

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Campus Charité Mitte

DISSERTATION

**Einfluss verschiedener medikamentöser Interventionen auf
den perioperativen Verlauf von ACTH, Cortisol und
immunreaktiven β -Endorphin sowie die postoperative
Infektionsrate bei alkoholkranken Patienten**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Katrin Hegenscheid
aus Berlin

Dekane:

Prof. Dr. med. Joachim W. Dudenhausen
Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Stefan R. Bornstein
2. Prof. Dr. med. Michael Schäfer
3. Prof. Dr. med. Claudia Spies

Datum der Promotion: 22. November 2004

Zusammenfassung

Alkoholranke Patienten haben postoperativ ein 2- bis 4fach erhöhtes Infektionsrisiko und eine verlängerte intensivmedizinische Behandlungszeit. Als Ursache werden durch chronischen Alkoholkonsum und operativen Stress induzierte Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN) Achse diskutiert. Ziel dieser Studie war es, zu klären, ob die Intervention mit niedrig dosiertem Ethanol, Morphin oder Ketoconazol im Vergleich zu Placebo einen Einfluss auf die HHN-Achse hat und ob dadurch die postoperative Infektionsrate und intensivstationäre Behandlungszeit verkürzt werden können. 64 alkoholranke Patienten mit elektiver Tumorsektion des oberen Aerodigestivtraktes wurden in diese randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie eingeschlossen. Chronisch alkoholranke Patienten konsumierten täglich >60g Alkohol und erfüllten die DSM-IV Kriterien für Alkoholabhängigkeit oder -abusus. Die perioperative Intervention begann am Vorabend der Operation und endete am 3. postoperativen Tag. Blutproben zur Bestimmung von ACTH, beta-Endorphin und Cortisol wurden präoperativ sowie am 1., 3. und 7. postoperativen Tag entnommen. Chirurgischer Stress induzierte in der Placebo-Gruppe einen signifikanten postoperativen Anstieg von ACTH und Cortisol. Ethanol, Morphin und Ketoconazol verhinderten den postoperativen Anstieg von ACTH und Cortisol. Für den perioperativen Verlauf von beta-Endorphin gab es keine signifikanten Unterschiede. Placebo-Patienten hatten eine deutlich erhöhte postoperative Infektionsrate, die jede der Interventionen signifikant reduzierte. Zusätzlich konnte im Vergleich zu Placebo-Patienten die intensivstationäre Behandlungszeit um 9 Tage gesenkt werden.

Eine prophylaktische Intervention mit niedrig dosiertem Ethanol, Morphin oder Ketoconazol verhinderte ein perioperatives Entgleisen der HHN-Achse bei alkoholranken Patienten. Dadurch wurden die postoperative Infektionsrate und die intensivstationäre Behandlungsdauer bei diesen Patienten reduziert.

Alkohol,

Infektion,

ACTH,

Cortisol,

beta-Endorphin,

Intervention

Abstract

Postoperative infections are 2- to 4-times more frequent in patients with alcohol use disorders with the sequel of prolonged ICU stay. Its association with an altered perioperative hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis as response to chronic alcohol consumption and surgical stress is discussed. The aim of this study was to evaluate an intervention with low-dose ethanol, morphine or ketoconazole compared to placebo on the HPA axis and the postoperative infections rate as well as the ICU stay in chronic alcoholic patients. 64 patients with alcohol use disorders undergoing elective surgery of the aerodigestive tract were included in this randomized, double-blind controlled study. Chronic alcoholic patients were defined as having a daily ethanol consumption of at least 60 g and fulfilling the DSM-IV criteria for either alcohol abuse or dependence. Perioperative intervention was started on the evening before surgery and continued for three days after surgery. Blood samples to analyze ACTH, immune reactive beta-endorphine and cortisol were obtained on the morning before intervention and continued on day 1, 3 and 7 after surgery. In the placebo group surgical stress induced a significant increase of ACTH and cortisol. Perioperative intervention with ethanol, morphin or ketoconazol decreased the postoperative ACTH and cortisol increase in these patients. Plasma immune reactive beta-endorphine levels did not differ between groups. Placebo patients had a significantly increased postoperative infections rate whereas any intervention decreased the incidence of infections. Additionally ICU stay was reduced by 9 days in each intervention group compared to placebo.

Prophylactic intervention with low dose ethanol, morphine or ketoconazole prevented a postoperative alteration of the HPA axis in chronic alcoholic patients. This was associated with a decreased postoperative infections rate and decreased ICU stay in these patients.

alcohol,
infection,
ACTH,
cortisol,
beta-endorphine,
intervention

Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens mit Genehmigung des Promotionsausschusses des Universitätsklinikums Charité veröffentlicht:

Originalarbeit:

Spies CD, Eggers V, Otter H, Schönfeld H, Rudeck M, Lenzenhuber E, Bohm B, Muschinski P, Hegenscheid K, Lau A, Freund T, Eliasch E, Hartmann M, Höflich C, Sinha P, Neumann T, Paschen C, Lochs H, Hopf J, Marks C, Pragst F, Müller C, Rohde W, Stein C, Kox WJ. Intervention of the neuroendocrine axis with ethanol, morphine and ketoconazole decreased postoperative pneumoniae rates in patients with alcohol use disorders. New Engl J Med (eingereicht 2004)

Abstracts:

Spies C, Otter H, Eggers V, Schröder T, Kox WJ. Intervention with ethanol, morphine or ketoconazole decreased postoperative pneumonia in chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 26 (5, suppl.): 122A, 2002

Otter H, Eggers V, Schröder T, Kox WJ, Spies C. Perioperative Intervention mit Ethanol, Morphin oder Ketoconazol und postoperative Pneumonierate bei alkoholkranken Patienten mit einem Tumor des oberen Aerodigestivtraktes. Suchtmed 4: 117-118, 2002

Spies C, Eggers V, Otter H, Schröder T, Kox WJ. Intervention with ethanol, morphine or ketoconazole decreased postoperative pneumonia in chronic alcoholics. Anesthesiology 96: A344, 2002

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | <i>Einleitung</i> | 8 |
| 2 | <i>Fragestellung und Ziel</i> | 16 |
| 2.1 | Fragestellung | 16 |
| 2.2 | Ziel | 17 |
| 3 | <i>Patienten und Methodik</i> | 18 |
| 3.1 | Ein- und Ausschlusskriterien | 18 |
| 3.2 | Diagnostik der chronischen Alkoholkrankheit | 19 |
| 3.3 | Gruppeneinteilung und Randomisierung | 20 |
| 3.4 | Laborparameter | 21 |
| 3.4.1 | Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) | 21 |
| 3.4.2 | Cortisol | 22 |
| 3.4.3 | Immunreaktives β -Endorphin (irBE) | 23 |
| 3.4.4 | Konventionelle Laborparameter | 25 |
| 3.5 | Dokumentation | 25 |
| 3.5.1 | Postoperative Infektionen | 26 |
| 3.5.2 | Weitere interkurrente Komplikationen | 29 |
| 3.6 | Statistische Analyse | 31 |
| 4 | <i>Ergebnisse</i> | 32 |
| 4.1 | Basischarakteristika und Parameter zur Erfassung der Alkoholkrankheit | 32 |
| 4.2 | Perioperativer Verlauf der HHN-Achse | 33 |
| 4.2.1 | ACTH | 33 |
| 4.2.2 | Cortisol | 35 |
| 4.2.3 | Immunreaktives β -Endorphin (irBE) | 35 |
| 4.3 | Postoperative Infektionen | 38 |
| 4.3.1 | Früh auftretende Infektionen | 39 |
| 4.3.2 | Spät auftretende Infektionen | 39 |
| 4.4 | Assoziation zwischen der HHN-Achse und postoperativen Infektionen | 39 |
| 4.5 | Weitere interkurrente Komplikationen | 40 |
| 4.6 | Intensivstationäre Behandlungsphase | 41 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 5 | Diskussion | 43 |
| 5.1 | Perioperativer Verlauf der HHN-Achse | 43 |
| 5.1.1 | ACTH | 43 |
| 5.1.2 | Cortisol | 47 |
| 5.1.3 | Immunreaktives β -Endorphin (irBE) | 49 |
| 5.2 | Postoperative Infektionen..... | 53 |
| 5.3 | Assoziation zwischen der HHN-Achse und postoperativen Infektionen..... | 54 |
| 5.4 | Intensivstationäre Behandlungsphase..... | 59 |
| 5.5 | Methodendiskussion..... | 61 |
| 5.5.1 | Diagnostik der chronischen Alkoholkrankheit..... | 61 |
| 5.5.2 | Diagnostik interkurrenter Komplikationen..... | 61 |
| 5.5.3 | Medikamentöse Interventionen..... | 62 |
| 5.5.4 | Laborparameter | 65 |
| 5.6 | Schlussfolgerung | 67 |
| 6 | Zusammenfassung..... | 68 |

1 Einleitung

Prävalenz der Alkoholkrankheit

Alkohol ist eine der am häufigsten missbrauchten Drogen in der Welt [68]. Die Prävalenz alkoholkranker Patienten in der Intensiv- und Notfallmedizin überschreitet 20% in den operativen Disziplinen [78,115].

Tumore des oberen Aerodigestivtraktes stehen an fünfter Stelle der häufigsten Tumore in der Welt [69]. Das mittlere Alter der Patienten beträgt 60 Jahre. Zwei Drittel sind männlich [69]. Alkohol- und Nikotinabusus sind die Hauptrisikofaktoren, die, jeder für sich und insbesondere in Kombination miteinander, zur Entstehung eines Tumors im oberen Aerodigestivtrakt führen [11,42,52,69,80,94,111]. Seitz et al. [11] zeigten, dass bei 92% der Patienten mit einem Mundbodenkarzinom und bei 61% der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom eine Alkoholkrankheit vorlag. Bei Patienten, die sich einer Operation im oberen Aerodigestivtrakt unterziehen, beträgt die Rate der Alkoholkrankheit 40-90% [11,52,78,94,111,119].

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass alkoholranke Patienten ein 10-18-fach erhöhtes Risiko haben, ein Karzinom des Oropharynx, Larynx oder des Ösophagus zu entwickeln [11,42,52,94,111]. Bei zusätzlichem Nikotinkonsum steigt dieses Risiko um das drei- bis fünffache [11,52,111]. In allen Studien konnte eine Dosis-Wirkungsbeziehung nachgewiesen werden. Mit zunehmendem Alkoholkonsum steigt das relative alkoholassoziierte Krebsrisiko in dieser Region [11,42,52,80,94,111].

Postoperativer Verlauf bei chronischer Alkoholkrankheit

Während der postoperativen Phase haben alkoholranke Patienten ein erhöhtes Risiko, interkurrente Komplikationen zu entwickeln und daran zu versterben [59,115,116,117,119,120,13,137]. Jensen et al. [59] zeigten, dass die Mortalität alkoholkranker Patienten während der intensivstationären Behandlung 50% betrug. Dagegen verstarben von anderen kritisch kranken Patienten nur 26%. Nach einer Tumorresektion des oberen Aerodigestivtraktes betrug die Mortalität alkoholkranker Patienten während der intensivstationären Behandlung 7%. In der Gruppe der nichtalkoholkranken Patienten verstarb kein Patient [119].

Auch die postoperative Morbidität alkoholkranker Patienten ist um das zwei- bis fünffache gegenüber Nichtalkoholkranken erhöht [59,115,116,117,119,120,13,135,137]. Im Vordergrund stehen dabei Infektionen, kardiopulmonale Komplikationen, Nachblutungen sowie die Entwicklung eines Alkoholentzugssyndroms (AES) [116,119,120,13,135,137]. Durch die erhöhte interkurrente Komplikationsrate alkoholkranker Patienten verlängert sich die

intensivstationäre Behandlungsphase im Median um drei bis neun Tage [117,119,120,13].

Während auf einer Normalstation andere alkoholrelevante Erkrankungen im Vordergrund stehen, ist es auf der Intensivstation die Infektion [135,137]. Alkoholranke Patienten haben im Vergleich zu nichtalkoholranken Patienten nach einer Operation ein zwei- bis vierfach erhöhtes Infektionsrisiko [116,119,120,137]. Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen, Tracheobronchitis und Pneumonie sind häufiger unter alkoholranken Patienten als unter Nichtalkoholranken zu beobachten [59,70,91,116,137]. Die nosokomiale Pneumonie, die zwei- bis vierfach häufiger bei alkoholranken Patienten auftritt [119,120], stellt die häufigste und eine schwerwiegende intensivmedizinische Komplikation dar [23,24,59,70,71,100,106]. Nach einer Tumorsektion des oberen Aerodigestivtraktes erkrankten auf der Intensivstation 38% der alkoholranken Patienten und nur 7% der Nichtalkoholranken daran [119]. Ebenso waren alkoholranke Patienten die einzigen Patienten, die nach elektiver Tumorchirurgie in 13-14% der Fälle eine Sepsis entwickelten [119,137].

Immunsystem bei chronischer Alkoholkrankheit

Bereits präoperativ kann man bei alkoholranken Patienten vielfältige Organveränderungen beobachten, die relevante Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf haben. Sie betreffen das Herz-Kreislaufsystem, das Nervensystem, die Leber, die Hämatopoese und die Blutgerinnung [21,68,116,13,135,137]. Das Immunsystem ist dabei in besonderem Maße betroffen [21,70,123,128,133]. Ethanol supprimiert die T-Zell-vermittelte Immunantwort sowie die Mobilität und phagozytotische Kapazität von Monozyten, Makrophagen und Neutrophilen [21,123,128,13,135,137]. Ebenso senkt chronischer Alkoholkonsum die Aktivität und Proliferation von T- und B-Zellen und verändert die Produktion von Interleukinen [21,107,123,128,13,135,137]. Als Konsequenz dieser vor allem T-Zell-vermittelten Immunsuppression ist die Immunreaktion vom verzögerten Typ auf Hauttestantigene bei alkoholranken Patienten reduziert [13,133,135,137]. Spies et al. [123] konnten in einer Studie an Patienten mit einer Operation im oberen Aerodigestivtrakt zeigen, dass vor der Operation bei alkoholranken Patienten das Verhältnis von Th1- zu Th2-Zellen reduziert war. Postoperativ verstärkte sich diese Beeinträchtigung und war mit einer signifikant gesteigerten Rate nosokomialer Infektionen assoziiert.

Chirurgischer Stress und plötzliche Alkoholabstinenz verstärken die ethanolinduzierte Immunsuppression zusätzlich [107,123,13,137], was die erhöhte Infektionsrate alkoholranker Patienten erklären könnte. So war das reduzierte Verhältnis von Interleukin-6 zu Interleukin-10 bei Aufnahme alkoholranker Patienten auf die Intensivstation mit einer dreifach erhöhten Inzidenz postoperativer Infektionen wie Pneumonie und Wundinfektionen verbunden [107].

Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse (HHN-Achse)

Die chirurgische Stressantwort alkoholkranker Patienten ist gegenüber Nichtalkoholkranken gesteigert, was an erhöhtem Blutdruck, gesteigerter Herzfrequenz sowie an erhöhten Katecholamin-, Cortisol- und Interleukin-6-spiegeln im Blut messbar ist [13,133,135,136,137]. Diese Beobachtungen sind wahrscheinlich auf eine erhöhte sympathische Aktivität während des Alkoholentzugs zurückzuführen [72,135]. Chirurgischer Stress führt neben einer gesteigerten sympathischen Aktivierung bei alkoholkranken Patienten auch zu einer vermehrten Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) [21,136,137].

Die Aktivierung der HHN-Achse führt über die Freisetzung von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Vasopressin aus dem Hypothalamus zu einer Sekretion des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus der Hypophyse, welches wiederum die Freisetzung von Cortisol aus der Nebennierenrinde (NNR) bewirkt [51,61,79]. Die parvozellulären Zellen des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus sind die wichtigste Quelle für CRH, Vasopressin, Arginin und andere mögliche Regulatoren der HHN-Achse [10,51,61,98]. CRH und Vasopressin agieren synergistisch über zentrale CRF-1 und V1b Rezeptoren, vornehmlich an den corticotropen Zellen der Adenohypophyse [61]. Dort steigern sie die Synthese des Vorläuferproteins Proopiomelanocortin (POMC), von welchem neben weiteren Neurotransmittern ACTH und β -Endorphin/ β -Lipotropin im Verhältnis 1:1 abgespalten werden [10,61]. Die Freisetzung POMC-verwandter Peptide wird nach der Bindung von CRH an seinen Rezeptor über den second-messenger zyklisches Adenosin-Monophosphat (cAMP) via einem stimulierenden G-Protein vermittelt [51]. ACTH stimuliert die Zellen der Zona fasciculata der NNR zur Freisetzung von Glucocorticoiden [61]. Plasma ACTH-, β -Endorphin- und Cortisolspiegel unterliegen einem circadianen Rhythmus mit den niedrigsten Konzentrationen in den Morgenstunden und den Spitzenspiegeln am Abend [5,79].

Von zentraler Bedeutung bei der Regulierung der CRH-, Vasopressin- und ACTH-Freisetzung ist das negative Feedback adrener Glucocorticoide, welche hauptsächlich am Hippocampus, Hypothalamus und der Hypophyse wirken [51,61,79,98]. Dieser Mechanismus wird über intrazellulär gelegene Glucocorticoidrezeptoren vermittelt [51]. Weitere Neurotransmitter, die über verschiedene Rezeptoren auf die Sekretion von CRH wirken, sind einerseits exzitatorische Hormone (Katecholamine, Acetylcholin, Norepinephrin) und andererseits inhibitorische Hormone (β -Endorphin, GABA) [51,60,61,98].

Zusätzlich besteht eine komplexe Interaktion zwischen dem Immunsystem und der HHN-Achse. Dabei werden hauptsächlich von Makrophagen, die die NNR infiltrieren, aber auch durch Zellen der NNR selbst Zytokine gebildet, die Einfluss auf die Steroidsynthese nehmen und das Wachstum der Nebenniere regulieren [14,15]. Interleukin-1 und Interleukin-6 stimulieren die Sekretion von Glucocorticoiden. TNF-alpha dagegen hemmt die basale und ACTH-stimulierte Cortisolfreisetzung [14,15]. Weiterhin können Lymphozyten POMC-verwandte Peptide produzieren, wobei die Konzentration dieser Peptide im Plasma wahrscheinlich zu gering ist, um eine signifikante Stimulation der adrenalen Steroidsynthese zu bewirken [15,10]. Während die Aktivierung anderer Systeme, z.B. des sympathischen Systems, den Körper auf eine Stressreaktion vorbereiten, scheint die Aktivierung der HHN-Achse den Körper vor seinen normalen Verteidigungsmechanismen oder deren Überreaktion zu schützen [108]. Es ist daher verständlich, dass Störungen innerhalb dieser Mechanismen die Homöostase des Körpers gefährden und zu einer gesteigerten Vulnerabilität gegenüber äußeren Einflüssen führen.

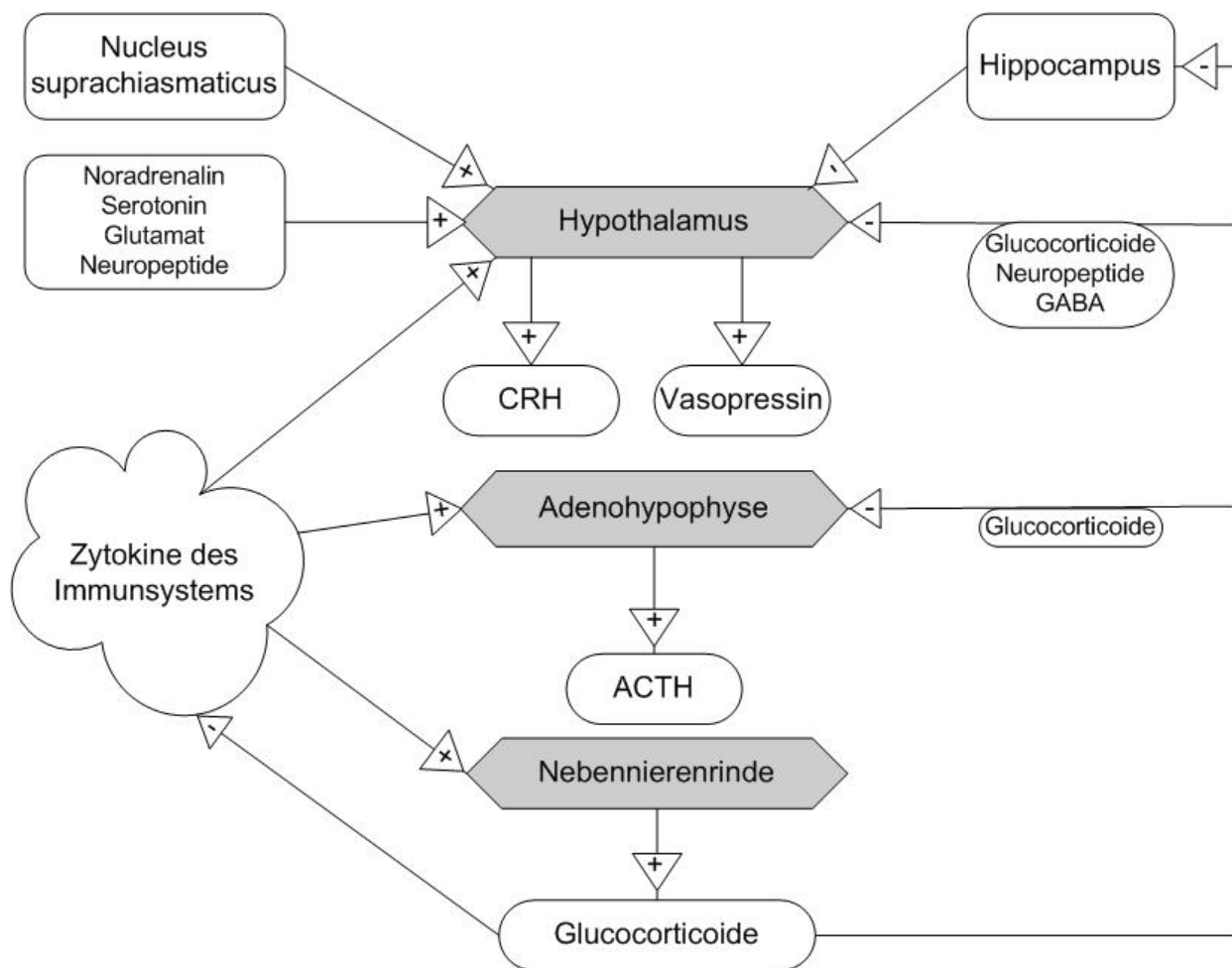


Abb. 1: HHN-Achse (übersetzt nach Jessop, DS, 1999 [61])

Einfluss akuten und chronischen Alkoholkonsums auf die HHN-Achse

Akuter Ethanolkonsum erhöht die Plasmaspiegel von ACTH und Cortisol primär durch die Freisetzung von CRH und Vasopressin [43,96,98,99]. Dagegen sind die Ergebnisse über den Einfluss chronischen Alkoholkonsums auf die HHN-Achse teilweise gegensätzlich. Bei 5-40% der alkoholkranken Patienten wurden klinische und biochemische Erscheinungen eines Hypercortisolismus beobachtet - alkoholinduziertes Pseudo-Cushing-Syndrom (AIPCS) [43,5,64,79,93]. Differentialdiagnostisch ist es vom echten Cushing-Syndrom allein dadurch zu unterscheiden, dass die Symptomatik innerhalb von Tagen bis Wochen nach Alkoholabstinenz wieder reversibel ist [43,64,79,93]. Dagegen werden in den meisten Studien bei alkoholkranken Patienten normale basale Plasma ACTH und normale bis erhöhte Cortisolspiegel in Plasma und Urin beobachtet [3,46,5,79,10,142].

Es gibt keine schlüssige Hypothese, welche die Effekte von Ethanol auf die Cortisolspiegel oder die Entstehung eines AIPCS bei einem Teil dieser Patienten erklären könnte. Ein direkter Effekt von Ethanol auf die Nebennierenrinde erscheint zunehmend unwahrscheinlich [43,79].

Bei alkoholkranken Patienten ist im Vergleich zu nichtalkoholkranken die ACTH-Antwort auf CRH abgeschwächt [1,55,96,140,142]. Vermutlich führt eine verminderte Ansprechbarkeit der corticotropen Zellen der Hypophyse auf CRH zur Toleranz gegenüber Ethanol [1,30,43,51,55,96,98,114]. Möglicherweise kann Ethanol die transmembranäre Signaltransduktion beeinflussen. Dies könnte über eine Hemmung der Synthese von cAMP oder über Veränderung des Verhältnisses von stimulierenden zu hemmenden G-Proteinen erreicht werden [43,55,140,142]. Auch eine Reduzierung hypothalamischer Vasopressinspiegel oder hypophysärer CRH-Rezeptoren wäre denkbar [30,43,55,98].

Eine weitere Erklärung für die normalen bis erhöhten Cortisolspiegel bei abgeschwächter ACTH-Antwort auf CRH könnte eine Hypertrophie und Sensibilitätssteigerung der NNR sein. Diese könnte aus einer exzessiven Stimulation der NNR mit ACTH resultieren [1,92]. Spencer et al. [114] beobachteten bei chronisch ethanolexponierten Ratten eine Überstimulation der HHN-Achse, die zur Hypertrophie der NNR führte. Ebenso adaptierte die HHN-Achse nach Dauerstimulation mit Ethanol, indem die ACTH-Antwort auf Ethanol reduziert wurde. Dagegen konnten sie nicht zeigen, dass chronische Ethanolsubstitution zu einer down-Regulation adrener Steroidrezeptoren im Hippocampus führt. Daher könnte eine Überfunktion der NNR über ein negatives Feedback die ACTH-Sekretion aus der Hypophyse hemmen [1,114]. Dem steht die Beobachtung entgegen, dass bei alkoholkranken Patienten mit einem AIPCS die Cortisolkonzentration durch die Gabe von Dexamethason nicht adäquat supprimiert wird [43,5,79]. Selbst alkoholkranken Patienten ohne klinische Symptomatik zeigen in 20% der Fälle abnorme Cortisol-suppressionen [64], was auf eine Störung des negativen Feedbacks durch

adrenale Glucocorticoide hinweist [43,79].

Einfluss akuten Alkoholentzugs auf die HHN-Achse

Akuter Alkoholentzug führt bei alkoholkranken Patienten zu einer signifikant veränderten Funktion der HHN-Achse. Im Entzug liegt ein erhöhter basaler CRH-Spiegel [1,5] sowie ein konsekutiv gesteigerter Cortisolspiegel vor [2,3,30,33,57,72,140,148]. Hohe Plasma Cortisolkonzentrationen tragen wahrscheinlich zu einigen Symptomen des akuten Alkoholentzugs bei. Adinoff et al. [2] fanden eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Plasma Cortisolspiegel und der Schwere der Entzugssymptome. Die gesteigerte Cortisolkonzentration während des akuten Alkoholentzugs könnte aus einer gesteigerten ACTH-Freisetzung resultieren, verursacht durch eine im Stress verstärkte Aktivität von Hypothalamus und Hippocampus [1,5,79]. Dennoch sind die Ergebnisse über die Plasma ACTH-Konzentration im akuten Alkoholentzug nicht eindeutig. Mehrere klinische Studien haben in dieser Zeit erniedrigte ACTH-Konzentrationen im Plasma bestimmt [33,62,72,148], andere dagegen unveränderte [22,55] oder erhöhte [30] Konzentrationen.

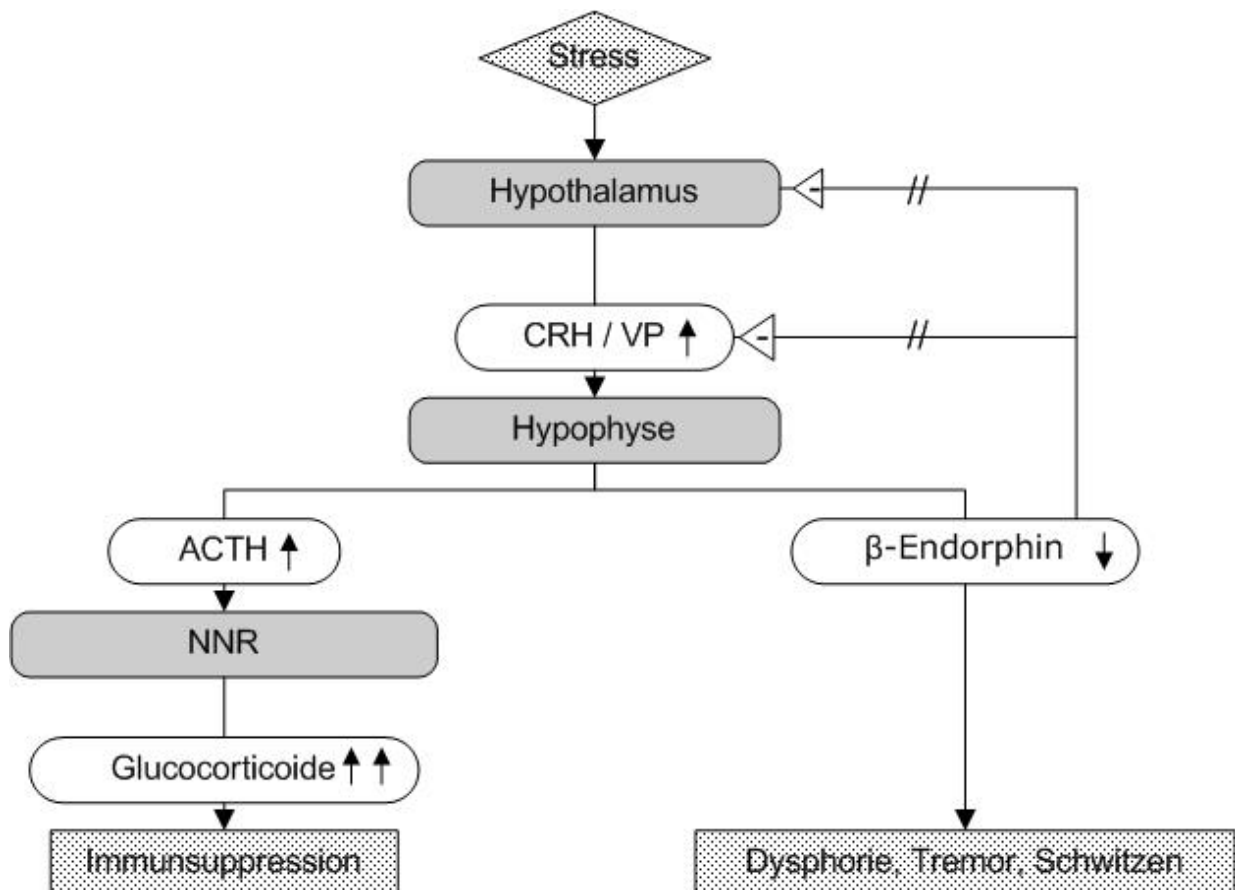


Abb. 2: Einfluss des akuten Alkoholentzugs bzw. operativen Stresses auf die Hormone der HHN-Achse: Ausschüttung von CRH und Vasopressin (VP), ACTH und Glucocorticoiden, Mangel an β -Endorphin bzw. dessen negatives Feedback auf Hypothalamus und Hypophyse

Endogenes Opioidsystem

Der menschliche Organismus verfügt über ein eigenes schmerzdämpfendes System aus Endorphinen und den zugehörigen Opiatrezeptoren [10,37]. β -Endorphin ist Teil des großen Vorläuferproteins POMC und wird als C-terminaler Bestandteil von β -Lipotropin abgespalten [10,37]. β -Endorphin wirkt, neben seiner analgetischen Komponente, über ein negatives Feedback hemmend auf die Funktion der HHN-Achse [27,29,60]. Vermutlich wird diese Hemmung auf dem Niveau des Hypothalamus durch eine Verminderung der Vasopressinfreisetzung vermittelt [27,60,61]. Die Tatsache, dass der nichtselektive Opioidrezeptorantagonist Naloxon die analgetischen Effekte endogener Opioide aufhebt und die Spiegel von ACTH, β -Lipotropin und Cortisol erhöht, unterstützt diese Vorstellung [27,29,60,61].

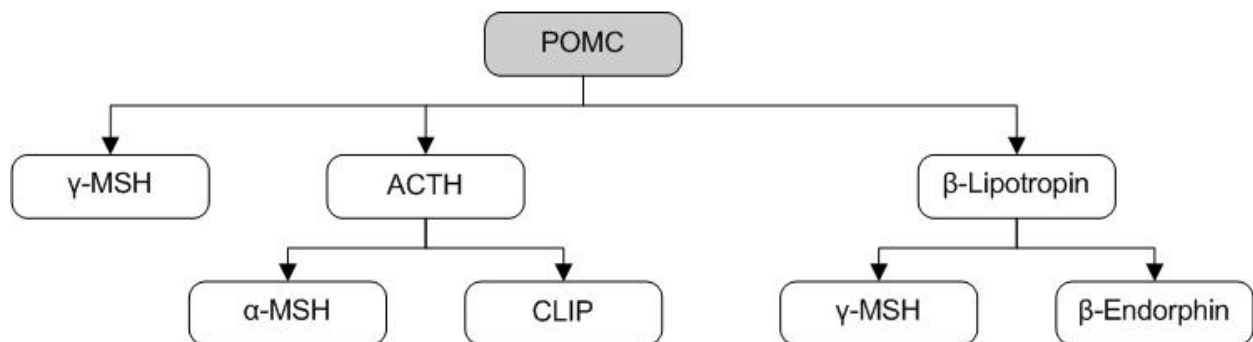


Abb. 3: Proopiomelanocortin und davon abgeleitete Peptide

Einfluss akuten und chronischen Alkoholkonsums auf das endogene Opioidsystem

Während akute Ethanolexposition zentrale und periphere β -Endorphin-Spiegel steigert [37,39,40], sind diese bei alkoholkranken Patienten auch noch nach zehn Jahren Abstinenz erniedrigt [4,26,33,38,55,62,72].

Es existieren viele Vermutungen darüber, wie Ethanol Einfluss auf das endogene Opioidsystem nehmen könnte. Möglicherweise werden einige Wirkungen von Ethanol über das Tetrahydroisoquinolinsystem vermittelt [4,26,72,84,85]. Akute Ethanolaufnahme, seine Metabolisierung zu Acetaldehyd und die Bindung an biogene Amine (hauptsächlich Dopamin) führen zur Synthese morphinartiger Alkaloide. Diese Substanzen verdrängen β -Endorphin von seinem spezifischen Rezeptor und scheinen die Synthese endogener Opioide über ein negatives Feedback zu hemmen [26,84].

Chronischer Ethanolkonsum könnte auch die Bindungskapazität der CRH-Rezeptoren und die anschließende Signaltransduktion durch cAMP beeinflussen. Dave et al. [25] konnten im Tierversuch zeigen, dass chronische Ethanolexposition zu einer verminderten hypophysären CRH-Bindung und Aktivitätsverlust von cAMP führt. Ebenso wurden die Plasmaspiegel von β -Endorphin und die Konzentration von POMC mRNA in der Hypophyse gesenkt. Diese Beobachtungen könnten aus einem kombinierten Effekt von Ethanol auf die Signaltransduktion am CRH-Rezeptor und die Transkription der POMC-Gene resultieren.

Die Tatsache, dass die β -Endorphin-Konzentration alkoholkranker Patienten selbst nach zehn Jahren Abstinenz noch erniedrigt ist, könnte bedeuten, dass dieser Zeitraum nicht ausreicht, um eine Normalisierung zu erreichen oder, dass reduzierte Spiegel endogener Opiode eine ätiologische Bedeutung in der Entwicklung der Alkoholkrankheit haben [4,12,26,55,72].

Zusammenfassung

Langfristige Veränderungen der HHN-Achse durch chronischen Alkoholkonsum resultieren in: 1. einem verminderten Einfluss des Hypothalamus auf die Hypophyse (down-Regulation hypophysärer CRH-Rezeptoren und/oder Veränderungen innerhalb der Signaltransduktion z.B. cAMP), 2. einer gesteigerten Sensibilität der NNR gegenüber ACTH und CRH (NNR-Hypertrophie) und 3. einem gestörten negativen Feedback auf zentrale Regulatoren durch Cortisol. Im akuten Alkoholentzug kommt es zu einem drastischen Anstieg von CRH. Daraufhin freigesetztes ACTH trifft auf eine sensibilisierte NNR und führt zu einer überproportionalen Ausschüttung von Cortisol.

Als weiterer bedeutender Stressor für die HHN-Achse ist der operative Verlauf zu betrachten, welcher über ähnliche Mechanismen mit erhöhten postoperativen Cortisolspiegeln einhergeht [13,136,137]. Cortisol ist eine der wichtigsten Mediatorsubstanzen zur Unterdrückung von Entzündungs- und Immunmechanismen. Neben anderen Wirkungen hemmen Steroide die Produktion von Zytokinen, die Migration von Leukozyten ins Entzündungsgeschehen, die Aktivität natürlicher Killerzellen und T-Lymphozyten sowie die Freisetzung von Histamin aus Entzündungszellen [15,108]. Cortisol scheint somit den Körper vor seinen normalen Verteidigungsmechanismen oder deren Überreaktion zu schützen [15,108].

Erhöhte Cortisolspiegel dagegen führen zur Immunsuppression und sind mit einer erhöhten Inzidenz von Infektionen verbunden [22,61,114,142]. Bei alkoholkranken Patienten könnten die perioperativ erhöhten Cortisolspiegel die präoperativ bereits eingeschränkte Immunantwort weiter supprimieren und eine Ursache für die gesteigerte Infektionsrate bei diesen Patienten sein [13].

2 Fragestellung und Ziel

2.1 Fragestellung

Alkoholranke Patienten sind postoperativ durch eine verlängerte intensivmedizinische Behandlung gekennzeichnet. Es existieren jedoch derzeit keine Behandlungsstrategien, um kurzfristig die postoperativ erhöhte Morbidität und Mortalität alkoholkranker Patienten zu senken. Die in die Stressverarbeitung (operativer Stress, akuter Alkoholentzug) involvierten Systeme (vegetatives Nervensystem, HHN-Achse) sind durch chronischen Ethanolkonsum in dem Maße verändert, dass eine vermutlich gesteigerte Stressreaktion mit einer erhöhten Komplikationsrate, insbesondere von Infektionen, einhergehen könnte. Ob die stressinduzierte Stimulation der HHN-Achse für die Entwicklung postoperativer Infektionen relevant ist, konnte bisher nicht geklärt werden. Möglicherweise könnte durch eine Reduktion der perioperativen Stressantwort eine Senkung der hohen Infektionsrate alkoholkranker Patienten erreicht werden. Durch gezielte Intervention mit Substanzen, die auf zentraler und peripherer Ebene die HHN-Achse inhibieren, soll dies geprüft werden.

1. Szabo et al. [129] zeigten, dass Ethanol die HHN-Achse auf der Ebene des Hypothalamus beeinflusst, indem es in niedriger Konzentration die CRH-vermittelte ACTH-Freisetzung aus der Hypophyse hemmt. Hohe Dosen dieser Substanz dagegen steigert sie. Wird Ethanol in der Phase des akuten Alkoholentzugs gegeben, normalisieren sich, vermutlich durch eine Unterdrückung der stressinduzierten CRH-Freisetzung, die ACTH- und Cortisolkonzentrationen [76].
2. Ein verminderter Anstieg der Glucocorticoide im ACTH-Test ist eine bekannte Nebenwirkung unter der Therapie mit Ketoconazol [31,32,113,131]. Ketoconazol hemmt bereits innerhalb von ein bis zwei Tagen die HHN-Achse durch Inhibition der Cortisolsynthese auf Höhe der NNR [31,32,81,113]. Bei Patienten mit einem Cushing-Syndrom, das weder durch eine transphenoidale Operation noch durch eine Radiotherapie geheilt werden kann, ist Ketoconazol das Mittel der Wahl [31,32,77,81]. Therapeutische Versuche mit Ketoconazol konnten bei fast allen Patienten mit einem adrenalbedingten Cushing-Syndrom die Cortisolspiegel wieder normalisieren [31,32]. Somit könnte durch Ketoconazol der überschießende Hypercortisolismus bei alkoholkranken Patienten nach einer Operation verhindert werden.
3. Auch Opiate wie Morphin stellen bei der Vorbeugung einer stressinduzierten Entgleisung der HHN-Achse eine Alternative dar. Ein Mangel an endogenen Opioiden trägt, vermutlich durch Wegfall des hemmenden Tonus auf das sympathische Nervensystem und die HHN-Achse, zur Symptomatik des AES bei [26,84,138]. Morphin ist ein starker Inhibitor der

HHN-Achse, was den Einfluss vieler Standardstressoren wie Vasopressin, Histamin und Adrenalin auf die ACTH-Sekretion unterbindet [83]. Somit schwächt Morphin die ACTH- und Cortisolantwort auf CRH ab [74,95]. Durch Morphin könnte, im Sinne eines exogenen negativen Feedbacks auf die im Entzug aktivierte Stressachse, die POMC-Synthese und die Freisetzung davon abgeleiteter Peptide insbesondere ACTH reduziert werden.

Derzeit liegen keine Ergebnisse vor, die die Inhibitoren der HHN-Achse wie Ethanol, Morphin oder Ketoconazol als prophylaktische Interventionen bei der Behandlung alkoholkranker Patienten auf der Intensivstation evaluiert haben.

2.2 Ziel

Das Ziel dieser Untersuchung war es, folgende Fragen zu klären:

1. Haben die verschiedenen medikamentösen Interventionen (Ethanol, Morphin, Ketoconazol) im Vergleich zu Placebo einen Einfluss auf den perioperativen Verlauf von ACTH, Cortisol und immunreaktiven β -Endorphin (irBE) bei alkoholkranken Patienten (primäres Ziel)?
2. Kann durch die Beeinflussung der HHN-Achse durch die verschiedenen medikamentösen Interventionen die erhöhte postoperative Infektionsrate gesenkt und dadurch die verlängerte intensivstationäre Behandlungsphase bei diesen Patienten verkürzt werden (sekundäres Ziel)?

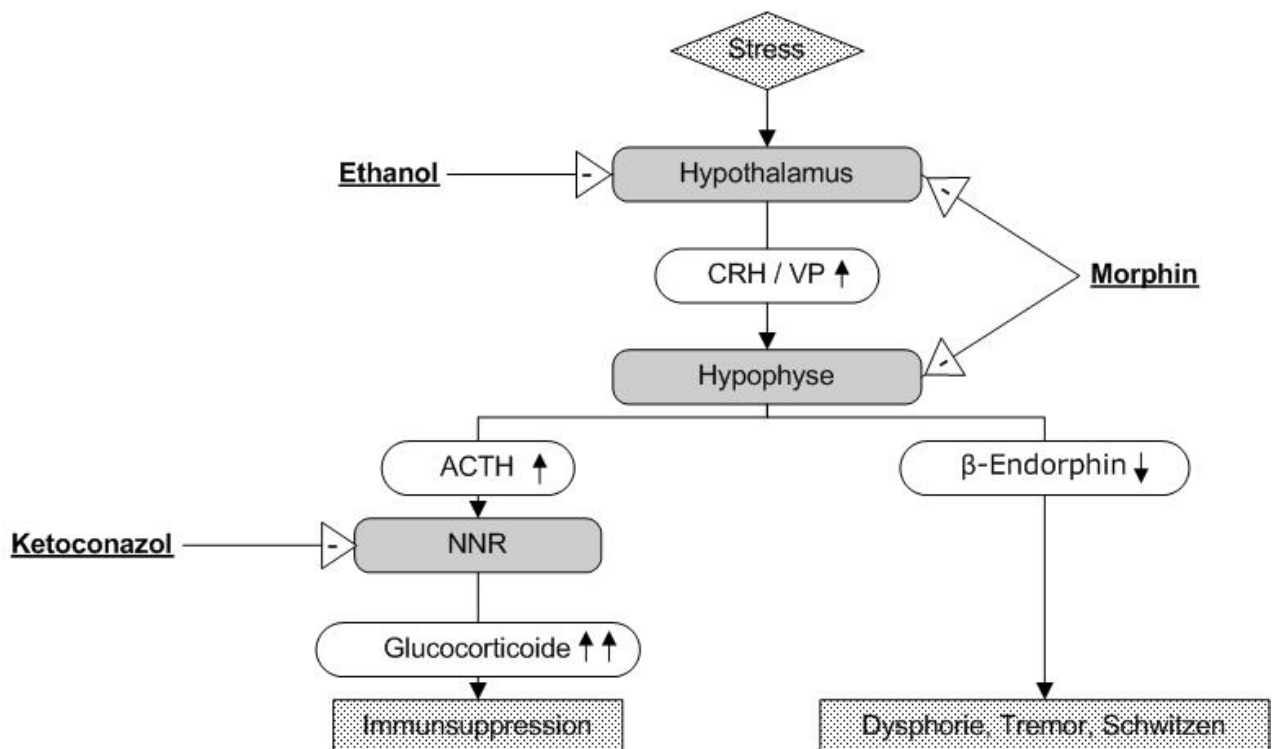


Abb. 4: Vorstellung über den Einfluss von Ethanol, Morphin und Ketoconazol auf die verschiedenen Ebenen der HHN-Achse während des akuten Alkoholentzugs

3 Patienten und Methodik

Diese prospektive, kontrollierte, randomisierte, klinische Studie wurde in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte sowie Campus Benjamin Franklin, gemeinsame Einrichtung der Humboldt-Universität zu Berlin und Freien Universität Berlin, durchgeführt. Die Zustimmung der örtlichen Ethikkommissionen wurde eingeholt. Die Patienten wurden schriftlich und mündlich über die Studie informiert und ihre schriftliche Einverständniserklärung präoperativ eingeholt.

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Insgesamt wurden 64 alkoholranke Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich einer elektiven Tumorresektion im oberen Aerodigestivtrakt unterzogen (Neck-dissection) und zur Weiterbehandlung auf eine interdisziplinäre operative Intensivstation verlegt wurden.

Die Diagnostik der chronischen Alkoholkrankheit erfolgte anhand der DSM-IV Kriterien (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV der American Psychiatric Association) für Alkoholabhängigkeit oder –abusus [7] und des täglichen Alkoholkonsums. Zusätzlich wurden präoperativ der CAGE–Fragebogen [34] erhoben und alkoholassoziierte Laborparameter wie CDT (Kohlenhydrat-Defizientes Transferrin), MCV (Mittleres Korpuskuläres Volumen) und γ -GT (gamma-Glutamyl-Transferase) bestimmt.

CAGE – Fragebogen

1. Haben Sie jemals versucht, Ihren Alkoholkonsum zu reduzieren? (**C**utting down)
2. Haben Sie sich jemals über die Kritik der Umgebung an Ihrem Trinkverhalten geärgert? (**A**nnoyance by criticism)
3. Hatten Sie jemals Schuldgefühle wegen Ihres Alkoholkonsums? (**G**uilty feeling)
4. Haben Sie jemals am Morgen Alkohol getrunken, um leistungsfähig zu werden oder Entzugssymptome zu vermeiden? (**E**ye-openers)

Nicht eingeschlossen in die Untersuchung wurden Patienten mit einem Alter unter 18 Jahren sowie Patienten mit einem täglichen Alkoholkonsum von $<60\text{g/d}$, nicht erfüllten DSM-IV Kriterien für Alkoholabhängigkeit oder –abusus oder einem $\text{CAGE} \leq 2$. Ebenso wurden Patienten mit unklarer Alkoholanamnese, präoperativ bestehenden Infektionen oder mit schweren Erkrankungen von Leber, Herz oder Pankreas von der Studie ausgeschlossen.

Von den insgesamt 64 eingeschlossenen Patienten mussten nach Einschluss zwei Patienten wieder ausgeschlossen werden, da ein Patient anstatt einer Neck-dissection eine Strahlentherapie erhielt und ein weiterer Patient postoperativ nicht beatmet wurde.

3.2 Diagnostik der chronischen Alkoholkrankheit

Von allen Patienten wurden die Basischarakteristika wie Alter, Geschlecht, Body mass index (BMI kg/m²), Vorerkrankungen und täglicher Nikotinkonsum bei der präoperativen Aufnahme dokumentiert. Patienten wurden dann als chronisch alkoholkrank diagnostiziert, wenn sie täglich ≥ 60 g Alkohol konsumierten und die DSM-IV Kriterien für Alkoholabhängigkeit oder –abusus [7] erfüllten.

Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV Kriterien

erfüllt mindestens drei der folgenden Kriterien innerhalb von 12 Monaten:

1. Toleranzentwicklung
 - Verlangen nach ausgeprägter Dosissteigerung, um einen Intoxikationszustand oder erwünschten Effekt herbeizuführen
 - deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetzter Einnahme derselben Dosis
2. Entzugssymptome:
 - charakteristisches Entzugssyndrom der jeweiligen Substanz
 - dieselbe (oder eine sehr ähnliche Substanz) wird eingenommen, um Entzugssymptome zu lindern oder zu vermeiden
3. Die Substanz wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen.
4. Es bestehen ein anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Substanzgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren.
5. Es wird viel Zeit für Aktivitäten verwendet, um die Substanz zu beschaffen, sie zu gebrauchen oder sich von den Effekten der Substanz zu erholen.
6. Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Substanzgebrauchs aufgegeben oder eingeschränkt.
7. Der Substanzgebrauch wird fortgesetzt trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlich oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch den Substanzmissbrauch verursacht oder verstärkt wurde.

Alkoholabusus nach DSM-IV Kriterien

erfüllt mindestens eins der folgenden Kriterien innerhalb von 12 Monaten:

1. wiederholter Substanzgebrauch, der zu einem Versagen bei der Erfüllung wichtiger Verpflichtungen bei der Arbeit, in der Schule oder zu Hause führt,
2. wiederholter Substanzgebrauch in Situationen, in denen es aufgrund des Konsums zu einer körperlichen Gefährdung kommen kann,
3. wiederkehrende Probleme mit dem Gesetz in Zusammenhang mit dem Substanzgebrauch,
4. fortgesetzter Substanzgebrauch trotz ständiger oder wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme, die durch Auswirkung der Substanz verursacht oder verstärkt werden.

3.3 Gruppeneinteilung und Randomisierung

Nach der Diagnosestellung wurden die Patienten randomisiert und doppelverblindet (durch die Apotheke der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte) vier medikamentösen Konzepten zugeteilt.

Tab. 1: Medikamentöse Konzepte

| | Ethanol | Morphin | Ketoconazol | Placebo |
|-----------------|----------------|----------------|-----------------------|----------------|
| Infusion | 0,5g/kg/d | 15µg/kg/h | NaCl 0,9% | NaCl 0,9% |
| Kapseln | Placebo | Placebo | 4x200mg/d Ketoconazol | Placebo |

Bei allen Patienten begann die perioperative Verabreichung der Substanzen jeweils am Vorabend der Operation und endete am dritten postoperativen Tag. Da zwei Medikamente (Ethanol, Morphin) intravenös und eines (Ketoconazol) oral verabreicht wurden, wurden in der intravenösen Ethanol- bzw. Morphingruppe orale Tabletten ohne medikamentöse Inhaltsstoffe und in der Ketoconazolgruppe intravenöse Kochsalzlösung verabreicht. In der Placebogruppe wurden orale und intravenöse Placebomedikationen gegeben.

3.4 Laborparameter

Alle Patienten unterzogen sich präoperativ sowie am ersten, dritten und siebenten postoperativen Tag um 7.30 Uhr morgens einer peripheren Blutabnahme.

3.4.1 Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)

3.4.1.1 Blutentnahme und Aufbereitung

Für die Bestimmung von ACTH wurden 2,7ml venöses Blut in ein Plasmaröhrchen mit Kalium-EDTA Zusatz (Monovette, Fa. Sarstedt, Nümbrecht) entnommen. Nach der unmittelbaren Zentrifugation (Allegra 21R Zentrifuge, Firma Beckmann Coulter, München) bei 3000rpm und 4°C für 10 Minuten wurde der Plasmaüberstand in Eppendorfgefäßen zu je 200µl Plasma pipettiert, in flüssigem Stickstoff gefroren und bei minus 80°C in der Kühltruhe gelagert.

3.4.1.2 Enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) für ACTH

Bestimmungen für ACTH und Cortisol fanden im Institut für Laboratoriumsmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte statt. Plasma ACTH wurde mit einem Immunoassay Kit (Immulit® ACTH, Diagnostic Products Corporation®, Los Angeles, USA) bestimmt. Bei dieser Methode werden parameterspezifische, mit Antikörpern oder Antigenen beschichtete Kunststoffkugeln als Festphase sowie mit alkalischer Phosphatase markierte Reagenzien und ein chemilumineszierendes Enzymsubstrat verwendet. Die Kunststoffkugel befindet sich in einem eigens dafür entwickeltem Teströhrchen, welches als Reaktionsgefäß für Immunreaktionen, Inkubation, Waschschrirte und Signalentwicklung dient. Mittels des IMMULITE Analyzers (Technico Immuno 1 System, Fa. MILES Inc., USA) wird der gesamte Testablauf automatisiert. Zunächst wird die Probe gemeinsam mit dem Reagenz, an das alkalische Phosphatase gebunden ist, inkubiert. Nach Beendigung der Inkubationszeit wird das Teströhrchen mit hoher Geschwindigkeit um die vertikale Achse gedreht und Wasser hinzugefügt, um die beschichtete Kugel zu waschen. Die gesamte Flüssigkeit aus Probe, überschüssigem Reagenz und Wasser wird dabei in eine Abfallkammer im Teströhrchen überführt. Die Kugel ist jetzt frei von Rückständen, die eventuell ungebundene Marker enthalten könnten. Im folgenden Schritt wird der gebundene Marker über ein lumineszierendes Dioxetansubstrat quantifiziert. Das emittierte Licht wird mittels eines Photomultipliers gemessen. Spezielle Software errechnet anhand gespeicherter Standardkurven die Messereignisse pro Sekunde (cps = counts per second) in Analytkonzentrationen um.

Nach Angaben des Herstellers betrug die untere Nachweisgrenze 9pg/ml. Die Intra- bzw. Interassayvariationskoeffizienten betragen 3,1 % bzw. 5,9 %.

3.4.2 Cortisol

3.4.2.1 Blutentnahme und Aufbereitung

Für die Bestimmung von Cortisol wurden 2ml venöses Blut in ein Serumröhrchen (BD Vacutainer SST II, Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK) entnommen. Dieses wurde nach einer 30-minütigen Ruhezeit bei 3000rpm, 4°C für zehn Minuten zentrifugiert (Allegra 21R Zentrifuge, Firma Beckmann Coulter, München). Der Überstand wurde in Eppendorfgefäßen zu je 200µl Serum abpipettiert, in flüssigem Stickstoff gefroren und bei minus 80°C gelagert.

3.4.2.2 Kompetitiver Immunoassay für Cortisol

Die Serum Cortisolbestimmung wurde mit Hilfe des Technico Immuno 1 Systems, einem kompetitiven Immunoassay (Calibrator Kit, Fa. Bayer Corporation, BGD, NY, USA), durchgeführt. Dieser basiert auf dem Konkurrenzprinzip von Analyt in der Probe und dem an ein Enzym gebundenen Analyt. Zunächst wird die Serumprobe in eine Küvette pipettiert. Ein an Fluoreszein gebundener Analyt-Antikörper und die an alkalische Phosphatase gebundenen Analyt-Antigene werden zugegeben. Das Analyt-Antigen der Probe und das an die alkalische Phosphatase gebundene Analyt-Antigen konkurrieren um die Bindungsstellen an den fluoreszeinierten Antikörpern. Als drittes Reagenz werden mit Fluoreszein-Antikörpern beschichtete magnetische Teilchen in die Küvette hinzugegeben. Eine Bindung an die magnetischen Teilchen erfolgt durch die an Fluoreszein gebundene Analyt-Antikörper, die ihrerseits zuvor eine Bindung mit den in der Probe enthaltenen freien Antigenen oder mit den an die alkalische Phosphatase gebundenen Antigenen eingegangen sind. Die magnetischen Teilchen werden nun durch Magnete an die Küvettenwand gezogen. Nicht gebundenes Material wird ausgewaschen und aus der Küvette entfernt. Im nächsten Schritt werden die magnetischen Teilchen wieder freigegeben und in Lösung gebracht. Anschließend wird ein weiteres Substrat (Para-Nitrophenyl-Phosphat) in die Küvette pipettiert. Dieses reagiert mit der alkalischen Phosphatase des gebundenen Immunkomplexes und führt zu einer Farbreaktion. Die Absorption wird bei 405nm gemessen und die daraus resultierende Reaktionsrate berechnet. Der Verhältniswert wird mit der Standardkurve verglichen und ergibt somit die Analytkonzentration in der Probe.

Die untere Nachweisgrenze betrug 5nmol/l, die Intra- bzw. Interassayvariationskoeffizienten betragen 3,1 % bzw. 9,1 %.

3.4.3 Immunreaktives β -Endorphin (irBE)

3.4.3.1 Blutentnahme und Aufbereitung

Zur Bestimmung wurden 2,7ml Blut in eisgekühlte Kalium-EDTA-Röhrchen (Monovette, Fa. Sarstedt, Nümbrecht), die mit Aprotinin (Trasylo^l® 500000KIE, 50 μ l/1ml Vollblut, Bayer) versetzt waren, abgenommen. Aprotinin wirkt als Proteasehemmer dem vorzeitigen Abbau des irBE entgegen.

Nach der unmittelbaren Zentrifugation (Allegra 21R Zentrifuge, Firma Beckmann Coulter, München) bei 3000rpm, 4°C für 10 Minuten wurde der Plasmaüberstand in Eppendorfgefäßen zu je 1ml Plasma pipettiert, in flüssigem Stickstoff gefroren und bei minus 80°C in der Kühltruhe bis zur Aufarbeitung (nach maximal einem Monat) gelagert.

3.4.3.2 Allgemeine Angaben zum Radioimmunoassay

Die Bestimmung fand mit der freundlichen Genehmigung von Herrn Prof. Dr. Rohde im Hormonlabor des Institutes für experimentelle Endokrinologie/ Charité, Campus Mitte statt.

Es wurde ein Radioimmunoassay (RIA) RIK 8616 der Firma Peninsula (Peninsula Laboratories Inc., California, USA) verwendet. Es wurde keine Kreuzreaktivität mit α -Endorphin, γ -Endorphin und Enkephalin angegeben. Dagegen bestand eine 100%ige Kreuzreaktivität mit β -Lipotropin. Als radioaktiver Träger wurde der Gammastrahler ¹²⁵Jod verwendet.

3.4.3.3 Plasmaextraktion

Vor der Bestimmung des irBE mittels RIA war eine Extraktion der Hormone aus dem Plasma notwendig. Die Messung folgte der Arbeitsanleitung des Herstellers, die auch von Prof. Dr. Rohde empfohlen wurde.

Zunächst wurden die Proben mit einer äquivalenten Menge 1%iger Trifluoressigsäure (TFA, 99%ig, Firma Sigma/ Fluca, Best.Nr.91707) angesäuert. Das Plasmaextraktionsverfahren lief über eine Umkehrflüssigkeitschromatographie an C¹⁸-beladenen Kieselgelsäulen (Firma Waters SEP-PAK, Vac-C¹⁸-Columns, WAT: 043395). Die Äquilibrierung der Säulen erfolgte durch Zugabe von 100%igem Acetonitril und 1%iger TFA. Die vorbehandelten Säulen wurden mit den angesäuerten, verdünnten Plasmen beladen. Nachdem diese die Säulen passiert hatten, wurden die Säulen mit 1%iger TFA gewaschen. Durch Zugabe von 60%igem Acetonitril wurden die opioiden Peptide von der Säulenmatrix abgelöst und in Borosilicat-Glas-Röhrchen überführt. Das Eluat wurde für ca. 1 Stunde bei minus 70°C gefroren und anschließend in einem Lyophilisator (Christ LDC-1, Alpha 2-4, 3360 Osterode am Harz, Typ 100402) über Nacht gefriergetrocknet. Das Lyophilisat wurde am nächsten Morgen in 250 μ l RIA- Puffer gelöst.

3.4.3.4 Radioimmunoassay für immunreaktives β -Endorphin

Beim RIA handelt es sich um eine spezielle Form des kompetitiven Proteinbindungsassays. Messprinzip ist die Konkurrenz zwischen dem zu quantifizierenden Patienten-Peptid und einer bekannten Menge mit ^{125}I markiertem Peptid um eine begrenzte Zahl spezifischer Antikörper.

Zunächst wurde das Standard-Peptid in RIA-Puffer gelöst und damit eine Verdünnungsserie erstellt. Die Konzentrationen beliefen sich von 1-128pg des zu messenden irBE. Die Standard-Peptid Verdünnungsreihe und die Patientenproben wurden in doppelter Ausführung in Polypropylenröhrchen pipettiert. Dazu wurde Anti-irBE-Kaninchen-Antiserum gegeben und der Ansatz über Nacht (16-24h) bei 4°C inkubiert.

Am zweiten Tag wurde das ^{125}I markierte β -Endorphin so mit RIA-Puffer verdünnt, dass für 100 μl eine Aktivität zwischen 10.000 und 15.000cpm (counts per minute) resultierte. Nach Zugabe von jeweils 100 μl dieses Tracers wurde der Ansatz für weitere 16-24 Stunden bei 4°C inkubiert.

Am dritten Tag wurden Anti-Kaninchen-Gammaglobulin und Normalkaninchenserum in RIA-Puffer gelöst und diese Komponenten nacheinander als Sekundärantikörpersystem zur Präzipitation des primären Anti-irBE Antikörpers zugegeben. Die Proben wurden gemischt und bei Raumtemperatur für 90 Minuten inkubiert. Danach erfolgte die Zugabe von 500 μl RIA-Puffer zu jeder Probe und die Zentrifugation bei 4°C und 3000rpm für 20min (Zentrifuge Cryofuge 5000 Heraeus Sepatech). Der Überstand wurde aspiriert und die Konzentration von irBE nach zweiminütiger Messung des Sedimentes im automatischen Gamma-Counter (Counter LKB-Wallac, 1277 Gammamaster) berechnet. Sie korreliert negativ mit der Menge der gemessenen Radioaktivität. Die Berechnung erfolgt anhand einer Standardkurve, die die relative Bindung auf der y-Achse der irBE-Konzentration auf der x-Achse (in pg/100 μl) gegenüberstellt und erfolgt automatisch mit Hilfe des RIA-Auswertungsprogramms RIA-Calculatation (LM by Wallac). Die Vergleichbarkeit der verschiedenen Assays untereinander wurde durch mitgeführte Kontrollen überprüft.

Die Werte wurden mit dem Verdünnungsfaktor von 2,5 multipliziert und zusätzlich mit einem errechneten Faktor, der dem Anteil des Hormons entspricht, der im Mittel bei allen Extraktionen verloren gegangen war. Dieser „verlorene“ Teil wurde in jedem RIA mit zwei Ausbeutekontrollen ermittelt; einem Leerwert und einem Leerwert plus einer definierten Menge Standardpeptid. Durchschnittlich betrug die Ausbeute ca. 70 % des Peptids.

Gemäß den Angaben des Herstellers betrug die untere Nachweisgrenze 1pg/100 μl . Die Intra- und Inter-RIA-Variationskoeffizienten betragen 6,35% und 25,12%.

3.4.4 Konventionelle Laborparameter

Die konventionellen Laborparameter wie das Kohlenhydrat-Defiziente Transferrin (CDT) [49], das Mittlere Korpuskuläre Volumen (MCV) und die gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) wurden in der klinischen Routine untersucht und sowohl präoperativ als auch im Verlauf der Behandlungsphase dokumentiert [87].

3.5 Dokumentation

Bei Aufnahme auf die Intensivstation sowie während der gesamten intensivmedizinischen Behandlungsphase wurden täglich Vitalparameter wie Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, Temperatur und Routinelaborparameter sowie die Punktwerte des APACHE-III (Acute Physiology and Chronic Evaluation Score) und des MOF (Multiple Organ Failure) dokumentiert. Da alle Patienten zumindest passager beatmet werden mussten, wurden während der Operation und der intensivstationären Behandlung die Beatmungsdauer und zusätzlich die Medikation protokolliert.

Der APACHE-III-Score [65] bewertet die pathophysiologischen Variablen verschiedener Organsysteme, einschließlich der zerebralen Funktion. Alter und Komorbidität des Patienten werden zusätzlich berücksichtigt. Der Patient kann 0 (bester Wert) bis 395 Punkte (schlechtester Wert) erreichen.

Der MOF-Score [89] bewertet die Funktion des respiratorischen, kardialen, renalen, hepatischen, hämatologischen, gastrointestinalen und zerebralen Systems. Anhand von Laborparametern bzw. Parametern der mechanischen Ventilation werden Punkte vergeben. Der Patient kann insgesamt 0 (bester Wert) bis 14 Punkte (schlechtester Wert) erreichen.

Weiterhin wurden der Tag der stationären Aufnahme und Entlassung des Patienten, der Tag der Operation, der Tag der Aufnahme auf und Verlegung des Patienten von der Intensivstation und die sich daraus ergebende Dauer der intensivstationären Behandlungsphase bzw. stationären Verweildauer dokumentiert. Diagnostische Untersuchungsergebnisse wie EKG, Röntgenaufnahmen, Lungenfunktion, sonografische, computertomografische und histopathologische Befunde wurden protokolliert. Interkurrente Komplikationen wurden nach der Art, dem Tag des Auftretens nach der Operation, der Dauer und der Therapie aufgeschlüsselt.

3.5.1 Postoperative Infektionen

Pneumonie und Tracheobronchitis wurden hinsichtlich ihres zeitlichen Auftretens, im Median drei Tage nach der Operation, als früh auftretende Infektionen gewertet. Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen und Sepsis wurden dagegen als spät auftretende Infektionen zusammengefasst. Im Median traten sie nach mehr als drei Tagen postoperativ auf.

3.5.1.1 Frühe Infektionen – Pneumonie

Pneumonien wurden nach den Kriterien der „Centers for Disease Control“ wie folgt diagnostiziert [36]: Dabei muss eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

1. Rasselgeräusche bei der Auskultation oder Dämpfung bei Perkussion während der Untersuchung des Thorax und eines der folgenden Anzeichen:
 - neues Auftreten von eitrigem Sputum oder Veränderungen der Charakteristika,
 - Mikroorganismus aus Blutkultur isoliert,
 - Krankheitserreger aus bronchoalveolärer Lavage, Bronchialabstrich, transtrachealem Aspirat oder Biopsieprobe isoliert.
2. Die Röntgenuntersuchung des Thorax zeigt ein neues oder progressives Infiltrat, Verdichtung, Kavitation oder einen pleuralen Erguss und eines der folgenden Anzeichen:
 - neues Auftreten von eitrigem Sputum oder Veränderungen der Charakteristika,
 - Mikroorganismus aus Blutkultur isoliert,
 - Krankheitserreger aus bronchoalveolärer Lavage, Bronchialabstrich, transtrachealem Aspirat oder Biopsieprobe isoliert,
 - Isolierung eines Virus oder Ermittlung von viralem Antigen in Atemwegssekreten,
 - diagnostischer Einzelantikörper-Titer (IgM) oder vierfacher Titeranstieg (IgG) für den Krankheitserreger in wiederholten Serumproben oder histopathologischer Nachweis einer Pneumonie.

3.5.1.2 Frühe Infektionen – Tracheobronchitis

Tracheobronchitis ohne klinische oder röntgenologische Anzeichen einer Pneumonie muss nach den Kriterien der „Centers for Disease Control“ [36] zwei der folgenden Kriterien entsprechen:

- Fieber ($> 38\text{ °C}$),
- Husten,
- neue oder erhöhte Sputumproduktion,

- trockene Rasselgeräusche,
- Giemen

und eines der folgenden Kriterien:

kulturelle Isolierung eines Mikroorganismus aus dem Trachealsekret oder dem bei der Bronchoskopie gewonnenen Material oder positiver Antigentest in den Atemwegssekreten.

3.5.1.3 Späte Infektionen - Wundinfektion und Wundabszess

Wundinfektionen und Wundabszess wurden nach den Kriterien der „Centers for Disease Control“ [36] diagnostiziert.

Die chirurgische Wundinfektion muss innerhalb von 30 Tagen nach einer chirurgischen Inzision auftreten, die Haut, subkutanes Gewebe oder Muskel oberhalb der Faszie einbeziehen und muss mindestens zwei der folgenden Kriterien aufweisen:

1. eitrige Sekretion aus der Inzision oder der Drainage, die oberhalb der Muskelfaszie lokalisiert ist,
2. kultureller Nachweis eines Mikroorganismus aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebekultur vom primären Wundverschluss,
3. der Chirurg öffnet die Wunde bewusst, es sei denn, es liegt eine negative Kultur vor.

Der Wundabszess tritt innerhalb von 30 Tagen nach der Operation auf. Die Infektion ist in unmittelbarem Zusammenhang mit der Operation zu bringen und schließt Gewebe oder Räume nahe der Muskelfaszie ein. Mindestens zwei der folgenden Kriterien treten auf:

1. eitrige Sekretion aus der Drainage unterhalb der Muskelfaszie,
2. die Wunde öffnet sich spontan oder wird vom Chirurg bewusst geöffnet, wenn der Patient Fieber $> 38\text{ °C}$ hat bzw. lokalisierte Schmerzen oder Empfindlichkeiten auftreten, es sei denn, es liegt eine negative Kultur vor,
3. ein Abszess oder sonstige Zeichen einer Infektion sind bei der klinischen Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder durch eine radiologische Untersuchung ersichtlich.

3.5.1.4 Späte Infektionen – Harnwegsinfektion

Harnwegsinfektionen schließen symptomatische Harnwegsinfektionen und asymptomatische Bakteriurie ein und wurden nach den Kriterien der „Centers for Disease Control“ wie folgt diagnostiziert [36].

Symptomatische Harnwegsinfektionen müssen folgende Kriterien aufweisen:

1. eines der folgenden Anzeichen: Fieber ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), Harndrang, häufiges Wasserlassen, Dysurie oder suprapubische Missempfindung und eine Urinkultur von $\geq 10^5$ Kolonien/ml Urin mit nicht mehr als zwei Arten von Mikroorganismen, oder
2. zwei der folgenden Anzeichen: Fieber ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), Harndrang, häufiges Wasserlassen, Dysurie oder suprapubische Missempfindungen und eines der folgenden Anzeichen:
 - Harnteststreifen für Leukozytenesterase und/oder Nitrat positiv,
 - Pyurie (≥ 10 weiße Blutkörperchen (WBC)/ ml^3 oder > 3 Leukozyten/Gesichtsfeld bei starker Vergrößerung im nichtzentrifugierten Urin),
 - bei Gram-Färbung einer nichtzentrifugierten Urinprobe Nachweis von Mikroorganismen,
 - zwei Urinkulturen mit wiederholter Isolierung des gleichen Uropathogens mit $\geq 10^2$ Kolonien/ml Urin im Katheterurin,
 - Urinkultur mit $\leq 10^5$ Kolonien/ml Urin einzelner Uropathogene bei Patienten, die mit der entsprechenden antimikrobiellen Therapie behandelt werden.

Die asymptomatische Bakteriurie muss einem der folgenden Kriterien entsprechen:

1. Ein Blasenkatheter ist innerhalb von 7 Tagen vor der Urinkultur gelegt worden und der Patient hat kein Fieber oder andere Symptome einer Infektion der ableitenden Harnwege und es sind nicht mehr als zwei Arten von Mikroorganismen isoliert.
2. Es wurde in den letzten 7 Tagen kein Blasenkatheter gelegt, bevor die erste der beiden Urinkulturen mit $\geq 10^5$ Kolonien/ml Urin des gleichen uropathogenen Keims positiv wurde, der Patient hat kein Fieber, keinen Harndrang, kein häufiges Wasserlassen, keine Dysurie oder suprapubische Empfindlichkeiten.

3.5.1.5 Späte Infektionen – Sepsis

Sepsis wurde nach den Kriterien der „Society of Critical Care Medicine Consensus Conference“ [1] definiert:

1. Atemfrequenz: $> 20/\text{min}$ oder $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ oder mechanische Ventilation,
2. Herzfrequenz: $> 90/\text{min}$ ohne β -Blockade,
3. Körpertemperatur: $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 35,6^{\circ}\text{C}$,
4. Leukozytenzahl: $> 12000/\text{mm}^3$ oder $< 4000/\text{mm}^3$ oder $> 10\%$ unreife Neutrophile,
5. Systemische Toxizität oder schlechte Organperfusion mit zwei oder mehr charakteristischen Merkmalen:
 - akutes Nierenversagen (Oligurie $< 0,5\text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$),

- erhöhtes Plasmalaktat ($>1,8$ mmol/l),
 - Cardiac Index (CI) $>4,0$ l/min mit SVR <800 dyn x s x cm⁻⁵,
 - metabolische Azidose (pH $< 7,3$ oder Basendefizit > 5),
 - arterielle Hypoxie: PaO₂ < 75 mmHg (< 10 kPa),
 - unerklärlicher Thrombozytenabfall innerhalb der letzten 24h (< 100000 /ml oder Abfall auf 50% vom Ausgangswert),
 - unerklärlich abnorme Gerinnungswerte innerhalb der letzten 24h (Quick $> 1,5$ oder PTT $> 1,2$ x Kontrollwert),
 - plötzlicher Punktabfall der Glasgow-Coma-Scale.
6. Hypotension, die anhand eines der folgenden Kriterien definiert wurde:
- systolischer Blutdruck < 90 mmHg,
 - anhaltender Blutdruckabfall von > 40 mmHg mit entsprechendem Flüssigkeitsbedarf ohne Antihypertensiva,
 - Therapie mit Vasopressoren, um den Blutdruck über 90 mmHg zu halten.
7. Die Diagnose Sepsis war mit dem klinischen Bild vereinbar.

3.5.2 Weitere interkurrente Komplikationen

3.5.2.1 Alkoholentzugssyndrom

Die Diagnose Alkoholentzugssyndroms (AES) wurde erst nach Ausschluss einer Hypoxämie, einer Infektion, einer Elektrolyt- oder Stoffwechsellentgleisung, Schmerzen oder fokalen neurologischen Befunden anhand eines international anerkannten Algorithmus gestellt [48]. Die Bestätigung der Diagnose erfolgte durch den neurologischen Konsiliardienst.

Die Symptome wie sympathische Hyperaktivität, Krampfanfälle, kognitive Störungen und Halluzinationen sowie die therapeutischen Konzepte wurden im Studienprotokoll dokumentiert. Der Schweregrad des Alkoholentzugssyndroms wurde nach dem CIWA-Ar (Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment Alcohol Scale) bestimmt [127]. Falls ein Patient ein AES entwickelte, wurde als Mittel der ersten Wahl ein Benzodiazepin eingesetzt. Wenn dies nicht ausreichte, wurde die Therapie bei vegetativer Stimulation mit Clonidin und bei produktiv-psychotischen Symptomen mit Haloperidol ergänzt [48,121,122].

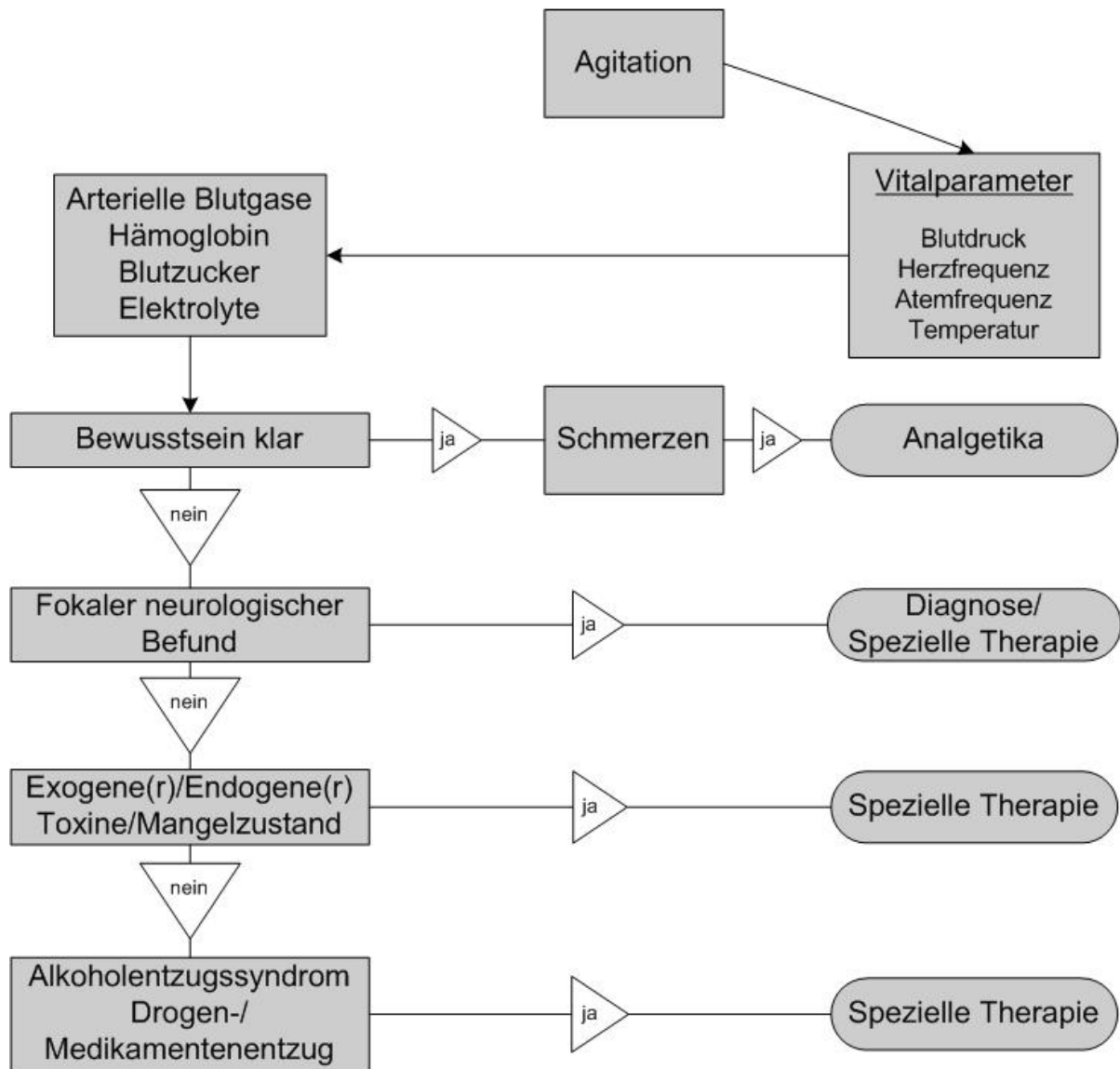


Abb. 5: Algorithmus zur Definition des Alkoholentzugssyndroms

3.5.2.2 Postoperative Nachblutungen und Kardiale Komplikationen

Eine postoperative Nachblutungsperiode wurde dann diagnostiziert, wenn der Patient Bluttransfusionen aufgrund einer nachweisbaren Blutung bekam (Nachblutungen ohne chirurgische Intervention) oder wegen einer persistierenden Blutung operiert werden musste (Nachblutungen mit chirurgischer Intervention).

Als kardiale Komplikationen wurden eine dekompensierte Links- oder Rechtsherzinsuffizienz, neu aufgetretene AV-Blockbilder, maligne Arrhythmien sowie eine Sinusbradykardie <60bpm betrachtet.

3.6 Statistische Analyse

Als Kennziffern für die beschreibende Statistik wurden für metrische Daten Median und Spannweite angegeben. Die Prüfung auf Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgte mit dem Kruskal-Wallis Test. Bei nominalen Variablen wurden die Gruppenunterschiede in der Häufigkeitsverteilung mittels des χ^2 -Tests nach Pearson geprüft. Bei geringen Fallzahlen wurde die exakte Testmethode nach Monte Carlo angewandt.

Falls sich beim globalen Test ein signifikanter Unterschied ergab, wurde mit dem Mann-Whitney-U Test für unverbundene Stichproben bei nicht normalverteilten Variablen und mit dem χ^2 -Tests nach Pearson bzw. Fischer-Exakt Test bei nominalen Variablen geprüft, welche Gruppen sich unterscheiden. Die p-Werte wurden dann mittels der Alpha-Adjustierung nach Bonferoni-Holm korrigiert.

Die Signifikanzprüfung im zeitlichen Verlauf für die einzelnen Gruppen sowie Gruppenunterschiede im Zeitverlauf der Hormone wurden mit der nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten nach Brunner (Rangvarianzanalyse, 1998) ermittelt. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet. Alle statistischen Auswertungen wurden mit den Statistikprogrammen SPSS Version 10.0 und SAS Version 8.02 durchgeführt. Die grafischen Darstellungen wurden mittels Sigmaplot Version 5.0 erzeugt.

4 Ergebnisse

4.1 Basischarakteristika und Parameter zur Erfassung der Alkoholkrankheit

Die Gruppen unterschieden sich im Hinblick auf ihre Basischarakteristika und Vorerkrankungen nicht. Die Anzahl der Raucher und die von ihnen täglich konsumierte Zigarettenanzahl waren zwischen den Gruppen Ethanol, Morphin, Ketoconazol und Placebo nicht signifikant unterschiedlich (Tab.2).

Tab. 2: Basischarakteristika und präoperative Vorerkrankungen

| | Ethanol n=16 | Morphin n=14 | Keto -conazol n=16 | Placebo n=16 | p |
|---|-----------------|-----------------|--------------------------|-----------------|-------|
| Alter [Jahre] | 57 (49-61) | 54 (50-61) | 53 (43-60) | 55 (52-61) | 0,637 |
| Geschlecht [m/w] | 13/3 | 11/3 | 15/1 | 15/1 | 0,551 |
| Body mass index [kg/m ²] | 24 (21-28) | 21 (18-27) | 24 (19-26) | 22 (20-25) | 0,386 |
| Nikotinabusus [n] | 11 (69%) | 11 (79%) | 15 (94%) | 15 (94%) | 0,294 |
| Zigaretten [n/d] | 20 (0-20) | 20 (8-20) | 20 (20-38) | 20 (11-20) | 0,092 |
| Arterieller Hypertonus [n] | 1 (6%) | 1 (7%) | 4 (25%) | 1 (6%) | 0,309 |
| periphere arterielle Verschlusskrankheit [n] | 1 (6%) | 1 (7%) | 2 (13%) | 0% | 0,738 |
| chronisch obstruktive Lungenerkrankung [n] | 3 (19%) | 1 (7%) | 1 (6%) | 0% | 0,315 |
| Diabetes mellitus [n] | 3 (19%) | 0% | 1 (6%) | 1 (6%) | 0,380 |
| Magen-Darm-Erkrankungen [n] | 1 (6%) | 1 (7%) | 0% | 0% | 0,592 |
| Neurologische Erkrankungen [n] | 1 (6%) | 1 (7%) | 1 (6%) | 0% | 0,890 |

Median (Spannbreite); Häufigkeit (%); n: Anzahl der Patienten; d: Tage; signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: * p<0,05, ** p<0,005

Der tägliche Alkoholkonsum, die Ergebnisse des CAGE-Fragekataloges [34] sowie die üblichen Laborparameter zur Diagnostik der Alkoholkrankheit wie CDT (Normwert ≤9mg/l) [47], γ-GT (Normwert ≤30U/l) und MCV (Normwert 86-98fl) [146] zeigten zum Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab.3).

Tab. 3: Parameter zur Erfassung der Alkoholkrankheit

| | Ethanol n=16 | Morphin n=14 | Ketoconazol n=16 | Placebo n=16 | p |
|------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|----------|
| CAGE | 3 (2-3) | 3 (2-4) | 3 (2-3) | 3 (2-3) | 0,897 |
| Ethanolmenge [g/d] | 70 (60-135) | 70 (60-106) | 75 (60-135) | 78 (60-120) | 0,948 |
| CDT [mg/l] | 8,2 (5,5-12,9) | 9,4 (5,7-13,1) | 8,8 (6,7-13,1) | 7,3 (6,1-12,1) | 0,893 |
| γ-GT [U/l] | 43 (24-188) | 41 (26-130) | 26 (10-72) | 30 (18-78) | 0,235 |
| MCV [fl] | 103 (96-107) | 99 (93-101) | 100 (95-103) | 96 (90-100) | 0,064 |

Median (Spannbreite); CAGE: Alkoholkrankheitsrelevanter Fragekatalog; CDT: Kohlenhydrat-Defizientes Transferrin; γ-GT: gamma-Glutamyl-Transferase; MCV: Mittleres Korpuskuläres Volumen; signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$

4.2 Perioperativer Verlauf der HHN-Achse

4.2.1 ACTH

Die präoperativen Ausgangswerte von ACTH lagen bei allen Gruppen im Normbereich (9-52 pg/ml) [146].

Innerhalb jeder einzelnen Gruppe konnte postoperativ zunächst ein Abfall der ACTH-Spiegel beobachtet werden. Unter Ethanol- und Ketoconazolbehandlung sanken die Werte sogar unterhalb des Normbereichs. Ab dem dritten postoperativen Tag normalisierten sich die Spiegel in allen Gruppen wieder auf die Ausgangswerte. Im zeitlichen Verlauf der ACTH-Konzentration traten in der Ethanol- ($p \leq 0,001^{**}$), Morphin- ($p = 0,035^*$) und Ketoconazolgruppe ($p \leq 0,001^{**}$) signifikante Schwankungen auf. Die Abweichungen der ACTH-Konzentration innerhalb der Placebogruppe waren nicht signifikant ($p = 0,331$).

Zwischen den Gruppen war der perioperative Konzentrationsverlauf von Plasma ACTH signifikant unterschiedlich ($p = 0,009^*$). Patienten der Ethanolgruppe zeigten geringere perioperative ACTH-Werte als Placebopatienten (Abb.6a). Diese Beobachtung konnte auch bei Ketoconazolpatienten im Vergleich zur Placebogruppe gemacht werden (Abb.6c). Dagegen lagen bei der Morphingruppe verglichen mit der Placebogruppe die perioperativen ACTH-Werte nur tendenziell niedriger, ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen (Abb.6b).

Die Verum-Interventionen untereinander zeigten keine signifikanten Unterschiede im perioperativen Verlauf der Plasma ACTH-Konzentration (Abb.6d).

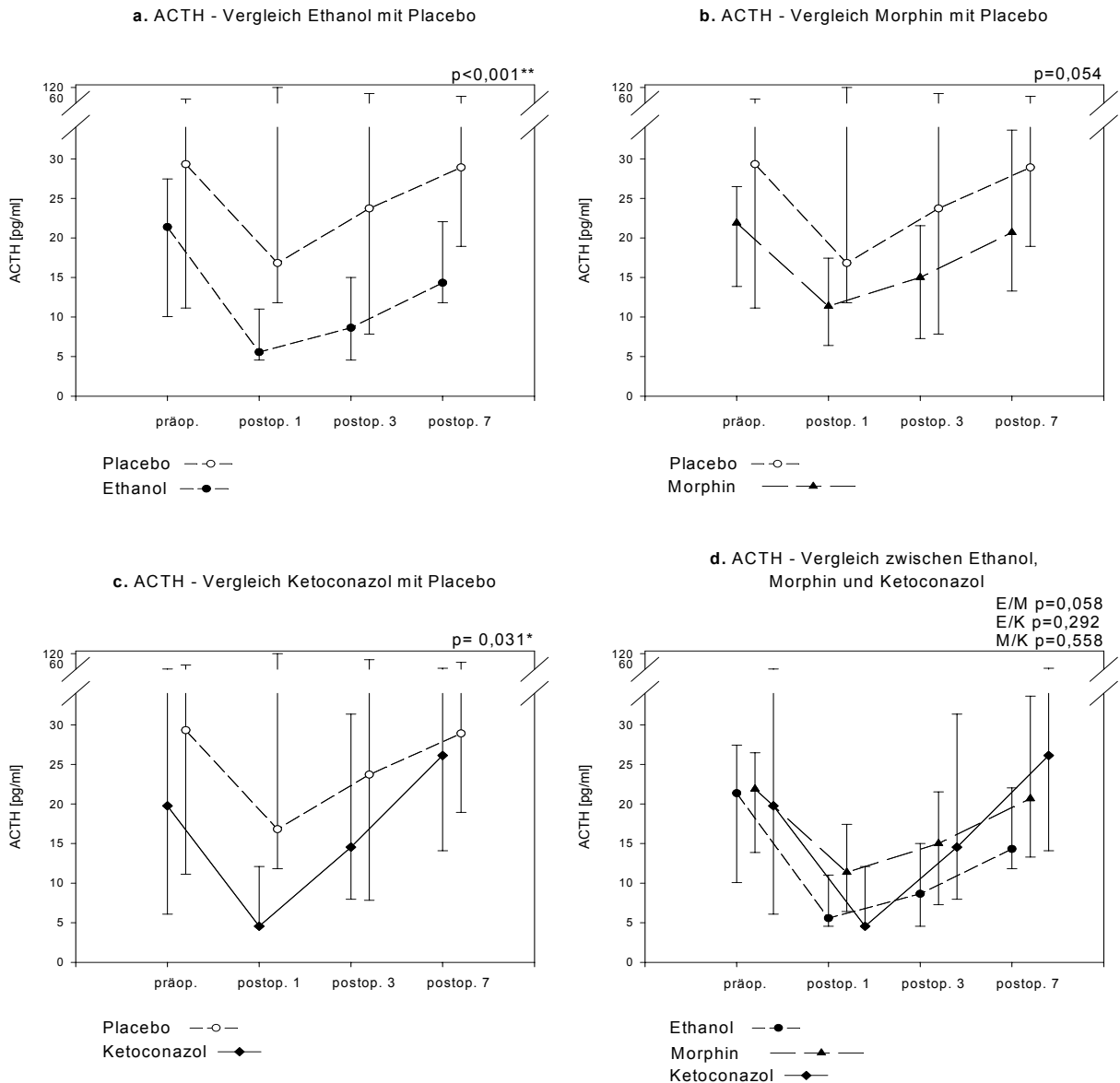


Abb. 6: Perioperativer Verlauf von ACTH unter den verschiedenen Interventionen

Median (Spannbreite), ACTH: Adrenocorticotropes Hormon, präop.: präoperativer Messtag, postop.: postoperativer Messtag, E: Ethanol, M: Morphin, K: Ketoconazol, signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$

4.2.2 Cortisol

Die präoperativen Ausgangswerte von Cortisol wurden bei allen Gruppen im Normbereich (140-690 nmol/l) [146] gemessen.

Innerhalb der einzelnen Gruppen war der zeitliche Verlauf der Cortisolkonzentration nur in der Ketoconazolgruppe signifikant ($p=0,002^{**}$). In der Ethanol-, Morphin- und Placebogruppe konnte kein signifikanter Unterschied im Zeitverlauf der Cortisolkonzentrationen beobachtet werden: Ethanol ($p=0,068$), Morphin ($p=0,674$) und Placebo ($p=0,116$).

Im Vergleich der Gruppen untereinander zeigten sich hinsichtlich der perioperativen Cortisolspiegel signifikante Unterschiede ($p=0,023^*$). Ebenso bestand eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Gruppen bezüglich der Verläufe der Cortisolspiegel über den Messzeitraum ($p=0,020^*$). Während in der Placebogruppe die postoperativen Cortisolspiegel deutlich den oberen Normwert überstiegen, lagen diese Werte unter einer Intervention mit Ethanol, Morphin oder Ketoconazol im gesamten Verlauf im Normbereich. Es ergab sich, verglichen zur Placebogruppe, ein signifikanter Unterschied der perioperativen Cortisolkonzentration für alle drei Behandlungen (Abb.7a, b, c).

Die Verum-Interventionen untereinander zeigten keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Cortisolspiegel (Abb.7d).

4.2.3 Immunreaktives β -Endorphin (irBE)

Die präoperativen Ausgangswerte von irBE lagen bei allen Gruppen deutlich unterhalb des Normbereichs (39-45pg/ml) [26,38,72]. Dies änderte sich auch im weiteren perioperativen Verlauf nicht.

Innerhalb jeder Gruppe traten im zeitlichen Verlauf der irBE-Konzentration signifikante Schwankungen auf: Ethanol ($p=0,014^*$), Morphin ($p=0,013^*$), Ketoconazol ($p=0,001^{**}$) und Placebo ($p=0,004^{**}$). Am ersten postoperativen Tag sanken die irBE-Spiegel unter einer Intervention mit Ethanol, Morphin und Ketoconazol. Ein Abfall der irBE-Konzentration in der Placebogruppe war erst am dritten postoperativen Tag festzustellen. Im weiteren Verlauf erreichten die Spiegel in allen Gruppen wieder ihre Ausgangswerte.

Dagegen zeigte sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied im Konzentrationsverlauf der perioperativen Plasma irBE-Konzentration ($p=0,287$) (Abb. 8a-d). Dennoch bestand eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Gruppen bezüglich der Verläufe der irBE-Spiegel über den Messzeitraum ($p=0,012^*$).

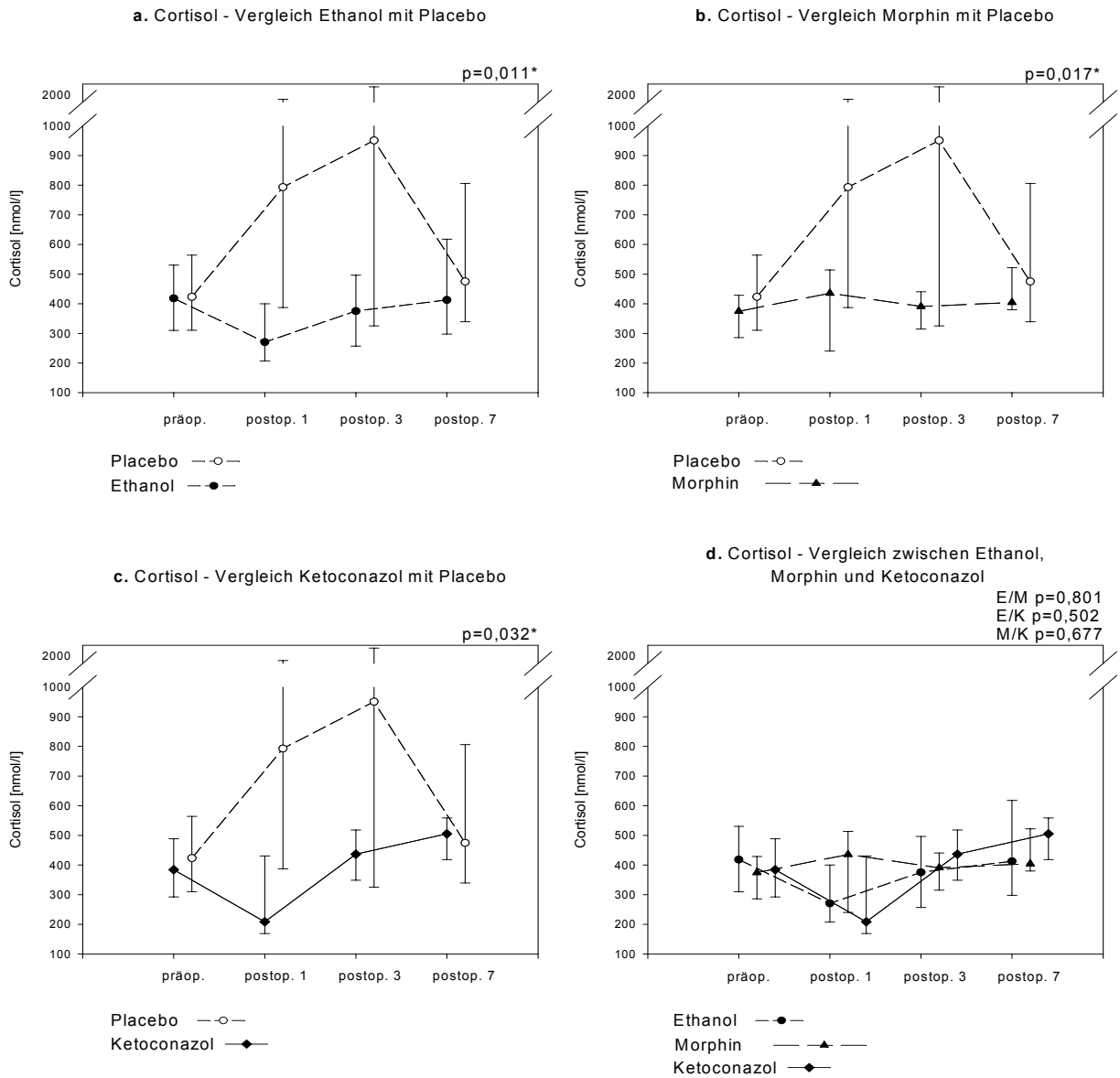


Abb. 7: Perioperativer Verlauf von Cortisol unter den verschiedenen Interventionen

Median (Spannbreite), präop.: präoperativer Messtag, postop.: postoperativer Messtag, E: Ethanol, M: Morphin, K: Ketoconazol, signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: * $p<0,05$, ** $p<0,005$

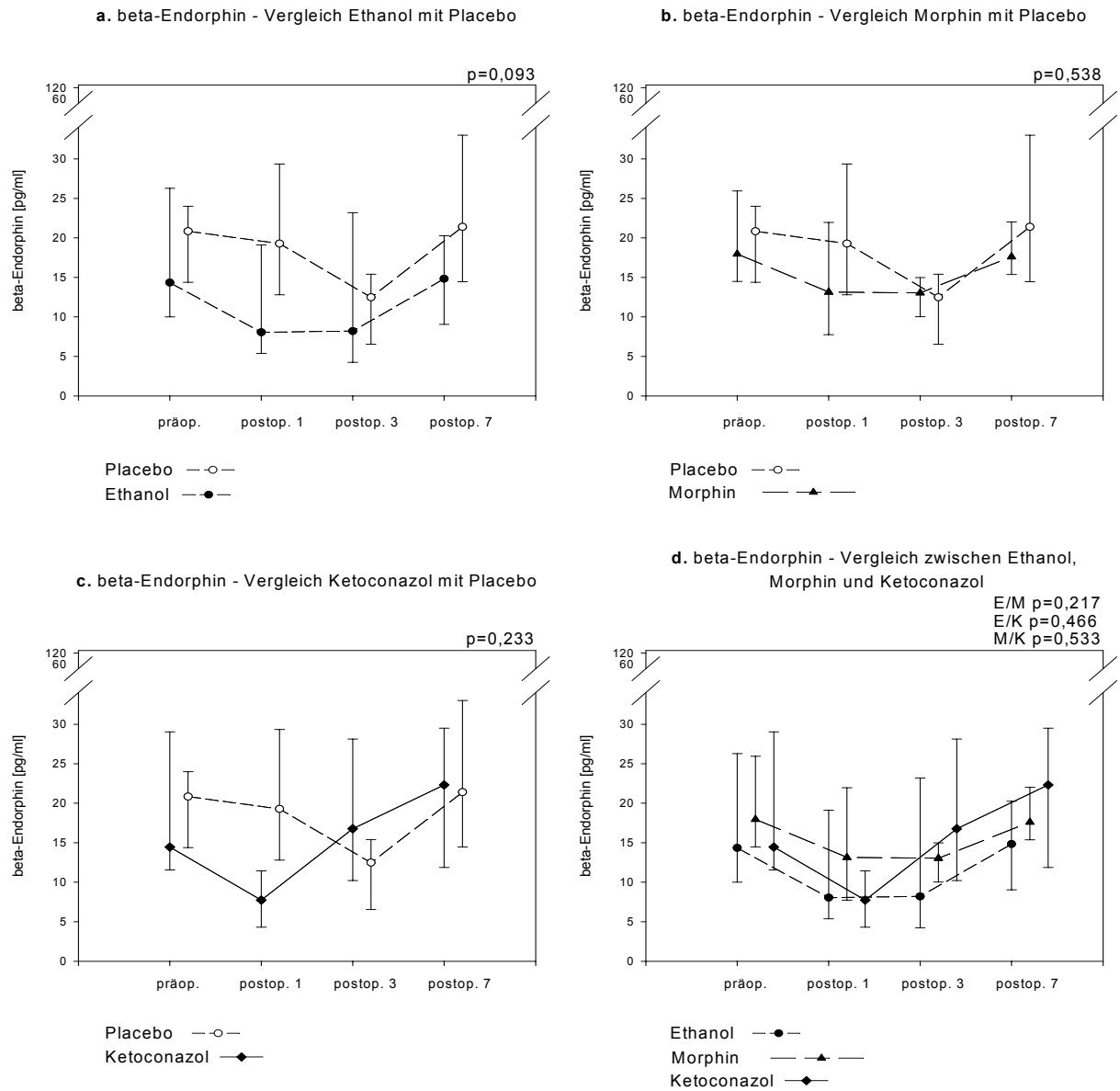


Abb. 8: Perioperativer Verlauf von β -Endorphin unter den verschiedenen Interventionen

Median (Spannbreite), präop.: präoperativer Messtag, postop.: postoperativer Messtag, E: Ethanol, M: Morphin, K: Ketoconazol, signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: * $p<0,05$, ** $p<0,005$

4.3 Postoperative Infektionen

Das Auftreten postoperativer Infektionen war zwischen den Gruppen Ethanol, Morphin, Ketoconazol und Placebo signifikant unterschiedlich. Ethanol- und Morphinpatienten entwickelten signifikant weniger postoperative Infektionen als die Placebopatienten. Die mit Ketoconazol behandelte Gruppe tendierte dazu, weniger Infektionen zu entwickeln als die Placebogruppe. Diese Tendenz erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Tab.4).

Innerhalb der Verum-Interventionen unterschieden sich die Häufigkeiten postoperativer Infektionen nicht: Ethanol/Morphin ($p>0,999$), Ethanol/Ketoconazol ($p=0,600$), Morphin/Ketoconazol ($p=0,228$). Auch im Hinblick auf das zeitliche Auftreten früher (Pneumonie, Tracheobronchitis) und später Infektionen (Wundinfektion, Harnwegsinfektion, Sepsis) bestand zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied (Tab. 4).

Tab. 4: Inzidenz nosokomialer Infektionen

| | Ethanol n=16 | Morphin n=14 | Ketoconazol n=16 | Placebo n=16 | p |
|--|-----------------|-----------------|---------------------|-----------------|--------------------|
| Anzahl der Patienten mit Infektionen insgesamt [n] | 1 (6%) | 0% | 3 (19%) | 9 (56%) | <0,001** |
| | | | | | <i>P/E 0,006*</i> |
| | | | | | <i>P/M 0,001**</i> |
| | | | | | <i>P/K 0,066</i> |
| Anzahl der Patienten mit frühen Infektionen [n] (Pneumonie, Tracheobronchitis) | 1 (6%) | 0% | 3 (19%) | 8 (50%) | 0,001** |
| | | | | | <i>P/E 0,015*</i> |
| | | | | | <i>P/M 0,003**</i> |
| | | | | | <i>P/K 0,135</i> |
| Eintritt in Tagen [d] | 3 | - | 3 (1-3) | 3 (2-4) | 0,709 |
| Anzahl der Patienten mit späten Infektionen [n] (Wundinfektion, Harnwegsinfektion, Sepsis) | 1 (6%) | 0% | 1 (6%) | 7 (44%) | 0,002** |
| | | | | | <i>P/E 0,037*</i> |
| | | | | | <i>P/M 0,006*</i> |
| | | | | | <i>P/K 0,037*</i> |
| Eintritt in Tagen [d] | 11 | - | 6 | 5 (4-8) | 0,289 |

Häufigkeit (%), Median (Spannbreite); n: Anzahl der Patienten; d: Tage; signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: * $p<0,05$, ** $p<0,005$

4.3.1 Früh auftretende Infektionen

Das Auftreten früher Infektionen (Pneumonie, Tracheobronchitis) war signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen Ethanol, Morphin, Ketoconazol und Placebo. In der Ethanol- und Morphingruppe traten sie signifikant seltener als in der Placebogruppe auf. Ebenso zeigte sich bei Ketoconazolpatienten eine Tendenz dazu, weniger dieser Infektionen zu entwickeln als die Placebopatienten. Diese Tendenz erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Tab.4).

Innerhalb der Verum-Interventionen unterschieden sich die Häufigkeiten dieser Infektionen nicht: Ethanol/Morphin ($p>0,999$), Ethanol/Ketoconazol ($p=0,600$), Morphin/Ketoconazol ($p=0,228$).

4.3.2 Spät auftretende Infektionen

Auch das Auftreten später Infektionen (Wundinfektion, Harnwegsinfektion, Sepsis) war zwischen den Gruppen Ethanol, Morphin, Ketoconazol und Placebo signifikant unterschiedlich. Mit Ethanol, Morphin oder Ketoconazol behandelte Patienten entwickelten signifikant weniger spät auftretende Infektionen als Placebopatienten (Tab.4).

Innerhalb der Verum-Interventionen unterschieden sich die Häufigkeiten dieser Infektionen nicht: Ethanol/Morphin ($p>0,999$), Ethanol/Ketoconazol ($p>0,999$), Morphin/Ketoconazol ($p>0,999$).

4.4 Assoziation zwischen der HHN-Achse und postoperativen Infektionen

Die Analyse von ROC-Kurven (Receiver operating curve) zeigte über eine Berechnung der Fläche unter der ROC-Kurve für den ersten postoperativen Tag, dass ACTH (AUC 0,813 (95% CI: 0,657-0,969)), Cortisol (AUC 0,701 (95% CI: 0,520-0,882)) und immunreaktives β -Endorphin (AUC 0,745 (95% CI: 0,596-0,894)) geeignet sind, alkoholranke Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung nosokomialer Infektionen in der postoperativen Phase zu detektieren (Abb.9).

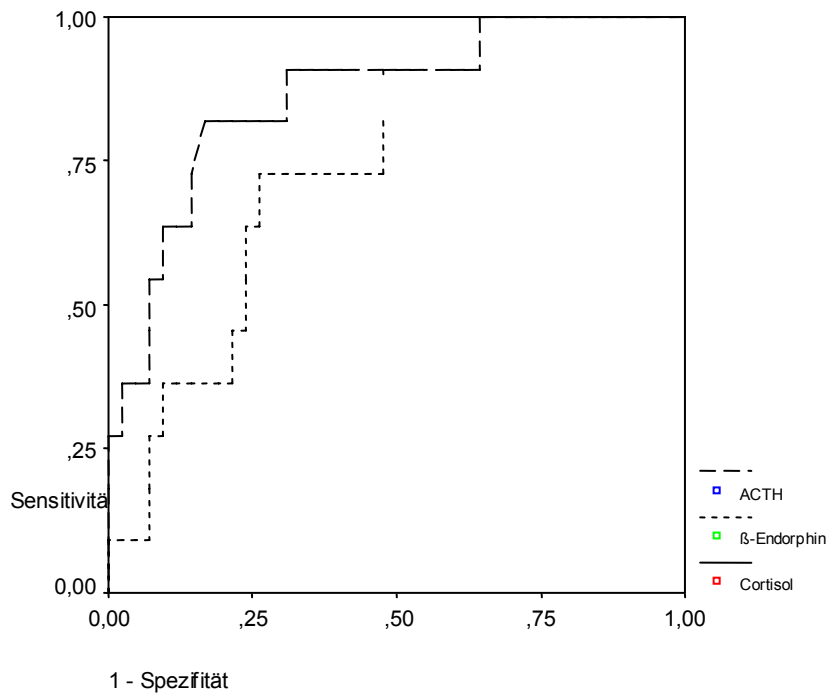


Abb. 9: ROC-Kurve für ACTH, Cortisol und immunreaktives β -Endorphin am ersten postoperativen Tag in Bezug auf das postoperative Infektionsrisiko

4.5 Weitere interkurrente Komplikationen

Drei Placebopatienten und ein Ketoconazolpatient entwickelten ein Alkoholentzugssyndrom. Die unterschiedliche Inzidenz des Alkoholentzugssyndroms zwischen den Gruppen erreichte keine statistische Signifikanz (Tab.5).

Tab. 5: Alkoholentzugssyndrom

| | Ethanol n=16 | Morphin n=14 | Ketoconazol n=16 | Placebo n=16 | p |
|----------------------------|-----------------|-----------------|---------------------|-----------------|-------|
| AES-Inzidenz [n] | 0% | 0% | 1 (6%) | 3 (19%) | 0,179 |
| Beginn in Tagen [d] | - | - | 1 | 1 (1-3) | |
| Dauer in Tagen [d] | - | - | 5 | 5 (3-5) | |
| max. CIWA-Ar | - | - | 46 | 46 (31-51) | |

Median (Spannbreite), Häufigkeit (%); AES: Alkoholentzugssyndrom; max. CIWA-Ar: maximaler Punktwert der Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment Alcohol Scale; n: Anzahl der Patienten; d: Tage; signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$

Ebenso konnte hinsichtlich postoperativer Nachblutungen ohne bzw. mit chirurgischer Intervention und kardialer Komplikationen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden (Tab. 6).

Tab. 6: Inzidenz postoperativer Nachblutungen und kardialer Komplikationen

| | Ethanol n=16 | Morphin n=14 | Ketoconazol n=16 | Placebo n=16 | p |
|--|------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|----------|
| Anzahl der Patienten mit Nachblutungen ohne chirurgische Intervention [n] | 1 (6%) | 0% | 1 (6%) | 1 (6%) | 0,876 |
| Anzahl der Patienten mit Nachblutungen mit chirurgischer Intervention [n] | 1 (6%) | 0% | 1 (6%) | 1 (6%) | 0,876 |
| Anzahl der Patienten mit kardialen Komplikationen [n] | 0% | 4 (29%) | 2 (13%) | 5 (31%) | 0,078 |

Häufigkeit (%); n: Anzahl der Patienten; signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
* p<0,05, ** p<0,005

4.6 Intensivstationäre Behandlungsphase

Die Beatmungsdauer, die intensivstationäre Behandlungsdauer und die Krankenhausverweildauer unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen. Patienten, die mit Ethanol, Morphin oder Ketoconazol behandelt wurden, lagen im Median neun Tage weniger auf der Intensivstation als Placebopatienten. Patienten der Ethanol- oder Morphingruppe mussten im Median sechs Tage weniger beatmet werden und lagen signifikant kürzer im Krankenhaus als Placebopatienten. Ketoconazolpatienten zeigten bezüglich der Beatmungsdauer und der Krankenhausverweildauer im Vergleich zu Placebopatienten keinen signifikanten Unterschied (Tab.7).

Innerhalb der Verum-Interventionen war hinsichtlich der intensivstationären Behandlungsdauer (Ethanol/Morphin (p=0,786), Ethanol/Ketoconazol (p=0,241), Morphin/Ketoconazol (p=0,396)) und der Krankenhausverweildauer (Ethanol/Morphin (p=0,285), Ethanol/Ketoconazol (p=0,157), Morphin/Ketoconazol (p=0,100)) kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Im Hinblick auf die Beatmungsdauer ergaben sich zwischen den Gruppen Ethanol/Morphin (p=0,753) und Ethanol/Ketoconazol (p=0,069) keine signifikanten Unterschiede. Es zeigte sich

aber zwischen Ketoconazol- und Morphinpatienten eine signifikante Differenz ($p=0,027^*$).

Tab. 7: Intensivstationäre Behandlung und Krankenhausverweildauer

| | Ethanol n=16 | Morphin n=14 | Ketoconazol n=16 | Placebo n=16 | p |
|---|------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------|
| Beatmungsdauer [d] | 1 (0,3-2) | 1 (0,5-1) | 2 (1-4) | 7 (1-12) | 0,001** |
| | | | | | <i>P/E</i> 0,002** |
| | | | | | <i>P/M</i> 0,002** |
| | | | | | <i>P/K</i> 0,074 |
| ITS-Behandlungsdauer [d] | 2 (1-2) | 2 (1-3) | 2 (1-10) | 11 (2-18) | 0,004** |
| | | | | | <i>P/E</i> 0,001** |
| | | | | | <i>P/M</i> 0,004** |
| | | | | | <i>P/K</i> 0,040* |
| Krankenhaus- verweildauer [d] | 28 (22-37) | 23 (16-34) | 41 (24-55) | 42 (30-56) | 0,021* |
| | | | | | <i>P/E</i> 0,015* |
| | | | | | <i>P/M</i> 0,004* |
| | | | | | <i>P/K</i> 0,678 |

Median (Spannbreite); Häufigkeit (%); ITS: Intensivstation; n: Anzahl der Patienten; d: Tage; signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: * $p<0,05$, ** $p<0,005$

Anhand des Vergleichs der maximal erreichten Punktzahl des Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation Score (APACHE) III [65] und des Multiple Organ Failure Score (MOF) [89] während der intensivstationären Behandlungsphase ist ersichtlich, dass die physiologischen Parameter zwischen den Gruppen nicht signifikant differierten (Tab.8).

Tab. 8: Physiologische Scores der Patienten

| | Ethanol n=16 | Morphin n=14 | Ketoconazol n=16 | Placebo n=16 | p |
|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|----------|
| max. APACHE III | 30 (27-38) | 27 (24-47) | 29 (23-42) | 37 (29-52) | 0,629 |
| max. MOF | 3 (1-3) | 2 (1-2) | 2 (1-4) | 4 (1-5) | 0,481 |

Median (Spannbreite); max. APACHE III: maximaler Punktwert des Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score III; max. MOF: maximaler Punktwert des Multiple Organ Failure Score; signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: * $p<0,05$, ** $p<0,005$

5 Diskussion

Diese Studie an alkoholkranken Tumorpatienten erbrachte folgende wichtige Ergebnisse:

1. Durch eine perioperative Intervention mit Ethanol oder Ketoconazol konnte im Vergleich zu Placebo der postoperative Konzentrationsverlauf von ACTH signifikant, durch eine Intervention mit Morphin nur tendenziell gesenkt werden.
2. Der postoperative Verlauf der Cortisolkonzentration wurde unter einer perioperativen Intervention mit Ethanol, Morphin oder Ketoconazol im Vergleich zu Placebo signifikant gesenkt. Dagegen überstiegen in der Placebogruppe die postoperativen Cortisolspiegel deutlich den oberen Normwert.
3. Die verschiedenen medikamentösen Interventionen hatten im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf den perioperativen Verlauf von immunreaktivem β -Endorphin. In jeder Gruppe lagen die perioperativen immunreaktiven β -Endorphin-Konzentrationen deutlich unterhalb des Normbereichs.
4. Das Auftreten postoperativer Infektionen konnte unter einer Intervention mit Ethanol oder Morphin signifikant, durch eine Intervention mit Ketoconazol nur tendenziell gesenkt werden.
5. In diesem Zusammenhang wurde unter jeder der drei Verum-Interventionen die intensivstationäre Behandlungsdauer im Vergleich zu Placebo um neun Tage reduziert.

5.1 Perioperativer Verlauf der HHN-Achse

5.1.1 ACTH

Die präoperative Plasma ACTH-Konzentration lag bei allen Patienten im Normbereich. Plasmaspiegel von ACTH in diesem Bereich wurden auch in anderen Studien an alkoholkranken Patienten beobachtet [55,5,79,103,142].

Postoperativ war in dieser Untersuchung in allen Gruppen ein Abfall der ACTH-Konzentration, mit einem Minimum am ersten postoperativen Tag, zu beobachten. Die gleiche Beobachtung zeigten andere klinische Studien, die ACTH in der frühen Phase (1. Woche) des akuten Alkoholentzugs untersucht haben [33,62,72,148]. Akuter Alkoholentzug als hochpotenter Stressor führt zu einer verstärkten Aktivität von Hippocampus und Hypothalamus mit einer gesteigerten Freisetzung von CRH und Vasopressin [1,5]. Dagegen ist aus mehreren klinischen Untersuchungen bekannt, dass, sowohl während der Phase des aktiven Alkoholkonsums als auch während des Entzugs, die ACTH-Antwort auf CRH abgeschwächt ist [1,22,30,50,55,140]. In diesem Zusammenhang wird eine verminderte Ansprechbarkeit der corticotropen Zellen der Hypophyse auf CRH aufgrund chronischen Alkoholkonsums diskutiert

[1,30,43,51,55,98,114]. Denkbar wäre, dass dieser Mechanismus in der vorliegenden Studie einen postoperativen Anstieg der ACTH-Konzentration trotz massiver CRH-Freisetzung verhindert hat.

Dagegen berichten andere Studien über einen Anstieg der ACTH-Spiegel [30,10] bzw. über eine unveränderte ACTH-Konzentration [22,55] nach kurzfristiger Abstinenzphase oder CRH-Injektion. Ursächlich für die kontroversen Ergebnisse könnten einerseits die unterschiedlich lang gewählte Abstinenzphase verschiedener Studien oder andererseits die verschiedenen Untersuchungs- und Messmethoden zur Bestimmung der ACTH-Konzentration sein [26,130].

Eine Reduktion der ACTH-Konzentration über das negative Feedback adrenaler Glucocorticoide erscheint unwahrscheinlich. Während maximale Cortisolspiegel in der Placebogruppe erst am dritten postoperativen Tag gemessen wurden, war das Minimum der ACTH-Konzentration bereits am ersten postoperativen Tag zu beobachten. Zusätzlich ist aus früheren klinischen Untersuchungen bekannt, dass bei alkoholkranken Patienten, sowohl in der Phase des chronischen Ethanolkonsums als auch während der Abstinenz, das negative Feedback adrenaler Glucocorticoide auf die ACTH-Freisetzung gestört ist [43,5,5,64,79].

Bezüglich des Einflusses des perioperativen Verlaufs auf die HHN-Achse zeigten Roth-Isigkeit et al. [103] in einer Studie an nichtalkoholkranken Patienten nach kardialer Operation einen signifikanten Anstieg der postoperativen ACTH-Konzentration mit einem Maximum am Abend des operativen Eingriffs. Im Verlauf des ersten und zweiten postoperativen Tages konnten normalisierte ACTH-Konzentrationen gemessen werden. Das Patientenkollektiv dieser Studie unterschied sich jedoch deutlich von dem hier beschriebenen. Ebenso wurde in der vorliegenden Untersuchung am Abend des chirurgischen Eingriffs ACTH nicht bestimmt, und somit ist ein kurzfristiger ACTH-Anstieg zu diesem Zeitpunkt nicht auszuschließen.

Einfluss von Ethanol

Eine perioperative Intervention mit niedrig dosiertem Ethanol (0,5g/kg/d) resultierte in einer signifikanten Senkung der postoperativen ACTH-Spiegel gegenüber der Placebogruppe.

Aus experimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass eine Vorbehandlung mit Ethanol die basale und CRH-vermittelte ACTH-Freisetzung aus der Adenohypophyse herabsetzt [67,96]. Rivier et al [97] applizierten Ratten intraperitoneal eine niedrig dosierte (1g/kg) Ethanolinfusion. Daraufhin beobachteten sie eine Abnahme der ACTH-Antwort auf CRH und Stress. Ebenso demonstrierten Szabo et al. [129] in einem Tierexperiment, dass Ethanol in niedriger Dosierung (0,5g/kg) die basale und CRH-vermittelte ACTH-Freisetzung aus der Hypophyse hemmte, während hohe Dosen (2,5g/kg) sie steigerte. Dabei schien niedrig dosiertes Ethanol seine Wirkungen auf die HHN-Achse auf Höhe des Hypothalamus zu entfalten, wo es im

Gegensatz zu hohen Dosen nicht zu einer Aktivierung des Hypothalamus führte. Nach Szabo et al. [129] wird Ethanol in hoher Dosierung so metabolisiert, dass hohe Konzentrationen der Purinmetaboliten Adenosin und Urat freigesetzt werden. Diese können die ACTH-Freisetzung an der Hypophyse stimulieren. Dagegen wird bei einer Ethanolinfusion in niedriger Dosierung dieser Effekt gehemmt.

In der vorliegenden Untersuchung wurde Patienten der Ethanolgruppe eine Ethanolinfusion in einer Dosierung von 0,5g/kg/d für vier Tage verabreicht. Diese Intervention könnte nach dem Modell von Szabo et al. [129] eine, durch akuten Alkoholentzug und operativen Stress induzierte, Aktivierung des Hypothalamus verhindert haben. Somit könnte diese Intervention zu den erniedrigten ACTH-Spiegeln im Vergleich zur Placebogruppe beigetragen haben.

Einfluss von Ketoconazol

Ketoconazol hemmt die Cortisolsynthese durch Enzyminhibition an der NNR [31,32,81,113]. Eine Reduktion der Cortisolkonzentration führt normalerweise zu einem kompensatorischen Anstieg der ACTH-Konzentration [51,61,79,98]. Auch in dieser Studie resultierte die perioperative Intervention mit Ketoconazol (2x400mg/d) in einer signifikanten Senkung der Cortisolkonzentration gegenüber Placebo. Dennoch wurden in der Ketoconazolgruppe postoperativ anstatt kompensatorisch erhöhter ACTH-Werte signifikant niedrigere ACTH-Konzentrationen als in der Placebogruppe gemessen. Auch in anderen klinischen Untersuchungen blieben die Plasmaspiegel von ACTH unter einer Ketoconazolbehandlung unverändert [81,113].

Aus früheren klinischen Untersuchungen ist bekannt, dass chronischer Alkoholkonsum zu einer Störung des negativen Feedbacks adrenaler Steroide auf zentrale Strukturen führt [43,5,5,64,79]. Einerseits scheint dieser Effekt in der Placebogruppe eine Reduzierung der ACTH-Konzentration trotz massiven Cortisolanstiegs verhindert zu haben. Andererseits könnte der gleiche Mechanismus bei den Ketoconazolpatienten zu dem Ausbleiben des kompensatorischen ACTH-Anstiegs trotz gesenkter Cortisolwerte geführt haben. Dies würde auch die postoperativ signifikant niedrigeren ACTH-Konzentrationen in der Ketoconazolgruppe gegenüber der Placebogruppe erklären. Dennoch ist aus den vorliegenden Ergebnissen ersichtlich, dass die ACTH-Konzentration in der Ketoconazolgruppe am siebenten postoperativen Tag den präoperativen Ausgangswert übersteigt, was wiederum eine Kompensation durch die Hypophyse nahe legt. Dieser Effekt setzt jedoch einen suffizienten Feedback adrenaler Glucocorticoide auf die Hypophyse voraus [43,79].

Denkbar wäre auch, dass Ketoconazol über einen zentralen Effekt zusätzlich die ACTH-Sekretion beeinflusst und somit zu den erniedrigten ACTH-Spiegeln gegenüber der Placebogruppe geführt hat. Terzolo et al. [131] beobachteten einen Abfall der ACTH-

Konzentration im Plasma unter Ketoconazoltherapie und vermuteten einen solchen zentralen Effekt von Ketoconazol oder seiner Metabolite bei einem Teil der Cushing-Patienten.

Einfluss von Morphin

Unter einer perioperativen Intervention mit Morphin konnte zwar eine tendenzielle, aber keine signifikante Reduzierung der ACTH-Spiegel gegenüber Placebo erreicht werden. Endogene Opiode haben, neben ihrer schmerzlindernden Wirkung, einen hemmenden Effekt auf die Aktivität der HHN-Achse [16,17,27,29,44,60]. Sie blockieren über ein negatives Feedback die Freisetzung POMC-verwandter Peptide. Diese Hemmung findet vermutlich auf dem Niveau des Hypothalamus statt und wird über eine Verminderung der Vasopressinfreisetzung vermittelt [27,44,60]. Diese Annahme wird durch klinische Beobachtungen unterstützt, bei denen die Verabreichung des nichtselektiven Opiatantagonisten Naloxon dieses negative Feedback antagonisierte und daraufhin die peripheren ACTH, β -Lipotropin und Cortisolspiegel stiegen [27,29,144].

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass die Effekte von Morphin auf die Aktivierung der HHN-Achse und die Expression von POMC-mRNA im Hypothalamus stressabhängig sind [126,147]. Während eine Verabreichung von Morphin im Ruhezustand zu einer Aktivierung des Hypothalamus und einer Ausschüttung von Vasopressin und daraufhin ACTH führt, blockiert die Morphingabe im Stresszustand die Aktivität des Hypothalamus und die Ausschüttung von ACTH [124,125,126,147].

In dieser Studie könnte eine perioperative Intervention mit Morphin (15 μ g/kg/h), im Sinne eines negativen Feedbacks auf die im Entzug aktivierte Stressachse, die POMC-Synthese und die Freisetzung davon abgeleiteter Peptide wie ACTH reduziert haben. Dies würde die tendenzielle Reduzierung perioperativer ACTH-Spiegel im Vergleich zu Placebo erklären. Auch Rittmaster et al. [95] zeigten in einer klinischen Untersuchung, dass Morphin (0,14-10mg/kg) die ACTH- und Cortisolantwort auf CRH abschwächt. Dagegen konnten sie bei in vitro Untersuchungen keinen direkten Effekt von Morphin auf die Hypophyse nachweisen und nahmen daher einen höher gelegenen, zentralen Mechanismus, möglicherweise auf Vasopressin, an.

5.1.2 Cortisol

Präoperativ wurden in dieser Studie bei chronisch alkoholkranken Patienten normale basale Cortisolkonzentrationen im Serum gemessen. Diese Beobachtung stimmt mit einigen Studien [46,55,79] überein. In anderen Untersuchungen wurden dagegen basal erhöhte Cortisolkonzentrationen insbesondere dann gemessen, wenn bei diesen Patienten ein alkoholinduziertes Pseudo-Cushing-Syndrom vorlag [43,5,93,13].

Postoperativ überstiegen die Cortisolwerte der Placebogruppe signifikant die obere Normgrenze. Eine überproportionale Cortisolausschüttung im akutem Alkoholentzug wurde auch in früheren klinischen Untersuchungen beobachtet [2,3,30,33,57,72,140,148]. Andere Studien dagegen konnten keinen Cortisolanstieg nachweisen [1,22,26,55]. Ursächlich für diese Diskrepanz könnte die unterschiedlich lang gewählte Abstinenzphase sein. Verschiedene Studien haben erst nach der Phase des akuten Alkoholentzugs (1. Woche) mit der Evaluierung der HHN-Achse begonnen. Hier konnten jedoch wieder normale Cortisolspiegel gemessen werden [1,26,55,57,140,148].

Ursächlich für die massive Cortisolfreisetzung im akuten Alkoholentzug könnte eine Aktivierung der NNR durch ACTH sein. In tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine Hypertrophie der NNR durch exzessive Stimulation mit ACTH während chronischen Alkoholkonsums beobachtet [92,114]. Die Beobachtung, dass es trotz normaler ACTH-Konzentrationen zu einem überproportionalen Anstieg der Cortisolkonzentration im akuten Alkoholentzug kommt, unterstützt die Theorie einer gegenüber ACTH sensibilisierten NNR [1,5,92,114]. Die hier beobachtete Dissoziation zwischen massivem Cortisolanstieg bei gleichzeitig normalisierten ACTH-Konzentrationen im akuten Alkoholentzug bestätigte sich auch in anderen klinischen Studien [33,72,148].

Andererseits könnte die Cortisolfreisetzung aus der NNR auch über andere Mechanismen als ACTH bewirkt werden, z.B. direkt über Zytokine [61,73,82,108]. Roth-Isigkeit et al [102] zeigten in einer klinischen Studie, dass in der frühen postoperativen Phase die Aktivierung des Zytokinsystems vor der kompletten Aktivierung der HHN-Achse stattfand und somit Zytokine in die Aktivierung der HHN-Achse involviert sind. Zusätzlich geht operativer Stress mit einem postoperativen Anstieg der Cortisolkonzentration einher [102,103,104,13,137]. Tonnesen et al. [13] zeigten, dass insbesondere bei alkoholkranken Patienten nach elektiver Kolonresektion die operative Stressverarbeitung zu einem signifikanten postoperativen Hypercortisolismus führte. Die Ergebnisse der Placebogruppe in der vorliegenden Studie bestätigen diese Beobachtung.

Einfluss von Ethanol

Eine perioperative Intervention mit niedrig dosiertem Ethanol (0,5g/kg/d) konnte einen postoperativen Anstieg der Cortisolspiegel verhindern. Am ersten postoperativen Tag konnte sogar ein tendenzieller Abfall der Cortisolkonzentration bei diesen Patienten gemessen werden.

Auch Merry und Marks [76] verabreichten in einer Studie an alkoholkranken Patienten im akuten Entzug Ethanol in der gleichen Dosierung und beobachteten eine signifikante Reduzierung der Cortisolkonzentration. Wie bereits ausführlich beschrieben, konnte Ethanol in ähnlicher Dosierung in einem experimentellen Modell die stressinduzierte Aktivierung des Hypothalamus hemmen [129]. Analog dazu konnte in der vorliegenden Studie in der Ethanolgruppe das Ausbleiben der Stimulation der Hypophyse beobachtet werden, was mit einer Reduzierung der postoperativen ACTH-Konzentration im Vergleich zu Placebo einherging. Ausgehend von der Theorie einer gegenüber ACTH sensibilisierten NNR [1,5,92,114] hätten bereits geringe Mengen ACTH eine signifikante Cortisolausschüttung bewirkt. Diese Beobachtung bestätigte die Placebogruppe. Die erniedrigten ACTH-Spiegel der Ethanolgruppe im Vergleich zur Placebogruppe haben vermutlich dazu geführt, dass trotz des akuten Alkoholentzugs und des perioperativen Stresses die Freisetzung von Cortisol aus der NNR verhindert wurde.

Einfluss von Ketoconazol

Ketoconazol hemmt bereits innerhalb von ein bis zwei Tagen die HHN-Achse auf Höhe der NNR durch Inhibition der Cortisolsynthese [31,32,81,113]. Klinische Studien untersuchten den Effekt von Ketoconazol auf die Cortisolsynthese bei Patienten mit Cushing-Syndrom unterschiedlicher Ätiologie [32,81,113,131]. Dabei konnte Ketoconazol in einer Dosierung von 400-800mg/d die Plasma- und Urinkonzentration von Cortisol signifikant reduzieren bzw. normalisieren [32,113,131]. Auch bei dieser Studie resultierte die perioperative Intervention mit Ketoconazol in der gleichen Dosierung (4x200mg/d) in einer signifikanten Senkung postoperativer Cortisolspiegel im Vergleich zur Placebogruppe. Dagegen entwickelten Placebopatienten, durch operativen Stress und akuten Alkoholentzug bedingt, einen signifikanten Hypercortisolismus mit einem Maximum am dritten postoperativen Tag. In der Ketoconazolgruppe könnte die Inhibition der Cortisolsynthese diesen Effekt verhindert und zu den im Vergleich zur Placebogruppe gesenkten Cortisolkonzentrationen geführt haben.

Einfluss von Morphin

Unter einer perioperativen Behandlung mit Morphin wurden in dieser Studie signifikant niedrigere Serum Cortisolspiegel als bei den Patienten der Placebogruppe gemessen.

Morphin ist ein starker Inhibitor der HHN-Achse, das den Einfluss vieler Standardstressoren z.B. Vasopressin, Histamin und Adrenalin auf die ACTH-Sekretion unterbindet [83]. Sowohl klinische [27,29] als auch experimentelle Untersuchungen [44] haben gezeigt, dass Morphin seine Wirkungen vermutlich auf dem Niveau des Hypothalamus entfaltet, indem es die Freisetzung von Vasopressin hemmt. So demonstrierten McDonald et al. [74] den hemmenden Effekt von Morphin auf die Cortisolsekretion. Dabei wurde Männern vor einer die HHN-Achse stimulierenden Dosis Vasopressin, Morphin (16mg) oder Placebo verabreicht. In der Placebogruppe stieg die Cortisolkonzentration nach Vasopressingabe signifikant an, während in der Morphingruppe dieser Effekt nicht auftrat. Daher nahmen die Autoren an, dass unter dem Einfluss von Morphin, Vasopressin die ACTH-Freisetzung aus der Hypophyse nicht stimulieren kann.

In der vorliegenden Untersuchung könnte Morphin den Mangel endogener Opiode bei alkoholkranken Patienten ausgeglichen und im Sinne eines negativen Feedbacks auf die im Stress aktivierte HHN-Achse die Sekretion von ACTH und daraufhin die von Cortisol gesenkt haben. Zwar erreichte die Reduzierung perioperativer ACTH-Spiegel im Vergleich zu Placebo keine statistische Signifikanz, jedoch scheint die tendenzielle Minderung der ACTH-Konzentration dazu geführt zu haben, dass die NNR nicht zur Ausschüttung von Cortisol angeregt wurde. Dagegen gingen in der Placebogruppe erhöhte ACTH-Konzentrationen mit einem signifikanten Anstieg der perioperativen Cortisolspiegel einher.

5.1.3 Immunreaktives β -Endorphin (irBE)

Erniedrigte Plasma irBE-Konzentrationen bei alkoholkranken Patienten wurden übereinstimmend in mehreren klinischen Studien sowohl während des aktiven Alkoholkonsums als auch während der Phase der Abstinenz beobachtet. Dabei wurden Werte im Bereich von 17-26pg/ml gemessen [4,26,33,62,72]. In der vorliegenden Studie wurden präoperativ bei allen Gruppen Plasmaspiegel von irBE in diesem Bereich gemessen.

Zwar führen akuter Alkoholentzug und operativer Stress zur Aktivierung der HHN-Achse mit folgender Ausschüttung von CRH und POMC-abgeleiteter Peptide wie ACTH und β -Endorphin [43,96,98,99], dennoch wurde in dieser Untersuchung in allen Gruppen ein Abfall der perioperativen irBE-Konzentration beobachtet. Auch Rosenberger et al. [10] konnten nach einer Injektion von CRH bei chronisch alkoholkranken Patienten keinen signifikanten Anstieg der Konzentration von immunreaktivem β -Endorphin feststellen. Eine verminderte

Ansprechbarkeit der corticotropen Zellen der Hypophyse auf CRH durch chronischen Alkoholkonsum wurde in diesem Zusammenhang bereits diskutiert [1,30,43,51,55,98,114]. Zusätzlich beschrieben Rosenberger et al. [10] einen signifikanten Abfall der Konzentration von POMC mRNA nach CRH-Injektion in Lymphozyten. Dagegen war bei Nichtalkoholkranken ein Anstieg auf das Vierfache des Ausgangswertes zu beobachten. Somit scheint chronischer Alkoholkonsum die Immunabwehr nicht nur über die Aktivität der HHN-Achse, sondern auch über die Synthese POMC-verwandter Peptide in Immunzellen zu beeinflussen.

Klinische Studien an alkoholkranken Patienten konnten, wie auch in dieser Untersuchung belegt, keinen Einfluss der Abstinenz auf die β -Endorphin-Spiegel nachweisen [4,26,33,38,62,72]. Sowohl während der Phase der kurzfristigen Abstinenz (1. Woche) [33,62,72] als auch nach Monaten [33,72] bis Jahren [26] wurden bei alkoholkranken Patienten erniedrigte β -Endorphin-Spiegel gemessen.

Wie Myers et al. [84,85] an Ratten zeigten, führt eine chronische, intracerebroventrikuläre Applikation von Tetrahydropapaverolin (THP) zu einer abnorm gesteigerten Alkoholaufnahme. Naloxon konnte diesen Effekt blockieren. Sie vermuteten daraufhin, dass chronischer Alkoholkonsum über eine Aktivierung des Tetrahydroisoquinolinsystems zu einer Hemmung der endogenen Opioidsynthese führt. Ethanolkonsum, seine Metabolisierung zu Acetaldehyd und die Bindung an biogene Amine (hauptsächlich Dopamin) führt zur Synthese morphinartiger Alkaloide, insbesondere THP und Salsolinol. Diese Substanzen verdrängen β -Endorphin von seinem spezifischen Rezeptor und erhöhen seine Plasmakonzentration. Ein Überangebot dieser exogenen Liganden am Rezeptor hemmt die Synthese endogener Liganden. Chronischer Alkoholkonsum scheint auf diesem Weg die Synthese endogener Opiode über ein negatives Feedback zu unterdrücken [84,85] (Abb.10).

Endogene Opiode scheinen ebenfalls mit der Entwicklung des Alkoholentzugs in Verbindung zu stehen. Bei Mangel an exogenen Liganden ist die Synthese endogener Liganden verzögert. Diese Phase ist durch die Symptome des Entzugs charakterisiert [26].

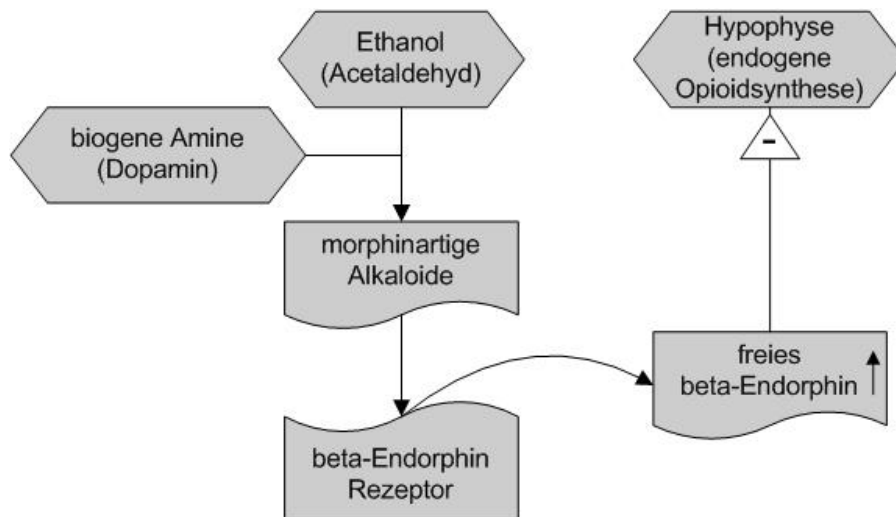


Abb. 10: Einfluss von Ethanol auf die Bildung morphinartiger Alkaloide und die Beeinflussung der endogenen Opioidsynthese

Andererseits könnte chronischer Alkoholkonsum eine Veränderung der Bindungskapazität der Opioidrezeptoren und eine Beeinflussung der Signaltransduktion bewirken. Dave et al. [25] zeigten im Tierversuch, dass chronische Ethanolexposition Plasmaspiegel von irBE und die Konzentration von POMC mRNA in der Hypophyse senkt. Ebenso beobachteten sie eine verminderte hypophysäre CRH-Bindung und eine verminderte Aktivität von cAMP. Diese Beobachtungen könnten aus einem kombinierten Effekt von Ethanol auf die Signaltransduktion am CRH-Rezeptor und die Transkription der POMC-Gene resultieren.

Die Tatsache, dass die β -Endorphin-Konzentrationen selbst nach 10 Jahren Abstinenz noch erniedrigt ist [26], könnte einerseits bedeuten, dass dieser Zeitraum nicht ausreicht, um eine Normalisierung zu erreichen, oder andererseits, dass diese Spiegel eher eine Ursache und nicht die Folge der Alkoholkrankheit sind [26,55,68,72]. In einigen klinischen Studien wurde postuliert, dass reduzierte Spiegel endogener Opiode eine ätiologische Bedeutung in der Entwicklung der Alkoholkrankheit haben [26,55,72]. Blum und Trachtenberg [12] vermuteten, dass die Alkoholkrankheit durch ein zentrales Defizit endogener Opiode charakterisiert ist, was genetisch bedingt oder ein Resultat langzeitigen Ethanolkonsums sein kann. In verschiedenen klinischen Untersuchungen beobachteten Gianoulakis et al. erniedrigte basale Plasmaspiegel bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Alkoholkrankheit und eine verstärkte Freisetzung von irBE nach Alkoholkonsum. Sie vermuteten, dass die Hypophyse dieser Personen empfindlicher gegenüber Ethanol ist als die normaler Personen. Ebenso nahmen sie an, dass die gesteigerte Aktivität endogener Opiode nach Ethanolkonsum das Verlangen nach Alkohol verstärkt [38,39,40]. Diese Theorie wird dadurch unterstützt, dass eine Behandlung mit dem Opioidantagonisten Naltrexon den Alkoholkonsum bei alkoholkranken Patienten senkte [40].

Aguirre et al. [5] unternahmen den Versuch, auf der Grundlage der Plasmakonzentration von β -Endorphin zwischen alkoholkranken und nichtalkoholkranken Patienten zu unterscheiden. Es zeigte sich, dass β -Endorphin mit einer Sensitivität von 73,3% und einer Spezifität von 79,45% als alleiniger Marker für chronischen Alkoholkonsum nicht geeignet war, da erniedrigte Konzentrationen auch im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen wie Depression und Anorexia nervosa beobachtet wurden. β -Endorphin allein war jedoch effektiv genug, um nichtalkoholkranken Patienten zu identifizieren.

Unter einer perioperativen Intervention mit Ethanol, Morphin und Ketoconazol konnten keine signifikanten Veränderungen der perioperativen irBE-Konzentration im Vergleich zu Placebo festgestellt werden. Da β -Endorphin und ACTH gleichzeitig von ihrem Vorläuferprotein POMC abgespalten und aus der Hypophyse freigesetzt werden [10], wäre analog zu den perioperativen ACTH-Verläufen unter einer Intervention mit Ethanol (Hemmung der CRH-Freisetzung aus dem Hypothalamus) oder Morphin (Hemmung der Vasopressinfreisetzung aus dem Hypothalamus bzw. der POMC-Synthese in der Hypophyse) ein Abfall der perioperativen irBE-Konzentration im Vergleich zu Placebo zu erwarten gewesen. Die irBE-Spiegel der Verum-Interventionsgruppen sind zwar perioperativ niedriger als die der Placebogruppe, vermutlich bleibt aber eine signifikante Reduzierung dieser Spiegel durch die bereits primär geringen Konzentrationen aus. Unter einer perioperativen Behandlung mit Ketoconazol dagegen wäre ein Anstieg der irBE-Spiegel zu erwarten gewesen, da gesenkte Cortisolspiegel zu einer kompensatorischen Aktivierung des Hypothalamus und zur Ausschüttung von CRH führen [51,61,79,98]. Analog zu ACTH kann man unter der Ketoconazolbehandlung erst zum Ende des Beobachtungszeitraums einen Anstieg der irBE-Konzentration über die Ausgangswerte nachweisen. Vermutlich führt die bereits erwähnte Störung des negativen Feedbacks adrener Steroide auf zentrale Strukturen [43,5,5,64,79] zum Ausbleiben bzw. zur Verzögerung dieses Effektes.

5.2 Postoperative Infektionen

Eine perioperative Intervention mit Ethanol oder Morphin konnte in dieser Studie die Inzidenz nosokomialer Infektionen gegenüber Placebo signifikant senken. Dabei waren sowohl früh als auch spät auftretende Infektionen in diesen Gruppen signifikant seltener zu beobachten als in der Placebogruppe. Nur ein Ethanolpatient und kein Morphinpatient entwickelte postoperativ eine Infektion. Dieses Infektionsrisiko ist dem nichtalkoholkranken Patienten nach einer Tumorresektion des oberen Aerodigestivtraktes vergleichbar [47,117,119]. Auch die mit Ketoconazol behandelten Patienten entwickelten weniger Infektionen, jedoch erreichte nur die Reduktion später Infektionen statistische Signifikanz gegenüber Placebo.

Von 16 Placebopatienten entwickelten 9 (56%) Infektionen, wovon bei 8 Patienten (50%) frühe Infektionen wie Pneumonie und Tracheobronchitis auftraten. Die Häufigkeit entspricht der von alkoholkranken Patienten ähnlicher Studien nach elektiver Tumorchirurgie, bei denen 34-49% der Patienten an einer Pneumonie [47,117,119] und 56-74% [47,117] an einer Tracheobronchitis erkrankten. Die Häufigkeit später Infektionen wie Wund-, Harnwegsinfektion und Sepsis betrug in der Placebogruppe 7/16 (44%). Dieses Infektionsrisiko wurde auch in früheren Studien an alkoholkranken Patienten nach elektiver Tumorchirurgie oder einem Trauma beobachtet [117,119,120,13,136,141].

Die häufigste und schwerwiegendste Infektion ist die nosokomiale Pneumonie, die zwei- bis vierfach häufiger bei alkoholkranken als bei nichtalkoholkranken Patienten während der intensivstationären Behandlung auftritt [21,119,120]. Die Alkoholkrankheit ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Pneumonie. Alkoholranke Patienten mit einer Pneumonie benötigen öfter eine intensivstationäre Versorgung und liegen länger im Krankenhaus als andere Patienten mit einer Pneumonie [106]. Verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pneumonie und Tracheobronchitis, wie endotracheale Intubation, mechanische Beatmung und die Dauer der intensivstationären Behandlung, wurden von mehreren Autoren evaluiert [23,24,71,100]. In der vorliegenden Untersuchung war die Beatmungsdauer in der Placebogruppe im Median um sechs Tage gegenüber den Ethanol- und Morphinpatienten verlängert. Die endotracheale Intubation hat eine sieben- bis zehnfache Steigerung der Rate nosokomialer Infektionen des Respirationstraktes zur Folge [19]. Dieser Faktor könnte die gesteigerte Infektionsrate bei Placebopatienten im Vergleich zu Ethanol- und Morphinpatienten zumindest teilweise erklären.

Das Alkoholentzugssyndrom (AES) ist ein weiterer Faktor, der die erhöhte Inzidenz nosokomialer Infektionen innerhalb der Placebogruppe begünstigt haben könnte. Es kann lebensbedrohliche Zustände induzieren und tritt bei intensivmedizinischen Patienten häufig nach Reduktion der Analgosedierung auf [119,121,122]. Das AES provoziert interkurrente Komplikationen, insbesondere nosokomiale Infektionen, und prolongiert die intensivstationäre Behandlungsphase [119,121,137]. Bei drei Placebopatienten wurde im postoperativen Verlauf ein AES diagnostiziert. Zwei dieser Patienten entwickelten zusätzlich postoperative Infektionen, wie Tracheobronchitis und Pneumonie. Die erforderliche medikamentöse Therapie des AES (Flunitrazepam, Haloperidol, Clonidin) könnte bei diesen Placebopatienten zu der dokumentierten verlängerten Beatmungszeit geführt und somit das Auftreten, insbesondere von Infektionen des Respirationstraktes begünstigt haben [119,121].

Die Verum-Interventionen untereinander zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz nosokomialer Infektionen. Um eventuell geringe Unterschiede zwischen den Verum-Interventionen festzustellen, war dieses Patientenkollektiv zu klein und auch nicht Ziel dieser Untersuchung.

5.3 Assoziation zwischen der HHN-Achse und postoperativen Infektionen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass innerhalb der Placebogruppe die perioperative Cortisolkonzentration gegenüber den Interventionen signifikant erhöht war. Gleichzeitig kam es zu einem gehäuften Auftreten postoperativer Infektionen innerhalb der Placebogruppe. Während der postoperativen Behandlungsphase sind Pneumonie, Tracheobronchitis, Wund- und Harnwegsinfektion häufiger unter alkoholkranken als unter nichtalkoholkranken Patienten zu beobachten [59,70,91,107,116,119,120,123,137]. Ursächlich dafür sind bereits präoperativ bestehende Veränderungen des Immunsystems [21,70,107,123,128,133]. Ethanol supprimiert sowohl die T-Zell-vermittelte Immunantwort als auch die Mobilität und phagozytotische Kapazität von Monozyten, Makrophagen und Neutrophilen [21,123,128,13,135,137]. Zusätzlich aktivieren chirurgischer Stress und plötzliche Alkoholabstinenz die HHN-Achse und steigern die sympathische Aktivität [13,133,135,136,137]. Diese erhöhten postoperativen Cortisolspiegel könnten die präoperativ unter chronischer Alkoholingestion bereits eingeschränkte Immunantwort weiter supprimiert haben und daher eine Ursache für die gesteigerte Infektionsrate innerhalb der Placebogruppe sein. Außerdem könnten Zytokine wie Interleukin-1, Interleukin-6 und TNF- α zu der, unter chronischer Überstimulation der NNR beobachteten, Dissoziation zwischen erhöhten Cortisolspiegeln bei normalisierten ACTH-Spiegeln beitragen und somit zur NNR-Hyperplasie und Entwicklung eines ACTH-unabhängigen Cushing-Syndroms geführt haben [15]. Dabei könnte unter chronischem Stress die Regulation der Glucocorticoidsynthese durch Zytokine

wie Interleukin-6 mehr Bedeutung gewinnen, als die über die CRH-ACTH-Achse [15].

Eine perioperative Intervention mit Ethanol (0,5g/kg/d), Morphin (15µg/kg/h) und Ketoconazol (2x400mg/d) ergab eine Senkung postoperativer Cortisolspiegel gegenüber der Placebogruppe. Gleichzeitig war die Inzidenz nosokomialer Infektionen unter diesen Interventionen reduziert. In der Ketoconazolgruppe nahm nur die Inzidenz später Infektionen ab.

Ethanol, Morphin und Ketoconazol beeinflussen die HHN-Achse auf unterschiedlichen Ebenen. Niedrig dosiertes Ethanol beeinflusst die HHN-Achse auf Höhe des Hypothalamus, indem es die Signaltransduktion zwischen Hypothalamus und Hypophyse hemmt [129] (Abb.11). Morphin scheint, im Sinne eines negativen Feedbacks auf die im Entzug aktivierte HHN-Achse, die POMC-Synthese und die Freisetzung davon abgeleiteter Peptide wie ACTH aus der Hypophyse zu reduzieren [124,125,126,147]. Gleichzeitig wird ein hemmender Effekt auf die Vasopressinfreisetzung aus dem Hypothalamus diskutiert [95] (Abb.12). Beide Interventionen haben über eine Reduzierung der perioperativen ACTH-Konzentration zu einer Senkung der Cortisolkonzentration geführt. Ketoconazol hemmt die Cortisol synthese direkt auf Höhe der NNR durch Enzyminhibition [31,32,81,113] (Abb.13). Auch unter dieser Intervention konnte die Cortisolkonzentration signifikant gegenüber Placebo reduziert werden. Gleichzeitig wurden signifikant erniedrigte ACTH-Spiegel bei diesen Patienten gemessen, was einen möglichen zentralen Einfluss von Ketoconazol oder seiner Metaboliten auf die HHN-Achse nahe legt [131].

Ethanol-, Morphin-, oder Ketoconazolbehandlung könnten auf diesen Wegen das Entgleisen der HHN-Achse nach akutem Alkoholentzug und perioperativen Stress, vermutlich hauptsächlich über die Senkung der perioperativen Cortisolkonzentration, verhindert haben. Dies könnte die Patienten vor einer zusätzlichen Immunsuppression bewahrt und somit zu der gesenkten Infektionshäufigkeit geführt haben (Abb. 11,12,13).

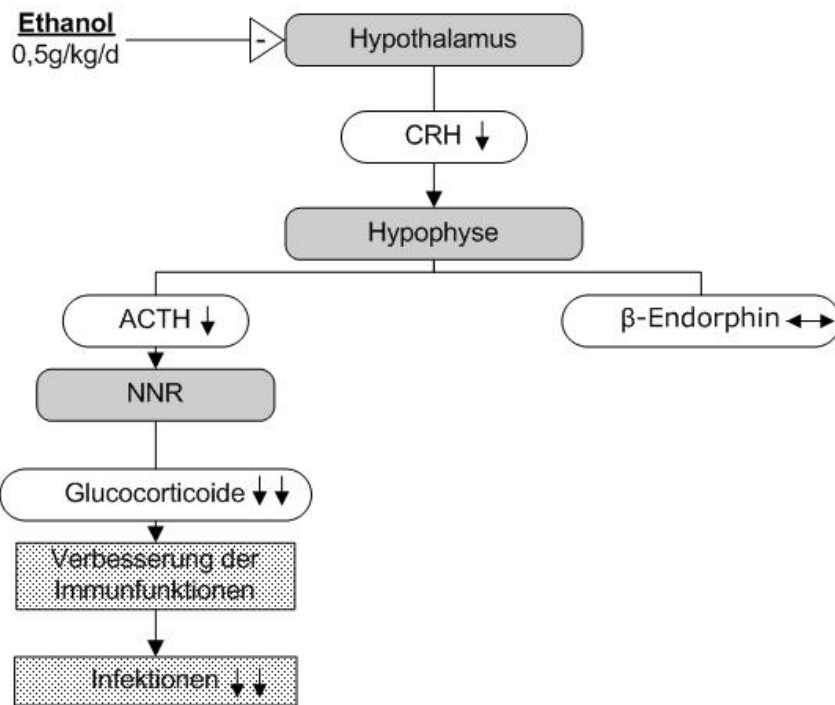


Abb. 11: Einfluss der Ethanol-Intervention auf die im akuten Alkoholentzug aktivierte HHN-Achse und postoperative Infektionsrate: Senkung der Konzentration von ACTH und Cortisol über eine Hemmung des Hypothalamus, Reduzierung der Inzidenz postoperativer Infektionen über eine Verbesserung der Funktionen des Immunsystems, kein Einfluss auf die Konzentration von β -Endorphin

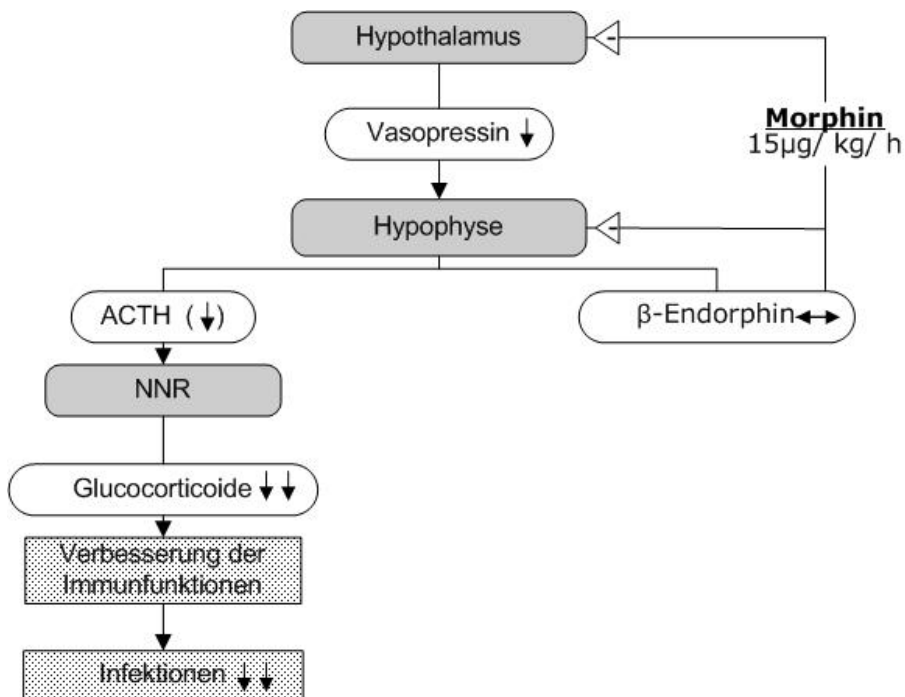


Abb. 12: Einfluss der Morphin-Intervention auf die im akuten Alkoholentzug aktivierte HHN-Achse und postoperative Infektionsrate: Ersatz des negativen Feedbacks endogener Opiode (β -Endorphin) auf Hypothalamus und Hypophyse, Senkung der Konzentration von Cortisol und ACTH (tendenziell) über eine Hemmung der Vasopressinfreisetzung, Reduzierung der Inzidenz postoperativer Infektionen über eine Verbesserung der Funktionen des Immunsystems, kein Einfluss auf die Konzentration von β -Endorphin

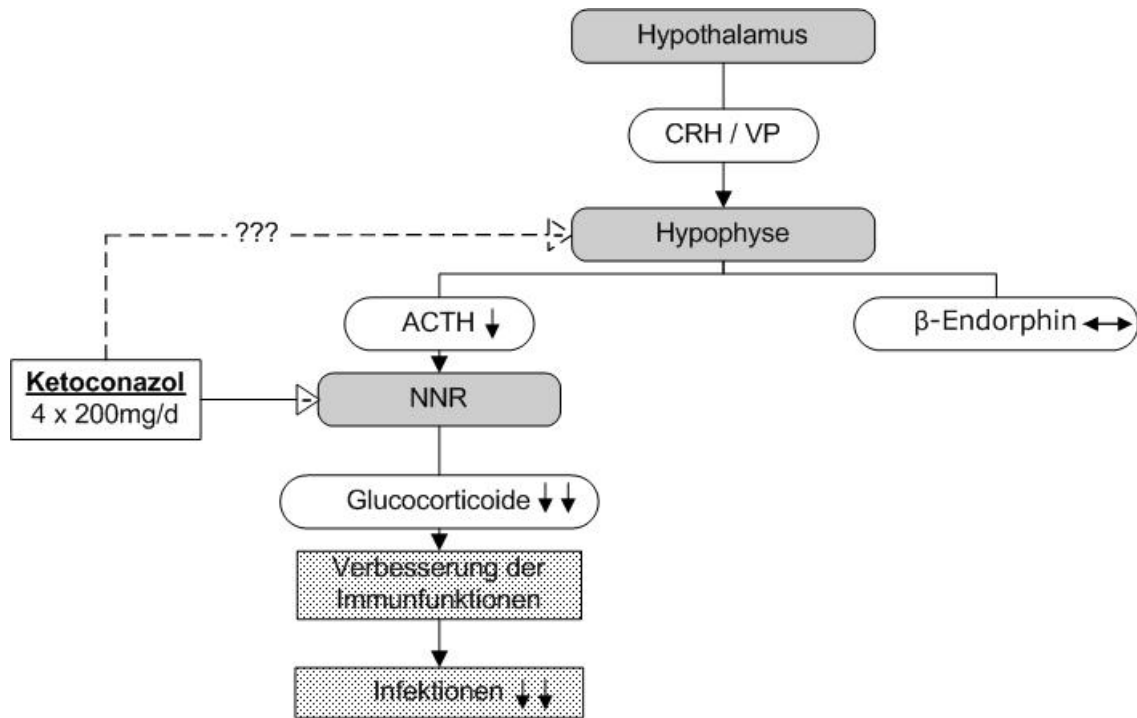


Abb. 13: Einfluss der Ketoconazol-Intervention auf die im akuten Alkoholentzug aktivierte HHN-Achse und postoperativen Infektionsrate: Senkung der Cortisolkonzentration über Hemmung verschiedener Enzyme der Cortisolsynthese in der NNR, Senkung der ACTH-Konzentration über einen unbekanntem Mechanismus, Reduzierung der Inzidenz postoperativer Infektionen über eine Verbesserung der Funktionen des Immunsystems, kein Einfluss auf die Konzentration von β -Endorphin

Weiterhin sind präoperativ bestehende Veränderungen des peripheren Immunsystems bei alkoholkranken Patienten mit einem erhöhtem Risiko für nosokomiale Infektionen assoziiert [21,70,107,123,128,133]. Neben der indirekten Beeinflussung des Immunsystems über zentrale Effekte auf die HHN-Achse könnten die Interventionen auch durch peripheren Einfluss auf Immunzellen, die Immunabwehr des Organismus gestärkt und zu der verminderten Infektionsrate bei diesen Patienten geführt haben.

Ethanol in niedriger Dosierung (0,5g/kg) zeigte in einem Tierexperiment von Mendenhall et al. [75] anhand einer signifikant verbesserten Immunreaktion vom verzögerten Typ auf Hauttestantigene eine immunstimulierende Wirkung. Ebenso konnte in dieser Dosierung in einem Hepatitismodell die Viruselimination um 40% gesteigert werden. Dagegen verursachte die Gabe von hoch dosiertem Ethanol (6,0g/kg) eine signifikant reduzierte Immunreaktion vom verzögerten Typ und einen Anstieg der Viruslast im Hepatitismodell um 55% [75].

Nach akuter Verabreichung von Morphin (10mg/kg) wurden dagegen in tierexperimentellen Versuchen immunsuppressive Wirkungen beobachtet [41,53]. Morphin supprimierte die Proliferation von T-Lymphozyten, die Aktivität und phagozytotische Kapazität natürlicher Killerzellen und Makrophagen sowie die Produktion von IL-2 und TNF-alpha [41,53]. Weiterhin waren die Spiegel von IL-6 um das zwei bis vierfache erhöht [53]. Obwohl diese Effekte größtenteils unabhängig von der Stimulation der HHN-Achse erschienen, konnte eine

Adrenalektomie die Steigerung peripherer IL-6 Spiegel verhindern [53]. Trotz der möglichen peripheren Immunsuppression unter Morphin-Gabe entwickelte kein Patient der Morphingruppe eine postoperative Infektion. Möglicherweise hat die Reduktion der perioperativen Cortisolkonzentration in diesem Zusammenhang eine größere Bedeutung für die Immunabwehr. Weiterhin war die in der vorliegenden Untersuchung verwendete Morphindosis wesentlich geringer als in den beschriebenen tierexperimentellen Modellen.

Da mit der Entwicklung eines AES ein deutlich erhöhtes Risiko für interkurrente Komplikationen, insbesondere nosokomialer Infektionen, einhergeht [119,121,137], könnte auch die Prophylaxe des AES mittels Ethanol und Morphin zu der reduzierten Inzidenz nosokomialer Infektionen geführt haben. In der Ethanol- und Morphingruppe konnte bei keinem Patienten ein AES diagnostiziert werden.

Eine prophylaktische Ethanolinfusion von 0,48g/kg/h konnte in einer Studie von Spies et al. [118] an alkoholkranken Patienten, die sich einer Tumorsektion des oberen Aerodigestivtraktes unterzogen, die Inzidenz des AES auf 4% reduzieren. Damit unterschied sich Ethanol zur Prophylaxe des AES nicht von herkömmlichen Regimen. Dagegen lag die Häufigkeit des AES bei alkoholkranken Patienten mit demselben Eingriff, jedoch ohne Prophylaxe, zwischen 31% und 67% [47,117,119]. In einer weiteren Studie konnte durch eine suffiziente perioperative Entzugsprophylaxe zusätzlich die Inzidenz von Infektionen im Vergleich zu Patienten mit einem AES gesenkt werden [119]. Dennoch ist die in der Studie von Spies et al. [118] verwendete Ethanoldosis (0,48g/kg/h) im Vergleich zur verwendeten Ethanolprophylaxe (0,5g/kg/d) in der vorliegenden Untersuchung sehr hoch. Für hochdosiertes Ethanol wurden immunsuppressive Wirkungen beschrieben [75], die bei alkoholkranken Patienten zu einer gesteigerten Rate nosokomialer Infektionen führen können [107,123].

Auch Opiate sind bei der Behandlung des AES potente Medikamente, die in klinischen Beobachtungen bei chirurgischen Patienten zu einer schnellen Besserung der Symptomatik führten [138]. Es wird vermutet, dass ein Mangel an endogenen Opioiden zu einigen Symptomen des AES beiträgt. Möglicherweise ist der Wegfall des hemmenden Tonus auf das sympathische Nervensystem ausschlaggebend [138]. Exogen zugeführte Opiate wie Morphin könnten daher den Mangel endogener Opioiden ausgleichen und ein Entgleisen der HHN-Achse und anderer involvierter Systeme verhindert haben.

Weiterhin konnte in der vorliegenden Untersuchung über die Analyse von ROC-Kurven gezeigt werden, dass erhöhte Werte für ACTH, Cortisol und immunreaktives β -Endorphin am ersten postoperativen Tag mit der Entwicklung nosokomialer Infektionen assoziiert waren. Diese Parameter waren in der postoperativen Phase geeignet, Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung interkurrenter Infektionen vor Infektionsbeginn zu detektieren. Dies wurde in der vorliegenden Studie erstmalig gezeigt. Es ist daher notwendig, im Rahmen weiterer Studien zu überprüfen, ob dieses Ergebnis reproduzierbar ist. Die Aktivierung der HHN-Achse mit gesteigerter ACTH-Ausschüttung und folgendem Hypercortisolismus im Rahmen inflammatorischer Prozesse wurde mehrfach beschrieben [109,110]. Dabei kommt dem Cortisol im Rahmen der systemischen Immunantwort und im Zusammenspiel zwischen HHN-Achse und Immunsystem eine tragende Funktion zu [15,108]. Erhöhte Cortisolspiegel führen zur Immunsuppression und sind mit einer erhöhten Inzidenz von Infektionen verbunden. Erniedrigte Cortisolspiegel dagegen unterstützen die Inflammation [108,109,110]. Die Ergebnisse der medikamentösen Verum-Interventionen lassen daher vermuten, dass eine frühzeitige Beeinflussung der HHN-Achse und Reduzierung perioperativer ACTH- und Cortisolspiegel eine große Bedeutung bei der Prävention nosokomialer Infektionen in der postoperativen Phase zu haben scheinen.

5.4 Intensivstationäre Behandlungsphase

Es konnte gezeigt werden, dass eine perioperative Behandlung mit Ethanol, Morphin oder Ketoconazol die Dauer der intensivstationären Behandlungsphase signifikant reduziert. Unter diesen Interventionen war die Dauer der ITS-Behandlung nach einer elektiven Tumorsektion des oberen Aerodigestivtraktes, im Median zwei Tage, ebenso lang wie die von nichtalkoholkranken Patienten [47,117,119]. Placebopatienten dagegen blieben im Median neun Tage länger in intensivstationärer Behandlung. In ähnlichen Studien war die Dauer der ITS-Behandlung im Median um sechs bis acht Tage bei alkoholkranken Patienten nach einer Tumorsektion des oberen Aerodigestivtraktes verlängert [47,117,119].

Eine erhöhte Rate interkurrenter Komplikationen, insbesondere nosokomialer Infektionen bei alkoholkranken Patienten, verlängert die intensivstationäre Behandlungsphase um mindestens eine Woche [116,117,119,120,13,135]. Die deutliche Reduktion der Inzidenz postoperativer Infektionen bei Ethanol-, Morphin- oder Ketoconazolpatienten könnte daher ein wesentlicher Grund für die signifikant verkürzte intensivstationäre Behandlungsphase im Vergleich zu Placebopatienten sein. Dagegen ist die Infektionsrate der Placebogruppe im Vergleich zu den Interventionsgruppen um das drei- bis neunfache erhöht. Dieses Risiko entspricht den Beobachtungen anderer Studien, in denen eine zwei- bis vierfach erhöhte Infektionsrate alkoholkranker gegenüber nichtalkoholkranker Patienten beschrieben wird [116,119,120,137].

Weitere interkurrente Komplikationen bei alkoholkranken Patienten, die die intensivstationäre Behandlungszeit prolongieren können, sind kardiale Komplikationen und postoperative Nachblutungen. In der postoperativen Phase entwickeln alkoholranke Patienten bis zu fünfmal mehr kardiale Komplikationen, insbesondere Arrhythmien und Herzinsuffizienz, als nichtalkoholranke Patienten [21,116,120,13,135,136,137]. Diese Beobachtungen sind möglicherweise auf eine bereits präoperativ bestehende subklinische Kardiomyopathie bei einem Drittel der alkoholkranken Patienten zurückzuführen [21,13,135,136,137]. Zusätzlich steigert die sympathische Aktivierung während großer chirurgischer Eingriffe die Herzarbeit. Präoperativ bestehende kardiale Dysfunktionen können zu postoperativen Komplikationen prädisponieren [21,13,137]. Zwar zeigten in dieser Studie Placebopatienten mehr kardiale Komplikationen wie dekompensierte Links- oder Rechtsherzinsuffizienz, neu aufgetretene AV-Blockbilder, maligne Arrhythmien sowie Sinusbradykardie, dennoch ergab sich hinsichtlich kardialer Komplikationen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Zusätzlich haben alkoholranke Patienten häufiger postoperative Nachblutungen, eine verlängerte Blutungszeit und benötigen mehr Transfusionen als nichtalkoholranke Patienten [116,119,120,13,134,135,137]. Präoperativ bestehende Defekte in der Thrombopoese und der Thrombozytenfunktion, Mangel an Gerinnungsfaktoren sowie eine gesteigerte Fibrinolyse führen zu einer hämostatischen Dysfunktion bei diesen Patienten und erhöhen das postoperative Blutungsrisiko [21,13,134,137]. In dieser Studie ergab sich für postoperative Nachblutungen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Insgesamt kann daher ein Einfluss kardialer Komplikationen und postoperativer Nachblutungen auf die Unterschiede in der intensivstationären Behandlungszeit weitgehend ausgeschlossen werden.

Da das Ausmaß präoperativ bestehender Vorerkrankungen streng mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen assoziiert ist [71], könnten Unterschiede in der Häufigkeit der Vorerkrankungen zwischen den Gruppen die intensivstationäre Behandlungsphase beeinflusst haben. Da diese Studie konzipiert wurde, um Differenzen zwischen den Gruppen hinsichtlich der Dauer der ITS-Behandlung und der Entwicklung nosokomialer Infektionen zu detektieren, kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Studie nicht ausreichte, um kleine Unterschiede in den präoperativen Vorerkrankungen festzustellen. Allerdings bestand hinsichtlich wesentlicher Vorerkrankungen sowie der Prävalenz und des Ausmaßes des Nikotinmissbrauchs weder ein tendenzieller, noch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

5.5 Methodendiskussion

5.5.1 Diagnostik der chronischen Alkoholkrankheit

Eine prophylaktische Behandlung erfordert eine sichere Diagnosestellung der chronischen Alkoholkrankheit. Es werden in der klinischen Routine ohne alkoholrelevante Diagnostik jedoch nur 12-30% der alkoholkranken Patienten entdeckt [78]. In dieser Studie wurden Patienten dann als chronisch alkoholkrank diagnostiziert, wenn sie täglich $\geq 60\text{g}$ Alkohol konsumierten und die DSM-IV Kriterien für Alkoholabhängigkeit oder –abusus [7] erfüllten.

Während die DSM-IV Kriterien als diagnostisches Hilfsmittel in der Klinik generell akzeptiert sind, gibt es keinen einheitlichen Grenzwert für die täglich konsumierte Ethanolmenge, von der ab von einer chronischen Alkoholkrankheit auszugehen ist [6]. Eine durchschnittliche Ethanoldosis von 30g/d für Männer und 20g/d für Frauen wird als gesundheitsgefährdend betrachtet [116]. Dagegen definieren die meisten Studien an chirurgischen Patienten eine Ethanolmenge von 60g/d als die Grenze für ein spezifisches perioperatives Risiko [59,117,119,120,13]. In verschiedenen klinischen Studien war diese Ethanolmenge mit einem deutlich erhöhten perioperativen Risiko assoziiert, was anhand einer zwei- bis fünffach erhöhten Rate interkurrenter Komplikationen, insbesondere nosokomialer Infektionen wie Pneumonie und Sepsis, sowie einer prolongierten intensivstationären Behandlungszeit und erhöhten Letalität nachgewiesen wurde [59,116,119,120,13,137]. Da in der vorliegenden Studie mittels verschiedener Interventionen versucht werden sollte, dieses erhöhte perioperative Risiko zu beeinflussen, erschien dieser Grenzwert für das Screening der Alkoholkrankheit als relevant.

Ergänzend wurden präoperativ der CAGE–Fragebogen [34] und alkoholassoziierte Laborparameter wie CDT (Kohlenhydrat-Defizientes Transferrin), MCV (Mittleres Korpuskuläres Volumen) und γ -GT (gamma-Glutamyl-Transferase) zur Diagnostik der chronischen Alkoholkrankheit eingesetzt [87].

5.5.2 Diagnostik interkurrenter Komplikationen

Postoperative Infektionen wie Pneumonie, Tracheobronchitis, Wundinfektion und Harnwegsinfektion wurden nach den Kriterien der „Centers for Disease Control“ (CDC) diagnostiziert [36]. Sepsis dagegen wurde nach den Kriterien der „Society of Critical Care Medicine Consensus Conference“ diagnostiziert [1]. Aufgrund nach wie vor mangelnder einheitlicher Definitionen scheint die Anwendung beider Kriterien gerechtfertigt [1,139]. Die Kombination klinischer Merkmale sowie laborchemischer und körperlicher Befunde ist ein entscheidender Vorteil beider Kriterien. Für die genaue Bezeichnung nosokomialer Infektionen fehlt dagegen in den CDC-Kriterien für einige Infektionen ein definiertes Zeitintervall [36].

Zusätzlich ist die Diagnose nosokomialer Infektionen chirurgischer Patienten dadurch erschwert, dass klinische und laborchemische Zeichen einer Inflammation nicht nur durch eine Infektion, sondern auch durch den operativen Eingriff an sich hervorgerufen werden können [35].

Die Differentialdiagnose des Alkoholentzugssyndroms (AES) bei Intensivpatienten ist komplex. Die Diagnose wurde nach einem international anerkannten Algorithmus gestellt [48]. Sie ist in vielen Fällen mit Schwierigkeiten verbunden, da die Initialsymptome unspezifisch sind und Leitsymptome fehlen. Differentialdiagnostisch müssen zuvor Hypoxämie, Hyperkapnie, Anämie, Hypoglykämie, Elektrolytimbalancen, Zentrales Anticholinerges Syndrom, Initialsymptome der Sepsis, neurologische und endokrinologische Störungen ausgeschlossen werden [48,121,122].

5.5.3 Medikamentöse Interventionen

5.5.3.1 Intervention mit niedrig dosiertem Ethanol (0,5g/kg/d)

Diese Untersuchung hatte das Ziel, bei alkoholkranken Patienten mittels niedrig dosiertem Ethanol, über die Verminderung der perioperativen Stressantwort, kurzfristig die postoperative Infektionsrate und intensivstationäre Behandlungszeit zu senken. Durch eine suffiziente postoperative Entzugsprophylaxe kann die Inzidenz interkurrenter Komplikationen, insbesondere von Infektionen bei alkoholkranken Patienten gegenüber denen, die ein AES entwickeln, gesenkt werden [119]. Ethanol zur Prophylaxe eines AES wird sporadisch praktiziert und ist kontrovers [45]. Die meisten Studien in psychiatrischen Abteilungen haben das primäre Ziel, den Patienten zu entwöhnen. In chirurgischen Abteilungen wird dagegen versucht, ein AES zu vermeiden und damit die Komplikationsrate zu senken und die Verweildauer des Patienten zu verkürzen [118]. Ethanol erwies sich dabei als eine suffiziente prophylaktische Alternative [28,118,122]. So zeigten Spies et. al [118], dass sich Ethanol zur Prophylaxe des AES bei chirurgischen Patienten nicht von herkömmlichen therapeutischen Regimen unterschied. Dabei wurden in niedriger Dosierung (0,5g/kg/d) sedierende und toxische Effekte verhindert [45].

Napolitano et al. [86] stellten fest, dass nur enteral, nicht aber intravenös verabreichter Alkohol eine signifikante immunologische und gastrointestinale Dysfunktion induziert. Das gilt insbesondere dann, wenn ein Trauma auf eine chronische enterale Ethanolgabe folgte. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die alkoholinduzierte Immunsuppression durch den Darm vermittelt sein könnte. Daher wurde eine intravenöse Applikation gewählt.

In einer Studie von Eggers et al. [28] konnte eine postoperative, intravenöse Ethanolprophylaxe die Inzidenz des AES bei alkoholabhängigen Patienten mit einer elektiven Operation (17%) im Vergleich zu chirurgischen Traumapatienten (55%) deutlich reduzieren. Dennoch versagte die intravenöse Ethanolprophylaxe in dieser Studie in 41% der Fälle. Ebenso erwies sich keine der angewandten Methoden zur Bestimmung der Alkoholkonzentration (im arteriellen oder venösen Blut, im Urin oder der Atemluft) als geeignet zur Überwachung der postoperativen Ethanolprophylaxe. Die aufgrund der extrem unterschiedlichen individuellen Eliminationsraten von Ethanol erschwerte Überwachung der Behandlung und die geringe Behandlungsbreite stellen entscheidende Nachteile der perioperativen Ethanolprophylaxe dar [28]. Zusätzlich gibt es keine einheitliche Blutalkoholkonzentration, mit der eine sichere Prophylaxe möglich ist [45]. Eine individuell dem klinischen Status des Patienten angepasste Titrierung der Ethanoldosis erscheint daher sinnvoller als ein fixes Behandlungskonzept [28].

5.5.3.2 Intervention mit Ketoconazol (4x200mg/d)

Ketoconazol wurde in dieser Studie eingesetzt, um über die Reduktion des postoperativen Hypercortisolismus bei alkoholkranken Patienten im akuten Entzug die erhöhte Rate interkurrenter Komplikationen zu verringern. Die konservativ-medikamentöse Therapie ist eine Alternative in der Behandlung des Cushing-Syndroms, wenn der Patient keiner Operation oder Radiotherapie zugeführt werden kann oder diese Verfahren versagen [31,77,88]. Dabei nehmen verschiedene Wirkstoffe Einfluss auf unterschiedliche biochemische Prozesse:

1. Neuromodulatoren nehmen Einfluss auf die ACTH-Freisetzung aus der Hypophyse. Ihr Einsatz in der Therapie des Cushing-Syndroms hat sich als nicht effizient erwiesen. [31,77,88].
2. Steroidrezeptor-Antagonisten blockieren die Wirkung von Cortisol am Steroidrezeptor. Es gibt nur wenig klinische Erfahrungen mit diesen Medikamenten. In der Literatur finden sich hauptsächlich Fallbeschreibungen [31,77,88].
3. Steroidsynthese-Inhibitoren hemmen die Cortisolsynthese durch Enzyminhibition auf Höhe der NNR. Sie sind Medikamente der Wahl in der konservativen Therapie des Cushing-Syndroms [31,77,88].

Das Imidazol-Derivat Ketoconazol konnte sich in klinischen Studien gegenüber anderen Steroidsynthese-Inhibitoren wie Mitotan, Metyrapon, Aminogluthetimid und Etomidat durchsetzen [77,88]. Ketoconazol wurde am besten toleriert und ist als Monotherapie in 70-84% der Fälle effektiv [77,81,88,113].

In vitro und in vivo Untersuchungen mit diesem Antimykotikum zeigten, dass es hauptsächlich die Aktivität der Enzyme 17,20-Desmolase, 17 α -Hydroxylase und 11 β -Hydroxylase hemmt [31,32,81]. Analog dazu stiegen die Spiegel von 17 α -Hydroxyprogesteron, 11-Deoxycortisol, 11-Deoxycorticosteron und Corticosteron bei Patienten mit normaler adrenaler Funktion [31,32]. Daher supprimiert Ketoconazol die Androgen- und die Cortisolsynthese, wobei der Effekt auf die Androgensynthese stärker ist [31,32].

Ketoconazol wurde in dieser Studie in einer Dosierung von 4 x 200mg/d verabreicht. Diese Dosis war auch in anderen Studien an Cushing-Patienten effektiv, um Cortisol in Plasma und Urin zu normalisieren [31,81,113,131]. Dagegen trat ein Therapieversagen häufig bei einer Dosierung <600mg/d auf [77]. Die Cortisolkonzentration unter Ketoconazolbehandlung wurde postoperativ engmaschig kontrolliert. Bei Bedarf wurde in Analogie der Therapie des Cushing-Syndroms Prednison/Hydrocortison substituiert. Die gefährlichste Nebenwirkung einer Ketoconazolbehandlung ist die Lebertoxizität, welche in 10-12% der Fälle beobachtet wird [31,32,77,113,131]. Bei keinem Patienten der Ketoconazolgruppe trat diese Nebenwirkung auf.

5.5.3.3 Intervention mit Morphin (15 μ g/kg/h)

Morphin wurde in dieser Studie eingesetzt, um den postoperativen Hypercortisolismus, verursacht durch akuten Alkoholentzug und operativen Stress, bei alkoholkranken Patienten zu vermindern. Frühere klinische Untersuchungen haben bereits den hemmenden Effekt von Morphin auf die Cortisolsekretion bei Männern gezeigt [74]. Morphin wurde in der vorliegenden Studie in einer Dosis von 15 μ g/kg/h verabreicht. In dieser Dosierung wird Morphin in der Regel für die intravenöse, postoperative Schmerztherapie angewendet [8,20]. Dabei wurden für die, durch den Patienten kontrollierte, intravenöse Morphintherapie die besten analgetischen Effekte über den gesamten postoperativen Zeitraum beschrieben [20]. Eine individuell durch den Patienten angepasste Titrierung der Morphindosis könnte sinnvoller als ein fixes Therapiekonzept erscheinen [20]. Übelkeit, Erbrechen und Atemdepression sind häufige Nebenwirkungen der Morphintherapie, die sich aber im postoperativen, intensivstationären Bereich gut kontrollieren lassen. Dagegen limitieren sie die intravenöse Morphintherapie im peripher stationären Bereich [8,20]. In der vorliegenden Untersuchung wurden bei keinem Patienten der Morphingruppe postoperativ diese Nebenwirkungen beobachtet.

5.5.4 Laborparameter

5.5.4.1 Bestimmung von ACTH und Cortisol

Bestimmungen für ACTH und Cortisol fanden im Institut für Laboratoriumsmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte statt. ACTH wurde aus Plasma mittels eines Enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) bestimmt [90,130]. Cortisol wurde aus Serum mittels eines Kompetitiven Immunoassay ermittelt [9,66]. Beide Verfahren haben sich in der klinischen Routine bewährt [9,66,90,130].

Dagegen ist für den Vergleich der Laborparameter mit anderen Studien die unterschiedliche Materialgewinnung problematisch. Während ACTH wie in den meisten anderen Studien ebenfalls aus Plasma bestimmt wurde, wurde in der vorliegenden Untersuchung Cortisol aus Serum ermittelt. Dies lässt einen Vergleich mit anderen Studien, in denen Cortisol häufig aus Plasma bestimmt wurde, nur bedingt zu.

5.5.4.2 Bestimmung von immunreaktivem β -Endorphin

Die Bestimmung von irBE in menschlichem Plasma wird durch zwei Faktoren kompliziert: Erstens ist die Menge von irBE im Plasma von nichtschwangeren Erwachsenen ohne Erkrankungen der HHN-Achse niedrig [18,105,143,145]. Daher ist zuvor eine zuverlässige Extraktionsmethode notwendig, um die Peptide von den Komponenten zu trennen, die den Test unspezifisch beeinflussen können und um sie gleichzeitig ausreichend zu konzentrieren [18,105]. Zweitens enthalten Antiseren gegen ein spezifisches Antigen auch eine Anzahl von Antikörpern mit variabler Affinität, so dass Kreuzreaktionen mit Vorläuferproteinen und verwandten Peptiden beachtet werden müssen [18].

Konventionelle Extraktionsmethoden sind zwar effizient, aber relativ zeitaufwendig [105]. Das Extraktionsverfahren mittels C^{18} beladener Kieselgelsäulen ist einfach, schnell und die Ausbeute reicht von 80% mit ^{125}I -irBE bis 97% mit 3H -irBE [18,105]. Es handelt sich dabei um eine Umkehrflüssigkeitschromatografie, welche hydrophobe Substanzen wie β -Endorphin, aber auch Peptide mit ähnlicher Aminosäuresequenz wie β -Lipotropin und POMC extrahiert [18,105]. Die Extraktionssäulen binden die Peptide über hydrophobe Wechselwirkungen. Die Hormone werden aufgrund ihrer Ladung an den Kohlenstoff der Säulen gebunden und so von den übrigen Plasmainhaltsstoffen getrennt. Die polaren Bestandteile des Plasmas werden ausgewaschen. Die gebundenen Peptide werden anschließend mit einem organischen Lösungsmittel aus den Säulen gelöst. Dabei hat sich angesäuertes Acetonitril im Gegensatz zu 4% Essigsäurelösung [18] als besonders effektiv erwiesen [105]. Dennoch ist eine eindeutige Unterscheidung von der Menge an extrahiertem β -Endorphin zu ähnlichen opioiden Peptiden mit dieser Methode nicht möglich [18,105]. Daher darf man die gewonnene Substanz nur als

immunreaktives β -Endorphin (irBE) bezeichnen.

Der Inter-Assay-Variationskoeffizient betrug bei den vorliegenden Untersuchungen 25,12%. Diese hohe Variation ist hauptsächlich auf Abweichungen im Extraktionsverfahren zurückzuführen. Die C^{18} -beladenen Kieselgelsäulen sind mit unterschiedlicher Dichte bepackt, so dass die Durchflussgeschwindigkeit und damit die Bindungszeit für die opioiden Peptide von Säule zu Säule variiert.

Das hier benutzte Antiserum zur Bestimmung von β -Endorphin zeigte eine totale Kreuzreaktivität mit β -Lipotropin. Es bestand jedoch keine Kreuzreaktivität mit α -Endorphin, γ -Endorphin und Met-Enkephalin. Derzeit existiert kein kommerzieller Test, welcher ausschließlich β -Endorphin nachweisen kann. Studien, welche β -Endorphin mittels eines Radioimmunoassays bestimmt haben, beschreiben ähnliche Kreuzreaktivitäten [18,105].

Es wurden verschiedene Alternativen beschrieben, um die verwandten Opiode voneinander zu separieren: Gel-Chromatografie [105,143,145], Flüssigkeits-Schnell-Chromatografie und Immun-Affinitäts-Chromatografie [63,145]. Die Immun-Affinitätschromatographie ist die vorteilhafteste Methode, die es ermöglicht, β -Lipotropin, β -Endorphin und ACTH voneinander zu separieren. Gegenüber der Gel-Chromatografie können diese Peptide in geringen Mengen Plasma gleichzeitig und schnell quantifiziert werden [63,105,145]. Dennoch ist dieses Verfahren in der klinischen Routine noch nicht etabliert.

Aus diesen Gründen existiert kein einheitlicher Normwert für immunreaktives β -Endorphin im Plasma. Unterschiedlich starke Kreuzreaktionen mit den verschiedensten Opioiden sowie eine bisher nicht standardisierte Bestimmungsmethode für β -Endorphin lassen daher nur den Vergleich mit ähnlichen Studien zu. Die Konzentration von immunreaktivem β -Endorphin im Plasma gesunder Männer beträgt danach zwischen von 39-45pg/ml [26,38,72].

5.6 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie zeigt, dass eine perioperative Intervention mit Ethanol, Morphin oder Ketoconazol bei alkoholkranken Patienten die Inzidenz nosokomialer Infektionen (Ketoconazol nur späte Infektionen) und die Dauer der intensivstationären Behandlungsphase gegenüber einer Placebo-behandelten Gruppe reduzierte. Diese Beobachtung ist wahrscheinlich am ehesten auf die Senkung der perioperativen Serumspiegel von Cortisol (Ethanol, Morphin, Ketoconazol) und der Plasmaspiegel von ACTH (Ethanol, Ketoconazol) zurückzuführen. Somit wären Ethanol, Morphin und Ketoconazol in der perioperativen Behandlung alkoholkranker Patienten auf der Intensivstation geeignet, ein Entgleisen der HHN-Achse nach akutem Alkoholentzug und operativem Stress zu verhindern und die Patienten möglicherweise vor einer zusätzlichen Immunsuppression zu bewahren.

Eine prophylaktische Behandlung mit diesen Medikamenten hatte im Zeitraum dieser Studie keinen Einfluss auf den perioperativen Verlauf von immunreaktivem β -Endorphin. Erniedrigte Plasmaspiegel von immunreaktivem β -Endorphin benötigen entweder eine längere Zeit, um zu normalisieren oder sind eher die Ursache und nicht die Konsequenz der chronischen Alkoholkrankheit.

Die medikamentösen Interventionen untereinander zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verläufe von ACTH, Cortisol und β -Endorphin im Blut, der Inzidenz nosokomialer Infektionen und der Dauer der intensivstationären Behandlung. Weitere Untersuchungen könnten an dieser Stelle ansetzen, um festzustellen, welches dieser Konzepte am besten zur Prophylaxe alkoholassoziierter Komplikationen bei alkoholkranken Patienten geeignet ist, die sich einer kurzfristigen operativen Behandlung unterziehen.

6 Zusammenfassung

Einleitung: Während der postoperativen Phase besitzen alkoholranke Patienten ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko, an nosokomialen Infektionen zu erkranken und haben eine verlängerte intensivmedizinische Behandlungsdauer. Chronischer Alkoholkonsum resultiert in Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)-Achse, die bei einem Teil der Patienten zu einem alkoholinduzierten Pseudo-Cushing-Syndrom führen. Chirurgischer Stress und plötzlicher Alkoholentzug steigern die Spiegel von CRH, ACTH und Cortisol und können die alkoholinduzierte Immunsuppression zusätzlich verstärken. Ob die stressinduzierte Stimulation der HHN-Achse für die Entwicklung postoperativer Infektionen relevant ist, ist bisher nicht geklärt. Durch gezielte Intervention mit Substanzen, die auf zentraler und peripherer Ebene die HHN-Achse inhibieren, sollte dies geprüft werden.

Das Ziel der Untersuchung war es, zu klären, ob die verschiedenen medikamentösen Interventionen Ethanol, Morphin, Ketoconazol im Vergleich zu Placebo einen Einfluss auf den perioperativen Verlauf von ACTH, Cortisol und immunreaktiven β -Endorphin haben (primäres Ziel), und ob durch die Beeinflussung der HHN-Achse die gehäuft auftretenden postoperativen Infektionen gesenkt und dadurch die intensivstationäre Behandlungsphase bei diesen Patienten verkürzt werden kann (sekundäres Ziel).

Methodik: Es wurden insgesamt 64 alkoholranke Patienten in diese kontrollierte, prospektive Studie eingeschlossen, die sich einer Tumorresektion im oberen Aerodigestivtrakt unterzogen (Neck-dissection) und zur Weiterbehandlung auf eine interdisziplinäre operative Intensivstation verlegt wurden. Die Diagnostik der chronischen Alkoholkrankheit erfolgte anhand der DSM-IV Kriterien für Alkoholabhängigkeit oder –abusus sowie des täglichen Alkoholkonsums. Patienten wurden dann als chronisch alkoholkrank diagnostiziert, wenn sie täglich ≥ 60 g Alkohol konsumierten und die DSM-IV Kriterien für Alkoholabhängigkeit oder –abusus erfüllten. Ergänzend wurden präoperativ der CAGE–Fragebogen erhoben und alkoholassoziierte Laborparameter wie CDT, MCV und γ -GT bestimmt. Von den insgesamt 64 eingeschlossenen Patienten mussten nach Einschluss zwei Patienten wieder ausgeschlossen werden, da ein Patient anstatt einer Neck-dissection eine Strahlentherapie erhielt und ein weiterer Patient postoperativ nicht beatmet wurde.

Nach der Diagnosestellung wurden die Patienten randomisiert und doppelverblindet vier medikamentösen Konzepten zugeteilt: Ethanol (0,5g/kg/d) [n=16], Morphin (15 μ g/kg/d) [n=14], Ketoconazol (4x200mg/d) [n=16] oder Placebo (NaCl 0,9% und Placebo-Kapseln) [n=16].

Bei allen Patienten begann die perioperative Verabreichung der Substanzen jeweils am Vorabend der Operation und endete am dritten postoperativen Tag. Alle Patienten unterzogen sich präoperativ sowie am ersten, dritten und siebenten postoperativen Tag um 7.30 Uhr morgens einer peripheren Blutabnahme.

Die Hormone der HHN-Achse wurden mittels eines Enzyme-linked immuno sorbent assays (ELISA) für ACTH, eines Kompetitiven Immunoassays für Cortisol und eines Radioimmunoassays für immunreaktives β -Endorphin bestimmt. Die Diagnosen Pneumonie, Tracheobronchitis, Wundinfektion und Harnwegsinfektion wurden nach den Kriterien der „Centers for Disease Control“, Sepsis nach den Kriterien der „Society of Critical Care Medicine Consensus Conference“ gestellt. Das Alkoholentzugssyndrom wurde durch einen anerkannten Algorithmus definiert und von einem neurologischen Konsiliardienst bestätigt.

Ergebnisse: Unter einer Intervention mit Ethanol, Morphin und Ketoconazol wurden perioperativ niedrigere ACTH- (Morphin nur tendenziell) und Cortisolspiegel gemessen als in der Placebogruppe. Dagegen erbrachte eine medikamentöse Behandlung mit diesen Substanzen keinen signifikanten Unterschied im perioperativen Verlauf von immunreaktivem β -Endorphin. ACTH, Cortisol und β -Endorphin wären am ersten postoperativen Tag geeignet, Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung spät auftretender interkurrenter Infektionen in der postoperativen Phase zu detektieren. Ethanol- und Morphin-behandelte Patienten entwickelten signifikant weniger, Ketoconazol-Patienten tendenziell weniger postoperative Infektionen als die Placebogruppe. Ethanol- und Morphinbehandlung konnten sowohl die Inzidenz früh auftretender Infektionen (Pneumonie, Tracheobronchitis) als auch spät auftretender Infektionen (Wund- und Harnwegsinfektion, Sepsis) signifikant senken. Dagegen erreichte in der Ketoconazolgruppe nur die Reduzierung der Inzidenz spät auftretender Infektionen statistische Signifikanz. Bei Patienten mit medikamentöser Intervention konnte die intensivstationäre Behandlungsdauer im Median um neun Tage im Vergleich zu Patienten der Placebogruppe reduziert werden. Die Verum-Interventionen untereinander zeigten in keinem dieser Parameter einen signifikanten Unterschied.

Schlussfolgerung: Diese Studie zeigte, dass unter einer perioperativen Behandlung mit Ethanol, Morphin oder Ketoconazol die stressinduzierte Aktivierung der HHN-Achse und ein daraus resultierender Hypercortisolismus vermieden werden konnte. Außerdem wären diese Substanzen in der Behandlung alkoholkranker Patienten auf der Intensivstation geeignet, um die Rate nosokomialer Infektionen und die Dauer der intensivstationären Behandlung zu reduzieren.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Adinoff,B.; Martin,P.R.; Bone,G.H.; Eckardt,M.J.; Roehrich,L.; George,D.T.; Moss,H.B.; Eskay,R.; Linnoila,M.; Gold,P.W.: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning and cerebrospinal fluid corticotropin releasing hormone and corticotropin levels in alcoholics after recent and long-term abstinence. *Arch.Gen.Psychiatry*. 1990, 47-4, S.325-330, PM:2157379.
- 2 Adinoff,B.; Risher-Flowers,D.; De Jong,J.; Ravitz,B.; Bone,G.H.; Nutt,D.J.; Roehrich,L.; Martin,P.R.; Linnoila,M.: Disturbances of hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning during ethanol withdrawal in six men. *Am.J.Psychiatry*. 1991, 148-8, S.1023-1025, PM:1853950.
- 3 Adinoff,B.; Ruether,K.; Krebaum,S.; Iranmanesh,A.; Williams,M.J.: Increased salivary cortisol concentrations during chronic alcohol intoxication in a naturalistic clinical sample of men. *Alcohol Clin.Exp.Res.*. 2003, 27-9, S.1420-1427, PM:14506402.
- 4 Aguirre,J.C.; del Arbol,J.L.; Raya,J.; Ruiz-Requena,M.E.; Rico,Irles J.: Plasma beta-endorphin levels in chronic alcoholics. *Alcohol*. 1990, 7-5, S.409-412, PM:2222843.
- 5 Aguirre,J.C.; del Arbol,J.L.; Rico,J.; Raya,J.; Miranda,M.T.: Classification of alcoholics on the basis of plasma beta-endorphin concentration. *Alcohol*. 1995, 12-6, S.531-534, PM:8590614.
- 6 Allemann,P.I.: Markers for excessive alcohol use (screening). *Ther.Umsch.*. 2000, 57-4, S.185-190, PM:10804874.
- 7 American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edition) (DSM-IV). American Psychiatric Association, Committee on Nomenclature and Statistics. 1994, S.195-196,
- 8 Aubrun,F.; Bunge,D.; Langeron,O.; Saillant,G.; Coriat,P.; Riou,B.: Postoperative morphine consumption in the elderly patient. *Anesthesiology*. 2003, 99-1, S.160-165, PM:12826856.
- 9 Bacarese-Hamilton,T.; Cattini,R.; Shandley,C.; Howard,C.; Palmer,R.; McFarthing,K.: A fully automated enzyme immunoassay for the measurement of cortisol in biological fluids. *Eur.J.Clin.Chem.Clin.Biochem.*. 1992, 30-9, S.531-535, PM:1457615.
- 10 Bertagna,X.: Proopiomelanocortin-derived peptides. *Endocrinol.Metab Clin.North Am.*. 1994, 23-3, S.467-485, PM:7805649.
- 11 Blot,W.J.; McLaughlin,J.K.; Winn,D.M.; Austin,D.F.; Greenberg,R.S.; Preston-Martin,S.; Bernstein,L.; Schoenberg,J.B.; Stemhagen,A.: Smoking and drinking in relation to oral

- and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988, 48-11, S.3282-3287, PM:3365707.
- 12 Blum, K.; Trachtenberg, M.C.: Alcoholism: scientific basis of a neuropsychogenetic disease. *Int.J.Addict.* 1988, 23-8, S.781-796, PM:2906332.
 - 13 Bone, R.C.; Balk, R.A.; Cerra, F.B.; Dellinger, R.P.; Fein, A.M.; Knaus, W.A.; Schein, R.M.; Sibbald, W.J.: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992, 101-6, S.1644-1655, PM:1303622.
 - 14 Bornstein, S.R.; Chrousos, G.P.: Adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1999, 84-5, S.1729-1736, PM:10323408.
 - 15 Bornstein, S.R.; Rutkowski, H.: The adrenal hormone metabolism in the immune/inflammatory reaction. *Endocr.Res.* 2002, 28-4, S.719-728, PM:12530688.
 - 16 Buckingham, J.C.: Secretion of corticotrophin and its hypothalamic releasing factor in response to morphine and opioid peptides. *Neuroendocrinology.* 1982, 35-2, S.111-116, PM:6290921.
 - 17 Buckingham, J.C.; Cooper, T.A.: Differences in hypothalamo-pituitary-adrenocortical activity in the rat after acute and prolonged treatment with morphine. *Neuroendocrinology.* 1984, 38-5, S.411-417, PM:6328347.
 - 18 Cahill, C.A.; Matthews, J.D.; Akil, H.: Human plasma beta-endorphin-like peptides: a rapid, high recovery extraction technique and validation of radioimmunoassay. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1983, 56-5, S.992-997, PM:6300182.
 - 19 Celis, R.; Torres, A.; Gatell, J.M.; Almela, M.; Rodriguez-Roisin, R.; Agusti-Vidal, A.: Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest.* 1988, 93-2, S.318-324, PM:3338299.
 - 20 Ceriati, F.; Tebala, G.D.; De Cosmo, G.; Saraceni, C.; Coco, C.; Bosco, F.; Mariani, L.; Ceriati, E.; Zumbo, A.: A prospective randomized clinical trial on pain control after major abdominal surgery. *Chir Ital.* 2003, 55-4, S.481-489, PM:12938592.
 - 21 Cook, R.T.: Alcohol abuse, alcoholism, and damage to the immune system-a review. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 1998, 22-9, S.1927-1942, PM:9884135.
 - 22 Costa, A.; Bono, G.; Martignoni, E.; Merlo, P.; Sances, G.; Nappi, G.: An assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis functioning in non-depressed, early abstinent alcoholics. *Psychoneuroendocrinology.* 1996, 21-3, S.263-275, PM:8817725.

- 23 Craven,D.E.; Kunches,L.M.; Kilinsky,V.; Lichtenberg,D.A.; Make,B.J.; McCabe,W.R.: Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am.Rev.Respir.Dis.*. 1986, *133-5*, S.792-796, PM:3706887.
- 24 Craven,D.E.; Kunches,L.M.; Lichtenberg,D.A.; Kollisch,N.R.; Barry,M.A.; Heeren,T.C.; McCabe,W.R.: Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch.Intern.Med.*. 1988, *148-5*, S.1161-1168, PM:3365084.
- 25 Dave,J.R.; Eiden,L.E.; Karanian,J.W.; Eskay,R.L.: Ethanol exposure decreases pituitary corticotropin-releasing factor binding, adenylate cyclase activity, proopiomelanocortin biosynthesis, and plasma beta-endorphin levels in the rat. *Endocrinology*. 1986, *118-1*, S.280-286, PM:2934242.
- 26 del Arbol,J.L.; Aguirre,J.C.; Raya,J.; Rico,J.; Ruiz-Requena,M.E.; Miranda,M.T.: Plasma concentrations of beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone, and cortisol in drinking and abstinent chronic alcoholics. *Alcohol*. 1995, *12-6*, S.525-529, PM:8590613.
- 27 Delitala,G.; Trainer,P.J.; Oliva,O.; Fanciulli,G.; Grossman,A.B.: Opioid peptide and alpha-adrenoceptor pathways in the regulation of the pituitary-adrenal axis in man. *J.Endocrinol.*. 1994, *141-1*, S.163-168, PM:8031419.
- 28 Eggers,V.; Tio,J.; Neumann,T.; Pragst,F.; Muller,C.; Schmidt,L.G.; Kox,W.J.; Spies,C.D.: Blood alcohol concentration for monitoring ethanol treatment to prevent alcohol withdrawal in the intensive care unit. *Intensive Care Med.*. 2002, *28-10*, S.1475-1482, PM:12373474.
- 29 Ehrenreich,H.; Kolmar,C.; Muller,O.A.; Goebel,F.D.: Potentiation of the hCRF-induced release of ACTH in man by an opioid antagonist. *Klin.Wochenschr.*. 1987, *65-10*, S.453-457, PM:3037181.
- 30 Ehrenreich,H.; Schuck,J.; Stender,N.; Pilz,J.; Gefeller,O.; Schilling,L.; Poser,W.; Kaw,S.: Endocrine and hemodynamic effects of stress versus systemic CRF in alcoholics during early and medium term abstinence. *Alcohol Clin.Exp.Res.*. 1997, *21-7*, S.1285-1293, PM:9347091.
- 31 Engelhardt,D.: Steroid biosynthesis inhibitors in Cushing's syndrome. *Clin.Investig.*. 1994, *72-7*, S.481-488, PM:7981573.
- 32 Engelhardt,D.; Weber,M.M.: Therapy of Cushing's syndrome with steroid biosynthesis inhibitors. *J.Steroid Biochem.Mol.Biol.*. 1994, *49-4-6*, S.261-267, PM:8043488.
- 33 Esel,E.; Sofuoglu,S.; Aslan,S.S.; Kula,M.; Yabanoglu,I.; Turan,M.T.: Plasma levels of beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol during early and late alcohol

. Alcohol Alcohol. 2001, 36-6, S.572-576, PM:11704624.

- 34 Ewing,J.A.: Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. JAMA. 1984, 252-14, S.1905-1907, PM:6471323.
- 35 Fassbender,K.; Pargger,H.; Muller,W.; Zimmerli,W.: Interleukin-6 and acute-phase protein concentrations in surgical intensive care unit patients: diagnostic signs in nosocomial infection. Crit Care Med.. 1993, 21-8, S.1175-1180, PM:8339583.
- 36 Garner,J.S.; Jarvis,W.R.; Emori,T.G.; Horan,T.C.; Hughes,J.M.: CDC definitions for nosocomial infections 1988. Z.Arztl.Fortbild.(Jena). 1991, 85-17, S.818-827, PM:1659046.
- 37 Gianoulakis,C.: The effect of ethanol on the biosynthesis and regulation of opioid peptides. Experientia. 1989, 45-5, S.428-435, PM:2656284.
- 38 Gianoulakis,C.; Beliveau,D.; Angelogianni,P.; Meaney,M.; Thavundayil,J.; Tawar,V.; Dumas,M.: Different pituitary beta-endorphin and adrenal cortisol response to ethanol in individuals with high and low risk for future development of alcoholism. Life Sci.. 1989, 45-12, S.1097-1109, PM:2529410.
- 39 Gianoulakis,C.; Krishnan,B.; Thavundayil,J.: Enhanced sensitivity of pituitary beta-endorphin to ethanol in subjects at high risk of alcoholism. Arch.Gen.Psychiatry. 1996, 53-3, S.250-257, PM:8611062.
- 40 Gianoulakis,C.; de Waele,J.P.; Thavundayil,J.: Implication of the endogenous opioid system in excessive ethanol consumption. Alcohol. 1996, 13-1, S.19-23, PM:8837929.
- 41 Gomez-Flores,R.; Weber,R.J.: Differential effects of buprenorphine and morphine on immune and neuroendocrine functions following acute administration in the rat mesencephalon periaqueductal gray. Immunopharmacology. 2000, 48-2, S.145-156, PM:10936512.
- 42 Gronbaek,M.; Becker,U.; Johansen,D.; Tonnesen,H.; Jensen,G.; Sorensen,T.I.: Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. BMJ. 1998, 317-7162, S.844-847, PM:9748175.
- 43 Groote,Veldman R.; Meinders,A.E.: On the mechanism of alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. Endocr.Rev.. 1996, 17-3, S.262-268, PM:8771359.
- 44 Grossman,A.: Brain opiates and neuroendocrine function. Clin.Endocrinol.Metab. 1983, 12-3, S.725-746, PM:6323067.
- 45 Hansbrough,J.F.; Zapata-Sirvent,R.L.; Carroll,W.J.; Johnson,R.; Saunders,C.E.; Barton,C.A.: Administration of intravenous alcohol for prevention of withdrawal in

- alcoholic burn patients. *Am.J.Surg.*. 1984, 148-2, S.266-269, PM:6465435.
- 46 Hasselbalch,H.; Selmer,J.; Sestoft,L.; Kehlet,H.: Hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in chronic alcoholism. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*. 1982, 16-1, S.73-76, PM:7074973.
- 47 Heil,T.; Spies,C.; Bullmann,C.; Neumann,T.; Eyrich,K.; Muller,C.; Rommelspacher,H.: The relevance of CDT (carbohydrate-deficient transferrin). Preoperative diagnosis of chronic alcohol abuse in intensive care patients following elective tumor resection. *Anaesthesist*. 1994, 43-7, S.447-453, PM:8092454.
- 48 Heil,T.; Spies,C.D.; Hannemann,L.; Reinhart,K.; Eyrich,K.: Pharmakologische Ansätze zur Prophylaxe und Therapie des postoperativen Alkoholentzugssyndroms. *Anesth.Intensivmed.*. 1992, 33, S.33-37,
- 49 Helander,A.; Husa,A.; Jeppsson,J.O.: Improved HPLC method for carbohydrate-deficient transferrin in serum. *Clin.Chem.*. 2003, 49-11, S.1881-1890, PM:14578320.
- 50 Heuser,I.; von Bardeleben,U.; Boll,E.; Holsboer,F.: Response of ACTH and cortisol to human corticotropin-releasing hormone after short-term abstention from alcohol abuse. *Biol.Psychiatry*. 1988, 24-3, S.316-321, PM:2840977.
- 51 Holsboer,F.; Spengler,D.; Heuser,I.: The role of corticotropin-releasing hormone in the pathogenesis of Cushing's disease, anorexia nervosa, alcoholism, affective disorders and dementia. *Prog.Brain Res.*. 1992, 93, S.385-417, PM:1336204.
- 52 Homann,N.: Alcohol and cancer. *Ther.Umsch.*. 2000, 57-4, S.236-240, PM:10804883.
- 53 Houghtling,R.A.; Mellon,R.D.; Tan,R.J.; Bayer,B.M.: Acute effects of morphine on blood lymphocyte proliferation and plasma IL-6 levels. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*. 2000, 917, S.771-777, PM:11268406.
- 54 Hundt,W.; Zimmermann,U.; Pottig,M.; Spring,K.; Holsboer,F.: The combined dexamethasone-suppression/CRH-stimulation test in alcoholics during and after acute withdrawal. *Alcohol Clin.Exp.Res.*. 2001, 25-5, S.687-691, PM:11371718.
- 55 Inder,W.J.; Joyce,P.R.; Ellis,M.J.; Evans,M.J.; Livesey,J.H.; Donald,R.A.: The effects of alcoholism on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: interaction with endogenous opioid peptides. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*. 1995, 43-3, S.283-290, PM:7586596.
- 56 Iranmanesh,A.; Lizarralde,G.; Johnson,M.L.; Veldhuis,J.D.: Circadian, ultradian, and episodic release of beta-endorphin in men, and its temporal coupling with cortisol. *J.Clin.Endocrinol.Metab*. 1989, 68-6, S.1019-1026, PM:2524500.
- 57 Iranmanesh,A.; Veldhuis,J.D.; Johnson,M.L.; Lizarralde,G.: 24-hour pulsatile and circadian patterns of cortisol secretion in alcoholic men. *J.Androl*. 1989, 10-1, S.54-63,

PM:2708124.

- 58 Jeffcoate,W.: Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. *Lancet*. 1993, *341-8846*, S.676-677, PM:8095582.
- 59 Jensen,N.H.; Dragsted,L.; Christensen,J.K.; Jorgensen,J.C.; Qvist,J.: Severity of illness and outcome of treatment in alcoholic patients in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1988, *15-1*, S.19-22, PM:3230195.
- 60 Jessop,D.S.: Central non-glucocorticoid inhibitors of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *J.Endocrinol.* 1999, *160-2*, S.169-180, PM:9924185.
- 61 Jessop,D.S.: Stimulatory and inhibitory regulators of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Baillieres Best.Pract.Res.Clin.Endocrinol.Metab.* 1999, *13-4*, S.491-501, PM:10903810.
- 62 Kiefer,F.; Horntrich,M.; Jahn,H.; Wiedemann,K.: Is withdrawal-induced anxiety in alcoholism based on beta-endorphin deficiency?. *Psychopharmacology (Berl)* . 2002, *162-4*, S.433-437, PM:12172698.
- 63 Kikuchi,K.; Tanaka,M.; Abe,K.; Yamaguchi,K.; Kimura,S.; Adachi,I.: Rapid and specific radioimmunoassays for beta-endorphin and beta-lipotropin in affinity-purified human plasma. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1984, *59-2*, S.287-292, PM:6330153.
- 64 Kirkman,S.; Nelson,D.H.: Alcohol-induced pseudo-Cushing's disease: a study of prevalence with review of the literature. *Metabolism*. 1988, *37-4*, S.390-394, PM:2833680.
- 65 Knaus,W.A.; Wagner,D.P.; Draper,E.A.; Zimmerman,J.E.; Bergner,M.; Bastos,P.G.; Sirio,C.A.; Murphy,D.J.; Lotring,T.; Damiano,A.; .: The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*. 1991, *100-6*, S.1619-1636, PM:1959406.
- 66 Kobayashi,Y.; Tsubota,N.; Miyai,K.; Watanabe,F.: Fluorescence quenching immunoassay of serum cortisol. *Steroids*. 1980, *36-2*, S.177-183, PM:7444988.
- 67 Lee,S.; Rivier,C.: Long-term influence of an initial exposure to alcohol on the rat hypothalamic-pituitary axis. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 2003, *27-9*, S.1463-1470, PM:14506408.
- 68 Lieber,C.S.: Medical disorders of alcoholism. *N.Engl.J.Med.* 1995, *333-16*, S.1058-1065, PM:7675050.
- 69 Lingen,M.; Sturgis,E.M.; Kies,M.S.: Squamous cell carcinoma of the head and neck in nonsmokers: clinical and biologic characteristics and implications for management.

- Curr.Opin.Oncol.. 2001, 13-3, S.176-182, PM:11307061.
- 70 MacGregor,R.R.; Louria,D.B.: Alcohol and infection. Curr.Clin.Top.Infect.Dis.. 1997, 17, S.291-315, PM:9189671.
- 71 Malangoni,M.A.; Crafton,R.; Mocek,F.C.: Pneumonia in the surgical intensive care unit: factors determining successful outcome. Am.J.Surg.. 1994, 167-2, S.250-255, PM:8135314.
- 72 Marchesi,C.; Chiodera,P.; Ampollini,P.; Volpi,R.; Coiro,V.: Beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion in abstinent alcoholics. Psychiatry Res.. 1997, 72-3, S.187-194, PM:9406908.
- 73 Marx,C.; Ehrhart-Bornstein,M.; Scherbaum,W.A.; Bornstein,S.R.: Regulation of adrenocortical function by cytokines--relevance for immune-endocrine interaction. Horm.Metab Res.. 1998, 30-6-7, S.416-420, PM:9694572.
- 74 McDonald,R.K.; Evans,F.T.; Weise,V.K.; Patrick,R.W.: Effect of morphine and nalorphine on plasma hydrocortisone levels in man. J.Pharmacol.Exp.Ther.. 1959, 125-3, S.241-247, PM:13642265.
- 75 Mendenhall,C.L.; Theus,S.A.; Roselle,G.A.; Grossman,C.J.; Rouster,S.D.: Biphasic in vivo immune function after low- versus high-dose alcohol consumption. Alcohol. 1997, 14-3, S.255-260, PM:9160803.
- 76 Merry,J.; Marks,V.: The effects of alcohol, barbiturate, and diazepam on hypothalamic-pituitary-adrenal function in chronic alcoholics. Lancet. 1972, 2-7785, S.990-991, PM:4116981.
- 77 Miller,J.W.; Crapo,L.: The medical treatment of Cushing's syndrome. Endocr.Rev.. 1993, 14-4, S.443-458, PM:7693447.
- 78 Moore,R.D.; Bone,L.R.; Geller,G.; Mamon,J.A.; Stokes,E.J.; Levine,D.M.: Prevalence, detection, and treatment of alcoholism in hospitalized patients. JAMA. 1989, 261-3, S.403-407, PM:2909780.
- 79 Morgan,M.Y.: Alcohol and the endocrine system. Br.Med.Bull.. 1982, 38-1, S.35-42, PM:7046871.
- 80 Morita,M.; Saeki,H.; Mori,M.; Kuwano,H.; Sugimachi,K.: Risk factors for esophageal cancer and the multiple occurrence of carcinoma in the upper aerodigestive tract. Surgery . 2002, 131-1 Suppl, S.S1-S6, PM:11821780.
- 81 Mortimer,R.H.; Cannell,G.R.; Thew,C.M.; Galligan,J.P.: Ketoconazole and plasma and urine steroid levels in Cushing's disease. Clin.Exp.Pharmacol.Physiol. 1991, 18-8,

- S.563-569, PM:1655322.
- 82 Mulla,A.; Buckingham,J.C.: Regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis by cytokines. *Baillieres Best.Pract.Res.Clin.Endocrinol.Metab.* 1999, 13-4, S.503-521, PM:10903811.
- 83 Munson,P.L.: Effects of morphine and related drugs on the corticotrophin (ACTH)-stress reaction. *Prog.Brain Res.* 1973, 39, S.361-372, PM:4363913.
- 84 Myers,R.D.; Melchior,C.L.: Alcohol drinking: abnormal intake caused by tetrahydropapaveroline in brain. *Science.* 1977, 196-4289, S.554-556, PM:557839.
- 85 Myers,R.D.; Critcher,E.C.: Naloxone alters alcohol drinking induced in the rat by tetrahydropapaveroline (THP) infused ICV. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 1982, 16-5, S.827-836, PM:6283568.
- 86 Napolitano,L.M.; Koruda,M.J.; Zimmerman,K.; McCowan,K.; Chang,J.; Meyer,A.A.: Chronic ethanol intake and burn injury: evidence for synergistic alteration in gut and immune integrity. *J.Trauma.* 1995, 38-2, S.198-207, PM:7869435.
- 87 Neumann,T.; Spies,C.D.: Use of biomarkers for alcohol use disorders in clinical practice. *Addiction.* 2003, 98, S.S2,
- 88 Nieman,L.K.: Medical therapy of Cushing's disease. *Pituitary.* 2002, 5-2, S.77-82, PM:12675504.
- 89 Pilz,G.; Werdan,K.: Scores for multiple organ dysfunction and multiple organ failure. *Internist (Berl).* 1998, 39-5, S.502-508, PM:9647985.
- 90 Raff,H.; Shaker,J.L.; Nelson,D.K.; Findling,J.W.: Rapid measurement of corticotropin (ACTH) with a modified immunochemiluminescent assay. *Clin.Chem.* 1994, 40-7, S.1344, PM:8013111.
- 91 Rantala,A.; Lehtonen,O.P.; Niinikoski,J.: Alcohol abuse: a risk factor for surgical wound infections?. *Am.J.Infect.Control.* 1997, 25-5, S.381-386, PM:9343620.
- 92 Rasmussen,D.D.; Boldt,B.M.; Bryant,C.A.; Mitton,D.R.; Larsen,S.A.; Wilkinson,C.W.: Chronic daily ethanol and withdrawal: 1. Long-term changes in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 2000, 24-12, S.1836-1849, PM:11141043.
- 93 Rees,L.H.; Besser,G.M.; Jeffcoate,W.J.; Goldie,D.J.; Marks,V.: Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. *Lancet.* 1977, 1-8014, S.726-728, PM:66521.
- 94 Ringborg,U.: Alcohol and risk of cancer. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 1998, 22-7 *Suppl*, S.323S-328S, PM:9799956.

- 95 Rittmaster,R.S.; Cutler,G.B.,Jr.; Sobel,D.O.; Goldstein,D.S.; Koppelman,M.C.; Loriaux,D.L.; Chrousos,G.P.: Morphine inhibits the pituitary-adrenal response to ovine corticotropin-releasing hormone in normal subjects. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1985, *60-5*, S.891-895, PM:2984235.
- 96 Rivier,C.; Bruhn,T.; Vale,W.: Effect of ethanol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat: role of corticotropin-releasing factor (CRF). *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1984, *229-1*, S.127-131, PM:6323684.
- 97 Rivier,C.; Vale,W.: Interaction between ethanol and stress on ACTH and beta-endorphin secretion. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 1988, *12-2*, S.206-210, PM:2837103.
- 98 Rivier,C.: Alcohol stimulates ACTH secretion in the rat: mechanisms of action and interactions with other stimuli. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 1996, *20-2*, S.240-254, PM:8730214.
- 99 Rivier,C.L.; Grigoriadis,D.E.; Rivier,J.E.: Role of corticotropin-releasing factor receptors type 1 and 2 in modulating the rat adrenocorticotropin response to stressors. *Endocrinology.* 2003, *144-6*, S.2396-2403, PM:12746300.
- 100 Rodriguez,J.L.; Gibbons,K.J.; Bitzer,L.G.; Dechert,R.E.; Steinberg,S.M.; Flint,L.M.: Pneumonia: incidence, risk factors, and outcome in injured patients. *J.Trauma.* 1991, *31-7*, S.907-912, PM:2072428.
- 101 Rosenberger,P.; Muhlbauer,E.; Weissmuller,T.; Rommelspacher,H.; Sinha,P.; Wernecke,K.D.; Finckh,U.; Rettig,J.; Kox,W.J.; Spies,C.D.: Decreased proopiomelanocortin mRNA in lymphocytes of chronic alcoholics after intravenous human corticotropin releasing factor injection. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 2003, *27-11*, S.1693-1700, PM:14634483.
- 102 Roth-Isigkeit,A.; Dibbelt,L.; Schmucker,P.; Seyfarth,M.: The immune-endocrine interaction varies with the duration of the inflammatory process in cardiac surgery patients. *J.Neuroendocrinol.* 2000, *12-6*, S.546-552, PM:10844583.
- 103 Roth-Isigkeit,A.K.; Schmucker,P.: Postoperative dissociation of blood levels of cortisol and adrenocorticotropin after coronary artery bypass grafting surgery. *Steroids.* 1997, *62-11*, S.695-699, PM:9366007.
- 104 Roth-Isigkeit,A.K.; Dibbelt,L.; Schmucker,P.: Blood levels of corticosteroid-binding globulin, total cortisol and unbound cortisol in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery with cardiopulmonary bypass. *Steroids.* 2000, *65-9*, S.513-520, PM:10978730.

- 105 Ruckert,R.I.; Hoffmann,Y.; Rohde,W.: Some methodic aspects in optimizing the radioimmunoassay of beta-endorphin. *Exp.Clin.Endocrinol.*. 1986, *87-3*, S.277-287, PM:2946595.
- 106 Saitz,R.; Ghali,W.A.; Moskowitz,M.A.: The impact of alcohol-related diagnoses on pneumonia outcomes. *Arch.Intern.Med.*. 1997, *157-13*, S.1446-1452, PM:9224223.
- 107 Sander,M.; Irwin,M.; Sinha,P.; Naumann,E.; Kox,W.J.; Spies,C.D.: Suppression of interleukin-6 to interleukin-10 ratio in chronic alcoholics: association with postoperative infections. *Intensive Care Med.*. 2002, *28-3*, S.285-292, PM:11904657.
- 108 Schafer,M.; Mousa,S.A.; Stein,C.: Corticotropin-releasing factor in antinociception and inflammation. *Eur.J.Pharmacol.*. 1997, *323-1*, S.1-10, PM:9105870.
- 109 Schein,R.M.; Sprung,C.L.; Marcial,E.; Napolitano,L.; Chernow,B.: Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med.*. 1990, *18-3*, S.259-263, PM:2302948.
- 110 Schroeder,S.; Wichers,M.; Klingmuller,D.; Hofer,M.; Lehmann,L.E.; von Spiegel,T.; Hering,R.; Putensen,C.; Hoeft,A.; Stuber,F.: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: altered response to corticotropin-releasing hormone. *Crit Care Med.*. 2001, *29-2*, S.310-316, PM:11246311.
- 111 Seitz,H.K.; Simanowski,U.A.: Ethanol and carcinogenesis of the alimentary tract. *Alcohol Clin.Exp.Res.*. 1986, *10-6 Suppl*, S.33S-40S, PM:3544928.
- 112 Seitz,H.K.; Poschl,G.; Simanowski,U.A.: Alcohol and cancer. *Recent Dev.Alcohol.* 1998, *14*, S.67-95, PM:9751943.
- 113 Sonino,N.; Boscaro,M.; Paoletta,A.; Mantero,F.; Ziliotto,D.: Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*. 1991, *35-4*, S.347-352, PM:1752063.
- 114 Spencer,R.L.; McEwen,B.S.: Adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to chronic ethanol stress. *Neuroendocrinology*. 1990, *52-5*, S.481-489, PM:2126355.
- 115 Spies,C.: Anesthesiologic aspects of chronic alcohol abuse. *Ther.Umsch.*. 2000, *57-4*, S.261-63, PM:10804888.
- 116 Spies,C.; Tonnesen,H.; Andreasson,S.; Helander,A.; Conigrave,K.: Perioperative morbidity and mortality in chronic alcoholic patients. *Alcohol Clin.Exp.Res.*. 2001, *25-5 Suppl*, S.164S-170S, PM:11391067.
- 117 Spies,C.D.; Rommelspacher,H.; Schnapper,C.; Muller,C.; Marks,C.; Berger,G.; Conrad,C.; Blum,S.; Specht,M.; Hannemann,L.; .: Beta-carbolines in chronic alcoholics undergoing elective tumor resection. *Alcohol Clin.Exp.Res.*. 1995, *19-4*, S.969-976,

PM:7485848.

- 118 Spies,C.D.; Dubisz,N.; Funk,W.; Blum,S.; Muller,C.; Rommelspacher,H.; Brummer,G.; Specht,M.; Hannemann,L.; Striebel,H.W.; .: Prophylaxis of alcohol withdrawal syndrome in alcohol-dependent patients admitted to the intensive care unit after tumour resection. *Br.J.Anaesth.*. 1995, 75-6, S.734-739, PM:8672322.
- 119 Spies,C.D.; Nordmann,A.; Brummer,G.; Marks,C.; Conrad,C.; Berger,G.; Runkel,N.; Neumann,T.; Muller,C.; Rommelspacher,H.; Specht,M.; Hannemann,L.; Striebel,H.W.; Schaffartzik,W.: Intensive care unit stay is prolonged in chronic alcoholic men following tumor resection of the upper digestive tract. *Acta Anaesthesiol.Scand.*. 1996, 40-6, S.649-656, PM:8836256.
- 120 Spies,C.D.; Neuner,B.; Neumann,T.; Blum,S.; Muller,C.; Rommelspacher,H.; Rieger,A.; Sanft,C.; Specht,M.; Hannemann,L.; Striebel,H.W.; Schaffartzik,W.: Intercurrent complications in chronic alcoholic men admitted to the intensive care unit following trauma. *Intensive Care Med.*. 1996, 22-4, S.286-293, PM:8708164.
- 121 Spies,C.D.; Dubisz,N.; Neumann,T.; Blum,S.; Muller,C.; Rommelspacher,H.; Brummer,G.; Specht,M.; Sanft,C.; Hannemann,L.; Striebel,H.W.; Schaffartzik,W.: Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial. *Crit Care Med.*. 1996, 24-3, S.414-422, PM:8625628.
- 122 Spies,C.D.; Rommelspacher,H.: Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment. *Anesth.Analg.*. 1999, 88-4, S.946-954, PM:10195555.
- 123 Spies,CD; von Dossow,V.; Eggers,V.; Jetschmann,G.; El-Hilali,R.; Egert,J.; Fischer,M.; Schröder,T.; Höflich,C.; Sinha,P.; Paschen,C.; Mirsalim,P.; Brunsch,R.; Hopf,J.; Marks,C.; Wernecke,KD.; Pragst,F.; Ehrenreich,H.; Müller,C.; Tonnesen,H.; Oelkers,W.; Rohde,W.; Stein,C.; Kox,WJ.: Altered cell-mediated immunity and increased postoperative infection rate in chronic alcoholic patients. *Anesthesiology*. 2004,
- 124 Suemaru,S.; Hashimoto,K.; Ota,Z.: Effects of morphine on hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF), norepinephrine and dopamine in non-stressed and stressed rats. *Acta Med.Okayama*. 1985, 39-6, S.463-470, PM:3004111.
- 125 Suemaru,S.; Hashimoto,K.; Ota,Z.: Effect of morphine on hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) and pituitary-adrenocortical activity. *Endocrinol.Jpn.*. 1986, 33-4, S.441-448, PM:3024953.
- 126 Suemaru,S.; Dallman,M.F.; Darlington,D.N.; Cascio,C.S.; Shinsako,J.: Role of alpha-

- adrenergic mechanism in effects of morphine on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical and cardiovascular systems in the rat. *Neuroendocrinology*. 1989, 49-2, S.181-190, PM:2542829.
- 127 Sullivan,J.T.; Sykora,K.; Schneiderman,J.; Naranjo,C.A.; Sellers,E.M.: Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br.J.Addict.*. 1989, 84-11, S.1353-1357, PM:2597811.
- 128 Szabo,G.: Consequences of alcohol consumption on host defence. *Alcohol Alcohol*. 1999, 34-6, S.830-841, PM:10659718.
- 129 Szabo,J.; Bruckner,G.; Medveczky,I.; Kosa,E.; Balogh,A.: Ethanol's effect on rat pituitary adrenal axis is prevented by purine metabolic pathway inhibitors. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*. 1999, 220-2, S.112-118, PM:9933506.
- 130 Talbot,J.A.; Kane,J.W.; White,A.: Analytical and clinical aspects of adrenocorticotrophin determination. *Ann.Clin.Biochem.*. 2003, 40-5, S.453-471, PM:14503983.
- 131 Terzolo,M.; Panarelli,M.; Piovesan,A.; Torta,M.; Paccotti,P.; Angeli,A.: Ketoconazole treatment in Cushing's disease. Effect on the circadian profile of plasma ACTH and cortisol. *J.Endocrinol.Invest*. 1988, 11-10, S.717-721, PM:2852693.
- 132 Tonnesen,H.; Petersen,K.R.; Hojgaard,L.; Stokholm,K.H.; Nielsen,H.J.; Knigge,U.; Kehlet,H.: Postoperative morbidity among symptom-free alcohol misusers. *Lancet*. 1992, 340-8815, S.334-337, PM:1353805.
- 133 Tonnesen,H.; Kaiser,A.H.; Nielsen,B.B.; Pedersen,A.E.: Reversibility of alcohol-induced immune depression. *Br.J.Addict.*. 1992, 87-7, S.1025-1028, PM:1643394.
- 134 Tonnesen,H.: Influence of alcohol on several physiological functions and its reversibility: a surgical view. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl*. 1992, 369, S.67-71, PM:1471555.
- 135 Tonnesen,H.: The alcohol patient and surgery. *Alcohol Alcohol*. 1999, 34-2, S.148-152, PM:10344774.
- 136 Tonnesen,H.; Rosenberg,J.; Nielsen,H.J.; Rasmussen,V.; Hauge,C.; Pedersen,I.K.; Kehlet,H.: Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomised controlled trial. *BMJ*. 1999, 318-7194, S.1311-1316, PM:10323814.
- 137 Tonnesen,H.; Kehlet,H.: Preoperative alcoholism and postoperative morbidity. *Br.J.Surg.*. 1999, 86-7, S.869-874, PM:10417555.
- 138 Tsueda,K.; Loyd,G.E.; Heine,M.F.; Duque,F.; Haas,J.E.; Stocking,J.E.: Opiates in ethanol withdrawal. *Anesth.Analg.*. 1995, 81-4, S.874-877, PM:7574028.

- 139 van Nieuwenhoven,E.J.; Lefering,R.; Neugebauer,E.; Goris,R.J.: Clinical relevance of sepsis scores. *Langenbecks Arch.Surg.*. 1998, *383-1*, S.11-14, PM:9627166.
- 140 von Bardeleben,U.; Heuser,I.; Holsboer,F.: Human CRH stimulation response during acute withdrawal and after medium-term abstention from alcohol abuse. *Psychoneuroendocrinology*. 1989, *14-6*, S.441-449, PM:2560222.
- 141 von Heymann,C.; Langenkamp,J.; Dubisz,N.; von,Dossow,V; Schaffartzik,W.; Kern,H.; Kox,W.J.; Spies,C.: Posttraumatic immune modulation in chronic alcoholics is associated with multiple organ dysfunction syndrome. *J.Trauma*. 2002, *52-1*, S.95-103, PM:11791058.
- 142 Wand,G.S.; Dobs,A.S.: Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in actively drinking alcoholics. *J.Clin.Endocrinol.Metab*. 1991, *72-6*, S.1290-1295, Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in actively drinking alcoholics.
- 143 Wardlaw,S.L.; Frantz,A.G.: Measurement of beta-endorphin in human plasma. *J.Clin.Endocrinol.Metab* . 1979, *48-1*, S.176-180, PM:84817.
- 144 Williams,K.L.; Ko,M.C.; Rice,K.C.; Woods,J.H.: Effect of opioid receptor antagonists on hypothalamic-pituitary-adrenal activity in rhesus monkeys. *Psychoneuroendocrinology*. 2003, *28-4*, S.513-528, PM:12689609.
- 145 Yamaguchi,H.; Liotta,A.S.; Krieger,D.T.: Simultaneous determination of human plasma immunoreactive beta-lipotropin, gamma-lipotropin, and beta-endorphin using immuno-affinity chromatography. *J.Clin.Endocrinol.Metab*. 1980, *51-5*, S.1002-1008, PM:6252227.
- 146 Young,D.S.: Implementation of SI units for clinical laboratory data. Style specifications and conversion tables. *Ann.Intern.Med.*. 1987, *106-1*, S.114-129, PM:3789557.
- 147 Zhou,Y.; Spangler,R.; Maggos,C.E.; Wang,X.M.; Han,J.S.; Ho,A.; Kreek,M.J.: Hypothalamic-pituitary-adrenal activity and pro-opiomelanocortin mRNA levels in the hypothalamus and pituitary of the rat are differentially modulated by acute intermittent morphine with or without water restriction stress. *J.Endocrinol.*. 1999, *163-2*, S.261-267, PM:10556776.
- 148 Zimmermann,U.; Hundt,W.; Spring,K.; Grabner,A.; Holsboer,F.: Hypothalamic-pituitary-adrenal system adaptation to detoxification in alcohol-dependent patients is affected by family history of alcoholism. *Biol.Psychiatry*. 2003, *53-1*, S.75-84, PM:12513947.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|--|
| ACTH | Adrenocorticotropes Hormon |
| AES | Alkoholentzugssyndrom |
| AIPCS | Alkoholinduziertes Pseudo Cushing Syndrom |
| APACHE | Acute Physiology and Chronic Evaluation Score |
| BMI | Body Mass Index |
| CAGE | alkoholkrankheitsassoziierter Fragenkatalog |
| cAMP | zyklisches Adenosin-Monophosphat |
| CDC | Centers for Disease Control |
| CDT | Kohlenhydrat-Defizientes Transferrin |
| CIWA-Ar | Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment Alcohol Scale |
| CRH | Corticotropes-Releasing-Hormon |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| DSM | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders |
| EDTA | Äthylendiamintetraessigsäure |
| ELISA | Enzyme-linked immuno sorbent assay |
| GABA | gamma-Aminobuttersäure |
| γ -GT | gamma-Glutamyl-Transferase |
| HHN | Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren |
| IL | Interleukin |
| irBE | immunreaktives β -Endorphin |
| ITS | Interdisziplinäre operative Intensivstation |
| MCV | Mittleres Korpuskuläres Volumen |
| MOF | Multiple Organ Failure-Score |
| MSH | Melanozyten stimulierendes Hormon |
| NNR | Nebennierenrinde |
| POMC | Proopiomelanocortin |
| THP | Tetrahydropapaverolin |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| VP | Vasopressin |

Lebenslauf

Name: Katrin Hegenscheid geb. Gertig

Wohnort: Archenholdstr. 73, 10315 Berlin

Geboren: am 06.01.1977 in Berlin als erstes Kind der Eheleute Dipl.phys. Heidemarie Gertig geb. Bischof und Dipl.phys. Klaus Gertig

Familienstand: verheiratet, eine Tochter

Schule:

| | |
|------------|---------------------------------------|
| 1983-1989 | Polytechnische Oberschule |
| 1989-1996 | „Pascal“-Gymnasium Berlin-Lichtenberg |
| 13.06.1996 | Abitur |

Auslandsaufenthalt:

| | |
|-----------------|--------------------------------------|
| 09/1996-09/1997 | AuPair-Mädchen in den USA, Minnesota |
|-----------------|--------------------------------------|

Studium/Berufsausbildung:

| | |
|-----------------|--|
| 10/1997 | Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität zu Berlin |
| 16.09.1999 | Abschluss der Ärztlichen Vorprüfung (Physikum) |
| 10/1999 | Wechsel zur Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt Universität zu Berlin |
| 10/1999-12/2000 | Berufsausbildung zum staatlich geprüften Rettungssanitäter |
| 22.12.2000 | Abschluss der Berufsausbildung zum Rettungssanitäter |
| 11.04.2002 | Abschluss des Ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung |
| 11.04.2003 | Abschluss des Zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung |
| 08-12/2003 | 1. Tertial des Praktischen Jahres in der Klinik für Innere Medizin am Unfallkrankenhaus Berlin (Prof. Dr. med. Kleber) |
| 01/2004-01/2005 | Erziehungsjahr |

Danksagung

Mein erster und besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Spies, leitende Oberärztin und stellvertretende Klinikdirektorin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité-Mitte, sowohl für die Überlassung des Dissertationsthemas, als auch für die engagiert organisatorische und klinische Betreuung sowie die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. med. Wolfgang J. Kox, FRCP, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité-Mitte, für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Klinik durchzuführen.

Für die Betreuung der klinischen Arbeit danke ich Dr. Verena Eggers, Dr. Hilke Otter, Dr. Vera von Dossow, Dr. Markus Rudeck sowie Dr. Helge Schönfeld, wissenschaftliche Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité-Mitte und Frau Egerer, Medizinisch-Technischen-Assistentin für die hervorragende Unterstützung im Labor. Ebenso danke ich allen Doktoranden, die an diesem Projekt mitgewirkt haben.

Für die interdisziplinäre Zusammenarbeit bedanke ich mich bei den Leitern und dem ärztlich und pflegerisch tätigen Personal folgender Kliniken der Charité – Universitätsmedizin Berlin: Herrn Prof. Dr. med. V. Jahnke, Leiter der Klinik für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde, Campus Charité-Mitte, Herrn Prof. Dr. med. C. Stein, Leiter der Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin, Campus Benjamin Franklin, Herrn Prof. Dr. med. H. Scherer, Leiter der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Campus Benjamin Franklin sowie Herrn Prof. Dr. Dr. B. Hoffmeister, Leiter der Klinik für Kieferchirurgie, Campus Benjamin Franklin.

Für die engagierte Unterstützung bei der Bestimmung des immunreaktiven β -Endorphins und der kritischen Stellungnahme zum Abschnitt „5.5.4.2. Bestimmung von immunreaktivem β -Endorphin“ bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. W. Rohde, früherer Leiter des Instituts für Experimentelle Endokrinologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité-Mitte sowie den Medizinisch-Technischen-Assistentinnen Frau Zillmann und Frau Schulze.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité-Mitte (Leiter Prof. Dr. med. E. Köttgen) für die freundliche Mitarbeit bei der Bestimmung verschiedener Laborparameter.

Für die Verblindung dieser Untersuchung möchte ich der Apotheke der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité-Mitte danken.

Für die Beratung bei der statistischen Analyse, die kritische Durchsicht und Korrektur der Ergebnisse und des statistischen Abschnitts danke ich Frau Dipl.-Math. G. Siebert, wissenschaftliche Mitarbeiterin des Instituts für Biomedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinikum Westend (Leiter: Prof. Dr. K.-D. Wernecke).

Ich möchte mich auch bei den Patienten und deren Angehörigen bedanken, die ihre Einwilligung zu dieser Studie gaben und ohne die diese Untersuchung nicht möglich gewesen wäre.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Familie und Frau Dr. med. Bärbel Hegenscheid für die vielseitige Unterstützung sowie meinem Mann, Lucas Hegenscheid und meiner Tochter, Johanna Sophie für den verständnisvollen Zuspruch in den zahlreichen Stunden der Arbeit.

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass die Dissertation von mir, Katrin Hegenscheid, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

01. März 2004

(Katrin Hegenscheid)