

Glukokortikoide in Stresssituationen

Glucocorticoïdes dans des situations de stress

Christoph Henzen

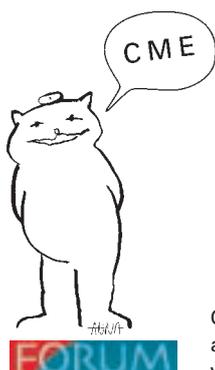
Quintessenz

- Die normale Funktion der Kortisolachse sichert die Homöostase in akuten Stresssituationen wie Polytrauma, Operationen oder Sepsis.
- Eine relative oder partielle Insuffizienz der Kortisolachse ist häufig vorbestehend (bei 45% der Patienten unter Glukokortikoidtherapie) oder entsteht perioperativ bzw. im Verlauf einer schweren Erkrankung (in 25 bis 60% nach aortokoronarer Bypass-Operation oder Sepsis) und erhöht Morbidität und Mortalität.
- Beim schwerkranken oder perioperativen Patienten geben die ACTH-Stimulationsteste nur Anhaltspunkte, entscheidend sind klinische Symptome und Zeichen.
- Eine sofortige Substitution mit Glukokortikoiden, die auch einen mineralokortikoiden Effekt haben (Kortisol, Hydrokortison), ist vital. Die Dosis muss der entsprechenden Stresssituation angepasst sein und bis zu Erholung der endogenen Kortisolproduktion fortgeführt werden.

Quintessence

- *La fonction normale de l'axe du cortisol assure l'homéostasie dans les situations de stress aiguës telles que polytraumatismes, opérations ou septicémie.*
- *Une insuffisance relative ou partielle de l'axe du cortisol est souvent déjà présente (chez 45% des patients sous traitement par glucocorticoïdes) ou survient en périopératoire ou lors d'une maladie grave (dans 25 à 60% des cas après pontage aortocoronarien ou septicémie) et augmente la morbidité et la mortalité.*
- *Chez les patients gravement malades ou en périopératoire, les tests de stimulation à l'ACTH ne sont que des éléments indicatifs. Ce sont les signes et symptômes cliniques qui sont les plus importants.*
- *Une substitution immédiate par glucocorticoïdes ayant aussi un effet minéralocorticoïde (cortisol, hydrocortisone) est vitale. La dose doit être adaptée à la situation de stress et le traitement doit être poursuivi jusqu'à la reprise de la production endogène de cortisol.*

Traduction Dr G.-A. Berger



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 1204 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 1205 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Einleitung

Die normale Funktion und Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (oder vereinfacht der Kortisolachse) ist essentiell für die Adaptation des Organismus in Stresssituationen. Die Kortisolachse und das sympathische Nervensystem sichern in schweren Krankheiten – wie Sepsis oder Polytrauma – sowie bei Operationen und Anästhesien die Homöostase. Durch die gesteigerte Kortisolpro-

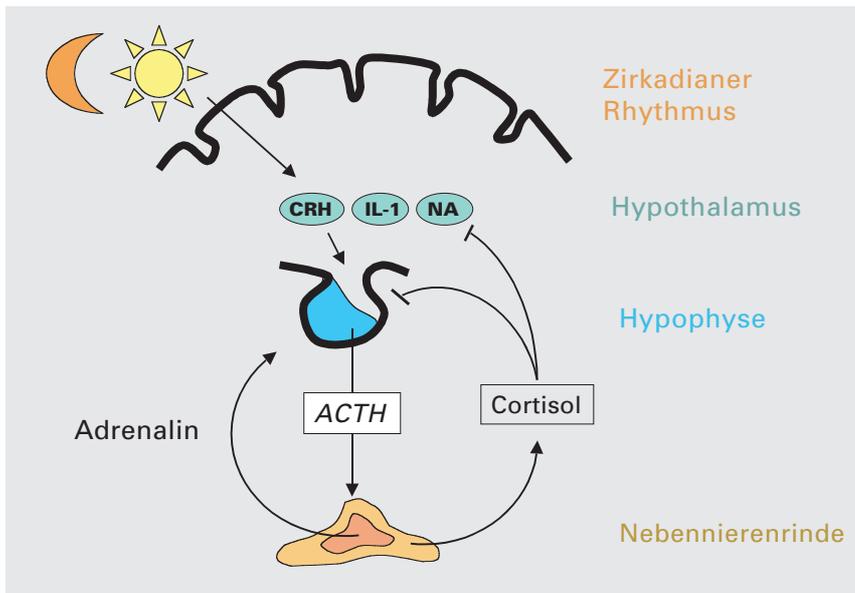


Abbildung 1. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Kortisolachse): Regulation der adrenalen Kortisolsynthese durch übergeordnete Zentren und Feedback-Mechanismen (→ = Stimulation; —| = Hemmung).

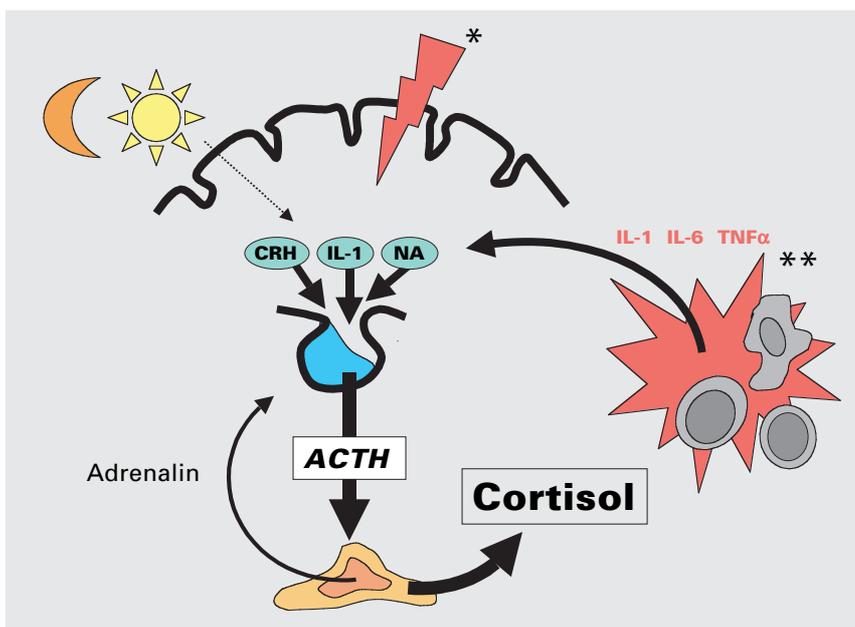


Abbildung 2. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Kortisolachse): Stimulation in akuten Stresssituationen (z.B. physischer oder emotionaler Stress* oder akute Freisetzung inflammatorischer Zytokine bei Sepsis**).

duktion werden Gefästonus, Kapillarpermeabilität und die vasokonstriktorische Wirkung der Katecholamine erhalten und durch die Interaktion mit Zytokinen die inflammatorische Reaktion kontrolliert. Diese vitale Adaptation wird bereits durch eine partielle Insuffizienz der Kortisolachse gestört, was zu erhöhter Morbidität und Mortalität führt. Während homöostatische Systeme wie Blutdruck, Körpertemperatur, BlutpH und Oxigenierung des Blutes in engen Grenzen stabil gehalten werden, gibt es für die physische und psychische Anpassung an die Umwelt, die sogenannte Allostase, grosse individuelle Unterschiede. Falls diese Adaptation nicht gelingt, kann der ursprünglich protektive Effekt der aktivierten Stresssysteme zur Schädigung des Organismus führen [1].

Physiologie der Kortisolachse

Kortisol ist das wichtigste Glukokortikoid der Nebennierenrinde und wird in gesundem Zustand in einem zirkadianen Rhythmus sezerniert mit maximalen Konzentrationen morgens und minimalen um Mitternacht. Die Kortisolsynthese wird vom ACTH des Hypophysen-Vorderlappens reguliert, der seinerseits vom hypothalamischen Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH) beeinflusst wird. Die Freisetzung von CRH und ACTH wird von Kortisol durch negatives Feedback gehemmt, von Adrenalin durch positives Feedback stimuliert (Abb. 1 [1]). Weniger als 10% des Kortisols ist biologisch aktiv, über 90% ist eiweissgebunden, vorwiegend an das Kortikosteroid-binding-Globulin (CBG).

In akuten Stresszuständen wird die Kortisolproduktion durch die erhöhte CRH- und ACTH-Stimulation proportional dem Schweregrad um das 5- bis 10fache gesteigert [2]. Ebenso aktivieren Zytokine, vor allem der Tumornekrose-Faktor- α , Interleukin-1 und -6, über hypothalamische Neurone die Kortisolachse (Abb. 2 [2]). Das rasche Absinken des CBG steigert zusätzlich den Anteil des freien Kortisols, dessen Wirkung durch die erhöhte Affinität der intrazellulären Glukokortikoid-Rezeptoren in der Peripherie weiter zunimmt [3]. Mit dem Ende des Stresszustandes wird auch die stimulierte Kortisolachse über zwei bis drei Tage auf den Normalzustand zurückgefahren. Bei chronisch wiederholten Stresssituationen besteht die physiologische Reaktion in einer allmählichen Adaptation, d.h., die Stimulation der Kortisolachse nimmt ab.

Pathologische Stressreaktion

Eine funktionelle oder relative Insuffizienz der Kortisolachse kann vorbestehend sein oder im Verlauf einer schweren Erkrankung auftreten und bewirkt, dass die adrenale Kortisolsynthese nicht adäquat gesteigert werden kann. Unter den

medikamentösen Ursachen einer supprimierten Kortisolachse ist eine exogene Glukokortikoidtherapie bei weitem die häufigste; ferner hemmen Medikamente wie Etomidate oder Ketokonazol die adrenale Kortisolsynthese, Phenytoin und Rifampicin beschleunigen den Metabolismus. Perioperativ oder im Krankheitsverlauf führt meistens eine teilweise Zerstörung der Nebennierenrinde zum relativen Hypokortisolismus, beispielsweise durch Hämorrhagie oder Thrombosierung im Rahmen einer disseminierten Gerinnungsstörung oder durch bakterielle Zerstörung im Rahmen einer Sepsis (Tab. 1 .

Tabelle 1. Ursachen einer relativen Insuffizienz der Kortisolachse.

| |
|---|
| Vorbestehende Ursachen |
| M. Addison (Nebennierenrinden-Insuffizienz durch Autoimmun-Adrenatitis, Tuberkulose oder Metastasen) |
| Hypopituitarismus (bei Hypophysen-Makroadenom) |
| Medikamente: Glukokortikoid-Therapie! Etomidate, Ketokonazol (hemmen Kortisolsynthese); Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin (steigern den Kortisol-Metabolismus); Mifeprostone (Mifegyne®) (blockiert den Glukokortikoid-Rezeptor) |
| Akute Destruktion der Nebennierenrinde |
| Retroperitoneales Hämatom |
| Thrombosierung/Hämorrhagie bei disseminierter intravaskulärer Gerinnungsstörung |
| Septische Zerstörung durch fulminante bakterielle (Meningokokken, Pneumokokken), virale und Pilzinfekte |

Der relative Kortisolmangel reduziert den systemischen Gefässwiderstand und die Myokardkontraktilität, was klinisch das Bild des hypovolämischen Schocks, oder bei gesteigertem Herzminutenvolumen einen septischen Schock initiiert. Die Diagnose eines relativen Kortisolmangels kann beim schwerkranken oder operierten Patienten nicht allein laborchemisch gestellt werden, sondern muss primär klinisch vermutet werden. Typischerweise sind Patienten mit einer insuffizienten Kortisolachse «kränker» als es ihre biochemischen und bildgebenden Befunde erwarten liessen.

Zwar beträgt die Inzidenz eines totalen Ausfalls der Kortisolachse in Routineoperationen lediglich 0,01 bis 0,7% und beim Schwerkranken 2 bis 3%. In den letzten Jahren hat sich jedoch das oben beschriebene Konzept der relativen oder partiellen Insuffizienz der Kortisolachse durchgesetzt [4]. Eine teilweise Suppression der Kortisolachse ist sehr viel häufiger und bezüglich des Krankheitsverlaufes fataler als bisher angenommen: nach kurzzeitiger und hochdosierter Glukokortikoidtherapie (wie sie in der hausärztlichen Praxis durchaus üblich ist, d.h. während 5 bis 30 Tagen mit 25 mg Prednisonäquivalent) haben 45% der Patienten eine supprimierte Kortisolachse, wobei keine Korrelation zur Dosis und Dauer der Glukokortikoidtherapie besteht. In der Regel erholt sich die Kortisolachse innerhalb der nächsten 14 Tage, bei rund 5% der Patienten bleibt die relative Insuffizienz jedoch über Monate bestehen [5].

Auch im Rahmen eines grossen chirurgischen Eingriffes kann sich eine partielle Insuffizienz der Kortisolachse manifestieren: rund ein Viertel der Patienten, bei denen eine aortokoronare Bypass-Operation durchgeführt wird, hat eine relative Insuffizienz der Kortisolachse mit vermindertem und verspätetem Anstieg des Plasmakortisols, was sich klinisch in grösserem Blutverlust, negativer Volumenbilanz und ungünstigerem Verlauf bei Komplikationen wie Multiorganversagen manifestiert [6].

Bei Patienten mit septischem Schock wird je nach Diagnoseverfahren in bis zu 60% eine partielle Insuffizienz der Kortisolachse beschrieben [7]. In einer doppelblinden randomisierten französischen Studie führte die Substitution von Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden über 7 Tage bei Patienten mit septischem Schock zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität und Vasoaktiva-Bedürftigkeit – ohne Zunahme von Nebenwirkungen [8].

Wie die akute Insuffizienz der Kortisolachse kann auch eine chronische Überstimulation schädigend sein. Psychische Stresssituationen wie Überforderung, Bedrohung oder Kontrollverlust, verstärkt durch individuelles Verhalten wie Rauchen, fettreiche Ernährung und fehlende körperliche Aktivität, resultieren in akzelerierter Atherosklerose, gestörtem Kurzzeitgedächtnis und verminderter zellulärer Immunität. In den *MacArthur Studies of Successful Aging* korrelierte die erhöhte nächtliche Urinausscheidung von Kortisol und Katecholaminen in den drei Beobachtungsjahren mit vermehrt kardiovaskulären Erkrankungen und einem Abfall der kognitiven und körperlichen Leistungsfähigkeit [1].

Diagnose der relativen Insuffizienz der Kortisolachse

Die Funktion der Kortisolachse kann nur beim stabilen, d.h. nicht akut erkrankten Patienten laborchemisch zuverlässig evaluiert werden. Aufgrund des zirkadianen Rhythmus der Kortisolsekretion gibt die Bestimmung des basalen Plasmakortisols höchstens gewisse Hinweise, d.h. eine Plasmakortisolkonzentration unter 100 nmol/l spricht für ein Defizit, eine Konzentration über 400 nmol/l für eine normale Funktion. Die meisten Basalwerte liegen jedoch dazwischen, so dass Stimulationsteste nötig sind. Die endokrinologische Referenzmethode, der Insulin-Hypoglykämie-Test, ist für den Alltag viel zu aufwendig und bei gewissen Patienten kontraindiziert. Der Metopiron®-Test ist bezüglich Sensitivität und Spezifität vergleichbar und kann ambulant durchgeführt werden: Nach der Einnahme von 1 g Metopiron® um Mitternacht wird am anderen Morgen im Plasma das ACTH und 11-Desoxykortisol bestimmt. Praktischer in der Durchführung ist der ACTH-Stimulationstest:

Allerdings führt der konventionelle Synacthen®-Test mit 250 µg Kortikotropin i.v. (und der Bestimmung der Plasmakortisolkonzentration vor, 30 und 60 Minuten nach Injektion) zu einer supraphysiologischen Stimulation der Nebennierenrinden-Antwort und damit zu einer eingeschränkten Sensitivität. Beim sogenannten «low-dose» (1 µg-) ACTH-Test wird die Plasmakortisolkonzentration 30 Minuten nach der i.v.-Bolusinjektion von 1 µg Kortikotropin gemessen. Dieser Test ergibt aufgrund der physiologischen Stimulation der Nebennierenrinde praktisch keine falschen normalen Werte und ist mit dem Goldstandard vergleichbar [9]. Der «low-dose» (1 µg-) ACTH-Test ist zu jeder Tageszeit auch beim nicht nüchternen Patienten durchführbar. Ein Nachteil ist, dass 1 µg-Ampullen nicht industriell produziert werden, d.h. die Verdünnung der 250 µg Synacthen®-Ampullen muss von einem Spezialisten (z.B. Spitalapotheker) vorgenommen werden. Beim konventionellen (250 µg-)Synacthen®-Test wird eine Plasmakortisolkonzentration 30 oder 60 Minuten nach Injektion von über 550 nmol/l als normal interpretiert (je nach Labor variiert dieser Normwert zwischen 500 und 600 nmol/l).

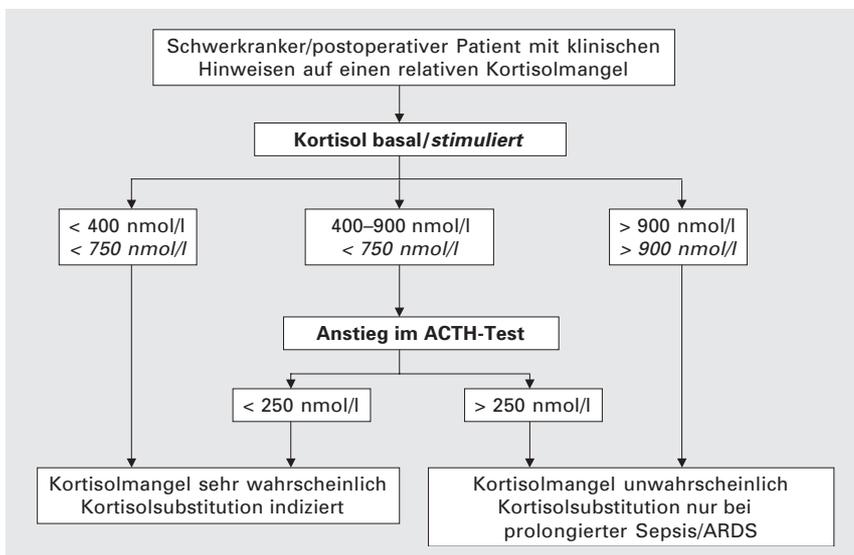
Ein zweites Kriterium ist der Anstieg der Kortisolkonzentration nach Injektion, je nach Labor wird ein Anstieg von 200 bis 250 nmol/l gefordert. Welcher der beiden Normwerte für die Diagnose akkurater ist, wird kontrovers beurteilt. Beim «low-dose» (1 µg-)ACTH-Test dagegen genügt eine einzige Bestimmung des Plasmakortisols 30 Minuten nach Injektion: Als normale Stimulierbarkeit der Kortisolachse gilt ebenfalls ein Plasmakortisol ≥ 550 nmol/l.

Diese laborchemischen Diagnosekriterien gelten nicht beim schwerkranken oder perioperativen Patienten, weil in dieser Situation die Kortisolachse bereits endogen aktiviert ist. Zudem widerspiegelt der gemessene Kortisolwert das gesamte (d.h. zu 90% eiweissgebundene) Kortisol und nicht das freie bioaktive Kortisol, und eine mögliche Glukokortikoid-Resistenz wird nicht berücksichtigt. Trotz scheinbar «normalen» basalen und stimulierten Kortisolwerten muss beim schwerkranken oder frisch operierten Patienten an eine relative Insuffizienz der Kortisolachse gedacht werden bei unklarer hämodynamischer Instabilität, unklarem Abdomen, Fieber mit negativen Blutkulturen und fehlendem Ansprechen auf antibiotische Therapie, Hypoglykämie und Hyponatriämie (Tab. 2). Die gemessenen Plasmakortisolwerte müssen in dieser Situation unbedingt im klinischen Kontext interpretiert werden und können nur Anhaltspunkte sein: Beim elektiv operierten Patienten bedeutet eine basale Kortisolkonzentration ≥ 400 nmol/l und eine stimulierte Kortisolkonzentration ≥ 750 nmol/l einen diagnostischen prädiktiven Wert für eine intakte Kortisolachse von rund 80%; beim Schwerkranken schliesst ein Basalwert von ≥ 900 nmol/l eine insuffiziente Kortisolachse weitgehend aus, zwischen 400 und 900 nmol/l kann der Anstieg auf die ACTH-Stimulation mitberücksichtigt werden. Ein Anstieg des Kortisols um ≥ 250 nmol/l spricht gegen eine relative Insuffizienz. Ein Vorschlag für die Beurteilung der Funktion der Kortisolachse in Stresssituationen gibt Tabelle 3.

Tabelle 2. Hinweise auf eine relative Insuffizienz der Kortisolachse in akuten Stresssituationen.

| |
|---|
| Symptome |
| Adynamie, Apathie, Anorexie, diffuse Abdominalschmerzen Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen («grippale» Symptome) Orthostase, psychiatrische Symptome (Depression, kognitive Störungen) |
| Klinische Zeichen |
| Hämodynamische Instabilität (vorwiegend als Hypotonie mit erhöhtem Herzzeitvolumen) mit vermindertem Ansprechen auf Volumen und Vasoaktiva («Katecholamin-Resistenz») Fieber und erhöhtes CRP mit negativen Blutkulturen bzw. fehlendem Ansprechen auf Antibiotika |
| Laborchemisch (unzuverlässig!) |
| Basales/stimuliertes Plasma-Cortisol, Hyponatriämie, Hypoglykämie, Hyperkaliämie, Eosinophilie |

Tabelle 3. Laborchemische Beurteilung der Kortisolachse in akuten Stresssituationen.



Substitutionstherapie in der akuten Stresssituation

Eine Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden in Stresssituationen ist indiziert bei Patienten unter chronischer (d.h. länger als 5 Tage dauernder) Glukokortikoidtherapie, und bei allen schwerkranken oder postoperativen Patienten mit diagnostizierter oder vermuteter relativer Insuffizienz der Kortisolachse. Die Substitution wird peroral und parenteral bevorzugt mit Kortisol/Hydrokortison (Hydrocortone MSD® beziehungsweise Solu-Cortef®) durchgeführt, das nicht weiter metabolisiert werden muss und zusätzlich einen mineralokortikoiden Effekt hat. Im Falle einer «minor» Stresssituation – wie

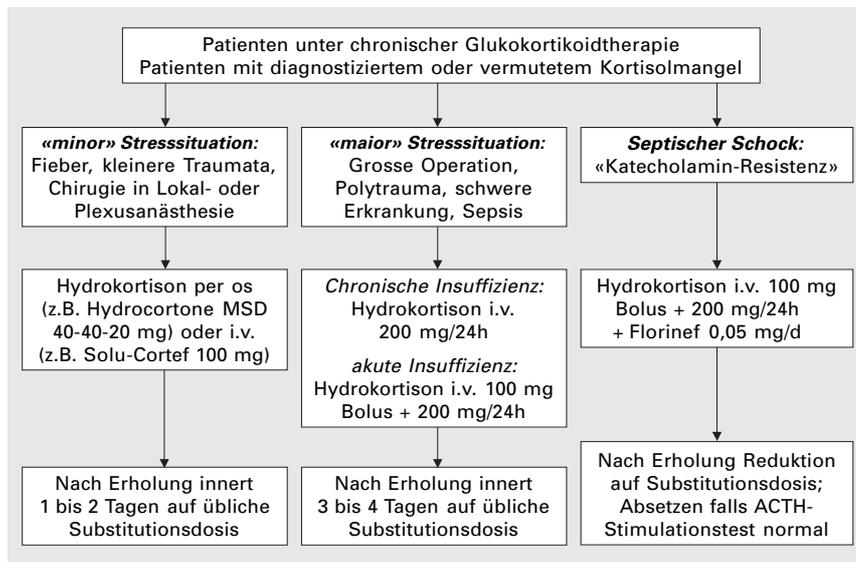
febrile Erkrankung, Chirurgie in Lokal- oder Plexusanästhesie und kleinere Traumata – wird eine perorale «Stressdosierung» von z.B. Hydrocortone MSD® 40/40/20 mg täglich gewählt. Falls keine perorale Einnahme möglich ist, wird z.B. Solu-Cortef® 100 mg i.v. dosiert. Nach Erholung wird beim Patienten unter chronischer Glukokortikoidtherapie innert 1 bis 2 Tagen auf die ursprüngliche Dosis reduziert.

Im Falle einer «major» Stresssituation wie Sepsis, Polytrauma oder grosser chirurgischer Eingriff wird bei Patienten mit chronischer Glukokortikoidtherapie auf Hydrocortison 200 mg i.v. über 24 h umgestellt (als Dauerinfusion oder 50 mg i.v. alle 6 h). Nach Abklingen der Akutphase schrittweise Reduktion über 3 bis 4 Tage auf übliche Glukokortikoiddosis. Falls eine relative Insuffizienz der Kortisolachse neu diagnostiziert oder vermutet wird, beginnen wir mit einem Bolus Hydrocortison 100 mg i.v., anschliessend 200 mg i.v. über 24 h, beim Patienten im septischen Schock kann zusätzlich Fludrocortison

(Florinef®) 0,05 mg täglich per Magensonde gegeben werden. Die Therapiedauer beträgt mindestens 7 Tage beziehungsweise bis zur hämodynamischen Stabilisierung und dem Absetzen der Katecholamine (Tab. 4 ☞).

Obwohl sich die Funktion der Kortisolachse in der Regel 2 bis 3 Wochen nach der Akutphase normalisiert, ist vor dem Absetzen der Kortisolsubstitution die Durchführung eines ACTH-Stimulationstests empfohlen. Wenn eine stimulierte Plasmakortisolkonzentration von ≥ 550 nmol/l dokumentiert ist, kann die Kortisolsubstitution gestoppt werden. Da die Laboranalyse nicht zwischen endogenem und substituiertem Kortisol unterscheidet, sollte der ACTH-Test am besten morgens, frühestens 8 Stunden nach der letzten Substitutionsdosis durchgeführt werden, oder man wechselt von Kortisol/Hydrocortison auf Dexamethason, das im Assay nicht mitgemessen wird (1 mg Dexamethason entsprechen 30 mg Kortisol). Falls der ACTH-Test pathologisch ausfällt, wird die Substitutionstherapie fortgeführt und der ACTH-Test nach 3 und 6 Monaten wiederholt. Sind auch diese Stimulationsteste pathologisch, ist es im Rahmen der Erkrankung wahrscheinlich zu einer irreversiblen Destruktion der Nebennierenrinden gekommen, womit eine lebenslange Glukokortikoid- und meistens auch Mineralokortikoids substitution indiziert ist mit entsprechender Anpassung in Stresssituationen. Entsprechend der normalen täglichen Kortisolproduktion der Nebennierenrinden von 6 bis 8 mg/m² Körperoberfläche benötigen die meisten Patienten eine Dauer substitution von 15 bis 25 mg Kortisol pro Tag, $\frac{1}{2}$ morgens und $\frac{1}{2}$ spätnachmittags dosiert. Falls die Insuffizienz der Kortisolachse durch eine adrenale Destruktion bedingt ist, müssen auch die Mineralokortikoide substituiert werden (Florinef® 0,05 bis 0,2 mg täglich in einer Einmaldosis).

Tabelle 4. Substitutionstherapie mit Kortisol/Hydrocortison in akuten Stresssituationen bei relativer Insuffizienz der Kortisolachse.



Literatur

- McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998;338:171-9.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-93.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
- Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-92.
- Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000;355:542-5.

Danksagung

Herzlichen Dank meinem praktizierenden Kollegen Herr Dr. Andreas Lischer für die kritische und anregende Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenz:
Dr. med. Christoph Henzen
Leitender Arzt Endokrinologie-
Diabetologie
Medizinische Klinik
Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16
christoph.henzen@ksl.ch

- Henzen C, Kobza R, Schwaller-Protzmann B, Stulz P, Briner VA. Adrenal function during coronary artery bypass grafting. *Eur J Endocrinol* 2003;148:663-8.
- Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD002243.
- 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;288:862-71.
- Thaler LM, Belvins LS Jr. The low dose (1 µg) adrenocorticotropic stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2726-9.