

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien

## Kortikosteroide im septischen Schock

M. Clodi

**Schlüsselwörter:** Septischer Schock – Sepsis – Hydrokortison – Kortisol.

**Keywords:** Septic shock – sepsis – hydrocortisone – Cortisol.

**Zusammenfassung:** In der Behandlung der Sepsis wurden schon seit Beginn der fünfziger Jahre Kortikosteroide eingesetzt. Nach initialem Enthusiasmus brachten einige gut geplante, randomisierte, prospektive Studien einige Zweifel über den Nutzen der Kortikosteroide bei der Therapie der schweren Sepsis auf. Zweifel bleiben jedoch bei der Therapie mit Hydrokortison beim catecholaminpflichtigen septischen Schock. Hier brachten mehrere rezente, randomisierte Studien vielversprechende neue Erkenntnisse hinsichtlich vorzeitiger Reduktion der Vasopressortherapie und Senkung der 28-Tage-Mortalität. In diesen Studien wurden Glukokortikoiddosen verwendet, die der maximalen adrenalen Produktionsrate von ca. 300 mg/Tag entsprechen. Die Strategie basiert hauptsächlich auf dem Konzept der Behandlung einer relativen adrenalen Insuffizienz sowie peripheren Glukokortikoidresistenz. Derzeit läuft eine große, randomisierte Multicenter-Studie an 800 Patienten im Rahmen eines EU-Projektes (CORTICUS) an, die den Effekt von Hydrokortison auf die 28-Tage-Mortalität septischer Patienten erheben wird und hoffentlich eine endgültige Antwort auf die Frage: „Hydrokortison oder nicht?“ geben wird. In dieser Übersicht werden physiologische und pathophysiologische Funktionen des Kortisols beschrieben und die Effekte der Therapie des septischen Schocks mit Streß-Dosen von Hydrokortison dargestellt. (Wien. Med. Wschr. 2002; 152:555–558)

### Corticosteroids in Septic Shock

**Summary:** Adequate adrenocortical function is essential to survive critical illness. Most critically ill patients display an elevated plasma Cortisol level, reflecting activation of the pituitary-adrenal axis, which is considered to be a homeostatic adaptation. In the setting of critical illness, the failure of an appropriate neuroendocrine response can lead to the picture of vasopressor-dependent refractory hypotension. In randomized trials with patients in septic shock, a more rapid haemodynamic recovery was obtained with physiological doses of hydrocortisone than with placebo. The observed haemodynamic response following hydrocortisone administration supports the concept of relative adrenal insufficiency. Causes of this relative adrenal insufficiency are a dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and/or Cortisol resistance. There is increasing evidence that Cortisol physiology and regulation are substantially altered in the course of septic shock. Several controlled studies have shown that stress doses of hydrocortisone given in patients with septic shock reduce the time to shock reversal and decrease mortality. A multicenter large-scale trial (CORTICUS) is on the way investigating the benefit of stress doses of hydrocortisone on the mortality of septic shock. In this review glucocorticoid physiology and regulation during septic

shock and the effects of hydrocortison administration in the course of septic shock are being discussed.

### Einleitung

In der Behandlung der Sepsis wurden schon seit Beginn der fünfziger Jahre Kortikosteroide eingesetzt. Nach initialem Enthusiasmus brachten einige gut geplante, randomisierte, prospektive Studien einige Zweifel über den Nutzen der Kortikosteroide bei der Therapie der schweren Sepsis auf.

Nach diesen Studien wurde wegen fehlendem Nutzen für die Patienten von einer Therapie mit hochdosierten (bis zu 30 mg/kg) Kortikosteroiden in der Behandlung der schweren Sepsis abgesehen (21, 28). Zweifel bleiben jedoch bei der Therapie mit Hydrokortison beim catecholaminpflichtigen septischen Schock. Hier brachten mehrere rezente, randomisierte Studien vielversprechende neue Erkenntnisse (13, 14). In diesen Studien wurden Glukokortikoiddosen verwendet, die der maximalen adrenalen Produktionsrate von ca. 300 mg/Tag entsprechen. Die Strategie basiert hauptsächlich auf dem Konzept der Behandlung einer relativen adrenalen Insuffizienz sowie einer peripheren Glukokortikoidresistenz.

### Nebenniereninsuffizienz und periphere Glukokortikoidresistenz

Die Glukokortikoidproduktion wird durch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HHNA) fein reguliert. Durch Signale im Zentralnervensystem (ZNS) stimuliert, schüttet der Hypothalamus Kortikotropin-Releasing-Hormon aus (CRH), welches wiederum die Hypophyse zur Freisetzung von Kortikotropin (ACTH) stimuliert. ACTH setzt in weiterer Folge Glukokortikoide aus der Nebennierenrinde (NNR) frei. Die Freisetzung von ACTH wird durch einen negativen Feedback-Loop auch durch Kortisol reguliert. Während des Abwehrprozesses einer schweren Erkrankung wird die HHNA aktiviert, mit dem Ziel, die Kortisolproduktion zu steigern und Kortisol in adäquaten Dosen bereitzustellen, um eine physiologisch sinnvolle Streßantwort zu ermöglichen. Die physiologische Aufgabe des Kortisols ist es, die aktivierten Abwehrprozesse des Organismus zu modulieren. Sowohl inflammatorisch überschießende als auch anerge Reaktionen des Immunsystems sollen durch Kortisol verhindert werden (37).

Bei schweren Erkrankungen wie Trauma, Streß und Sepsis wird die HHNA durch zirkulierende Zytokine, wie dem Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin 1 (IL 1), und IL-6, aktiviert. Bei dieser Aktivierung entwickeln die vorgenannten Zytokine zum Teil synergistische Effekte (19). IL-6 scheint der Hauptdeterminant für die HPA-Antwort auf Lipopolysaccharide (LPS) zu sein (29).

Der zweite Signalweg benützt eine neuronale Kommunikation zwischen dem Ort der Entzündung und dem Gehirn. So führt eine Unterbrechung des Vagus zu einer abgeschwächten Antwort der HPA-Achse nach Stimulation mit LPS, TNF- $\alpha$  oder IL-1 beta (12, 24). Zwischen der Schwere der Erkrankung und den Kortisolkonzentrationen im Serum besteht eine positive Korrelation (47).

Seit der Beschreibung der bilateralen hämorrhagischen Nekrosen der Nebennieren durch Waterhouse und Friderichsen, haben zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen eine Dysfunktion der Hypophysen-Nebennierenachse beschrieben.

Verglichen mit gesunden Probanden führt die Stimulation der HHNA mit CRH bzw. ACTH bei kritisch kranken Patienten zu höheren Konzentrationen von Kortisol. Dies scheint

Korrespondenzanschrift: Prof. Dr. M. Clodi, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien.

Fax: ++43/1/40 59 32 34

E-mail: martin.clodi@univie.ac.at

eine physiologische Adaptation an gesteigerte Erfordernisse kritisch kranker Patienten zu sein. Die Nebennierenfunktion von Patienten mit Sepsis und septischem Schock unterscheidet sich von der anderer kritisch kranker Patienten. Die Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde scheint bei einem Teil der Patienten reduziert. Die Hypothese einer NNR-Insuffizienz bei septischen Patienten wird durch Studien unterlegt, die ein normales Ansprechen der HPA-Achse nach Stimulation mit CRH zeigten, der Unterschied zwischen Überlebenden und nicht Überlebenden bestand jedoch im deutlich geringeren Anstieg des Serumkortisol bei den Patienten, die nicht überlebten (45). Einige weitere Autoren bestätigten einen inkompletten Anstieg des Serumkortisol nach ACTH-Stimulation bei Patienten im septischen Schock (34, 42, 46). Ananue et al. zeigten an 189 Patienten mit septischem Schock, daß ein Kortisolanstieg von kleiner 9 µg/dl nach Stimulation mit 250 µg ACTH als Annahme für eine NNR-Insuffizienz bei 50% der Patienten vorhanden ist, und diese eine 28-Tage-Mortalität von 75% aufwiesen (5). Gemessen am mittleren arteriellen Druck, benötigten diese Patienten höhere Noradrenalin-Konzentrationen (5). Dies läßt vermuten, daß die eingeschränkte Nebennierenfunktion zu einer verminderten Sensitivität der Gefäße für Noradrenalin führt. Da die Sensitivität des ACTH-Tests in Studien durch Einsatz einer wesentlich niedrigeren Stimulationsdosis (1 µg statt 250 µg) wesentlich erhöht werden konnte, wäre dies bei Patienten im septischen Schock auch zur letztendlichen Klärung der Nebennierenfunktion und zur Bestimmung der Patientengruppe, die von einer Substitutionstherapie besonders profitiert, sinnvoll (16, 20).

Ebenso scheint eine periphere Glukokortikoidresistenz zu bestehen, die zu einer verstärkten immun-mediierten Entzündungsreaktion führt, wie bei der rheumatoiden Arthritis, dem Kortikosteroid-resistenten Asthma, bei AIDS und der chronisch-degenerativen Osteoarthritis (19). Mehrere Studien zeigten eine Abnahme zellulärer Glukokortikoidrezeptoren (GR), wobei sowohl die Anzahl als auch die Affinität der zytosmatischen GR reduziert scheint (32). Weiters wird die Sensitivität für periphere mononukleäre Zellen gegenüber Kortikosteroiden gesteigert (33). Auch konnte ein Einfluß verschiedener Zytokine, wie IL-2 und IL-4 auf die Glukokortikoidrezeptorfunktion durch eine Expression von NF-κB nachgewiesen werden (6, 43). Ebenso scheint eine verringerte Affinität zum Glukokortikoidrezeptor an Leukozyten bei septischen Patienten zu bestehen (32).

Diese Untersuchungen haben neues Interesse an der Behandlung mit Steroiden geweckt.

### Mechanismus der Kortikosteroidwirkung

Kortikosteroid interagieren an vielen Punkte der Entzündungskaskade. Kortisol penetriert frei die Plasmamembran und bindet an den Glukokortikoidrezeptor (GR), welcher in seiner inaktiven Form an Heat-Shock-Proteine gebunden ist (51). Der Bindungskomplex Steroid-GR führt zur Dissoziation von den Heat-Shock-Proteinen und Freigabe von DANN-Bindungsstellen. Der Kortisol-GR-Komplex bindet im Nukleus mit verschiedenen DANN-Sequenzen in der Promotor-Region von verschiedenen Genen. So interagiert der Kortisol-GR-Komplex mit dem nukleären Faktor-IL-6 (NF-IL-6) und forciert die Transkription von Akutphase-Proteinen, dem Aktivator Protein 1 (AF-1), sowie von NF-κB, und hemmt dadurch die Synthese von verschiedenen proinflammatorischen Faktoren (1, 23, 26, 35, 41). Der aktivierte Kortisol-GR-Komplex führt ebenso zur Expression von IκBα, welches dann NF-κB Dimere in das Zytoplasma sequestriert (6, 43). Kortisol verhindert weiters die Migration von Entzündungszellen aus dem Blutstrom ins Gewebe durch Synthesehemmung von Chemokinen sowie von fast allen proinflammatorischen Zytokinen, inklusive vieler Interleukine (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6), INF-γ, GM-CSF, und TNF-α (19, 35, 36). Kortisol verstärkt außerdem die Produktion des Makrophagen-Migrations-Inhibitor-Faktors (17). Durch Stimulierung von Lipocortin-1 hemmt Kortisol die Phospholipase A<sub>2</sub> und dadurch die Arachidonsäurekaskade (39). Ebenso bewirkt

Kortisol eine Synthesehemmung der Cyclooxygenase-2 (COX-2), sowie der Nitrit-Oxide-Synthese (iNOS) (2, 7, 22, 40).

Der präzise Mechanismus, durch welchen die Kortikosteroid die kardiovaskuläre Homöostase beeinflussen, ist jedoch noch unklar.

Das endogene Glukokortikoid-Kortisol und sein Partner Aldosteron sind Bestandteile der physiologischen Blutdruckregulation, wie auch die Hypotonie ein Kardinalsymptom der Nebenniereninsuffizienz darstellt (25). Kortisol scheint auch eine Determinante für die kardiovaskuläre Toleranz gegenüber Endotoxin zu sein (49). Septische Patienten mit eingeschränkter Nebennierenfunktion weisen ebenso ein vermindertes Ansprechen auf Katecholamine auf (3). In Tierversuchen mit Hunden und Katzen konnte gezeigt werden, daß die vasokonstriktorische Antwort auf Adrenalin durch Kortisol und Aldosteron verstärkt wird (53). Bei Wistar-Ratten verursachte die Gabe von RU 486, einem Kortikosteroidantagonisten, einen Abfall des mittleren arteriellen Druckes um 20 mmHg bei unverändertem cardiac output. Dies zeigt die Bedeutung von Kortisol in der Aufrechterhaltung des systemischen Gefäßwiderstandes (25). Diese Studie hat auch gezeigt, daß Kortikosteroid die Gefäßantwort von Noradrenalin und Angiotensin II regulieren, aber nicht diejenige von Vasopressin. So verhinderte RU 486 den Angiotensin-II-induzierten Anstieg des renalen Gefäßwiderstandes. Dieser Effekt war unabhängig von jeglicher Mineralokortikoidwirkung, was durch eine unveränderte Natriumausscheidung im Urin gezeigt werden konnte. Die Gabe von Kortikosteron normalisierte den mittleren arteriellen Blutdruck. Ein Kortisoleffekt auf das sympathische Nervensystem kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden (27). Der Kortisoleffekt scheint durch eine Hemmung von iNOS bzw. COX-2 zustande zu kommen (38, 50).

### Hydrokortisontherapie bei Sepsis

Niedrigdosiertes Hydrokortison zeigte bei gesunden Probanden, die mit Endotoxin behandelt waren, reproduzierbar die vorher beschriebenen Effekte, ebenso bei septischen Patienten (8, 9, 15, 51). Bei gesunden Probanden führte Hydrokortison (3 µg/kg/min über 6 h) kurz vor beziehungsweise mit Endotoxin verabreicht zu einem verringerten LPS-induzierten Anstieg der Temperatur, der Herzfrequenz, der Adrenalinplasmaspiegel, des C-reaktiven Proteins, sowie von TNF-α, aber nicht von IL-6 (9). Die Gabe von Endotoxin mit Hydrokortison bei gesunden Probanden führte weiters zu einer Freisetzung der antiinflammatorischen Zytokine, nämlich des IL-1 Rezeptor-Antagonisten, des löslichen TNF-Rezeptors sowie von IL-10 (8, 51). Bei septischen Patienten zeigte eine Hydrokortisongabe (300 mg über 5 Tage) eine Down-Regulation des Entzündungsprozesses mit erniedrigten Temperaturwerten, einer verringerten Herzfrequenz, und geringeren Spiegeln für Phospholipase A<sub>2</sub>, und CRP (15). Ebenso kam es zu einer Reduktion der Plasmaspiegel der proinflammatorischen Zytokine, der Nitrite/Nitrate, und der löslichen Adhäsionsmoleküle. Hydrokortisonentzug verstärkte den Entzündungsprozeß und führte zu neuerlicher Katecholaminpflichtigkeit, möglicherweise durch einen Reboundeffekt (15).

Bei gesunden Probanden verhinderte die orale Vorbehandlung mit 100 mg Hydrokortison die Endotoxineffekte auf die Noradrenalinwirkung (11). Diese Wirkung von Hydrokortison war weder durch iNOS noch durch COX-2-Inhibition mediiert. Bei Patienten mit septischem Schock und Nebenniereninsuffizienz ist die vasokonstriktorische Wirkung von Noradrenalin stark eingeschränkt (3). Bei diesen Patienten normalisierte, im Vergleich zu gesunden Probanden, die Bolusgabe von 50 mg Hydrokortison die Blutdruckantwort von Noradrenalin (10).

In randomisierten Studien konnte durch hohe Kortikosteroiddosen ein signifikanter Blutdruckanstieg gemessen werden (30, 40). In einer dieser Studien konnte gezeigt werden, daß bei 58% der Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, im Vergleich zu 38%, die nur Placebo erhielten,

das Schockgeschehen durchbrochen wurde (48). In weiteren vier kleinen placebokontrollierten, randomisierten Studien an Patienten mit catecholaminpflichtigem septischen Schock führte die Therapie mit Hydrocortone von ca. 300 mg täglich über mehr als drei Tage zu einem raschen Anstieg des systemischen vaskulären Widerstandes und des mittleren arteriellen Blutdrucks ohne Effekt auf den cardiac output (13, 14, 18). Gleichzeitig konnte in der Hydrokortisongruppe im Vergleich zur Placebogruppe die Zeit bis zum Absetzen der Vasopressortherapie dramatisch reduziert werden: 4 gegenüber 13 Tage in einer Studie, 3 gegenüber 7 Tagen in einer anderen Studie (13, 14).

### Hydrokortison und Überleben beim septischen Schock

Bereits 1963 wurde eine placebokontrollierte randomisierte Studie mit Hydrokortison in verschiedenen Dosen durchgeführt, die keine positiven Effekte für Hydrokortison nachwies; in dieser Untersuchung waren die Studienpopulationen jedoch sehr unterschiedlich. Die Resultate dieser Studie sind daher mit Vorsicht zu betrachten. Die rezenten Studien verwendeten unter der Annahme einer relativen Nebenniereninsuffizienz Kortikosteroiddosen, die der maximalen adrenalen Produktion unter Streß entsprechen.

So zeigte eine Studie in den 80er Jahren an 18 kritisch kranken Patienten einen dramatischen Effekt von 2-mal täglich 100 mg Hydrokortison auf das Überleben (90% gegenüber 12,5%) (31). Rezenter zeigte eine Untersuchung an Patienten im catecholaminpflichtigen septischen Schock eine 31%ige Reduktion der 28-Tage-Mortalität durch intravenöse Applikation von Hydrokortison (3-mal täglich 100 mg über 5 Tage und reduzierte Dosis über 6 Tage) (13).

Zuletzt zeigte eine große französische Studie an 229 Patienten mit vermindertem Ansprechen im ACTH-Test (Kortisolanstieg <9 µg/dl) eine 30%ige Reduktion der 28-Tage-Mortalität durch Substitution von Hydrokortison und Fludrokortison (4).

Derzeit läuft eine große, randomisierte Multicenter-Studie an 800 Patienten im Rahmen eines EU-Projekts (CORTICUS) an, die den Effekt von Hydrokortison auf die 28-Tage-Mortalität septischer Patienten erheben wird und hoffentlich eine endgültige Antwort auf die Frage: „Hydrokortison oder nicht?“ geben wird.

Einen anderen „Outcome“ untersuchten Schelling et al. in einer Studie, die ergab, daß Patienten, die im catecholaminpflichtigen septischen Schock Hydrokortison erhielten, bei einer Analyse 2 1/2 Jahre nach dem Akutgeschehen signifikant weniger posttraumatische Streß-„Disorders“ empfanden (Hydrocortone-Gruppe: 1 von 11; Placebogruppe: 7 von 11) (44).

Zusammenfassend ist eine hochdosierte Kortikosteroidtherapie im septischen Schock nicht indiziert, die Argumente für eine Hydrokortisonsubstitution im catecholaminpflichtigen septischen Schock werden jedoch stärker.

### Literatur

- (1) Akerblom IE, Slater EP, Beato M, Baxter JD, Mellon PL: Negative regulation by glucocorticoids through interference with a cAMP responsive enhancer. *Science* 1988;241:350-353.
- (2) Aksoy MO, Li X, Borenstein M, Yi Y, Kelsen SG: Effects of topical corticosteroids on inflammatory mediator-induced eicosanoid release by human airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1081-1091.
- (3) Annane D, Bellissant E, Sebille V, Lesieur O, Mathieu B, Raphael JC, Gajdos P: Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:589-597.
- (4) Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002 Aug 21;288(7):886-887.
- (5) Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E: A 3-level prognostic classification in septic based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;283:1038-1045.
- (6) Auphan N, Didonato JA, Rosette C, Helmberg A, Karin M: Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science* 1995;270:286-290.
- (7) Bailey JM, Makheja AN, Pash J, Verma M: Corticosteroids suppress cyclooxygenase messenger RNA levels and prostanoid synthesis in cultured vascular cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;157:1159-1163.
- (8) Barber AE, Coyle SM, Marano MA, Fischer E, Calvano SE, Fong Y, Moldawer LL, Lowry SF: Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine responses to endotoxin in man. *J Immunol* 1993;150:1999-2006.
- (9) Barber AE, Coyle SM, Fischer E, Smith C, van der PT, Shires GT, Lowry SF: Influence of hyperkortisolemia on soluble tumor necrosis factor receptor II and interleukin-1 receptor antagonist responses to endotoxin in human beings. *Surgery* 1995;118:406-410.
- (10) Bellissant E, Annane D: Effect of hydrocortisone on phenylephrine - mean arterial pressure dose - response relationship in septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:293-303.
- (11) Bhagat K, Collier J, Vallance P: Local venous responses to endotoxin in humans. *Circulation* 1996;94:490-497.
- (12) Bluth RM, Walter V, Parnet P, Laye S, Lestage J, Verrier D, Poole S, Stenning BE, Kelley KW, Dantzer R: Lipopolysaccharide induces sickness behaviour in rats by a vagal mediated mechanism. *C R Acad Sci III* 1994;317:499-503.
- (13) Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-650.
- (14) Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Stoll C, Peter K: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-732.
- (15) Briegel J, Kellermann W, Forst H, Haller M, Bittl M, Hoffmann GE, Buchler M, Uhl W, Peter K: Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The Phospholipase A2 Study Group. *Clin Investig* 1994;72:782-787.
- (16) Brode J, Soferman R, Kivity S, Golander A, Dickstein G, Spirer Z, Weisman Y: Low-dose adrenocorticotropic test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *J Endocrinol Metab* 1995;80:1243-1246.
- (17) Calandra T, Bernhagen J, Metz CN, Spiegel LA, Bacher M, Donnelly T, Cerami A, Bucala R: MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. *Nature* 1995;377:68-71.
- (18) Chawla K, Kupfer Y, Tessler S: Prognostic value of Kortisol response in septic shock. 2000; *JAMA* 284:309.
- (19) Clodi M, Riedl M, Schmaldienst S, Vychytil A, Kotzmann H, Kalder A, Bieglmayer C, Mayer G, Waldhausl W, Luger A: Adrenal function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;32:52-55.
- (20) Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, Fisher J Jr: Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Care Med* 1995;30-1439.
- (21) Chrousos PG: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351-1362.
- (22) Diamond MI, Miner JN, Yoshinaga SK, Yamamoto KR: Transcription factor interactions: selectors of positive or negative regulation from a single DNA element. *Science* 1990;249:1266-1272.
- (23) Di Rosa M, Radomski M, Carnicchio R, Moncada S: Glucocorticoids inhibit the induction of nitric oxide synthase in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;172:1246-1252.
- (24) Gaykema RP, Dijkstra I, Tilders FJ: Subdiaphragmatic vagotomy suppresses endotoxin-induced activation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurons and ACTH secretion. *Endocrinology* 1995;136:4717-4720.
- (25) Grunfeld JP, Eloy L: Glucocorticoids modulate vascular reactivity in the rat. *Hypertension* 1987;10:608-618.
- (26) Hiranob T, Akira S, Taga T, Kishimoto T: Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today* 1990;11:443-449.
- (27) Kelly JJ, Mangos G, Williamson PM, Whitworth JA: Kortisol and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1998;25:51-56.
- (28) Lefering R, Neugebauer EA: Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995;23:1294-1303.
- (29) Lenczowski MJ, Schmidt ED, Van Dam AM, Gaykema RP, Tilders FJ: Individual variation in hypothalamus-pituitary-adrenal responsiveness of rats to endotoxin and interleukin-1 beta. *Ann N Y Acad Sci* 1998;856:139-147.
- (30) Lucas CE, Ledgerwood AM: The cardiopulmonary response to massive doses of steroids in patients with septic shock. *Arch Surg* 1984;119:537-541.
- (31) McKee JI, Finlay WE: Kortisol replacement in severely stressed patients. *Lancet* 1983;1:484.
- (32) Molijn GJ, Koper JW, van Uffelen CJ, de Jong FH, Brinkmann AO, Bruining HA, Lamberts SW: Temperature-induced down-regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear leucocyte in patients with sepsis or septic shock. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:197-203.
- (33) Molijn GJ, Spek JJ, van Uffelen JC, de Jong FH, Brinkmann AO, Bruining HA, Lamberts SW, Koper JW: Differential adaptation of glucocorticoid sensitivity of peripheral blood mononuclear leukocytes in patients with sepsis or septic shock. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1799-1803.

- (34) Moran JL, Chapman MJ, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, Pannall PR, Leppard P: HypoKortisolaemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med* 1994;20:489-495.
- (35) Mukaida N, Morita M, Ishikawa Y, Rice N, Okamoto S, Kasahara T, Matsushima K: Novel mechanism of glucocorticoid-mediated gene repression. Nuclear factor-kappa B is target for glucocorticoid-mediated interleukin 8 gene repression. *J Biol Chem* 1994;269:13 289-13 295.
- (36) Mukaida N, Zachariae CC, Gusella GL, Matsushima K: Dexamethasone inhibits the induction of monocyte chemotactic-activating factor production by IL-1 or tumor necrosis factor. *J Immunol* 1991;146:1212-1215.
- (37) Muncie A, Guyre PM, Holbrook NJ: Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 1984;5:25-44.
- (38) Paya D, Gray GA, Fleming I, Stoclet JC: Effect of dexamethasone on the onset and persistence of vascular hyporeactivity induced by *E. coli* lipopolysaccharide in rats. *Circ Shock* 1993;41:103-112.
- (39) Perretti M, Flower RJ: Modulation of IL-1-induced neutrophil migration by dexamethasone and lipocortin 1. *J Immunol* 1993;150:992-999.
- (40) Radomski MW, Palmer RM, Moncada S: Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 1990;87:10043-10047.
- (41) Ray A, Prefontaine KE: Physical association and functional antagonism between the p65 subunit of transcription factor NF-kappa B and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 1994;91:752-756.
- (42) Northwell PM, Udvardi ZF, Lawler PG: Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991;337:582-583.
- (43) Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS Jr: Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 1995;270:283-286.
- (44) Schelling G, Briegel J, Roozendaal B, Stoll C, Rothenhausler HB, Kapfhammer HP: The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors. *Biol Psychiatry* 2001;50:978-985.
- (45) Schroeder S, Wichers M, Klingmüller D, Hofer M, Lehmann LE, von Spiegel T, Hering R, Putensen C, Hoeff A, Stuber F: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: altered response to corticotropin-releasing hormone. *Crit Care Med* 2001;29:310-316.
- (46) Sibbald WJ, Short A, Cohen MP, Wilson RF: Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections. Unrecognized adrenocortical insufficiency in severe bacterial infections. *Ann Surg* 1977;186:29-33.
- (47) Span LF, Hermus AR, Bartelink AK, Hoitsma AJ, Gfimbere JS, Smals AG, Kloppenborg W: Adrenocortical function: an indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. *Intensive Care Med* 1992;93-96.
- (48) Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, Duncan RC, Tendler MD, Karpf M: The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984;311:1137-1143.
- (49) Szabo C, Thiemermann C, Wu CC, Perretti M, Vane JR: Attenuation of the induction of nitric oxide synthase by endogenous glucocorticoids accounts for endotoxin tolerance in vivo. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 1994;91:271-275.
- (50) Thiemermann C, Vane J: Inhibition of nitric oxide synthesis reduces the hypotension induced by bacterial lipopolysaccharides in the rat in vivo. *Eur J Pharmacol* 1990;182:591-595.
- (51) Tsai MJ, O'Malley BW: Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu Rev Biochem* 1994;63:451-486.
- (52) van der PT, Barber AE, Coyle SM, Lowry SF: HyperKortisolemia increases plasma interleukin-10 concentrations during human endotoxemia—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3604-3606.
- (53) Yard AC, Kadowitz PJ: Studies on the mechanism of hydrocortisone potentiation of vasoconstrictor responses to epinephrine in the anesthetized animal. *Eur J Pharmacol* 1972;20:1-9.

**IMPRESSUM: Eigentümer:** Blackwell Science Ltd. (a Blackwell Publishing Company), Osney Mead, Oxford, GB. **Herausgeber und Verleger:** Blackwell Verlag GesmbH. – **Redaktion:** Dr. Herbert Kurz, Prof. Dr. Johannes G. Meran, Prof. Dr. Peter Pietschmann. **Ehren-Redaktion:** Prof. Dr. Gerhart Hitzinger, Prof. Dr. Dr. h. c. Gerhard S. Barolin. **Alle:** Firmiangasse 7/1, A-1130 Wien. Tel.: +43/1/8779351-0, Fax: +43/1/8779351-24, E-mail: verlag@blackwell.at; Kurfürstendamm 57, D-10707 Berlin. Tel.: +49/30/327906-0, Fax: +49/30/327906-10; Internet: <http://www.blackwell.de>. – **Anzeigenverkauf:** Agentur Rudolf. Firmiangasse 7/1, A-1130 Wien. Tel.: +43/1/8779351-37, Fax: +43/1/8779351-27. – **Sonderdrucke:** Wenn Sie Sonderdrucke in höheren Auflagen und/oder für den kommerziellen Gebrauch wünschen, wenden Sie sich an Barbara Beyer, Tel.: +49/30/327906-67, Fax: +49/30/327906-921, E-mail: barbara.beyer@blackwell.de. – **Druck:** Druckerei Kahl's, Dornbacherstraße 101, A-1170 Wien. – **Abonnementgebühr:** Ganzjährig € 250,- (Europa), € 255,- (Rest der Welt), alles inklusive Versandkosten und Mehrwertsteuer. Für Mitglieder der mitherausgebenden Gesellschaften und für Studierende der Medizin ermäßigt sich der Bezugspreis (bei Bezug direkt vom Verlag) auf jährlich € 140,- (Europa), € 142,- (Rest der Welt), alles inklusive Versandkosten und Mehrwertsteuer.

Abbestellungen sind jeweils bis spätestens 30. September für das folgende Jahr möglich. Diese Zeitschrift ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung der Zeitschrift oder von Teilen daraus ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der Bestimmungen der einschlägigen gesetzlichen Regelungen zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen der Gesetze.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zur Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

**Produkthaftung:** Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall an Hand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Stand: November 2002