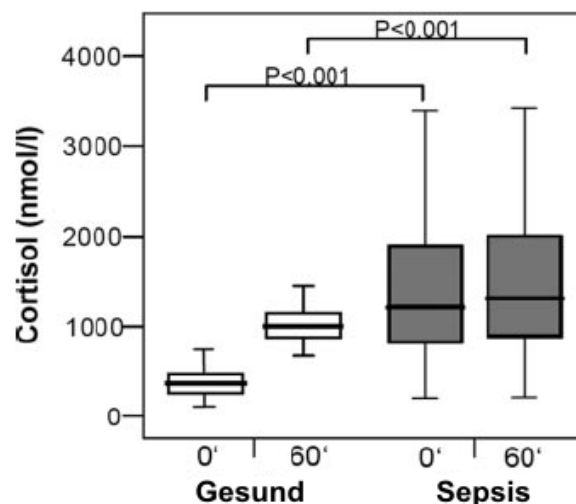


Abbildung 9: Cortisolkonzentration im Serum bei gesunden Probanden und Patienten mit septischem Schock zum Zeitpunkt 0 des ACTH-Tests und nach 60 Minuten.

Die Konzentration von Cortisol zum Zeitpunkt 0 des ACTH-Tests bei Patienten mit schwerer Sepsis war signifikant höher als in der gesunden Kontrollkohorte. Nach ACTH-Stimulation kam es bei gesunden Probanden zu einem starken Anstieg des Cortisols, sodass die Serumkonzentration von Cortisol nur minimal unter der Cortisolkonzentration bei Patienten mit schwerer Sepsis lag. Demgegenüber kam es nach ACTH-Stimulation bei Patienten mit schwerer Sepsis zu keinem weiteren Anstieg der Cortisolkonzentration.

3.1.2 DHEAS

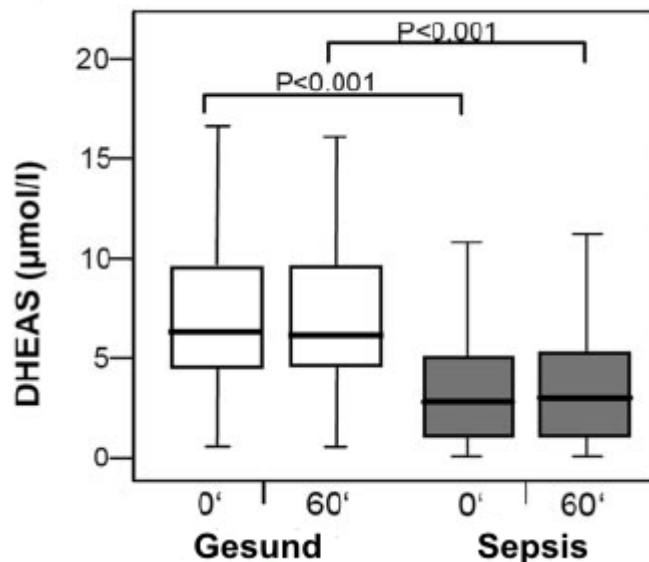


Abbildung 10: DHEAS-Konzentration im Serum bei gesunden Probanden und Patienten mit septischem Schock zum Zeitpunkt 0 des ACTH-Tests und nach 60 min.

Die Konzentration von DHEAS zum Zeitpunkt 0 des ACTH-Tests war signifikant geringer bei Patienten mit einem septischen Schock als bei der gesunden Kontrollkohorte. Nach ACTH-Stimulation kam es sowohl bei der gesunden Kontrollgruppe wie auch bei Patienten mit Sepsis zu keinem signifikanten Anstieg der DHEAS Konzentration im Serum.

3.1.3 DHEA

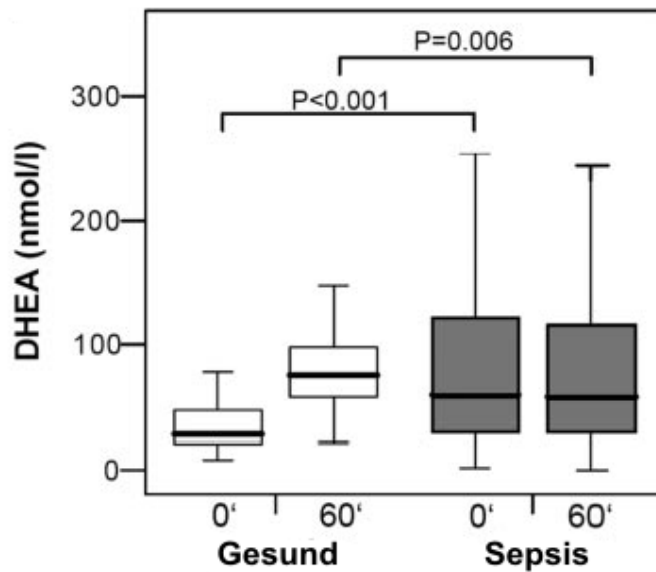


Abbildung 11: DHEA-Konzentration bei gesunden Probanden und Patienten mit septischem Schock zum Zeitpunkt 0 des ACTH-Tests und nach 60 min.

Die Konzentration von DHEA im Serum zum Zeitpunkt 0 des ACTH-Tests war bei Patienten mit septischem Schock signifikant höher als bei der gesunden Kontrollkohorte. Nach ACTH-Stimulation kam es bei gesunden Probanden zu einem starken Anstieg der DHEA-Serumkonzentration, sodass die Serumkonzentration von DHEA gering über der DHEA-Konzentration bei Patienten mit septischem Schock lag. Demgegenüber kam es nach ACTH-Stimulation bei Patienten mit septischem Schock zu keinem weiteren Anstieg der DHEA-Konzentration.

3.2 Die Hormonkonzentrationen der Kohorten im Vergleich

Um einen potenziellen Einfluss der zugrundeliegenden Krankheit zu untersuchen, verglichen wir zusätzlich die Serumkonzentrationen von Cortisol, DHEA und DHEAS von Patienten (n = 31), die eine akute Hüftfraktur erlitten

hatten als Beispielskohorte für Patienten mit schwerem Stress, der nicht entzündlich induziert war, mit der gesunden Kontrollkohorte (n = 60) und Patienten mit septischem Schock (n = 181).

3.2.1 Cortisol

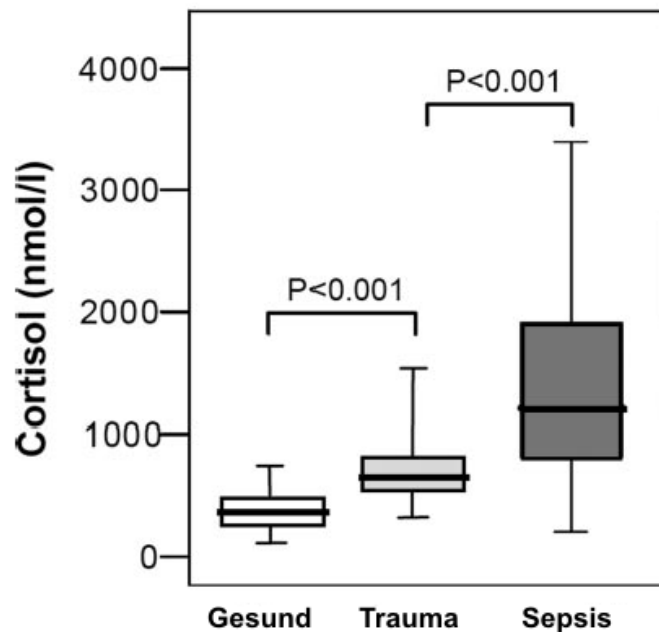


Abbildung 12: Die Serumkonzentration von Cortisol im Vergleich – bei gesunden Probanden, Patienten mit akuter Hüftfraktur und Patienten mit septischem Schock.

Die basale Konzentration von Cortisol ohne Stimulation von ACTH bei Patienten, die eine akute Hüftfraktur erlitten hatten, lag höher als bei der gesunden Kontrollkohorte, jedoch signifikant niedriger als die basale Cortisolkonzentration von Patienten, die an einem septischen Schock litten.

3.2.2 DHEAS

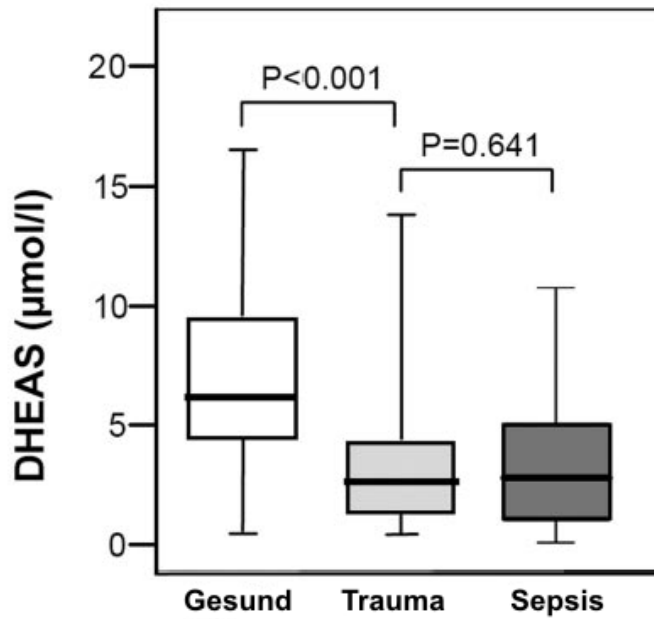


Abbildung 13: Die Serumkonzentration von DHEAS bei gesunden Probanden, bei Patienten mit akuter Hüftfraktur und Patienten mit septischem Schock.

Die Serumkonzentration von DHEAS lag bei Patienten mit einer akuten Hüftfraktur signifikant niedriger als bei der gesunden Kontrollkohorte. Im Vergleich mit septischen Patienten lag die Serumkonzentration auf gleicher Höhe.

3.2.3 DHEA

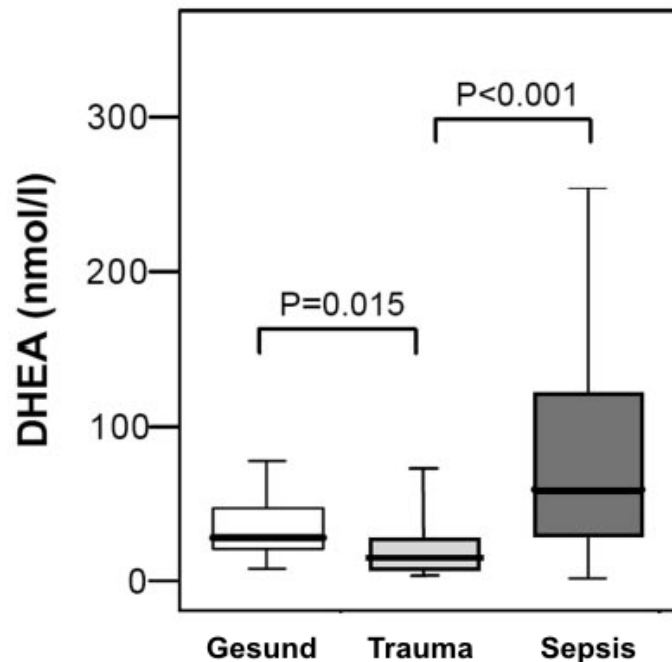


Abbildung 14: Die Serumkonzentration von DHEA bei gesunden Probanden, Patienten mit akuter Hüftfraktur und Patienten mit septischem Schock.

Die Konzentration von DHEA bei Patienten mit einer akuten Hüftfraktur war nicht erhöht im Vergleich zu Patienten mit einem septischen Schock und sogar signifikant erniedrigt im Vergleich zur gesunden Kontrollkohorte.

3.3 Hormone und Schweregrad der Sepsis

Um zu klären, ob sich die Schwere der Sepsis auf die Hormonverläufe auswirkte, haben wir die Konzentrationen von Cortisol und DHEA der am wenigsten erkrankten Patienten mit denen der schwerst erkrankten Patienten verglichen. Die Schwere der Sepsis haben wir mit den SAPS-II-Bewertungskriterien quantifiziert. Zudem verglichen wir diese beiden Gruppen der Sepsispatienten mit der gesunden Kontrollkohorte.

3.3.1 Cortisol

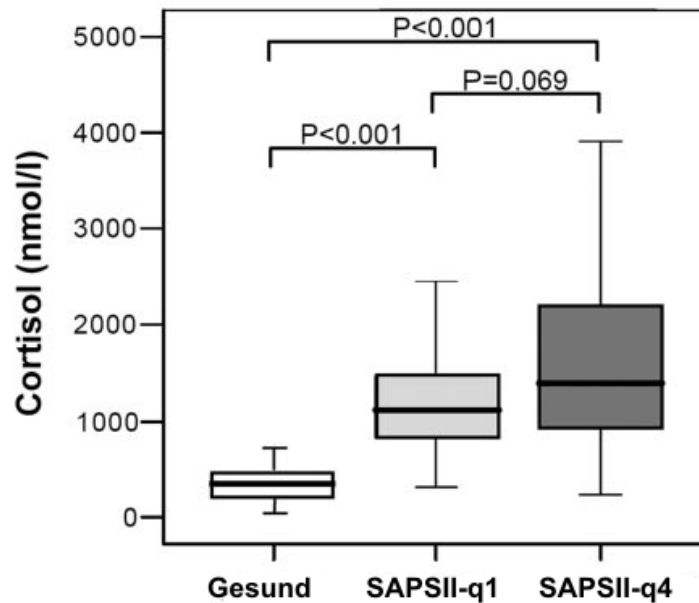


Abbildung 15: Die Serumkonzentration von Cortisol im Vergleich – bei gesunden Patienten, am leichtesten betroffenen Sepsispatienten (SAPS II-q1) und schwerst betroffenen Sepsispatienten (SAPSII-q4).

Die schwerst betroffenen Patienten, die innerhalb des 4. Quartile der SAPS-II-Bewertungskriterien lagen, hatten eine höhere Serumkonzentration von Cortisol als diejenigen Patienten, die weniger stark betroffen waren und mittels SAPS-II-Score zum 1. Quartile gerechnet wurden. Im Vergleich zur gesunden Kontrollkohorte hatten beide Gruppen signifikant erhöhte Cortisolkonzentrationen.

3.3.2 DHEA

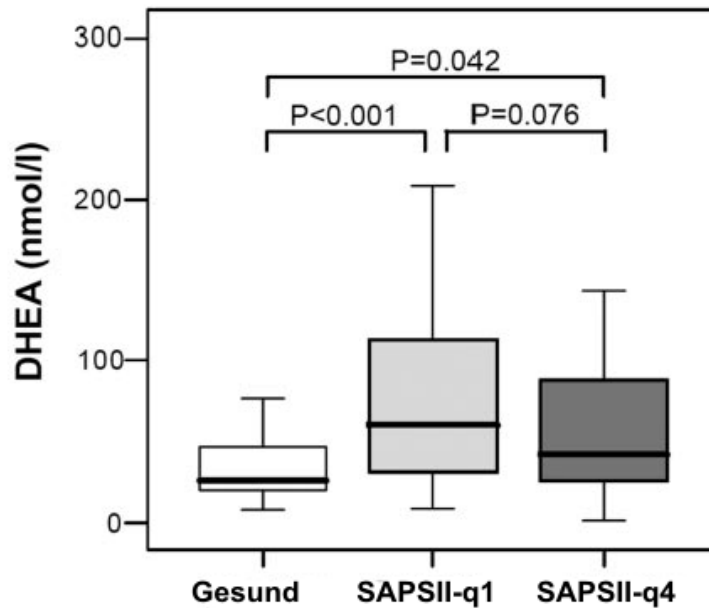


Abbildung 16: Die Serumkonzentration von DHEA im Vergleich – bei gesunden Patienten, am wenigsten betroffenen Sepsispatienten (SAPS II-q1) und schwerst betroffenen Sepsispatienten (SAPSII-q4).

Die schwerst betroffenen Patienten hatten eine niedrigere DHEA-Serumkonzentration als die weniger schwer betroffenen Patienten, jedoch hatten beide Gruppen der Sepsispatienten höhere Werte als die gesunde Kontrollkohorte.

3.4 Hormonquotienten

Wir bildeten Hormonquotienten von DHEA und DHEAS zum einen bei gesunden Probanden und zum anderen bei Patienten mit Sepsis. Desweiteren verglichen wir das Cortisol/DHEA-Verhältnis gesunder Probanden mit den am wenigsten und den am schwersten betroffenen Patienten mit Sepsis.

3.4.1 DHEA/DHEAS

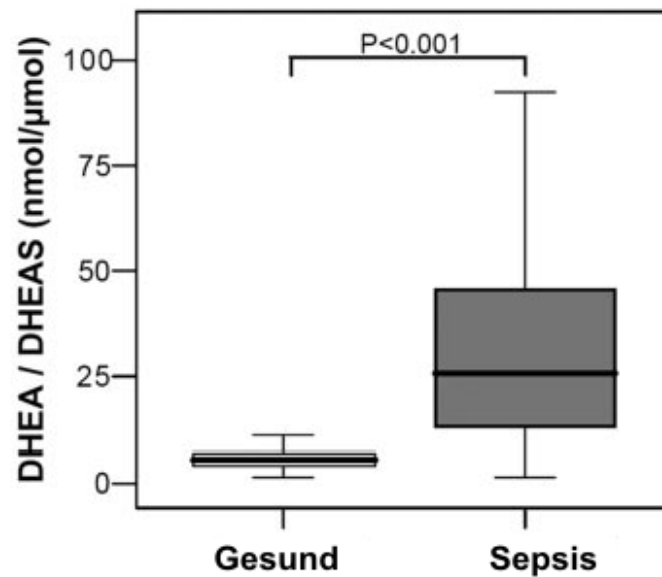


Abbildung 17: Das DHEA/DHEAS-Verhältnis zum Zeitpunkt 0 und nach 60 min eines ACTH-Tests bei Patienten mit septischem Schock im Vergleich zu einer gesunden Kontrollkohorte.

Das DHEA/DHEAS-Verhältnis war bei Patienten mit septischem Schock im Vergleich zur gesunden Kontrollkohorte sowohl zum Zeitpunkt 0 des ACTH-Tests als auch nach 60 min signifikant erhöht. Dieser große Unterschied wird bedingt durch den signifikanten Unterschied von Serum DHEA und DHEAS während des Zustands der Sepsis.

3.4.2 Cortisol/ DHEA

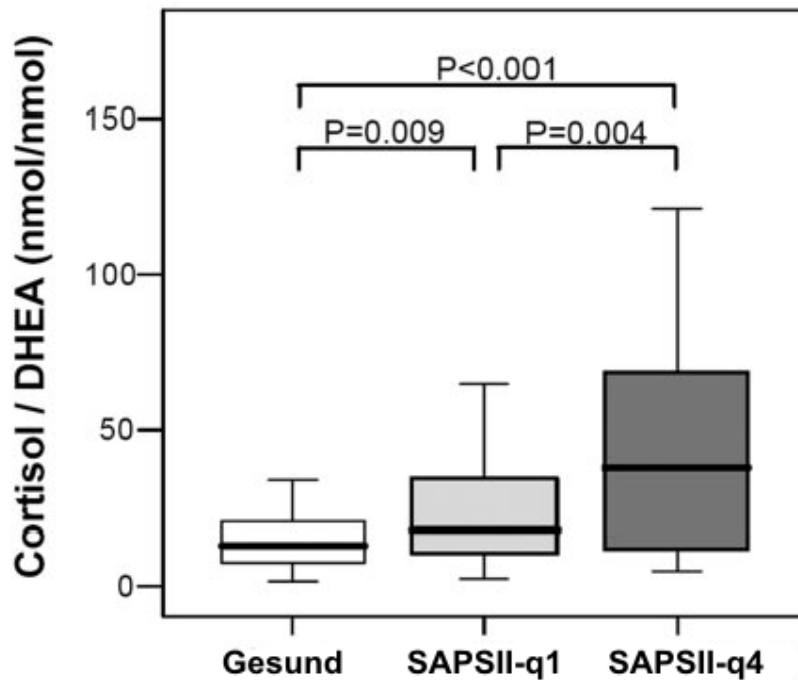


Abbildung 18: Das Verhältnis von Cortisol zu DHEA im Vergleich – bei gesunden Patienten, am wenigsten betroffenen Sepsispatienten (SAPS II-q1) und schwerst betroffenen Sepsispatienten (SAPSII-q4).

Einzig der Cortisol/DHEA-Quotient unterschied sich signifikant zwischen den am wenigsten und den schwerst betroffenen Sepsispatienten, wobei die schwerst betroffenen Patienten den größeren Quotienten von Cortisol zu DHEA im Vergleich zu den weniger schwer betroffenen Patienten besaßen. Beide Patientengruppen mit Sepsis hatten einen größeren Quotienten von Cortisol zu DHEA als die gesunde Kontrollkohorte.

| | Frauen | | | Männer | | | P Gesund: Frauen vs. Männer | P Septischer Schock: Frauen vs. Männer |
|----------------------------------|---------------------|----------------------|---|--------------------|---------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--|
| | Gesund (n = 34) | Sepsis (n = 63) | P Frauen: Gesund vs. Sepsis | Gesund (n = 26) | Sepsis (n = 118) | P Männer: Gesund vs. Sepsis | | |
| Cortisol (nmol/L) | | | | | | | | |
| Ausgangspunkt | 362 (246, 507) | 1284 (820, 2016) | <0.001 | 348 (255, 466) | 1165 (769, 1857) | <0.001 | 0.533 | 0.613 |
| 60 min nach ACTH | 1029 (874, 1220) | 1382 (966, 2216) | 0.023 | 981 (897, 1075) | 1285 (838, 1974) | <0.001 | 0.249 | 0.404 |
| DHEAS (µmol/L) | | | | | | | | |
| Ausgangspunkt | 4.9 (3.5, 7.1) | 2.8 (0.9, 5.3) | <0.001 | 8.1 (6.5, 12.7) | 2.8 (1.2, 5.1) | <0.001 | <0.001 | 0.448 |
| 60 min nach ACTH | 5.7 (4.0, 7.1) | 2.8 (0.9, 5.3) | <0.001 | 9.0 (6.9, 12.5) | 3.1 (1.4, 5.3) | <0.001 | <0.001 | 0.442 |
| DHEA (nmol/L) | | | | | | | | |
| Ausgangspunkt | 26 (20, 47) | 51 (26, 131) | <0.001 | 40 (22, 58) | 62 (31, 121) | 0.001 | 0.223 | 0.645 |
| 60 min nach ACTH | 86 (55, 99) | 56 (28, 132) | 0.194 | 78 (66, 96) | 58 (29, 115) | 0.008 | 0.653 | 0.678 |
| DHEA/DHEAS (nmol/µmol) | 5.6 (4.5, 7.4) | 27.5 (12.7, 57.1) | <0.001 | 4.6 (2.9, 6.8) | 25.4 (12.5, 44) | <0.001 | 0.006 | 0.724 |
| Cortisol/DHEA (nmol/nmol) | 10.3 (8.0, 18.5) | 25.4 (10.2, 48.5) | 0.004 | 9.6 (6.1, 15.2) | 20.6 (9.1, 45.8) | <0.001 | 0.162 | 0.534 |

Tabelle 2: Geschlechtsabhängige Unterschiede von Serum Cortisol-, DHEA- und DHEAS-Konzentrationen bei Patienten im septischen Schock (n = 181) und der gesunden Kontrollkohorte (n = 60). Die in den Klammer angegebenen Werte entsprechen den inneren Quartilswerten

Analysen der Kontrollkohorte zeigen, dass weder die basal gemessenen Konzentrationen von Cortisol und DHEA noch die Konzentrationen nach ACTH-Stimulation einen geschlechtsabhängigen Unterschied zeigten. Folglich gab es auch keinen Unterschied im Cortisol/DHEA-Quotienten bei gesunden Frauen und Männern.

Im Gegensatz dazu war die DHEAS-Konzentration bei Frauen signifikant niedriger als bei Männern ($P < 0,001$). Daraus ergab sich ein signifikant höherer DHEA/DHEAS-Quotient bei Frauen als bei Männern ($P = 0,006$). Dieser Unterschied fand sich bei Patienten mit Sepsis nicht wieder.

| | Gesund (n = 60) | Sepsis- Überlebende (n = 40) | P Gesund vs. Überlebende | Sepsis- Verstorbene (n = 48) | P Gesund vs. Verstorbene | P Überlebende vs. Verstorbene |
|--------------------------------------|----------------------------|---|---|---|---|--|
| Cortisol (nmol/L) | | | | | | |
| Ausgangspunkt | 352 (254, 471) | 1060 (630, 1367) | <0.001 | 1280 (836, 1964) | <0.001 | 0.014 |
| 60 min nach ACTH | 996 (881, 1174) | 1236 (637, 1654) | 0.619 | 1423 (989, 2189) | 0.002 | 0.021 |
| DHEAS (µmol/L) | | | | | | |
| Ausgangspunkt | 6.5 (4.6, 9.7) | 3.1 (1.4, 4.6) | <0.001 | 3.4 (1.1, 7.9) | <0.001 | 0.635 |
| 60 min nach ACTH | 6.6 (4.8, 9.7) | 3.3 (1.8, 4.7) | <0.001 | 3.4 (1.0, 7.3) | <0.001 | 0.984 |
| DHEA (nmol/L) | | | | | | |
| Ausgangspunkt | 32 (21, 49) | 67 (36, 138) | <0.001 | 65 (27, 146) | <0.001 | 0.457 |
| 60 min nach ACTH | 81 (61, 98) | 68 (37, 127) | 0.726 | 51 (27, 137) | 0.044 | 0.134 |
| DHEA/DHEAS (nmol/µmol) | 5.3 (3.7, 7.1) | 30.4 (14.8, 45.3) | <0.001 | 26.0 (9.0, 40.2) | <0.001 | 0.159 |
| Cortisol/DHEA (nmol/nmol) | 10.2 (6.5, 16.4) | 14.8 (7.7, 30.8) | 0.322 | 20.6 (7.6, 51.2) | 0.001 | 0.026 |

Tabelle 3: Serum Cortisol, DHEA und DHEAS bei gesunden Probanden (n = 60) und Patienten mit septischem Schock (n = 88). Diese wurden klassifiziert entsprechend ihres Überlebens bzw. Todes, 28 Tage nach Übernahme auf die Intensivstation. Die in Klammern angegebenen Werte entsprechen den inneren Quartilswerten.

Patienten, die die Sepsis nicht überlebten – definiert durch eine 28-Tage-Mortalitätsrate – hatten ein höheres Cortisol/DHEA-Verhältnis als diejenigen, die überlebt hatten. Im Gegensatz dazu unterschieden sich die Quotienten bei gesunden Probanden und Überlebenden des septischen Schocks nicht. Die Ausgangswerte von Cortisol und auch nach ACTH-Stimulation waren bei verstorbenen Patienten signifikant höher als bei Überlebenden. Dieser signifikante Unterschied konnte nicht für DHEA gezeigt werden.

4 Diskussion

Die Daten, die in der von uns durchgeführten Studie hinsichtlich der Cortisolkonzentration erhoben wurden, ergaben bei Patienten mit septischem Schock einen stark erhöhten Ausgangswert im Vergleich zu gesunden Probanden. Nach ACTH-Stimulation kam es bei der gesunden Kontrollgruppe zu einem physiologischen Anstieg der Cortisolkonzentration, sodass eine Konzentration knapp unterhalb der Cortisolkonzentration der septischen Patienten vor Stimulation mit ACTH erreicht wurde.

Die ACTH-Stimulation bei septischen Patienten hatte keinen Einfluss auf die Cortisolkonzentration, sodass bei diesen Patienten eine maximal stimulierte Nebenniere vorzuliegen scheint. Die stark erhöhte Cortisolkonzentration im Zustand der Sepsis wird auch in der Literatur erwähnt, unter anderem bei Bouachour et al.(94). In dieser Studie wurde ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt, bei der es im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit zu einem leichten Anstieg der Cortisolkonzentration bei septischen Patienten kam. Es stellt sich die Frage, wie aussagekräftig solch ein Stimulationstest ist. Annane et al.(107) erarbeitete eine Klassifikation, die einen guten prognostischen Wert haben soll bezüglich der Identifizierung von Patienten mit Sepsis und hohem Todesrisiko.

Allerdings wurde auch schon mehrfach darauf hingewiesen, dass nicht alleine die Konzentration des zirkulierenden Cortisols ausschlaggebend ist, da die Wirkung von Cortisol vielerlei Faktoren unterliegt. So können bei Patienten mit Sepsis und Hypoproteinämie zwar subnormale totale Cortisolkonzentrationen vorherrschen, der freie und damit aktive Anteil aber hochnormal oder erhöht sein und so eine insuffiziente Nebennierenfunktion vortäuschen(96). Neben diesem Aspekt sollte auch eine Studie von Franchimont et al. erwähnt werden(108), die zeigte, dass inflammatorische Zytokine, wie sie auch bei der Sepsis auftreten, die Affinität der Glucocorticoidrezeptoren steigern können.

2008 wurde die CORTICUS-Studie veröffentlicht, die 500 Patienten mit septischem Schock einschließt. Der eine Teil der Patienten erhielt 50 mg Hydrocortison in absteigender Dosierung über insgesamt 11 Tage, der andere Teil der Patienten wurde mit einem Placebo behandelt. Gemessen wurde die 28-Tage-Mortalität, die keinen Unterschied zeigte im Vergleich dieser beiden Gruppen. Weiterhin konnte aber dargelegt werden, dass Patienten, die Hydrocortison erhielten, sich schneller vom septischen Schock erholten – jedoch kam es in dieser Gruppe auch vermehrt zu neuen Infektionen und erneutem septischen Schock.

Die basale Cortisolkonzentration der Gruppe der Patienten mit akuter Hüftfraktur war nicht so deutlich erhöht wie die der Patienten mit Sepsis. Allerdings lagen sie deutlich höher als bei gesunden Probanden. Dieses Ergebnis könnte dafür sprechen, dass diese Patienten zwar Stress ausgesetzt sind, sich dieser aber nicht so stark auf den Körper auswirkt wie Stress inflammatorischer Genese. Als Vergleich diente die Kohorte der Sepsispatienten.

Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse bezüglich der DHEAS-Konzentration bei Patienten mit einem septischen Schock zeigen erniedrigte Werte im Vergleich zur gesunden Kontrollkohorte. Diese sind sowohl im Ausgangswert wie auch nach ACTH-Stimulation gegeben, wobei es bei ACTH-Stimulation bei der Gruppe der gesunden Probanden wie bei der Sepsisgruppe gleichermaßen zu keinem signifikanten Anstieg der DHEAS-Serumkonzentration kam.

Diese Ergebnisse finden sich auch in anderen Studien wie zum Beispiel bei Beishuizen et al.(109) wieder. In dieser Studie wurden 38 Personen auf einer Intensivstation untersucht, wobei 30 dieser Patienten an einer Sepsis und 8 Patienten an einem multiplen Polytrauma litten. Diese Patienten wurden mit geschlechts- und altersgleichen Patienten verglichen, die sich im Krankenhaus einer Routineuntersuchung unterzogen. Im Fall der vorliegenden Studie fehlt diese Konkordanz von Alter und Geschlecht zwischen den Patienten mit Sepsis und der gesunden Kontrollkohorte, unter anderem deswegen, weil die Proben

im Rahmen anderer Studien(87, 110) gewonnen wurden. Das Durchschnittsalter der gesunden Probanden liegt deutlich unter dem Durchschnittsalter der Patienten mit Sepsis. Daher muss in der Beurteilung der Ergebnisse auch der altersabhängige Abfall der DHEAS-Serumkonzentration als einflussnehmender Faktor berücksichtigt werden. Dieser kann aber nicht alleine für die signifikant erniedrigten DHEAS-Konzentrationen verantwortlich sein, da sich dieser Konzentrationsunterschied zum Beispiel auch in den Ergebnissen der Studie von Beishuizen et al.(109) wiederfindet.

Um die dem Stress zugrundeliegende Ursache zu differenzieren, wurden neben Patienten mit Sepsis auch Patienten mit akuter Hüftfraktur als Beispiel für einen akuten Stress nichtentzündlicher Genese untersucht. Ebenso wie bei den Patienten mit Sepsis zeigten die Ergebnisse erniedrigte Werte für die DHEAS-Konzentration im Vergleich zur gesunden Kontrollkohorte. Ursächlich hierfür kann ebenfalls – wie bei der Gruppe der Sepsispatienten – der altersabhängige DHEAS-Abfall sein, da das Durchschnittsalter der Patienten mit Hüftfraktur deutlich höher liegt als das der gesunden Kontrollkohorte. Der Mittelwert der DHEAS-Konzentration entspricht dem der Sepsispatienten. Vergleicht man unsere Ergebnisse mit denen zu Polytraumapatienten in der Studie von Beishuizen et al.(109) zeigt sich dort ein nicht so deutlicher Abfall. Zwar haben auch dort Patienten mit einem Polytrauma deutlich erniedrigte DHEAS-Konzentrationen, allerdings liegen sie nicht auf einem Level mit den Sepsispatienten. Da die Studie von Beishuizen et. al. nicht die DHEA-Konzentration bestimmt, können beide Studien hinsichtlich dieses Aspektes nicht weiter verglichen werden. Diese fehlende Bestimmung der DHEA-Konzentration mag an dem früheren Konzept der kontinuierlichen Interkonversion von DHEA und DHEAS liegen.

Auch Luppá et al.(111) beschäftigten sich mit dem Verlauf der DHEAS-Konzentration bei schweren Erkrankungen. Die Studie umfasst 100 Patienten, wobei 27 Patienten an Sepsis erkrankt waren, die aber innerhalb der Studie nicht gesondert differenziert wurden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen

unserer Studie wurden auch bei Luppa et. al. erniedrigte DHEAS-Konzentrationen gemessen.

Bei den von uns durchgeführten Untersuchungen wurden bei Patienten mit Sepsis signifikant erhöhte DHEA-Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Probanden festgestellt. Nach Stimulation mit ACTH kam es bei Sepsispatienten zu keinem Anstieg der DHEA-Konzentration. Im Gegensatz dazu stieg die Konzentration von DHEA nach ACTH-Stimulation bei gesunden Probanden an, sodass nach 60 min die Konzentration geringfügig oberhalb derjenigen Konzentration der Patienten mit Sepsis lag.

Diese erhöhten Werte der DHEA-Konzentration bei septischen Patienten waren überraschend, da sie nicht dem bisher vertretenen Konzept der DHEA-Defizienz während der Sepsis entsprechen. Diesem Konzept zufolge kommt es durch stressinduzierte Verlagerung zu vermehrter Produktion der Glukokortikoide, die auf Kosten der Androgenproduktion abläuft. Begründet wurde diese Annahme mit den erhöht gemessenen Cortisolwerten und den niedrigen DHEAS-Konzentrationen. Aufgrund der niedrigen DHEAS-Konzentrationen schloss man dann auch auf niedrige DHEA-Konzentrationen.

Bislang gibt es aber nur wenige Studien, in denen auch die DHEA-Konzentrationen während der Sepsis gemessen wurden. Eine dieser wenigen Studien wurde von Marx et al.(100) durchgeführt. In dieser Studie waren 30 Patienten mit schwerer Sepsis eingeschlossen, wobei 15 Patienten diese Krankheit überlebten und 15 Patienten starben. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen wurden auch hier neben den erwarteten niedrigen DHEAS-Konzentrationen erhöhte DHEA-Konzentrationen gemessen.

Um eine Situation wie bei septischen Patienten zu induzieren, verabreichten Schuld et al.(112) gesunden Probanden niedrig dosiertes Endotoxin. Dieses spielt eine bedeutende Rolle in der frühen Phase der bakteriellen Infektion. Die Forscher zeigten unterschiedliche Effekte auf die zirkulierenden Konzentrationen von DHEA und DHEAS. Während es zu einer Steigerung der

zirkulierenden DHEA-Konzentration kam, sank die Konzentration von DHEAS. Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

Die Umwandlung von DHEA zu DHEAS wird durch die DHEA-Sulfotransferase (SULT2A1) vollzogen. Wie unsere Studiengruppe erstmals zeigte(5), ist es von der Aktivität dieses Enzyms abhängig, wie viel DHEA als biologisch aktive Form zur Verfügung steht. Hierfür wurde die DHEA/DHEAS-Interkonversion nach oraler Gabe von DHEA und intravenöser Gabe von DHEAS gemessen. Nach oraler Gabe von DHEA war zwar ein Anstieg der Serumkonzentration von DHEA zu verzeichnen, nicht aber von DHEAS. Durch diese Ergebnisse widerlegten wir die frühere Hypothese der kontinuierlichen Interkonversion zwischen DHEA und DHEAS und es wurde gezeigt, dass die DHEA-Sulfotransferase das wesentliche Enzym in der Regulierung der Interkonversion zwischen DHEA und DHEAS ist. Dementsprechend sollte nicht von der DHEAS-Serumkonzentration auf die DHEA-Serumkonzentration rückgeschlossen werden.

Kim et al.(6) arbeiten in ihrer Studie mit Mäusen und verabreichten ihnen Lipopolysaccharide (LPS), sodass eine „Akute Phase-Antwort“ entstand. Schon bei Gabe einer geringen Menge LPS kam es zu einer signifikanten Abnahme der Bildung von SULT2A1 sowie einer verminderten Aktivität dieses Enzyms.

Die Patientenkohorte in unserer Studie mit septischem Schock hatte eine niedrige DHEAS- und eine hohe DHEA-Serumkonzentration. Mit unserer Untersuchung konnten wir nun erstmals die aus den beiden zuvor genannten Studien geschlossene Hypothese bestätigen, dass die DHEA-Sulfotrasferase einen entscheidenden Einfluss auf die Höhe der Serumkonzentration von DHEA hat.

Die hohen DHEA und niedrigen DHEAS-Konzentrationen spiegeln sich auch im Verhältnis dieser beiden Hormone zueinander wider. Hierbei zeigte sich, dass das DHEA/DHEAS-Verhältnis in der Sepsisgruppe um das fünffache höher war im Vergleich zur gesunden Kontrollkohorte. Auch dieses Ergebnis fügt sich in

das zuvor genannte Modell der Sepsis-assoziierten veränderten Aktivität und Bildung der SULT2A1 ein.

Zur Differenzierung der Stressursache verglich die vorliegende Arbeit die DHEA-Konzentrationen der gesunden Kontrollgruppe und der Patienten mit akuter Hüftfraktur mit septischen Patienten. Hierbei zeigte sich, dass septische Patienten die höchste Konzentration von DHEA hatten. Bei Patienten mit akuter Hüftfraktur war die DHEA-Konzentration sogar signifikant niedriger im Vergleich zur gesunden Kontrollkohorte. Die bisher nicht erklärte Erhöhung der DHEA-Konzentration könnte dementsprechend ein sepsisspezifischer Mechanismus sein.

Neben den zuvor beschriebenen Ergebnissen wurde auch untersucht, ob die Schwere der Sepsis, die wir mittels des SAPS-II-Scores errechneten, einen Einfluss auf die Cortisol- bzw. DHEA-Konzentration hatte. Dabei zeigten sich für schwerst erkrankte Patienten höhere Cortisolkonzentrationen als für weniger stark erkrankte Patienten. Beide Patientengruppen hatten signifikant erhöhte Cortisolkonzentrationen gegenüber der gesunden Kontrollgruppe. Im Hinblick auf die DHEA-Konzentration fanden wir bei schwerst erkrankten Patienten niedrigere Werte als bei weniger stark erkrankten Patienten. Bei beiden Patientengruppen waren die Werte höher als bei gesunden Probanden. Das heißt: je höher die Cortisolkonzentration und je niedriger die DHEA-Konzentration, desto schwerer ist der Patient erkrankt.

Im Vergleich mit der gesunden Kontrollkohorte haben septische Patienten einen höheren Anstieg der Cortisolkonzentration als der DHEA-Konzentration. Daraus resultiert ein signifikant erhöhtes Cortisol/DHEA-Verhältnis im septischen Schock im Gegensatz zu gesunden Probanden, wobei stärker erkrankte Patienten auch einen höheren Quotienten von Cortisol zu DHEA hatten als die weniger stark erkrankten Patienten. Daneben hatten verstorbene Patienten – definiert durch eine 28-Tage-Mortalitätsrate – ein gleichermaßen höheres Cortisol/DHEA-Verhältnis wie Patienten, die überlebten. Wir fanden keinen Unterschied bei überlebenden und gesunden Probanden. Das heißt: je höher

das Cortisol/DHEA-Verhältnis, desto schwerer erkrankt ist der Patient und desto höher sein Mortalitätsrisiko.

Marx et al. (100) untersuchten in ihrer Studie ebenfalls das DHEA/Cortisol-Verhältnis in der Sepsis. Sie unterteilten ihre Gruppe in Überlebende und Nichtüberlebende. Während bei Überlebenden ein signifikant erniedrigtes DHEA/Cortisol-Verhältnis in der späten Phase der Sepsis gemessen wurde, gab es dieses Ergebnis nicht bei später verstorbenen Patienten. Das heißt: je niedriger das DHEA/Cortisol-Verhältnis, desto günstiger ist die Prognose für den Patienten.

Aufgrund dieser teilweise konträren Ergebnisse, verglichen mit der vorliegenden Arbeit, sind weitere Studien zu diesem Thema erforderlich.

Es liegt die Hypothese nahe, dass die Hochregulation von DHEA einen gegenregulatorischen Mechanismus zur erhöhten Cortisolkonzentration darstellt und dieser Mechanismus sich, wie sich an schwerst erkrankten Patienten zeigt, erschöpfen kann. Diese Erschöpfung und das in der Folge erhöhte Verhältnis von Cortisol zu DHEA könnte sich auf den Körper negativ auswirken, da Cortisol immunsupprimierend und DHEA immunstimulierend wirkt.

Geschlechtsabhängige Untersuchungen zeigten keinen Unterschied bei Cortisol und DHEA gesunder Probanden. Die DHEAS-Konzentration hingegen war bei Frauen signifikant niedriger. Der daraus resultierende erhöhte DHEA/DHEAS-Quotient findet sich nicht bei Patienten mit Sepsis wieder. Die Bedeutung dieser Veränderung ist in weiteren Studien zu analysieren.

Ob in der Sepsis-Therapie DHEA eingesetzt werden sollte, muss zukünftig anhand weiterer Studien, hier insbesondere am Menschen, geklärt werden.

5 Zusammenfassung

Das Steroidhormon Dehydroepiandrosteron (DHEA) und die sulfatierte Form Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS) werden hauptsächlich in der Nebennierenrinde produziert und sind quantitativ das Hauptprodukt der Steroidsynthese der menschlichen Nebennierenrinde. Nur DHEA kann weiter verstoffwechselt werden und ist ein wichtiger Ausgangsstoff sowohl für die weibliche wie die männliche Geschlechtshormonsynthese.

Bei Patienten mit Sepsis wurde ein Abfall der DHEAS-Serumkonzentration nachgewiesen. Da bisher eine kontinuierliche Interkonversion zwischen DHEA und DHEAS angenommen wurde, schloss man aus diesem Befund auch auf eine niedrige DHEA-Konzentration. Neuere Erkenntnisse – unter anderem begründet durch eine Studie von Hammer et al.(5) – widerlegen jedoch die Hypothese der kontinuierlichen Interkonversion. Des Weiteren wurde bei Nagetieren mit experimentell induzierter Sepsis eine verminderte Expression der DHEA-Sulfotransferase (SULT2A1) gefunden, welche für die Sulfatierung von DHEA zu DHEAS zuständig ist. Dies lässt eine höhere DHEA-Konzentration im Zustand der Sepsis vermuten.

Um den Einfluss der Sepsis auf die DHEA-Konzentration zu bestimmen, wurden für die Studie ACTH-Tests bei drei verschiedenen Kohorten durchgeführt. Zum einen wurden die Konzentrationsverläufe für Cortisol, DHEA und DHEAS bei gesunden Probanden (n = 60) als Vergleichsgruppe bestimmt. Neben Patienten mit Sepsis (n = 181) wurden auch ACTH-Tests von Patienten mit Hüftfraktur (n = 31) als Ursache für einen nicht-entzündlich verursachten Stress bestimmt.

Über diesen Vergleich hinaus wurde ferner untersucht, ob ein geschlechtsspezifischer Unterschied existiert, ob die Schwere der Erkrankung bei Sepsis, gemessen durch den SAPS-II-Score, Einfluss hat auf die Cortisol-

bzw. DHEA-Konzentration und ob Unterschiede bei der Konzentration von DHEA und Cortisol im Hinblick auf die 28-Tage-Mortalität bestehen.

Die Cortisolkonzentrationen vor Stimulation mit ACTH sind bei Sepsispatienten signifikant höher als bei gesunden Probanden ($P < 0,001$). Bei der Sepsiskohorte ist DHEAS vermindert und DHEA signifikant erhöht, woraus sich auch ein erhöhtes DHEA/DHEAS-Verhältnis ergibt im Vergleich zu gesunden Probanden ($P < 0,001$). Der Sepsis-assoziierte Anstieg von Cortisol ist höher als der von DHEA. Damit ergibt sich ein signifikant erhöhtes Cortisol/DHEA-Verhältnis bei septischen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden [21,1 (9,2;47,3) vs. 10,2 (6,5;16,4), $P < 0,001$]. Hinsichtlich der Geschlechtsabhängigkeit zeigt sich kein Unterschied der Cortisol- und DHEA-Konzentrationen – und dementsprechend auch kein Unterschied im Cortisol/DHEA-Verhältnis (vgl. Tabelle 2). Bei der gesunden Kontrollkohorte ist die Konzentration von DHEAS bei Frauen signifikant niedriger als bei Männern ($P < 0,001$), folglich ist das DHEA/DHEAS-Verhältnis bei Frauen signifikant höher als bei Männern ($P = 0,006$). Dieser Unterschied zeigt sich nicht bei den Patienten mit Sepsis (vgl. Tabelle 3).

Patienten mit Hüftfraktur hatten zwar eine erhöhte Cortisol- und eine erniedrigte DHEAS-Konzentration im Vergleich zur Sepsiskohorte ($P < 0,001$), aber keine erhöhte DHEA-Konzentration – gegenüber gesunden Probanden war sie sogar erniedrigt ($P = 0,015$).

Bezogen auf die Schwere der Erkrankung, ermittelt durch den SAPS-II-Wert, hatten schwerst betroffene Sepsispatienten im Vergleich zu weniger stark betroffenen vor ACTH-Stimulation eine höhere Cortisol- ($P = 0,069$) und eine niedrigere DHEA-Konzentration ($P = 0,076$). Signifikant war jedoch das Cortisol/DHEA-Verhältnis nur zwischen diesen beiden untersuchten Patientengruppen ($P = 0,004$). Das Cortisol/DHEA-Verhältnis war bei verstorbenen Patienten höher als bei überlebenden – bezogen auf die 28-Tage-Mortalität ($P = 0,026$) –, wohingegen sich Überlebende hinsichtlich des Cortisol/DHEA-Verhältnisses nicht von der gesunden Kontrollkohorte unterschieden ($P = 0,322$) (vgl. Tabelle 3). Die Cortisol-Konzentration war

sowohl vor wie nach Stimulation mit ACTH bei verstorbenen Patienten höher als bei Überlebenden. DHEA unterschied sich nicht signifikant (vgl. Tabelle 3).

Die Ergebnisse der Studie weichen ab von der früheren Annahme eines DHEA-Mangels bei Patienten mit Sepsis und zeigen eine Differenz zwischen DHEA- und DHEAS-Konzentration im Sinne einer signifikant erhöhten DHEA-Konzentration und einer erniedrigten DHEAS-Konzentration. Die erhöhte DHEA-Konzentration konnte nicht für Patienten mit akuter Hüftfraktur nachgewiesen werden, sodass die Hochregulation von DHEA wahrscheinlich eine entzündungsspezifische Reaktion ist. Da die Werte für DHEAS bei der Sepsiskohorte im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant niedriger sind, könnte eine verminderte Aktivität bzw. Produktion der DHEA-Sulphotransferase der Grund für die erhöhte DHEA-Konzentration sein. Daraus folgt, dass DHEAS keinen verlässlicher Marker für die adrenale Androgenproduktion – insbesondere in pathologischen Situationen wie der Sepsis – darstellt, da die vorliegende Arbeit kein kontinuierliches Gleichgewicht von DHEA- und DHEAS-Konzentration ergab. Möglicherweise ist die erhöhte Serumkonzentration von DHEA als gegenregulatorischer Mechanismus zu verstehen, um das Gleichgewicht zwischen Cortisol- und DHEA-vermittelten Wirkungen aufrecht zu erhalten. Jedoch kann sich dieser Mechanismus erschöpfen, wie es der Verlauf bei schwerst betroffenen Patienten vermuten lässt. Ob DHEA in der Sepsis-Therapie zukünftig eingesetzt werden sollte, muss anhand weiterer Studien, insbesondere am Menschen, geklärt werden.

6 Abkürzungen

| | |
|-----------------|--------------------------------------|
| ACTH | Adrenokortikotropes Hormon |
| ADG | Androstandiol Glucuronid |
| C | Kohlenstoff |
| CO ₂ | Kohlendioxid |
| DHEA | Dehydroepiandrosteron |
| DHEAS | Dehydroepiandrosteron Sulfat |
| DI | Deziliter |
| DNS | Deoxyribonukleinsäure |
| et al. | et alii |
| h | Stunde |
| HSD | Hydroxysteroid-Dehydrogenase |
| IL | Interleukin |
| kg | Kilogramm |
| kPa | KiloPascal |
| L | Liter |
| MCR | Metabolische Clearance Rate |
| mg | Milligramm |
| µg | Mikrogramm |
| min | Minuten |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| MODS | Multiple Organdysfunktionssyndrom |
| Ng | Nanogramm |
| NOS | Nitritoxidsynthetase |
| pg | Picogramm |
| POMC | Proopiomelanocortin |
| RIA | Radioimmunoassay |
| SAPS | Simplified Acute Physiology Score |
| SHBG | Sexualhormon-bindendes Globulin |
| SIRS | Systemisch inflammatorische Reaktion |
| TNF α | Tumor-Nekrose-Faktor alpha |

7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Strukturformel von Dehydroepiandrosteron (DHEA)..... | 4 |
| Abbildung 2: Strukturformel von Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS)..... | 4 |
| Abbildung 3: Schematische Darstellung der DHEA Synthese. 3 β -HSD = 3 beta Hydroxsteroid-Dehydrogenase, P450 scc = 20,22 Desmolase..... | 7 |
| Abbildung 4: Sepsis als Todesursache im Vergleich zu anderen häufigen Todesursachen (Quelle. Statistisches Bundesamt und Sepsiskompetenznetz.)..... | 21 |
| Abbildung 5: Untersuchung der adrenalen Kortikosteroidfunktion aufgrund der basalen Kortisolkonzentrationen und der Antwort auf den ACTH-Test bei Patienten mit Sepsis (modifiziert nach Cooper und Stewart 91)..... | 24 |
| Abbildung 6: Antigen-Antikörperreaktion ohne unmarkiertes Antigen. | 30 |
| Abbildung 7: Antigen-Antikörper-Reaktion mit unmarkiertem Antigen..... | 30 |
| Abbildung 8: Die am häufigsten verwendete Form des Radioimmunoassays. Zunächst binden Antikörper, die an einer Oberfläche kleben, das Antigen. Daraufhin reagiert ein zweiter Antikörper an einem anderen Epitop mit dem Antigen.. | 31 |
| Abbildung 9: Cortisolkonzentration im Serum bei gesunden Probanden und Patienten mit septischem Schock zum Zeitpunkt 0 des ACTH-Tests und nach 60 Minuten. | 33 |
| Abbildung 10: DHEAS-Konzentration im Serum bei gesunden Probanden und Patienten mit septischem Schock zum Zeitpunkt 0 des ACTH-Tests und nach 60 min. | 34 |
| Abbildung 11: DHEA-Konzentration bei gesunden Probanden und Patienten mit septischem Schock zum Zeitpunkt 0 des ACTH-Tests und nach 60 min. | 35 |
| Abbildung 12: Die Serumkonzentration von Cortisol im Vergleich – bei gesunden Probanden, Patienten mit akuter Hüftfraktur und Patienten mit septischem Schock..... | 36 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 13: Die Serumkonzentration von DHEAS bei gesunden Probanden, bei Patienten mit akuter Hüftfraktur und Patienten mit septischem Schock. | 37 |
| Abbildung 14: Die Serumkonzentration von DHEA bei gesunden Probanden, Patienten mit akuter Hüftfraktur und Patienten mit septischem Schock..... | 38 |
| Abbildung 15: Die Serumkonzentration von Cortisol im Vergleich – bei gesunden Patienten, am leichtesten betroffenen Sepsispatienten (SAPS II-q1) und schwerst betroffenen Sepsispatienten (SAPSII-q4)..... | 39 |
| Abbildung 16: Die Serumkonzentration von DHEA im Vergleich – bei gesunden Patienten, am wenigsten betroffenen Sepsispatienten (SAPS II-q1) und schwerst betroffenen Sepsispatienten (SAPSII-q4). | 40 |
| Abbildung 17: Das DHEA/DHEAS-Verhältnis zum Zeitpunkt 0 und nach 60 min eines ACTH-Tests bei Patienten mit septischem Schock im Vergleich zu einer gesunden Kontrollkohorte. | 41 |
| Abbildung 18: Das Verhältnis von Cortisol zu DHEA im Vergleich – bei gesunden Patienten, am wenigsten betroffenen Sepsispatienten (SAPS II-q1) und schwerst betroffenen Sepsispatienten (SAPSII-q4)..... | 42 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Klinische Kriterien der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischen Schocks nach der ACCP/SCCM Consensus Conference 1992. | 17 |
| Tabelle 2: Geschlechtsabhängige Unterschiede von Serum Cortisol-, DHEA- und DHEAS-Konzentrationen bei Patienten im septischen Schock (n = 181) und der gesunden Kontrollkohorte (n = 60). Die in den Klammer angegebenen Werte entsprechen den inneren Quartilswerten..... | 43 |
| Tabelle 3: Serum Cortisol, DHEA und DHEAS bei gesunden Probanden (n = 60) und Patienten mit septischem Schock (n = 88). Diese wurden klassifiziert entsprechend ihres Überlebens bzw. Todes, 28 Tage nach Übernahme auf die Intensivstation. Die in Klammern angegebenen Werte entsprechen den inneren Quartilswerten. | 45 |

8 Literaturverzeichnis

1. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005 Jan 1-7; 365(9453): 63-78.
2. Allolio B, Arlt W. DHEA treatment: myth or reality? *Trends Endocrinol Metab* 2002 Sep; 13(7): 288-294.
3. Labrie F. Intracrinology. *Mol Cell Endocrinol* 1991 Jul; 78(3): C113-118.
4. Ebeling P, Koivisto VA. Physiological importance of dehydroepiandrosterone. *Lancet* 1994 Jun 11; 343(8911): 1479-1481.
5. Hammer F, Subtil S, Lux P, Maser-Gluth C, Stewart PM, Allolio B, *et al.* No evidence for hepatic conversion of dehydroepiandrosterone (DHEA) sulfate to DHEA: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jun; 90(6): 3600-3605.
6. Kim MS, Shigenaga J, Moser A, Grunfeld C, Feingold KR. Suppression of DHEA sulfotransferase (Sult2A1) during the acute-phase response. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004 Oct; 287(4): E731-738.
7. Endoh A, Kristiansen SB, Casson PR, Buster JE, Hornsby PJ. The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Oct; 81(10): 3558-3565.
8. Butenand D. Isolierung eines neuen, physiologisch unwirksamen Sterinderivates aus Männerharn, seine Verknüpfung mit Dehydroepiandrosteron und Androsteron. *Z Physiol Chemie* 1934; 229: 192-195.
9. Munson PL, Gallagher, T. F., Koch, F. C. Isolation of dehydroepiandrosterone sulfate from normal male urine. *J Biol Chem* 1944; 152: 67-77.
10. Rawn. Biochemistry. *Harper und Row, Publishers New York* 1983; 1. Auflage: 796-798.
11. Berg JM SL. Biochemie Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin. 2003; 5. Auflage: 795-800.
12. Gell JS, Carr BR, Sasano H, Atkins B, Margraf L, Mason JI, *et al.* Adrenarche results from development of a 3beta-hydroxysteroid

- dehydrogenase-deficient adrenal reticularis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Oct; 83(10): 3695-3701.
13. Cameron EH, Jones T, Jones D, Anderson AB, Griffiths K. Further studies on the relationship between C19- and C21-steroid synthesis in the human adrenal gland. *J Endocrinol* 1969 Oct; 45(2): 215-230.
 14. Sharp S, Barker EV, Coughtrie MW, Lowenstein PR, Hume R. Immunochemical characterisation of a dehydroepiandrosterone sulfotransferase in rats and humans. *Eur J Biochem* 1993 Feb 1; 211(3): 539-548.
 15. Barker EV, Hume R, Hallas A, Coughtrie WH. Dehydroepiandrosterone sulfotransferase in the developing human fetus: quantitative biochemical and immunological characterization of the hepatic, renal, and adrenal enzymes. *Endocrinology* 1994 Feb; 134(2): 982-989.
 16. Baulieu EE. Studies of conjugated 17-ketosteroids in a case of adrenal tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1962 May; 22: 501-510.
 17. Wieland RG, Decourcy C, Levy RP, Zala AP, Hirschmann H. C-19-O-2 Steroids and Some of Their Precursors in Blood from Normal Human Adrenals. *J Clin Invest* 1965 Jan; 44: 159-168.
 18. Carlström K. BS. DHEAS and DHEA in serum: differences related to age and sex. *Maturitas 10, Elsevier Scientific Publishers Ireland LTD* 1988: 297-306.
 19. Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Sep; 81(9): 3147-3151.
 20. Arlt W. Dehydroepiandrosterone Replacement Therapy. *Seminars in Reproductive Medicine*, 2005.
 21. Thomas G, Frenoy N, Legrain S, Sebag-Lanoë R, Baulieu EE, Debuire B. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 Nov; 79(5): 1273-1276.
 22. Longcope C. Dehydroepiandrosterone metabolism. *J Endocrinol* 1996 Sep; 150 Suppl: S125-127.
 23. Sandberg E, Gurrpide E, Lieberman S. Quantitative Studies on the Metabolism of Dehydroisoandrosterone Sulfate. *Biochemistry* 1964 Sep; 3: 1256-1267.
 24. Oseko F, Yoshimi T, Fukase M, Kono T. Kinetics of dehydroepiandrosterone sulphate metabolism in normal controls and patients with liver cirrhosis and acute hepatitis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1974 Jun; 76(2): 332-342.

25. Feher T, Halmy L. A comparative study of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate dynamics by the "urinary" and "blood approach" under physiological conditions. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1974 Feb; 75(2): 314-324.
26. Mortola JF, Yen SS. The effects of oral dehydroepiandrosterone on endocrine-metabolic parameters in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 Sep; 71(3): 696-704.
27. Vermeulen A, Verdonck L. Radioimmunoassay of 17beta-hydroxy-5alpha-androstan-3-one, 4-androstene-3,17-dione, dehydroepiandrosterone, 17-hydroxyprogesterone and progesterone and its application to the human male plasma. *J Steroid Biochem* 1976 Jan; 7(1): 1-10.
28. Vermeulen A, Verdonck L. Plasma androgen levels during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1976 Jun 15; 125(4): 491-494.
29. Nieschlag E, Loriaux DL, Ruder HJ, Zucker IR, Kirschner MA, Lipsett MB. The secretion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in man. *J Endocrinol* 1973 Apr; 57(1): 123-134.
30. Horton R, Tait JF. In vivo conversion of dehydroisoandrosterone to plasma androstenedione and testosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1967 Jan; 27(1): 79-88.
31. Belisle S, Lehoux JG, Brault J. The metabolism of androstenedione in human pregnancy: the use of constant infusion of unlabeled steroid to assess its metabolic clearance rate, its production rate, and its conversion into androgens and estrogens. *Am J Obstet Gynecol* 1980 Apr 15; 136(8): 1030-1035.
32. Zumoff B, Rosenfeld RS, Strain GW, Levin J, Fukushima DK. Sex differences in the twenty-four-hour mean plasma concentrations of dehydroisoandrosterone (DHA) and dehydroisoandrosterone sulfate (DHAS) and the DHA to DHAS ratio in normal adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 Aug; 51(2): 330-333.
33. Plager JE. The Binding of Androsterone Sulfate, Ethiocholanolone Sulfate, and Dehydroisoandrosterone Sulfate by Human Plasma Protein. *J Clin Invest* 1965 Jul; 44: 1234-1239.
34. Wang DY, Bulbrook RD. Binding of the sulphate esters of dehydroepiandrosterone, testosterone, 17-acetoxypregnenolone and pregnenolone in the plasma of man, rabbit and rat. *J Endocrinol* 1967 Nov; 39(3): 405-413.
35. Westphal U. Steroid-protein interactions. *Monogr Endocrinol* 1971; 4: 1-567.

36. Bird CE, Murphy J, Boroomand K, Finnis W, Dressel D, Clark AF. Dehydroepiandrosterone: kinetics of metabolism in normal men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1978 Oct; 47(4): 818-822.
37. Haning RV, Jr., Hackett RJ, Boothroid RI, Canick JA. Steroid sulphatase activity in the human ovarian corpus luteum, stroma, and follicle: comparison to activity in other tissues and the placenta. *J Steroid Biochem* 1990 Jun; 36(1-2): 175-179.
38. Martel C, Melner MH, Gagne D, Simard J, Labrie F. Widespread tissue distribution of steroid sulfatase, 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4 isomerase (3 beta-HSD), 17 beta-HSD 5 alpha-reductase and aromatase activities in the rhesus monkey. *Mol Cell Endocrinol* 1994 Aug; 104(1): 103-111.
39. Jacob. Local estradiol metabolism in osteoblast- and osteoclast-like cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; 61: 167-174.
40. Arlt W, Callies F, Koehler I, van Vlijmen JC, Fassnacht M, Strasburger CJ, *et al.* Dehydroepiandrosterone supplementation in healthy men with an age-related decline of dehydroepiandrosterone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Oct; 86(10): 4686-4692.
41. Moghissi E, Ablan F, Horton R. Origin of plasma androstenediol glucuronide in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Sep; 59(3): 417-421.
42. Arlt W, Justl HG, Callies F, Reincke M, Hubler D, Oettel M, *et al.* Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen replacement: pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Jun; 83(6): 1928-1934.
43. Migeon CJ, Keller AR, Lawrence B, Shepard TH, 2nd. Dehydroepiandrosterone and androsterone levels in human plasma: effect of age and sex; day-to-day and diurnal variations. *J Clin Endocrinol Metab* 1957 Sep; 17(9): 1051-1062.
44. Orentreich N, Brind JL, Vogelman JH, Andres R, Baldwin H. Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 Oct; 75(4): 1002-1004.
45. Nafziger AN, Bowlin SJ, Jenkins PL, Pearson TA. Longitudinal changes in dehydroepiandrosterone concentrations in men and women. *J Lab Clin Med* 1998 Apr; 131(4): 316-323.
46. Palmert MR, Hayden DL, Mansfield MJ, Crigler JF, Jr., Crowley WF, Jr., Chandler DW, *et al.* The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal suppression: evidence that adrenarche is a gradual process. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Sep; 86(9): 4536-4542.

47. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Sep; 59(3): 551-555.
48. Liu CH, Laughlin GA, Fischer UG, Yen SS. Marked attenuation of ultradian and circadian rhythms of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women: evidence for a reduced 17,20-desmolase enzymatic activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 Oct; 71(4): 900-906.
49. Albertson BD, Hobson WC, Burnett BS, Turner PT, Clark RV, Schiebinger RJ, *et al.* Dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion in the hypophysectomized, adrenocorticotropin-replaced chimpanzee. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Jul; 59(1): 13-18.
50. Parker LN, Lifrak ET, Odell WD. A 60,000 molecular weight human pituitary glycopeptide stimulates adrenal androgen secretion. *Endocrinology* 1983 Dec; 113(6): 2092-2096.
51. Schmidt M, Kreutz M, Loffler G, Scholmerich J, Straub RH. Conversion of dehydroepiandrosterone to downstream steroid hormones in macrophages. *J Endocrinol* 2000 Feb; 164(2): 161-169.
52. Hammer F, Drescher DG, Schneider SB, Quinkler M, Stewart PM, Allolio B, *et al.* Sex steroid metabolism in human peripheral blood mononuclear cells changes with aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Aug 9.
53. Compagnone NA, Mellon SH. Dehydroepiandrosterone: a potential signalling molecule for neocortical organization during development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 Apr 14; 95(8): 4678-4683.
54. Liu D, Dillon JS. Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric-oxide synthase by a specific plasma membrane receptor coupled to Galpha(i2,3). *J Biol Chem* 2002 Jun 14; 277(24): 21379-21388.
55. Williams MR, Ling S, Dawood T, Hashimura K, Dai A, Li H, *et al.* Dehydroepiandrosterone inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation independent of ARs and ERs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jan; 87(1): 176-181.
56. Yen SS, Morales AJ, Khorram O. Replacement of DHEA in aging men and women. Potential remedial effects. *Ann N Y Acad Sci* 1995 Dec 29; 774: 128-142.
57. Loria. Immune response facilitation and resistance to virus and bacterial infections with DHEA in Kalimi M, Regelson W, eds *The biological role of DHEA* Berlin, . *Walter de Gruyter* 1990: 107-130.
58. Chang DM, Lan JL, Lin HY, Luo SF. Dehydroepiandrosterone treatment of women with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus: a multicenter

- randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002 Nov; 46(11): 2924-2927.
59. Williams JR. The effects of dehydroepiandrosterone on carcinogenesis, obesity, the immune system, and aging. *Lipids* 2000 Mar; 35(3): 325-331.
 60. Allolio B, Callies F, Arlt W. Dehydroepiandrosterone substitution in women. *J Endocrinol Invest* 1999; 22(10 Suppl): 29-31.
 61. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA, *et al.* Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Dec; 85(12): 4650-4656.
 62. Lindholm J, Kehlet H, Blichert-Toft M, Dinesen B, Riishede J. Reliability of the 30-minute ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1978 Aug; 47(2): 272-274.
 63. Rasmuson S, Olsson T, Hagg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996 Feb; 44(2): 151-156.
 64. Thaler LM, Blevins LS, Jr. The low dose (1-microg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Aug; 83(8): 2726-2729.
 65. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996 Oct 17; 335(16): 1206-1212.
 66. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 Oct; 79(4): 923-931.
 67. Broide J, Soferman R, Kivity S, Golander A, Dickstein G, Spirer Z, *et al.* Low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Apr; 80(4): 1243-1246.
 68. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003 Feb 20; 348(8): 727-734.
 69. Hermus AR, Pieters GF, Smals AG, Benraad TJ, Kloppenborg PW. Plasma adrenocorticotropin, cortisol, and aldosterone responses to corticotropin-releasing factor: modulatory effect of basal cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Jan; 58(1): 187-191.
 70. Arvat E, Maccagno B, Ramunni J, Maccario M, Giordano R, Broglio F, *et al.* Interaction between glucagon and human corticotropin-releasing hormone or vasopressin on ACTH and cortisol secretion in humans. *Eur J Endocrinol* 2000 Jul; 143(1): 99-104.

71. Abdu TA, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. Comparison of the low dose short synacthen test (1 microg), the conventional dose short synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Mar; 84(3): 838-843.
72. Bridges NA, Hindmarsh PC, Pringle PJ, Honour JW, Brook CG. Cortisol, androstenedione (A4), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) and 17 hydroxyprogesterone (17OHP) responses to low doses of (1-24)ACTH. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Oct; 83(10): 3750-3753.
73. Crowley S, Hindmarsh PC, Holownia P, Honour JW, Brook CG. The use of low doses of ACTH in the investigation of adrenal function in man. *J Endocrinol* 1991 Sep; 130(3): 475-479.
74. Daidoh H, Morita H, Mune T, Murayama M, Hanafusa J, Ni H, *et al.* Responses of plasma adrenocortical steroids to low dose ACTH in normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995 Sep; 43(3): 311-315.
75. Forest MG. Age-related response of plasma testosterone, delta 4-androstenedione, and cortisol to adrenocorticotropin in infants, children, and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1978 Nov; 47(5): 931-937.
76. Roelfsema F, van den Berg G, Frolich M, Veldhuis JD, van Eijk A, Buurman MM, *et al.* Sex-dependent alteration in cortisol response to endogenous adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 Jul; 77(1): 234-240.
77. Lashansky G, Saenger P, Fishman K, Gautier T, Mayes D, Berg G, *et al.* Normative data for adrenal steroidogenesis in a healthy pediatric population: age- and sex-related changes after adrenocorticotropin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 Sep; 73(3): 674-686.
78. Schuster. Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. *Springer Verlag Berlin 3 Auflage* 2000: 17-86.
79. Fauci B. Harrison`s Principles of Internal Medicine. *McGraw-Hill International (UK) Ltd* 1999: 930-936.
80. Hahn. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. *Springer 5 Auflage*: 903-910.
81. Burchadi L. Die Intensivmedizin. *springer Verlag Berlin Heidelberg* 2004; 9. Auflage: 845-876.
82. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Sep; 154(3 Pt 1): 617-624.

83. van Aken R. Intensivmedizin. *Thieme Verlag Stuttgart* 2001: 756-790.
84. Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 1984 Winter; 5(1): 25-44.
85. Melby JC ER, Spink WW. Secretion and metabolism of cortisol after injection of endotoxin. *J Lab Clin Med* 1960; 56: 50-62.
86. Perrot D, Bonneton A, Dechaud H, Motin J, Pugeat M. Hypercortisolism in septic shock is not suppressible by dexamethasone infusion. *Crit Care Med* 1993 Mar; 21(3): 396-401.
87. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, *et al.* Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Jama* 2002 Aug 21; 288(7): 862-871.
88. Baldwin WA, Allo M. Occult hypoadrenalism in critically ill patients. *Arch Surg* 1993 Jun; 128(6): 673-676.
89. Annane D, Raphael JC, Gajdos P. Steroid replacement in sepsis: an unexplored side of a multifaceted drug class. *Crit Care Med* 1996 May; 24(5): 899-900.
90. Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991 Mar 9; 337(8741): 582-583.
91. Moran JL, Chapman MJ, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, Pannall PR, Leppard P. Hypocortisolaemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med* 1994 Aug; 20(7): 489-495.
92. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, Ramirez NE, Simon R, Pina T, *et al.* Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995 Mar; 98(3): 266-271.
93. Bouachour G, Roy PM, Guiraud MP. The repetitive short corticotropin stimulation test in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1995 Dec 15; 123(12): 962-963.
94. Bouachour G, Tiroit P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier P. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995 Jan; 21(1): 57-62.
95. Schein RM, Sprung CL, Marcial E, Napolitano L, Chernow B. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1990 Mar; 18(3): 259-263.

96. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004 Apr 15; 350(16): 1629-1638.
97. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 Jul; 53(1): 58-68.
98. Keane PM, Pearson J, Walker WH. Binding characteristics of transcortin in human plasma in normal individuals, pregnancy and liver disease. *J Endocrinol* 1969 Apr; 43(4): 571-579.
99. Hammond GL, Smith CL, Paterson NA, Sibbald WJ. A role for corticosteroid-binding globulin in delivery of cortisol to activated neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 Jul; 71(1): 34-39.
100. Marx C, Petros S, Bornstein SR, Weise M, Wendt M, Menschikowski M, *et al.* Adrenocortical hormones in survivors and nonsurvivors of severe sepsis: diverse time course of dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone-sulfate, and cortisol. *Crit Care Med* 2003 May; 31(5): 1382-1388.
101. Bennett IL, Jr., Finland M, Hamburger M, Kass EH, Lepper M, Waisbren BA. A double-blind study of the effectiveness of cortisol in the management of severe infections. *Trans Assoc Am Physicians* 1962; 75: 198-207.
102. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, *et al.* The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984 Nov 1; 311(18): 1137-1143.
103. Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman 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 Sep 10; 317(11): 653-658.
104. 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 Dec 22-29; 270(24): 2957-2963.
105. Chard. An introduction to radioimmunoassay and related techniques. *Elvesier, Amsterdam* 1990; (4th ed.).
106. Strohbach. In Kochbuch der immunologischen Analytik-Radioimmunoassay und verwandte Methoden. *Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York* 1984.

107. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *Jama* 2000 Feb 23; 283(8): 1038-1045.
108. Franchimont D, Martens H, Hagelstein MT, Louis E, Dewe W, Chrousos GP, *et al.* Tumor necrosis factor alpha decreases, and interleukin-10 increases, the sensitivity of human monocytes to dexamethasone: potential regulation of the glucocorticoid receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Aug; 84(8): 2834-2839.
109. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Decreased levels of dehydroepiandrosterone sulphate in severe critical illness: a sign of exhausted adrenal reserve? *Crit Care* 2002 Oct; 6(5): 434-438.
110. Clark PM, Neylon I, Raggatt PR, Sheppard MC, Stewart PM. Defining the normal cortisol response to the short Synacthen test: implications for the investigation of hypothalamic-pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 Sep; 49(3): 287-292.
111. Luppia P, Munker R, Nagel D, Weber M, Engelhardt D. Serum androgens in intensive-care patients: correlations with clinical findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991 Apr; 34(4): 305-310.
112. Schuld A, Mullington J, Friess E, Hermann DM, Galanos C, Holsboer F, *et al.* Changes in dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate plasma levels during experimental endotoxemia in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Dec; 85(12): 4624-4629.

Danksagung

Bei Professor Dr. Wiebke Arit und Professor Dr. Bruno Allolio möchte ich mich für die Überlassung des Themas, die intensive Betreuung und Unterstützung bei der Arbeit bedanken.

Meinem Betreuer Herrn Dr. Fabian Hammer gilt mein besonderer Dank, dessen großes Engagement, geduldige Anleitung und Hilfe die Fertigstellung der Arbeit ermöglichte.

Mein herzlicher Dank gilt auch allen MTAs im endokrinologischen Labor, die jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen und für eine sehr angenehme Arbeitsatmosphäre sorgten.

Bedanken möchte ich mich auch bei den medizinischen Doktorandenkollegen Frau Diana Filko und Frau Sandra Subtil.

Nicht zuletzt geht mein besonderer Dank an meine Familie für ihre stetige Unterstützung.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

| | |
|--------------------|----------------------------|
| Name: | Sanning |
| Vorname: | Petra |
| Geburtsdatum/-ort: | 05.07.1978 in Lüdinghausen |