

**Vergleich der Cortisolmessung im Serum und im Speichel in
der Diagnostik einer relativen Nebenniereninsuffizienz bei der
Leberzirrhose**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Yvonne Agnes Erkens geb. Podlecki

aus Bielitz

2018

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. rer. nat. Dieter Lütjohann

Tag der Mündlichen Prüfung: 27.02.2018

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. med. C.P. Strassburg

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	10
1.1 Leberzirrhose	10
1.1.1 Ätiologie	10
1.1.2 Klassifikation	10
1.1.3 Pathogenese	10
1.1.4 Komplikationen	11
1.2 Nebenniere	15
1.2.1 Anatomie	15
1.2.2 Funktion der Nebennierenrinde	15
1.2.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse	16
1.2.4 Biokinetik und physiologisches Wirkungsspektrum von Cortisol	16
1.3 Nebenniereninsuffizienz	18
1.3.1 Definition	18
1.3.2 Diagnostische Kriterien der Nebenniereninsuffizienz	19
1.3.3 Bedeutung der relativen Nebenniereninsuffizienz im Rahmen einer Sepsis	23
1.3.4 Relative Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose	23
1.3.5 Studienlage zur relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose	25
1.3.6 Probleme bei der Anwendung diagnostischer Tests bei Leberzirrhose	36
1.4 Fragestellung	38
2. Patienten und Methoden	39
2.1 Patientenkollektiv	39
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	39
2.2 Datenerhebung	40
2.2.1 Demographische und klinische Parameter	40
2.2.2 Laborchemische Parameter	43
2.3 Durchführung der Untersuchungen	44

2.3.1 Untersuchungsablauf	44
2.3.2 ACTH-Stimulationstest mit Bestimmung von Cortisol im Serum	44
2.3.3 ACTH-Stimulationstest mit Bestimmung von Cortisol im Speichel	45
2.4 Funktionsprinzip Enzymimmunoassay	48
2.5 Verlaufskontrolle Überlebenszeit	48
2.6 Statistik	49
3. Ergebnisse	50
3.1 Demographische und klinische Daten	50
3.2 Laborchemische Daten der Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich	52
3.3 Prävalenz der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose	54
3.3.1 Messung von Cortisol im Serum	54
3.3.2 Messung von Cortisol im Speichel	56
3.3.3 Messung von Cortisol im Serum und Speichel im Vergleich	58
3.3.4 Korrelation der Cortisolkonzentration im Serum und Speichel	60
3.4 Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe	64
3.4.1 Vergleich beider Gruppen bezüglich der Prävalenz einer relativen Nebenniereninsuffizienz	64
3.4.2 Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der Cortisolkonzentration	65
3.4.3 Korrelation der Cortisolkonzentration im Serum und Speichel in der Kontrollgruppe	66
3.5 Korrelation der relativen Nebenniereninsuffizienz zum Schweregrad, zu Komplikationen der Leberzirrhose und zu laborchemischen Parametern	69
3.5.1 Schweregrade	69
3.5.2 Aszites	83
3.5.3 Ösophagusvarizen	85
3.5.4 Hepatorenales Syndrom	87
3.5.5 Laborchemische Parameter	89
3.5.6 Logistische Regression	101
3.6 Assoziation zwischen der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose und der Mortalität	103

4. Diskussion	107
4.1 Fragestellung	107
4.2 Prävalenz der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose	107
4.3 Korrelation der relativen Nebenniereninsuffizienz zum Schweregrad, zu Komplikationen der Leberzirrhose und zu laborchemischen Parametern	116
4.4 Assoziation zwischen der relativen Nebenniereninsuffizienz und der Mortalität	120
4.5 Limitationen der vorliegenden Untersuchungen	123
4.6 Fazit und Ausblick	123
5. Zusammenfassung	126
6. Literaturverzeichnis	128
7. Danksagung	135

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ApoA1	ApolipoproteinA1
CBG	Corticosteroid-binding globulin/Transcortion
CIRCI	Critical illness-related corticosteroid insufficiency
cm	Centimeter
CMV	Cytomegalievirus
CRH	Corticotropin-releasing hormone
dl	Deziliter
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
fl	Femtoliter
g	Gramm
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Aspartat-Aminotransferase
GPT	Alanin-Aminotransferase
HDL	high density lipoprotein
HIV	Human immunodeficiency virus
ILN	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
l	Liter
kg	Kilogramm
ln	logarithmus naturalis
LDH	Lactatdehydrogenase
LDL	low density lipoprotein
LDSST	low-dose short synacthen test
m	Meter
MCH	mean corpuscular hemoglobin/ mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration/ mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mean corpuscular volume/

	mittleres korpuskuläres Volumen
MELD	Model for End-stage Liver Disease
mg	Milligramm
mm ³	Kubikmilliliter
mmol	Millimol
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
NYHA	New York Heart Association
p	Statistische Wahrscheinlichkeit
PBC	Primär biliäre Zirrhose
pg	Pikogramm
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
SD	Standardabweichung
SST	short synacthen test
StAR-Protein	Steroidogenic acute regulatory protein
TNF	Tumornekrosefaktor
U	Unit/Einheit
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1 Leberzirrhose

1.1.1 Ätiologie

Eine Leberzirrhose kann im Verlauf verschiedener, chronisch progredienter Lebererkrankungen auftreten (Grattagliano et al., 2011). In Industrienationen zählen langjähriger Alkoholabusus und eine chronisch verlaufende Hepatitis-C-Infektion zu den häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose, während den meisten Fällen in Asien und Afrika die chronische Hepatitis-B-Infektion zugrunde liegt (Schuppan et al., 2008).

1.1.2 Klassifikation

Die Klassifikation der Leberzirrhose in Schweregrade erfolgt anhand des Child-Pugh-Scores oder des MELD-Scores (Model for endstage liver disease). Der Child-Pugh-Score teilt die Leberzirrhose in drei Schweregrade ein. Die Punktzahl wird anhand laborchemischer Werte (Bilirubin, Albumin, Prothrombinzeit), der Aszitesmenge und dem Grad der Enzephalopathie ermittelt. Die Punktzahl wird berechnet, indem man für jeden Parameter eine Punktzahl von eins bis drei vergibt und die Punkte summiert. Eine Punktzahl bis 6 definiert den Child-Pugh Schweregrad A, eine Punktzahl von 7-9 den Child-Pugh Schweregrad B und eine Punktzahl von 10 oder mehr den Schweregrad C (Infante-Rivard et al., 1987). Der MELD-Score wird aus den drei Laborparametern Kreatinin, INR-Wert und Bilirubin nach einer Formel berechnet: $\text{MELD-Score} = \{0,957 \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0,378 \ln(\text{Bilirubin gesamt}) + 1,12 \ln(\text{INR}) + 0,643\}$. Die zu erreichende Punktzahl liegt dabei zwischen 6 und 40. Die Höhe des Wertes korreliert positiv mit der Wahrscheinlichkeit binnen drei Monaten ohne Transplantation zu versterben (Wiesner et al., 2001).

1.1.3 Pathogenese

Bei einer akuten Schädigung der Hepatozyten, etwa im Rahmen einer Hepatitis sind sowohl eine vollständige Regeneration der Zellen als auch der programmierte Zelltod (Apoptose) oder eine Zellnekrose mögliche Folgen. Bei einer chronischen Zellschädigung kommt es zu inflammatorischen Reaktionen, welche eine übermäßige Bildung von

extrazellulären Matrixproteinen induzieren. Dies führt zur Bildung von bindegewebigen Septen und Regeneratknoten mit einem pathologischen Umbau der Läppchen- und Gefäßarchitektur. Der Übergang von einer reversiblen Leberfibrose in eine irreversible Leberzirrhose vollzieht sich in der Regel in einem Zeitraum von 15-20 Jahren (Bataller und Brenner, 2005). Durch die zerstörte Läppchen- und Gefäßarchitektur kommt es zu einer portalen Hypertension und einer hepatozellulären Dysfunktion. Die klinisch relevante portale Hypertension ist definiert als eine Druckerhöhung in dem portalvenösen System auf > 12 mmHg (beim Gesunden 3 - 6 mmHg) (Grandt et al., 2004). Bei der Pathogenese der portalen Hypertension spielen zum einen intrahepatische Kollagenablagerungen eine wichtige Rolle, da hierdurch die Sinusoidalgefäße eingeengt werden, zum anderen verursachen hepatische Sternzellen, hepatische Myofibroblasten und glatte Muskelzellen der Gefäße eine Vasokonstriktion. Beides führt zur Erhöhung des intrahepatischen Widerstands. Des Weiteren führt eine fortgeschrittene Leberzirrhose zu einer Vasodilatation im Splanchnikusgebiet und konsekutiv zu einer Zunahme des Blutflusses in die Pfortader (La Mura et al., 2015). Die hepatozelluläre Dysfunktion ist gekennzeichnet durch eine Einschränkung der Syntheseleistung der Leber. Dies führt zu einer verminderten Serumkonzentration von Albumin, Cholinesterase, Fibrinogen, Antithrombin III und Faktor V sowie zu einer Erniedrigung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren.

1.1.4 Komplikationen

Die portale Hypertension ist zusammen mit der hepatozellulären Dysfunktion für die meisten Komplikationen der Leberzirrhose verantwortlich.

Die häufigste Folgeerscheinung der portalen Hypertension ist die Ausbildung von Aszites: pathophysiologisch führen hierbei die Vasodilatation im Splanchnikusgebiet und die intrahepatische Widerstandserhöhung zu einer relativen Hypovolämie in den großen Gefäßen (La Mura et al., 2015). Dies hat eine hyperdynamische Kreislaufdysregulation mit niedrigem Blutdruck und niedrigem peripheren Widerstand sowie hohem Herzminutenvolumen zur Folge. Eine konsekutive Aktivierung von dem sympathischen Nervensystem und dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System sowie eine gesteigerte Sekretion des antidiuretischen Hormons führen zu einer renalen Retention von Natrium und Wasser und einer renalen Vasokonstriktion (Lenz et al., 2014). Es kommt zur weiteren

Erhöhung des Pfortaderdrucks und damit zur Erhöhung des Drucks in den Lebersinus, was schließlich zum Flüssigkeitsaustritt in die Peritonealhöhle (Aszites) führt (La Mura et al., 2015). Die aufgrund der hepatozellulären Dysfunktion reduzierte Albuminsynthese führt zur Erniedrigung des kolloidosmotischen Drucks, was in einem geringeren Ausmaß auch zur Entstehung des Aszites beiträgt. Darüber hinaus wird auch Lymphe aus Splanchnikusgefäßen abgepresst. Die Diagnose eines Aszites erfolgt klinisch oder sonographisch. Klinisch imponiert der Aszites als vorgewölbttes Abdomen mit auslaufenden Flanken sowie einem Wechsel der Klopfeschallqualität bei Lagewechsel ab einer Aszitesmenge von einem Liter. Sonographisch können bereits kleinere Mengen (50-100 ml) am besten perivesikal, perisplenisch oder perihepatisch nachgewiesen werden, weshalb diese diagnostische Methode als Goldstandard gilt (Wiest und Schölmerich, 2006). Die medikamentöse Therapie der ersten Wahl sind Diuretika. Im Falle eines therapierefraktären Aszites ist eine Parazentese möglich. Bei einem therapierefraktären Aszites handelt es sich definitionsgemäß um einen diuretikaresistenten oder intractablen Aszites. Eine Diuretikaresistenz ist definiert als ein inadäquates Ansprechen auf eine Natriumrestriktion oder eine hochdosierte Diuretikatherapie. Als intractabel bezeichnet man jenen Aszites, der aufgrund von Komplikationen wie einer hepatischen Enzephalopathie oder einer Hyponatriämie durch Gabe von Diuretika nicht behandelbar ist (Gerbes et al., 2011).

Eine schwerwiegende Komplikation des Aszites stellt die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) dar. Bei etwa 15 % der Patienten mit portalem Aszites kommt es im Verlauf zu einer SBP. Bei einer SBP handelt es sich um eine bakterielle Entzündung der Peritonealhöhle ohne Hinweis auf eine anderweitige intraabdominelle Ursache der Infektion (Gerbes et al., 2011). Die Diagnose erfolgt durch eine Punktion und nachfolgende laborchemische und mikrobiologische Untersuchung des Punktats. Ein Erregernachweis im Punktat (häufig *Escherichia coli*), > 250 Granulozyten/ μl oder > 500 Leukozyten/ μl definieren eine SBP (Grattagliano et al., 2011). Bei Nachweis einer erhöhten Granulozytenanzahl im Aszites besteht die Indikation zur antibiotischen Therapie. Als Standard gilt die Gabe von Cephalosporinen der 3. Generation (Wettstein et al., 2000). Durch die bereits beschriebenen pathophysiologischen Vorgänge der arteriellen Vasodilatation mit Aktivierung des sympathischen Nervensystems und Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kommt es zu einer renalen Vasokonstriktion und renalen

Minderperfusion, welche die Entstehung eines hepatoerenalen Syndroms begünstigen. Es handelt sich um ein funktionelles Nierenversagen, welches anhand folgender Kriterien diagnostiziert wird: das Vorliegen einer Leberzirrhose mit Aszites, erhöhtes Serumkreatinin $> 1,5$ mg/dl, keine Verbesserung der Nierenfunktion nach Absetzen einer Diuretikatherapie (2 Tage) bei zeitgleicher Volumenexpansion mit Humanalbumin, Ausschluss eines Schockgeschehens, Ausschluss einer Therapie mit nephrotoxischen Substanzen sowie Ausschluss einer parenchymatösen Nierenerkrankung (Proteinurie > 500 mg/Tag). Das hepatoerenale Syndrom tritt in zwei Erscheinungsformen auf: Typ I imponiert durch eine rasche Verschlechterung der Nierenfunktion mit einem Anstieg des Serumkreatinins auf $2,5$ mg/dl innerhalb von zwei Wochen und ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Beim Typ II kommt es zu einer langsam progressiven Verschlechterung der Nierenfunktion mit einem in der Regel stabilen Serumkreatinin. Klinisch ist das hepatoerenale Syndrom Typ II gekennzeichnet durch einen therapierefraktären Aszites bei relativ guter Leberfunktion (Lata, 2012).

Eine weitere Komplikation der portalen Hypertension ist die Entstehung von portosystemischen Kollateralkreisläufen, wie beispielsweise den gastroösophagealen Varizen. Als diagnostisches Mittel der Wahl bei Verdacht auf Ösophagus- oder Fundusvarizen dient die Ösophagogastroduodenoskopie. Bei etwa 25-30 % der Patienten mit gastroösophagealen Varizen kommt es zu einer Blutung aus den dilatierten Venen der Schleimhaut (Zhang et al., 2011). Die stationäre Mortalität bei einer akuten Blutung liegt bei 10-20 % (Jairath et al., 2014; Sato et al., 2015; Sauerbruch et al., 1988). Der MELD-Score wurde hinsichtlich der Mortalität als Variable mit dem besten Vorhersagewert ermittelt (Jairath et al., 2014). Die Wahrscheinlichkeit für eine Rezidivblutung nach stattgehabter Varizenruptur beträgt 60 % pro Jahr (Bosch und Garcia-Pagán, 2003). In der Primärprophylaxe gelten nicht selektive Betablocker als Therapie der Wahl, da sie im Bereich des Splanchnikusgebietes zu einer Vasokonstriktion führen und das Herzzeitvolumen senken. Dadurch kommt es zu einem Absinken des Portaldrucks. Als Sekundärprophylaxe kommt neben nicht selektiven Betablockern auch die endoskopische Gummibandligatur zum Einsatz. Die Ligaturtherapie steht neben der Gabe von Vasokonstriktoren wie Terlipressin und einer antibiotischen Therapie auch im Falle einer akuten Blutungssituation als Therapieoption zur Verfügung. Bei therapierefraktären Blutungen können Ballontamponaden eine temporäre Blutstillung herbeiführen. Alternativ

kommt die minimal invasive Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts zwischen Pfortader und Lebervene in Frage (Biecker, 2013). Nachteile der Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts sind ein hohes Risiko einer hepatischen Enzephalopathie sowie die Dysfunktion des Shunts und einer daraus resultierenden Rezidivblutung (Freedman et al., 1993).

1.2 Nebenniere

1.2.1 Anatomie

Die paarig angelegten Nebennieren liegen retroperitoneal cranial oder medial der oberen Nierenpole und werden von einer fibrösen Kapsel umgeben. Das Gewicht einer adulten Nebenniere beträgt 8-10 g; davon machen 90 % die Nebennierenrinde und 10% das Nebennierenmark aus. Die Nebennierenrinde ist stark vaskularisiert und erhält ihre Blutversorgung über die inferiore A. phrenica, die Nierenarterien und die Aorta. Der venöse Abfluss erfolgt jeweils über eine Vene auf jeder Seite, welche auf der linken Seite zunächst in die linke Nierenvene, auf der rechten Seite direkt in die Vena cava inferior mündet. Die Nebennierenrinde lässt sich in drei Zonen gliedern: außen Zona glomerulosa, in der Mitte Zona fasciculata und innen die Zona reticularis (David et al., 2007)

1.2.2 Funktion der Nebennierenrinde

In den einzelnen Zonen der Nebennierenrinde werden verschiedene Steroidhormone produziert: Glucocorticoide, Mineralcorticoide und Androgene. In der Zona glomerulosa, die etwa 15 % der Nebennierenrinde ausmacht, wird das Mineralcorticoid Aldosteron produziert. Die Zona fasciculata macht mit 75 % den größten Teil der Nebennierenrinde aus. Hier und in der Zona reticularis entsteht das Glucocorticoid Cortisol. Androgene werden überwiegend in der Zona reticularis gebildet. Die schmale Zona reticularis umgibt das Nebennierenmark. Die Ausgangssubstanz für die Synthese aller Steroidhormone ist Cholesterol. Über 80 % des benötigten Cholesterols werden der Nebennierenrinde durch das Low-density lipoprotein (LDL) (David et al., 2007) zugeführt. Auch über das High-density lipoprotein (HDL) wird der Nebennierenrinde Cholesterol zugeführt (Atogo-Asse et al., 2001). Der kleinere Anteil wird in der Nebennierenrinde selbst gebildet. Dieses freie Cholesterol steht bei einer Stimulation der Nebennierenrinde für die schnelle Synthese der Steroidhormone zur Verfügung. Der entscheidende Schritt bei der Glucocorticoidsynthese ist der Cholesteroltransport von der äußeren zur inneren mitochondrialen Membran, der bei Stimulation durch sSTAR (steroidogenic acute regulatory protein) vermittelt wird. Cholesterol wird dann über Pregnenolon und weitere Zwischenprodukte in Cortisol umgewandelt.

1.2.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse

Der Hypothalamus und das zentralnervöse System regulieren über Neurotransmitter und das Corticotropin releasing hormone (CRH) sowie Arginin und Vasopressin (AVP) die Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen. ACTH stimuliert wiederum die Zonae fasciculata und reticularis der Nebennierenrinde und induziert damit die Synthese und Sekretion von Steroidhormonen und die Bildung von Cortisol. Die entsprechenden Plasmawerte steigen innerhalb von Minuten an (David et al., 2007).

Die Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse ist an drei Mechanismen gekoppelt: Zirkadianer Rhythmus, Antwort auf Stresssituationen und negative Rückkopplung. Die Cortisolausschüttung unterliegt einem zirkadianen Rhythmus. Das zentralnervöse System (ZNS) reguliert die Anzahl und das Ausmaß der Sekretionsepisoden. Am späten Abend ist die Cortisolsekretion am niedrigsten. Während der Schlafphase kommt es zu einem langsamen Anstieg der Sekretion mit einem Punctum maximum am frühen Morgen nach etwa 6-8 Stunden Schlaf. Die Hälfte der gesamten Tagesmenge wird in dieser Periode sezerniert. Nach dem Erwachen sinkt die Sekretion langsam und fällt im Verlauf des Tages schrittweise weiter ab. Die Episoden werden seltener und das Ausmaß der Sekretion geringer. Kurzfristige Erhöhungen der Cortisolausschüttung im Tagesverlauf finden bei Belastungssituationen und Mahlzeiten statt. Der zirkadiane Rhythmus kann durch verschiedene Faktoren gestört werden: Veränderungen der Schlafgewohnheiten, der Hell-Dunkel-Exposition oder der Essenszeiten, schwere Erkrankungen, Traumata, Hungern, psychischer Stress mit Angstzuständen, endogene Depression, manische Phasen einer manisch-depressiven Psychose, Erkrankungen des zentralnervösen Systems und der Hypophyse, das Cushing-Syndrom, Lebererkrankungen, chronisches Nierenversagen oder Alkoholismus. Ein weiterer Mechanismus der Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse stellt die akute Antwort auf Stressereignisse (z.B. Operationen, Hypoglykämien) dar. Wenige Minuten nach dem Stressereignis kommt es im zentralen Nervensystem zu einer CRH-Ausschüttung und dadurch zur Erhöhung des Plasma-ACTH und des Cortisols.

Der dritte wichtige Regulationsmechanismus ist die negative Rückkopplung. Eine hohe Konzentration von Cortisol hemmt die Sekretion von CRH und ACTH in Hypothalamus

und Hypophyse. Zusätzlich zu den genannten Mechanismen spielt das Immunsystem eine Rolle bei der Regulation der Cortisolsynthese: Interleukin-1 (IL-1) beispielsweise stimuliert die Ausschüttung von ACTH, umgekehrt inhibiert Cortisol die Synthese von IL-1 (David et al., 2007).

1.2.4 Biokinetik und physiologisches Wirkungsspektrum von Cortisol

Cortisol wird in der Nebennierenrinde zunächst ungebunden produziert. 90 % des Cortisols werden vor Eintritt in die Blutzirkulation an Plasmaproteine (Corticosteroid-binding globulin (CBG) 75 % und Albumin 15 %) gebunden. Die übrigen 10 % zirkulieren frei im Plasma. An Plasmaproteine gekoppelte Steroide sind biologisch inaktiv, wohingegen der freie Anteil aktiv ist. Das CBG wird in der Leber gebildet und bindet mit hoher Affinität an Cortisol. Die Bindungskapazität des Corticosteroid-binding globulins ist bei einem Gesamtcortisol von etwa 25 µg/dl erreicht. Albumin hat eine wesentlich größere Bindungskapazität, aber eine geringere Affinität. Erst wenn die Bindungskapazität des CBGs überschritten wird, steigt der Anteil des an Albumin gebundenen Cortisols. Die Plasmahalbwertszeit von Cortisol beträgt 60-90 Minuten. Cortisol hat ein breites Wirkungsspektrum auf verschiedene Organsysteme und den Stoffwechsel. Der Glucosestoffwechsel wird durch Cortisol beeinflusst. In der Leber kommt es zu einer verstärkten Gluconeogenese und Glykogenbildung, während es in peripheren Geweben zu einer verminderten Aufnahme von Glucose kommt. Im Fettgewebe stimuliert Cortisol die Lipolyse, in der Skelettmuskulatur fördert es den Proteinabbau. Cortisol erhöht durch diese Mechanismen während Fastenzeiten oder Stressereignissen die Glucosekonzentration im Plasma. Des Weiteren wird durch Cortisol die Reabsorption von Calcium in der Niere vermindert und gleichzeitig die glomeruläre Filtrationsrate gesteigert. Cortisol fördert durch Aktivierung der Osteoklasten den Knochenabbau. Darüber hinaus gibt es zahlreiche immunologische Effekte. So inhibiert Cortisol etwa die Proliferation von Monozyten, die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten, sowie die Antigen-Präsentation und vermindert außerdem die Produktion inflammatorischer Mediatoren (IL-1, IL-6, TNF-alpha) sowie von Leukotrienen und Prostaglandinen. Im kardiovaskulären System hat Cortisol eine vasokonstriktorische Wirkung und erhöht zudem die Kontraktilität der Kardiomyozyten (David et al., 2007).

1.3 Nebenniereninsuffizienz

1.3.1 Definition

Man unterscheidet die absolute von der relativen Nebenniereninsuffizienz. Die absolute Nebenniereninsuffizienz ist gekennzeichnet durch eine verminderte Produktion von Glucocorticoiden oder Mineralcorticoiden. Dies tritt als Folge einer Schädigung oder Dysfunktion der Nebenniere selbst (primäre Nebenniereninsuffizienz oder Addison-Krankheit), der Hypophyse (sekundäre Nebenniereninsuffizienz) oder des Hypothalamus (tertiäre Nebenniereninsuffizienz) auf. Ursächlich für die primäre Form sind u.a. Autoimmunerkrankungen, metastasierte Malignome oder Lymphome, Infektionen (Tuberkulose, CMV, HIV), eine kongenitale Nebennierenhyperplasie oder Medikamente (z.B. Ketokonazol). Die sekundäre Nebenniereninsuffizienz zeichnet sich durch einen Mangel an ACTH aus und ist Folge einer exogenen Glucocorticoidtherapie. Eine weitere mögliche Ursache der sekundären Form ist ein Hypophysentumor bzw. bei der tertiären Form ein Hypothalamustumor. Aus dem Defizit an ACTH bzw. CRH bei der sekundären bzw. tertiären Form resultiert eine verminderte Stimulation der Nebenniere und infolgedessen eine reduzierte Ausschüttung von Cortisol und Androgenen. Eine relative Nebenniereninsuffizienz ist gekennzeichnet durch eine inadäquate Cortisolsynthese während einer Stresssituation. Wie bereits beschrieben, kommt es bei einer akuten Stresssituation zur Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Die Tagesrhythmik der Cortisolsekretion wird aufgehoben und die Sekretion von Cortisol steigt an (Mesotten et al., 2008). Des Weiteren nimmt die Konzentration des CBGs und Albumins ab, was in einem Anstieg des freien Cortisols resultiert. Schwere Erkrankungen stellen chronische Belastungen dar. Kann der mitunter dauerhaft gesteigerte Bedarf nicht gedeckt werden, kann es zu einem relativen Hormonmangel kommen (Cooper et al., 2003).

1.3.2 Diagnostische Kriterien der Nebenniereninsuffizienz

Die Cortisolkonzentration kann mittels verschiedener Messmethoden wie dem Radioimmunoassay oder der Hochleistungschromatographie (High-performance liquid chromatography) bestimmt werden. Am häufigsten wird hierbei das Cortisol aus dem Serum bestimmt. Ein Gesamtcortisol im Serum $< 5 \mu\text{g/dl}$ ist hinweisend für das Vorliegen einer Nebenniereninsuffizienz, während eine Konzentration $> 15 \mu\text{g/dl}$ eine Nebenniereninsuffizienz nahezu ausschließt (O'Brien et al., 2013). Als zusätzlicher Parameter kann die Konzentration von ACTH im Serum ermittelt werden. Dies hilft auch bei der Unterscheidung zwischen einer primären, sekundären oder tertiären Form. Eine weitere Möglichkeit ist die Messung des Cortisols aus dem Speichel. Da bei der zuletzt genannten Methode nur der freie, ungebundene Anteil gemessen wird, bleibt diese von Veränderungen der Bindungsproteine unbeeinflusst. Alternativ kann bei zu erwartenden Veränderungen der Bindungsproteine die Bestimmung des freien Cortisols im Serum erfolgen. Die Messung des freien Cortisols im 24-Stunden Sammelurin ist ebenfalls möglich. Normalerweise wird nur 1 % des sezernierten Cortisols unverändert im Urin ausgeschieden. Kommt es z.B. bei einem Cushing-Syndrom zu einer exzessiven Cortisolproduktion, kann die Bestimmung des Cortisols im Urin hilfreich sein (David et al., 2007). Insgesamt sind Einzelmessungen bei der Diagnosestellung einer Nebenniereninsuffizienz nicht ausreichend, da Cortisol- und ACTH-Werte starken individuellen Fluktuationen unterliegen (Markovic et al., 2011). Um die Funktion der Nebenniere zu beurteilen und die Diagnose einer Nebennierenüberfunktion bzw. Nebenniereninsuffizienz stellen zu können, sollten dynamische Suppressions- bzw. Stimulationstests durchgeführt werden. Die Diagnose einer Nebenniereninsuffizienz erfolgt üblicherweise durch den ACTH-Stimulationstest (syn: Synacthen-Test). Man unterscheidet den „short synacthen test“, bei dem die Nebenniere mit einer Dosis von $250 \mu\text{g}$ stimuliert wird und den „low-dose short synacthen test“, bei dem die Stimulation mit $1 \mu\text{g}$ ACTH durchgeführt wird. Der „short synacthen test“ gilt als Goldstandard (Loriaux und Fleseriu, 2009) und wird auch in der vorliegenden Arbeit als diagnostischer Test verwendet. Das Prinzip des Tests beruht auf der Bestimmung der basalen Cortisolkonzentration und im Anschluss einer intravenösen Stimulation mit $250 \mu\text{g}$ ACTH. Nach einer Stunde erfolgt die erneute Bestimmung der Cortisolkonzentration. Die Messung des Cortisols ist dabei sowohl aus dem Serum als auch aus dem Speichel

möglich. Einheitliche Kriterien für die Diagnosestellung der relativen Nebenniereninsuffizienz existieren bisher nicht. Eindeutige Grenzwerte wurden bisher nur für eine im Rahmen schwerer Erkrankungen auftretende relative Nebenniereninsuffizienz definiert (CIRCI-critical illness-related corticosteroid insufficiency). Bei einem basalen Cortisol $< 10 \mu\text{g/dl}$ oder einem Anstieg nach Stimulation um $< 9 \mu\text{g/dl}$ sind die Kriterien für eine CIRCI erfüllt (Marik et al., 2008). Insbesondere in Studien, welche die Funktion der Nebenniere bei Patienten mit Leberzirrhose untersuchen, variiert die Definition einer relativen Nebenniereninsuffizienz hinsichtlich der verwendeten Grenzwerte und der Auswahl aus Kriterien.

Tab. 1: Übersicht über die in den Studien verwendeten Kriterien zur Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose (basal: basale Cortisolkonzentration, peak: Cortisolkonzentration 60 Minuten nach Gabe von ACTH, delta: Differenz zwischen basalem Cortisol und der Cortisolkonzentration 60 Minuten nach Gabe von ACTH, SST (short synacthen test): Stimulationsdosis 250 µg ACTH, LDSST (low-dose short synacthen test): Stimulationsdosis 1 µg ACTH), Gesamtcortisol im Serum in µg/dl

Studie	Cortisolwert (in µg/dl)	Zeitpunkt
Marik et al. (2005)	< 20 µg/dl (bei fulminantem Leberversagen)	basal
	< 15 µg/dl (bei chronischer Lebererkrankung)	basal
	< 20 µg/dl	peak nach LDSST (30 Min.)
Tsai et al. (2006)	< 15 µg/dl	basal
	< 9 µg/dl	delta
Fernandez et al. (2006)	< 15 µg/dl	basal
	< 9 µg/dl	delta
Risso et al. (2009)	< 9 µg/dl	delta
	< 18 µg/dl	peak nach SST (60 Min.)
Mezzabotta et al. (2010)	< 9 µg/dl	delta
	< 18 µg/dl	peak nach SST (60 Min.)
Tan et al. (2010)	< 9 µg/dl	delta
	< 18 µg/dl	peak nach SST (60 Min.)
Graupera et al. (2010)	< 15 µg/dl	basal
	< 9 µg/dl	delta
Yaseen et al. (2010)	< 9 µg/dl	delta
Galbois et al (2010)	< 9 µg/dl	basal
	< 9 µg/dl	delta
	< 18 µg/dl	peak nach SST (60 Min.)
Fede et al. (2011)	< 18 µg/dl	peak nach LDSST (60 Min.)
Triantos et al. (2011)	< 10 µg/dl (bei gastroösophagealer Blutung)	basal
	< 9 µg/dl	delta
	< 18 µg/dl (ohne Blutung)	peak nach SST (60 Min.)
Jang et al. (2014)	< 9 µg/dl	delta

Die Messung von Cortisol im Speichel im Rahmen eines ACTH-Stimulationstests zur Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose ist bisher in wenigen Studien publiziert worden. In einer Untersuchung von Galbois et al. (2010) wurde die Messung von Cortisol im Speichel mit der Messung von Cortisol im Serum unter anderem hinsichtlich der Prävalenz verglichen. Dieser Vergleich war auch eine der Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit. Somit wurden die Diagnosekriterien in der vorliegenden Arbeit in Anlehnung an die Studie von Galbois et al. (2010) definiert. Die Kriterien für die Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose mittels Messung von Cortisol im Serum sind im Folgenden:

Kriterium 1: basales Cortisol < 9 µg/dl im Serum oder

Kriterium 2: Cortisol < 18 µg/dl im Serum 60 Minuten nach Gabe von 250 µg ACTH oder

Kriterium 3: Differenz < 9 µg/dl zwischen dem basalen Cortisol und dem Cortisol 60 Minuten nach Gabe von 250 µg ACTH

Die Kriterien für die Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose mittels Messung von Cortisol im Speichel sind im Folgenden:

Kriterium 1: basales Cortisol < 1,8 ng/ml im Speichel oder

Kriterium 2: Cortisol < 12,7 ng/ml im Speichel 60 Minuten nach Gabe von 250 µg ACTH oder

Kriterium 3: Differenz < 3 ng/ml zwischen dem basalen Cortisol und dem Cortisol 60 Minuten nach Gabe von 250 µg ACTH

Nach Galbois et al. (2010) ist das Vorliegen von jeweils einem der genannten Kriterien hierbei ausreichend für die Diagnosestellung einer relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose.

1.3.3 Bedeutung der relativen Nebenniereninsuffizienz im Rahmen einer Sepsis

Bei kritisch kranken Patienten, wie beispielsweise Patienten mit einer Sepsis oder einem septischen Schock wird mitunter eine erniedrigte Cortisolproduktion beobachtet. Dieser Zustand wurde ursprünglich als „relative“ oder „funktionelle“ Nebenniereninsuffizienz bezeichnet (Mark et al., 2003). Heutzutage wird hierfür auch der Begriff *critical illness-related corticosteroid insufficiency* (CIRCI) verwendet. Eine CIRCI beschreibt eine in Relation zur Schwere der Erkrankung inadäquate Cortisolsynthese bei Patienten mit systemischer, inflammatorischer Reaktion (Fede et al., 2012). Bei Patienten mit kritischen Erkrankungen ist eine ausreichende Cortisolsynthese essentiell, um den gestörten Vasomotorentonus, die Verteilung der Körperflüssigkeiten und die Sensitivierung der Katecholaminrezeptoren zu regulieren (Thevenot et al., 2009). Folge einer relativen Nebenniereninsuffizienz bei Patienten mit einer Sepsis ist deshalb ein erniedrigtes Ansprechen auf Katecholamine, was konsekutiv zu einer hämodynamischen Instabilität und einer erhöhten Mortalität führt (O’Beirne et al., 2007). Marik et al. (2003) konnten abhängig von der Stimulationsdosis sowie Auswahl der diagnostischen Kriterien bei 8 - 61 % der intensivpflichtigen Patienten mit septischem Schock eine relative Nebenniereninsuffizienz beobachten.

1.3.4 Relative Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose

In Anlehnung an die Begrifflichkeiten hepatorenales und hepatopulmonales Syndrom wird eine Funktionsstörung der Nebenniere im Rahmen einer Leberzirrhose als *hepatoadrenales Syndrom* bezeichnet (Marik et al., 2005).

Akutes Leberversagen oder die akute Dekompensation einer vorbestehenden chronischen Lebererkrankung sind lebensgefährliche Zustände. Bei einer schweren Lebererkrankung können ähnliche klinischen Kennzeichen wie bei einer Sepsis beobachtet werden: Es kommt beispielsweise zu einem hyperdynamen Kreislaufversagen, zu einer Erniedrigung des mittleren arteriellen Drucks, zu einem reduzierten systemischen Gefäßwiderstand sowie zu einem erhöhten Herzminutenvolumen (O’Beirne et al., 2007). Auch auf biochemischer Ebene finden sich Gemeinsamkeiten beider Krankheitsbilder: Sowohl eine schwere Lebererkrankung als auch eine Sepsis gehen mit erhöhten zirkulierenden Endotoxinwerten und

proinflammatorischen Mediatoren (IL-6 und TNF-alpha) sowie verminderten Apolipoprotein A1- und HDL-Konzentrationen einher (Marik et al., 2005). Dieser Zusammenhang konnte auch in einer Studie von Tsai et al (2009) belegt werden, in der 103 Patienten mit Leberzirrhose und schwerer Sepsis untersucht wurden. Die Autoren wiesen außerdem eine negative Korrelation zwischen dem HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A1 und der Leberreserve sowie dem Schweregrad der Leberzirrhose nach. Außerdem war eine niedrige Apolipoprotein A1-Konzentration mit einer schlechten Prognose, einem Multiorganversagen sowie einer Erniedrigung des effektiven arteriellen Volumens assoziiert.

Das Auftreten der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Patienten mit Leberzirrhose im septischen Zustand ist bekannt und war Untersuchungsschwerpunkt zahlreicher Studien. Aufgrund der pathophysiologischen Gemeinsamkeiten zwischen einer Sepsis und der Leberzirrhose, gelangte die Untersuchung der Nebennierenfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose ohne Sepsis in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus klinischer Studien.

Welche Mechanismen zur Entwicklung einer relativen Nebenniereninsuffizienz führen, ist bisher nicht vollständig geklärt (Trifan et al., 2013). Auf Grundlage der klinischen und vor allem biochemischen Veränderungen, die sowohl bei der Sepsis als auch bei der Leberzirrhose auftreten, konnten jedoch verschiedene Hypothesen formuliert werden, die im Folgenden dargestellt werden.

1) Die Hypothese des Substratmangels

Das Apolipoprotein A1 ist die Hauptkomponente des HDL-Cholesterins und wird zum größten Teil von der Leber und zu einem kleinen Teil vom Darm synthetisiert. Bei einer Leberfunktionsstörung wie etwa einer Leberzirrhose kommt es zu einer verminderten Synthese von Apolipoprotein A1 und somit zu einer Erniedrigung des HDL-Cholesterins. Cholesterin wiederum ist das Ausgangsprodukt für die Cortisolsynthese. Somit könnte der Mangel an Cholesterin konsekutiv zu einer inadäquaten Cortisolsynthese und damit zur Entwicklung einer relativen Nebenniereninsuffizienz führen (Marik et al., 2005).

2) Die Hypothese der durch Endotoxine verursachten exzessiven proinflammatorischen Reaktion

Bei Lebererkrankungen kommt es häufig zu einer intestinalen bakteriellen Überwucherung mit einer erhöhten bakteriellen Translokation (Wiest et al., 2014). Dies

führt, in Verbindung mit einer herabgesetzten Kupferzellaktivität und dem Vorliegen portosystemischer Shunts, zu erhöhten Konzentrationen zirkulierender Endotoxine (Bestandteile von Lipopolysacchariden) (Rasaratnam et al., 2003). Lipoproteine, wie das HDL-Cholesterin binden normalerweise diese Endotoxine und verhindern damit eine exzessive proinflammatorische Reaktion.

Bei Patienten mit einer Leberzirrhose kommt es jedoch durch die beschriebene Hypocholesterinämie zu einer unzureichenden Endotoxinbindung mit der Folge einer gesteigerten Bildung proinflammatorischer Mediatoren (Tsai et al., 2009).

Diese proinflammatorischen Mediatoren führen zu Gewebeschäden und Organdysfunktionen (Tsai et al., 2009) und supprimieren wiederum bei Vorliegen einer Sepsis die weitere Lipoproteinsynthese (Ettinger et al., 1994). Darüberhinaus können sich hohe Konzentrationen von proinflammatorischen Mediatoren, wie TNF-alpha sowie die Endotoxine selbst inhibierend auf die Cortisolsynthese auswirken, indem sie den Transport von HDL-Cholesterin zur Nebenniere hemmen (Ettinger et al., 1994, Jatella et al., 2001, Vishnyakova et al., 2003).

3) Die Hypothese struktureller Schäden der Nebenniere

Im Rahmen einer Leberzirrhose kann durch eine Hämorrhagie oder einen Infarkt mit konsekutiver Minderversorgung der Nebenniere eine relative Nebenniereninsuffizienz entstehen (Cooper et al., 2003).

1.3.5 Studienlage zur relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose

Insbesondere in den letzten 10 Jahren ist die relative Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose zunehmend in den Fokus weiterführender Studien gelangt. Im Folgenden werden die wichtigsten der aktuelleren Untersuchungen aufgeführt.

Marik et al. (2005) teilten 340 Patienten in vier verschiedene Gruppen ein: Patienten mit chronischer Lebererkrankung, Patienten mit fulminantem Leberversagen, Patienten nach kürzlich erfolgter Lebertransplantation unter steroidfreier Immunsuppression und Patienten nach Lebertransplantation vor 6 Monaten oder länger. Die Diagnose der relativen Nebenniereninsuffizienz wurde bei Patienten nach kürzlich erfolgter Lebertransplantation oder fulminantem Leberversagen allein durch ein basales Cortisol im Serum $< 20 \mu\text{g/dl}$ gestellt. Bei den übrigen Patienten wurde ein ACTH-Stimulationstest mit einer Stimulationsdosis von $1 \mu\text{g}$ ACTH durchgeführt. Die Diagnosekriterien für eine

relative Nebenniereninsuffizienz waren hierbei: basales Cortisol im Serum $< 15 \mu\text{g/dl}$ oder Cortisolkonzentration im Serum $< 20 \mu\text{g/dl}$ 30 Minuten nach Gabe von ACTH. Die Prävalenz, definiert als Häufigkeit der Erkrankung einer relativen Nebenniereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Testdurchführung, betrug insgesamt 72 % (245 von 340 Patienten). Auf die einzelnen Gruppen aufgeteilt, lag die Prävalenz bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung bei 66 %, bei Patienten mit fulminantem Leberversagen bei 33 %, bei Patienten nach kürzlich erfolgter Lebertransplantation bei 92 % und bei Patienten nach einer länger zurückliegenden Transplantation bei 61 %. Als prädiktiver Wert für die Entwicklung einer relativen Nebenniereninsuffizienz konnte der HDL-Wert ermittelt werden ($p < 0,0001$). 26,4 % der Patienten verstarben während des stationären Aufenthaltes. Das basale Cortisol war in der Gruppe der verstorbenen Patienten signifikant höher als in der Gruppe der überlebenden Patienten ($18,8 \mu\text{g/dl} \pm 16,2 \mu\text{g/dl}$ vs. $13,0 \pm 11,8 \mu\text{g/dl}$, $p < 0,001$). Bei Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz, die mit Hydrocortison behandelt wurden, war die Mortalitätsrate mit 26 % geringer als bei Patienten, die bei nachgewiesener relativer Nebenniereninsuffizienz nicht mit Hydrocortison behandelt wurden (46 % Mortalität).

Tsai et al. (2006) führten eine Studie durch, in welcher 101 Patienten mit Leberzirrhose und schwerer Sepsis auf eine relative Nebenniereninsuffizienz hin untersucht wurden. Ein ACTH-Stimulationstest mit einer Stimulationsdosis von $250 \mu\text{g}$ ACTH ergab nach folgenden Kriterien eine relative Nebenniereninsuffizienz: basales Cortisol im Serum $< 15 \mu\text{g/dl}$ oder Cortisolanstieg nach Stimulation $< 9 \mu\text{g/dl}$. 51 % der Patienten erfüllten eines der Kriterien und hatten somit definitionsgemäß eine relative Nebenniereninsuffizienz. Diese Patienten hatten im Gegensatz zu den Patienten ohne Nachweis einer relativen Nebenniereninsuffizienz eine signifikant höhere Mortalitätsrate im Laufe des stationären Aufenthaltes (80,76 % vs. 36,7 %, $p < 0,01$). Bei allen Patienten, die den Krankenhausaufenthalt überlebten, wurde eine signifikant höhere Differenz zwischen basalem Cortisol und der Cortisolkonzentration nach Stimulation gemessen ($16,2 \mu\text{g/dl}$ vs. $8,5 \mu\text{g/dl}$, $p < 0,001$). Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz hatten einen signifikant niedrigeren mittleren arteriellen Druck (60 ± 14 vs. $74,5 \pm 13$, $p < 0,001$) und benötigten mehr Vasopressoren bei hämodynamischer Instabilität (73 % vs. 24,48 %, $p < 0,001$). Es zeigte sich außerdem eine positive Korrelation zum MELD- und Child-Pugh-Score im Hinblick auf die Cortisolkonzentration nach ACTH-Stimulation: je höher der

MELD- bzw. Child-Pugh-Score, desto niedriger die Cortisolkonzentration nach Stimulation.

Fernandez et al. (2006) prüften bei 25 Patienten mit Leberzirrhose und Sepsis die Nebennierenfunktion mithilfe des ACTH-Stimulationstests mit einer Stimulationsdosis von 250 µg ACTH und Messung der Cortisolkonzentration im Serum (Gruppe I). Diagnosekriterien waren: basales Cortisol < 15 µg/dl oder Cortisolanstieg um < 9 µg/dl nach Stimulation mit ACTH, vorausgesetzt das basale Cortisol lag bei < 35 µg/dl. Patienten, bei denen eine relative Nebenniereninsuffizienz diagnostiziert wurde, erhielten alle 6 Stunden 50 mg Hydrocortison. Dann erfolgte ein Vergleich der Patienten mit einer Kontrollgruppe von 50 Patienten mit Leberzirrhose und Sepsis, deren Nebennierenfunktion nicht untersucht worden war und die kein Hydrocortison erhalten hatten (Gruppe II). In der Gruppe I ließ sich bei 68 % der Patienten eine relative Nebenniereninsuffizienz nachweisen. Bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose lag eine höhere Prävalenz vor (Child C 76 % vs. Child B 25 %, p = 0,08). Das Überleben sowohl auf Intensivstation (68 % vs. 38 %, p = 0,03) als auch während des gesamten Krankenhausaufenthaltes (64 % vs. 32 %, p = 0,003) war in der Gruppe I signifikant höher als in der Gruppe II. Die Gruppe I zeichnete sich außerdem durch einen zügigeren Rückgang des Schockgeschehens (96 % vs. 58 %, p = 0,01) aus. In der Gruppe II war der therapierefraktäre Schock die Haupttodesursache.

Allessandria et al. (2009) untersuchten 25 Patienten mit Leberzirrhose und Aszites. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. In der Gruppe I (9 Patienten) gelang die Mobilisation des Aszites durch normaldosierte Diuretika. Im Gegensatz dazu lag bei Patienten der Gruppe II (16 Patienten) ein HRS Typ II sowie ein therapierefraktärer Aszites vor. Bei beiden Gruppen wurde ein ACTH-Stimulationstest mit einer Stimulationsdosis von 250 µg durchgeführt. Kriterien zur Diagnosestellung waren ein Cortisolanstieg im Serum um < 9 µg/dl nach Stimulation mit ACTH oder eine Cortisolkonzentration im Serum von < 18 µg/dl nach Stimulation mit ACTH. Bei 9 von 25 Patienten (36 %) lag eine relative Nebenniereninsuffizienz vor. Im Vergleich zur Gruppe II waren in der Gruppe I weniger Patienten von einer relativen Nebenniereninsuffizienz betroffen (50 % vs. 11 %). Insgesamt erhielten drei Patienten aus der Gruppe II Hydrocortison. Dies bewirkte bei allen drei Patienten eine Verbesserung der Hämodynamik und der renalen Funktion.

Mezzabotta et al. (2010) schlossen 69 Patienten mit Leberzirrhose und Aszites in eine Studie ein. Eine relative Nebenniereninsuffizienz lag nach Durchführung eines ACTH-Stimulationstests mit 250 µg ACTH bei einem Cortisolanstieg im Serum um < 9 µg/dl oder einer Cortisolkonzentration im Serum von < 18 µg/dl nach Gabe von ACTH vor. Bei 29 von 69 Patienten (42 %) wurde eine relative Nebenniereninsuffizienz diagnostiziert. Bei Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz war der Child-Pugh-Score signifikant höher ($9,6 \pm 2,2$ vs. $8,7 \pm 1,4$, $p = 0,04$). Mezzabotta et al. (2010) konnten ebenfalls nachweisen, dass die relative Nebenniereninsuffizienz Einfluss auf die Mortalität hat ($p = 0,03$).

Tan et al. (2010) untersuchten 43 Patienten mit stabiler Leberzirrhose und 10 gesunde Probanden hinsichtlich einer relativen Nebenniereninsuffizienz. Die Patienten wurden einem ACTH-Stimulationstest mit einer Stimulationsdosis von 250 µg ACTH und Messung der Cortisolkonzentration im Serum unterzogen. Die relative Nebenniereninsuffizienz wurde definiert als Cortisolanstieg um < 9 µg/dl nach Stimulation mit ACTH oder als eine Cortisolkonzentration < 18 µg/dl nach Stimulation mit ACTH. Nach dieser Definition konnte bei 58% der Patienten eine relative Nebenniereninsuffizienz beschrieben werden. Ein Anstieg des freien Cortisols auf < 33 nmol/l war ebenfalls diagnostisches Kriterium für eine relative Nebenniereninsuffizienz. Dieses Kriterium führte bei 12 % der Patienten mit Leberzirrhose zur Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde auch insgesamt ein signifikant niedrigerer Cortisolanstieg (264 nmol/l vs. 397 nmol/l, $p = 0,03$) sowie eine geringere Cortisolkonzentration nach Stimulation (526 nmol/l vs. 649 nmol/l, $p = 0,004$) im Vergleich zu den gesunden Probanden beobachtet. Das basale, freie Cortisol war bei Patienten mit Leberzirrhose jedoch höher als bei den gesunden Probanden ($10,9$ nmol/l vs. $6,4$ nmol/l, $p = 0,03$). Der Anstieg im freien Cortisol nach Stimulation zeigte keinen Unterschied zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe.

Graupera et al. (2010) untersuchten bei 37 Patienten mit Leberzirrhose und aktiver Ösophagusvarizenblutung (definiert: systolischer Blutdruck < 100 mmHg und/oder Hämoglobin < 8 g/dl) die Nebennierenfunktion. Die Definitionskriterien zur Diagnose der relativen Nebenniereninsuffizienz wurden wie folgt festgelegt: basales Cortisol im Serum < 15 µg/dl und/oder Cortisolanstieg um < 9 µg/dl nach Stimulation mit 250 µg ACTH. Das Cortisol im Speichel wurde ebenfalls bestimmt. Eine Kontrollgruppe bestehend aus

Patienten mit aktiver Blutung aus einem peptischen Ulkus wurde den Patienten mit Leberzirrhose gegenübergestellt. Bei 14 von 37 Patienten mit Leberzirrhose (38 %) wurde eine relative Nebenniereninsuffizienz diagnostiziert. In der Kontrollgruppe zeigte sich eine ähnliche Prävalenz (40 %) der relativen Nebenniereninsuffizienz. Bei Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose ließ sich ein höheres Therapieversagen beobachten (22 % vs. 43 %, $p = 0,04$). Es zeigte sich in dieser Studie jedoch kein Einfluss auf das Überleben. Die im Speichel gemessenen Cortisolwerte (sowohl basal als auch nach ACTH-Stimulation) zeigten bei Patienten mit Leberzirrhose und anhand der Cortisolkonzentration im Serum diagnostizierter relativer Nebenniereninsuffizienz allerdings keine Unterschiede im Vergleich zu den Patienten mit Leberzirrhose und normwertigen Cortisolwerten im Serum.

Yaseen et al. (2010) untersuchten 75 Patienten mit Leberzirrhose und Sepsis hinsichtlich einer relativen Nebenniereninsuffizienz. Ein ACTH-Stimulationstest mit Messung des Cortisols im Serum wurde durchgeführt. Die Stimulationsdosis betrug 250 μg ACTH. Als einziges diagnostisches Kriterium für eine relative Nebenniereninsuffizienz galt eine Differenz $< 9 \mu\text{g/dl}$ zwischen basalem Cortisol und der Cortisolkonzentration nach Stimulation. Bei insgesamt 76 % der Patienten lag demnach eine relative Nebenniereninsuffizienz vor. Es erfolgte eine zufällige Einteilung der Patienten in zwei Gruppen. Gruppe I ($n = 39$) erhielt alle sechs Stunden 50 mg Hydrocortison intravenös. Gruppe II ($n = 36$) erhielt alle sechs Stunden ein Placebo. Verglichen mit der Placebogruppe resultierte aus der Hydrocortisontherapie eine Reduktion der benötigten Vasopressorendosis und ein rascherer Rückgang des Schockgeschehens ($p = 0,05$). Eine Reduktion der 28-Tages-Mortalität konnte durch die Gabe von Hydrocortison im Vergleich zum Placebo jedoch nicht erreicht werden. Galbois et al. (2010) untersuchten 88 Patienten mit Leberzirrhose, die wegen einer Komplikation der Leberzirrhose ins Krankenhaus eingewiesen worden waren. Die Einweisungsdiagnosen waren: gastroösophageale Blutungen (57 %), hepatische Enzephalopathie (13 %), Aszites (11 %), Nierenversagen (7 %), andere (12 %). Bei allen Patienten erfolgte eine Messung des Cortisols in Serum und Speichel. Die Kriterien zur Diagnose der relativen Nebenniereninsuffizienz anhand der Messung im Serum waren: basales Cortisol $< 9 \mu\text{g/dl}$ und/oder Cortisolanstieg um $< 9 \mu\text{g/dl}$ sowie Cortisolkonzentration von $< 18 \mu\text{g/dl}$ nach Stimulation mit 250 μg ACTH. Nach diesen Kriterien lag bei 33 % der Patienten eine

relative Nebenniereninsuffizienz vor. Die Kriterien zur Diagnosestellung anhand der Messung im Speichel waren: basales Cortisol < 1,8 ng/ml und/oder Cortisolanstieg um < 3 ng/ml sowie Cortisolkonzentration von < 12,7 ng/ml nach Stimulation mit 250 µg ACTH. Nach diesen Kriterien wurde bei nur 9,1 % der Patienten eine relative Nebenniereninsuffizienz diagnostiziert. Eine starke Korrelation ergab sich zwischen dem freien Cortisol – berechnet nach der Coolens-Formel – und Cortisol im Speichel (Spearman Koeffizient = 0,91), während die Korrelation zwischen dem freien Cortisol und dem Gesamtcortisol schwächer war (Spearman Koeffizient 0,76, $p < 0,001$). Die Coolens Formel lautet: $U^2 \times K (1 + N) + U [1 + N + K (G - T)] - T = 0$, ($T = \text{Cortisol}$ ($G = \text{CBG}$, $U = \text{ungebundenes Cortisol}$, $K = \text{CBG-Affinität zu Cortisol bei } 37^\circ\text{C}$, $N = \text{Verhältnis von Albumin zu gebundenem Cortisol}$ (Ho et al., 2013). Bei Patienten mit einem Albumin > 25 g/l zeigte sich zwischen Gesamtcortisol im Serum und Cortisol im Speichel eine starke Korrelation beim basalen Cortisol (Spearman-Koeffizient = 0,69), 60 Minuten nach ACTH Gabe (Spearman-Koeffizient = 0,71) und bei der Differenz zwischen basalem Cortisol und dem Cortisolwert nach ACTH-Gabe (Spearman-Koeffizient = 0,62), (alle mit $p = 0,0001$). Bei einem Albumin < 25 g/l zeigte sich zwischen dem Gesamtcortisol im Serum und dem Cortisol im Speichel eine Korrelation beim basalen Cortisol (Spearman-Koeffizient = 0,62, $p = 0,0007$), eine schwache Korrelation beim Cortisolwert 60 Minuten nach ACTH-Gabe (Spearman-Koeffizient = 0,31, $p = 0,12$) und keine Korrelation bei der Differenz zwischen basalem Cortisol und dem Cortisolwert nach Stimulation (Spearman-Koeffizient = 0,0004, $p = 0,93$). Die Tatsache, dass sich zwischen dem Gesamtcortisol im Serum und dem Cortisol im Speichel nur bei einem Albumin > 25 g/l eine starke Korrelation zeigte, lässt sich dadurch erklären, dass die bei einer fortgeschrittenen Leberzirrhose bestehende Hypoalbuminämie Einfluss auf die Konzentration des Gesamtcortisols im Serum hat. Das Vorkommen von Aszites und ein niedriger HDL-Wert waren als einzige Faktoren mit dem Vorkommen einer relativen Nebenniereninsuffizienz assoziiert.

Fede et al. (2011) führten eine Untersuchung bei 101 Patienten mit Leberzirrhose ohne Infektion oder hämodynamische Instabilität durch. Eine relative Nebenniereninsuffizienz wurde definiert als eine Cortisolkonzentration < 18 µg/dl 20 oder 30 Minuten nach einer Stimulation mit 1 µg ACTH vor und wurde bei 38 % der Patienten nachgewiesen. Folgende Parameter zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und

ohne relative Nebenniereninsuffizienz: der Child-Pugh-Score (10 vs. 7, $p < 0,0001$), der MELD-Score (17 vs. 10, $p < 0,0001$), Aszites (68 % vs. 37 %, $p < 0,01$), das basale Cortisol (7,6 vs. 14,9 $\mu\text{g/dl}$ $p < 0,001$), Albumin ($28 \pm 0,8$ vs. $33 \pm 0,7$, $p < 0,0001$) INR (1,6 vs. 1,2 $p < 0,0001$), Bilirubin (51 $\mu\text{mol/l}$ vs. 31 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,05$) und LDL (76 mg/dl vs. 81 mg/dl, $p < 0,05$).

Triantos et al. (2011) untersuchten Patienten mit Leberzirrhose und gastroösophagealer Blutung hinsichtlich einer relativen Nebenniereninsuffizienz. Ein ACTH-Stimulationstest wurde durchgeführt. 20 Patienten wurden mit einer Dosis von 250 μg ACTH stimuliert, während die übrigen 10 Patienten zunächst eine Dosis von 1 μg erhielten, gefolgt von einer Stimulation mit 250 μg ACTH zwei Stunden später. Die Patienten wurden mit einer Kontrollgruppe bestehend aus 60 Patienten mit stabiler Leberzirrhose ohne Komplikationen sowie mit 14 gesunden Probanden verglichen. Bei der Kontrollgruppe wurde bei 10 Patienten eine Stimulation mit 250 μg ACTH und bei 50 Patienten eine Stimulation mit 1 μg ACTH durchgeführt. Anhand des ACTH-Stimulationstests mit einer Stimulationsdosis von 250 μg wurde bei Patienten mit aktiver Blutung die Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz anhand der CIRCI Kriterien gestellt (basales Cortisol im Serum $< 10 \mu\text{g/dl}$ oder Cortisolanstieg im Serum um $< 9 \mu\text{g/dl}$ nach Stimulation mit ACTH). Bei allen anderen Patienten lag eine relative Nebenniereninsuffizienz bei einer Cortisolkonzentration im Serum von $< 18 \mu\text{g/dl}$ nach Stimulation mit ACTH vor. Anhand des ACTH-Stimulationstests mit einer Stimulationsdosis von 1 μg ACTH lag bei allen Patienten mit aktiver Blutung eine relative Nebenniereninsuffizienz bei einem Cortisolanstieg im Serum um $< 9 \mu\text{g/dl}$ oder einer Cortisolkonzentration im Serum von $< 25 \mu\text{g/dl}$ nach Gabe von ACTH vor. Bei allen anderen wurde eine relative Nebenniereninsuffizienz bei einer Cortisolkonzentration von $< 18 \mu\text{g/dl}$ 60 Minuten nach ACTH-Gabe diagnostiziert. Alle gesunden Probanden ohne Leberzirrhose hatten ein unauffälliges Ergebnis im ACTH-Stimulationstest. Die Prävalenz einer relativen Nebenniereninsuffizienz – nach Durchführung des ACTH-Stimulationstests mit 250 μg ACTH – war bei allen Patienten mit Leberzirrhose vergleichbar: Bei Patienten mit aktiver Blutung betrug die Prävalenz der relativen Nebenniereninsuffizienz 30 % (6 von 20), bei Patienten mit Leberzirrhose ohne Komplikationen ebenfalls 30 % (3 von 10). Patienten mit aktiver Blutung hatten im Vergleich zu den Patienten mit Leberzirrhose ohne Komplikationen ein signifikant höheres basales Cortisol (15,4 $\mu\text{g/dl}$ vs. 8,7 $\mu\text{g/dl}$,

$p = 0,001$) und einen höheren Cortisolwert nach Stimulation ($32,7 \mu\text{g/dl}$ vs. $21 \mu\text{g/dl}$, $p = 0,001$) bei vergleichbarer Differenz zwischen basalem Cortisol und der Cortisolkonzentration 60 Minuten nach Stimulation mit ACTH. Die Berechnungen für eine Subgruppe von Patienten mit einer Albuminkonzentration von $> 25 \text{ g/l}$ ergaben keine Veränderung der Ergebnisse.

Thevenot et al. (2011) führten eine Studie mit 125 Patienten mit Leberzirrhose durch, davon 30 Patienten mit Sepsis. Es wurde sowohl das freie als auch das Gesamtcortisol im Serum sowie das Cortisol im Speichel gemessen. Ein ACTH-Stimulationstest mit einer Stimulationsdosis von $250 \mu\text{g}$ ACTH wurde durchgeführt. Die Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz wurde bei einem Gesamtcortisol im Serum von $< 18 \mu\text{g/dl}$ nach Stimulation mit ACTH gestellt. Somit lag bei $7,2 \%$ der Patienten eine relative Nebenniereninsuffizienz vor. Mit steigendem Schweregrad der Leberzirrhose zeigte sich eine Verminderung des Gesamtcortisols, sowie des Albumins und des CBGs im Serum, während das freie Cortisol im Serum anstieg. Es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des Cortisols im Speichel oder des freien Cortisols bei Patienten mit einer Cortisolkonzentration von $<$ bzw. $\geq 18 \mu\text{g/dl}$ 60 Minuten nach Gabe von ACTH.

Jang et al. (2014) führten bei insgesamt 71 Patienten mit Lebererkrankung (54 davon mit Leberzirrhose, 17 mit chronischer Hepatitis) einen ACTH-Stimulationstest mit $250 \mu\text{g}$ ACTH durch. Ein Cortisolanstieg im Serum $< 9 \mu\text{g/dl}$ diente als diagnostisches Kriterium. Bei 13 von 54 Patienten ($24,1 \%$) lag eine relative Nebenniereninsuffizienz vor. Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz hatten im Vergleich zu den anderen Patienten einen signifikant höheren Child-Pugh-Score und MELD-Score ($10,3 \pm 1,7$ vs. $7,1 \pm 1,8$, $p < 0,001$ und $14,5 \pm 6,6$ vs. $9,4 \pm 3,7$, $p = 0,017$). Die Autoren konnten ebenfalls nachweisen, dass das Vorliegen einer relativen Nebenniereninsuffizienz mit einer höheren Mortalität vergesellschaftet ist (69% vs. $4,9 \%$, $p < 0,001$).

Tab. 2a: Tabellarische Übersicht über die Studien (2005-2009) zur relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose mit Patientencharakteristika, Definition der relativen Nebenniereninsuffizienz, prozentualem Anteil der Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und Besonderheiten (NNI: Nebenniereninsuffizienz)

Autor	Patienten-Charakteristika	Definition NNI	Patienten mit NNI	Besonderheiten
Marik et al. (2005)	340 Patienten mit 1) chronischer Lebererkrankung 2) fulminantem Leberversagen 3) nach kürzlich erfolgter Transplantation 4) nach Transplantation vor > 6 Monaten	- basales Cortisol im Serum < 20 µg/dl bei fulminantem Leberversagen und nach kürzlich erfolgter Transplantation oder - basales Cortisol im Serum < 15 µg/dl bzw. < 20 µg/dl 30 Minuten nach Stimulation mit 1 µg ACTH bei allen anderen	Gesamt: 72 % 1) 66 % 2) 33 % 3) 92 % 4) 61 %	- Prädiktiver Parameter: HDL-Cholesterin - nach Behandlung mit Hydrocortison geringere Mortalitätsrate
Tsai et al. (2006)	101 Patienten mit Leberzirrhose und schwerer Sepsis	-basales Cortisol im Serum < 15 µg/dl oder Cortisolanstieg im Serum < 9 µg/dl nach Stimulation mit 250 µg ACTH	51 %	- höhere Mortalitätsrate bei Patienten mit relativer NNI - je höher der MELD- und Child-Pugh-Score, desto niedriger das Gesamtcortisol nach Stimulation
Fernandez et al. (2006)	25 Patienten mit Leberzirrhose und Sepsis	- basales Cortisol im Serum < 15 µg/dl oder Cortisolanstieg < 9 µg/dl nach Stimulation mit 250 µg ACTH	68 %	- bei fortgeschrittener Leberzirrhose, höhere Prävalenz der relativen NNI - höhere Überlebensrate nach Gabe von Hydrocortison
Allessandria et al. (2009)	25 Patienten mit Leberzirrhose und Aszites 1) 9 mit diuretikasensiblen Aszites 2) 16 mit therapierefraktärem Aszites und HRS Typ II	Cortisolanstieg im Serum < 9 µg/dl oder Cortisolkonzentration im Serum < 18 µg/dl nach Stimulation mit 250 µg ACTH	Gesamt: 36 % 1) 11 % 2) 50 %	- Verbesserung der Hämodynamik und der renalen Funktion nach Gabe von Hydrocortison

Tab. 2b: Tabellarische Übersicht über die Studien (2010-2011) zur relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose mit Patientencharakteristika, Definition der relativen Nebenniereninsuffizienz, prozentualen Anteil der Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und Besonderheiten (NNI: Nebenniereninsuffizienz)

Autor	Patienten-Charakteristika	Definition NNI	Patienten mit NNI	Besonderheiten
Tan et al. (2010)	43 Patienten mit stabiler Leberzirrhose und 10 gesunde Probanden	- Cortisolanstieg im Serum < 9 µg/dl oder Cortisolkonzentration < 18 µg/dl bzw. freies Cortisol < 33 nmol/l nach Stimulation mit 250 µg ACTH	58 % 12 % (bei Messung des freien Cortisols)	- Cortisolanstieg und Cortisolkonzentration nach 250 µg ACTH bei Patienten niedriger als bei Probanden - beim freien Cortisol kein Unterschied zwischen Patienten und Probanden
Graupera et al (2010)	37 Patienten mit Leberzirrhose und Varizenblutung Kontrollgruppe aus Patienten mit blutendem peptischen Ulkus	- basales Cortisol im Serum < 15 µg/dl oder Cortisolanstieg < 9 µg/dl nach 250 µg ACTH	38 % (bei Blutung aus Varizen) 40 % (bei Blutung aus Ulkus)	- höheres Therapieversagen bei Leberzirrhose und NNI - bei Pat. mit NNI im Serum und ohne kein Unterschied beim Speichelcortisol
Yaseen et al. (2010)	75 Patienten mit Leberzirrhose und Sepsis	- Cortisolanstieg < 9 µg/dl nach 250 µg ACTH	76 %	- nach Gabe von Hydrocortison Reduktion der Vasopressorendosis
Galbois et al. (2010)	88 Patienten mit Leberzirrhose und verschiedenen Komplikationen	Serum: - basales Cortisol < 9 µg/dl, Cortisolanstieg < 9 µg/dl, Cortisolkonzentration < 18 µg/dl nach 250 µg ACTH Speichel: - basales Cortisol < 1,8 ng/ml, Cortisolanstieg < 3 ng/ml, Cortisolkonzentration < 12,7 ng/ml nach Stimulation mit 250 µg ACTH	Serum: 33 % Speichel: 9,1 %	-starke Korrelation zwischen freiem Cortisol und Speichelcortisol -schwache Korrelation zwischen freiem Cortisol und Gesamtcortisol - gute Korrelation zwischen Speichelcortisol und Gesamtcortisol bei Albumin > 25 g/l - Prädiktive Parameter: HDL-Cholesterin und Aszites
Fede et al (2011)	101 Patienten mit Leberzirrhose und ohne Infektion	- Cortisolkonzentration im Serum < 18 µg/dl 30 Minuten nach Stimulation mit 1 µg ACTH	38 %	- Korrelation der NNI zu: MELD- und Child-Score, Aszites, basalem Cortisol, Albumin, INR, Bilirubin, LDL-Cholesterin

Tab. 2c: Tabellarische Übersicht über die Studien (2011-2014) zur relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose mit Patientencharakteristika, Definition der relativen Nebenniereninsuffizienz, prozentualen Anteil der Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und Besonderheiten (NNI: Nebenniereninsuffizienz)

Autor	Patienten-Charakteristika	Definition NNI	Patienten mit NNI	Besonderheiten
Triantos et al (2011)	30 Patienten mit Leberzirrhose und Varizenblutung 60 Patienten mit stabiler Leberzirrhose 14 gesunde Probanden	- bei Blutung: basales Cortisol < 10 µg/dl oder Cortisolanstieg < 9 µg/dl nach 250 µg ACTH - bei allen anderen Cortisolkonzentration < 18 µg/dl nach 250 µg ACTH	30 % bei aktiver Blutung 30 % bei stabiler Zirrhose 0 % bei gesunden Probanden	- höheres basales Cortisol und höhere Cortisolkonzentration nach Stimulation bei Patienten mit aktiver Blutung im Vergleich zu Patienten mit stabiler Leberzirrhose
Thevenot et al. (2011)	125 Patienten mit Leberzirrhose (davon 30 mit Sepsis)	- Cortisolkonzentration im Serum < 18 µg/dl nach 250 µg ACTH	7,2 %	- mit steigendem Schweregrad der Leberzirrhose, Verminderung des Gesamtcortisols - kein Unterschied beim Cortisol im Speichel und freiem Cortisol bei Pat. mit Cortisolkonzentration < bzw. > 18 µg/dl
Jang et al. (2014)	71 Patienten mit Lebererkrankung (54 mit Zirrhose, 17 mit akutem Leberversagen)	- Cortisolanstieg im Serum < 9 µg/dl nach 250 µg ACTH	24,1 %	- Korrelation der relativen NNI zu: MELD- und Child-Pugh-Score, Mortalität

1.3.6 Probleme bei der Anwendung diagnostischer Tests bei Leberzirrhose

Die Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz erfolgt üblicherweise nach Durchführung eines ACTH-Stimulationstests bei Erfüllen eines einzelnen oder einer Auswahl aus mehreren diagnostischen Kriterien, wie dem basalen Cortisol, der Cortisolkonzentration nach Gabe von ACTH sowie dem Cortisolanstieg. In den meisten Studien wird dabei das Gesamtcortisol im Serum, das heißt der gebundene Anteil bestimmt. Mit steigendem Schweregrad der Leberzirrhose kommt es jedoch zu einer verminderten Syntheseleistung der Leber. Dies wiederum führt zu einer Verminderung der in der Leber gebildeten Bindungsproteine Albumin und Corticosteroid-binding globulin und infolgedessen zu einer erniedrigten Konzentration des Gesamtcortisols bei physiologischem freien Cortisol (Galbois et al., 2010). Das Resultat ist eine fälschlicherweise erhöhte Prävalenz der relativen Nebenniereninsuffizienz (Galbois et al., 2010). Galbois et al. (2010) diagnostizierten mittels des ACTH-Stimulationstests mit Messung des Cortisols im Serum bei 33 % der Patienten mit Leberzirrhose eine relative Nebenniereninsuffizienz. Bei denselben Patienten wurde mittels des ACTH-Stimulationstests mit Messung des Cortisols im Speichel nur bei 9,1 % eine relative Nebenniereninsuffizienz beschrieben. Des Weiteren konnte lediglich bei Patienten mit einer Albuminkonzentration > 25 g/l sowohl basal als auch nach Stimulation und beim Cortisolanstieg eine gute Korrelation zwischen dem Gesamtcortisol im Serum und dem Cortisol im Speichel beobachtet werden, während die Korrelation bei einer Albuminkonzentration < 25 g/l basal stark, nach Stimulation schwach und beim Cortisolanstieg nicht vorhanden war. Zwischen dem basalen freien Cortisol im Serum und dem basalen Cortisol im Speichel zeigte sich eine exzellente Korrelation. Auch Thevenot et al. (2011) beobachteten in einer Studie bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose eine fälschlicherweise erhöhte Prävalenz einer relativen Nebenniereninsuffizienz. Bei Patienten mit erniedrigten Albumin- sowie CBG-Konzentrationen konnte im Vergleich zu Patienten mit normwertigen Albumin- und CBG-Konzentrationen ein signifikant niedrigeres basales Gesamtcortisol im Serum beobachtet werden. In Kontrast dazu zeigte sich sowohl bei der Cortisolkonzentration im Speichel als auch beim freien Cortisol kein Unterschied zwischen Patienten mit normwertigen und erniedrigten Bindungsproteinen. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Messung des freien Cortisols und des Cortisols im Speichel von einer Verminderung der

Bindungsproteine Albumin und CBG unbeeinflusst bleiben und sich somit bei Patienten mit Leberzirrhose als Alternative zur Messung des Gesamtcortisols gut eignen. Dennoch haben beide Methoden Nachteile hinsichtlich der praktischen Durchführung. Die Messung des freien Cortisols im Serum ist für Routinemessungen in der Klinik ungeeignet, da die für die Messung zur Verfügung stehenden Verfahren (Gel Filtration, Ultrafiltration, Equilibrium Dialyse) kostenintensiv sind (Trifan et al., 2013). Die Problematik bei der Bestimmung des Cortisols aus dem Speichel ist, dass aufgrund individueller Schwankungen der Messwerte keine Normwerte für Cortisol im Speichel existieren (Thevenot et al., 2011). Ein weiterer Nachteil ergibt sich daraus, dass Patienten mit Leberzirrhose zu oralen Soor-Infektionen oder sonstigen „kleineren“ Blutungen innerhalb der Mundhöhle neigen. Diese Infektionen oder Blutungen führen zu Verunreinigungen der Proben und können somit die Messwerte verfälschen. Des Weiteren können Patienten mit Leberzirrhose eine verminderte Speichelproduktion aufweisen, die die Gewinnung einer ausreichenden Speichelmenge erschwert. (Galbois et al., 2010).

1.4 Fragestellung

- 1) Wie hoch ist die Prävalenz der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Patienten mit Leberzirrhose auf einer Normalstation?
- 2) Besteht eine Korrelation der relativen Nebenniereninsuffizienz zum Schweregrad, zu Komplikationen der Leberzirrhose oder zu laborchemischen Parametern (Kreatinin, INR, HDL-Cholesterin, Albumin, Gesamteiweiß, LDH, Renin, Aldosteron, Bilirubin)?
- 3) Gibt es eine Assoziation zwischen der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose und der Mortalität?
- 4) Besteht beim Vergleich zweier Messverfahren (Bestimmung von Cortisol im Serum und im Speichel) in der Diagnostik einer relativen Nebenniereninsuffizienz ein Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit der Diagnose, die Korrelation zu o.g. Punkten oder der Mortalität?

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Zwischen Oktober 2009 und September 2011 wurden Daten von insgesamt 47 Patienten im Alter von 42-75 Jahren prospektiv untersucht. Patienten, die sich in stationärer Behandlung in der Klinik für Innere Medizin der Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universitätsklinik Bonn befanden, wurden nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Alle Patienten befanden sich auf einer Normalstation und wurden während des stationären Aufenthaltes nicht intensivpflichtig. Bei 39 Patienten lag eine bekannte Leberzirrhose vor, 8 weitere Patienten ohne Lebererkrankung wurden als Kontrollgruppe in die Datenerhebung eingeschlossen. Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn genehmigt (Lfd. Nr. 214/09). Alle Patienten haben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Patientengruppe:

- Alter ≥ 18 und ≤ 75 Jahre
- Nachweis einer Leberzirrhose
- vorliegende Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien für die Patientengruppe:

- KHK oder Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion $< 30\%$), NYHA $> II$
- Einnahme von Steroiden
- Bekannte primäre Nebenniereninsuffizienz (z.B. Morbus Addison)
- Sepsis oder septischer Schock
- Intensivpflichtigkeit

Einschlusskriterien für die Kontrollgruppe:

- Alter ≥ 18 und ≤ 75 Jahre
- vorliegende Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe:

- KHK oder Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion < 30 %), NYHA > II
- Einnahme von Steroiden
- Bekannte primäre Nebenniereninsuffizienz (z.B. Morbus Addison)
- Lebererkrankung
- Intensivpflichtigkeit

2.2. Datenerhebung

2.2.1 Demographische und klinische Parameter

Bei Vorliegen der erforderlichen Einschlusskriterien sowie Abwesenheit der Ausschlusskriterien wurde die Anamnese erhoben, in der die in Tabelle 3 aufgeführten demographischen und klinischen Parameter berücksichtigt wurden.

Tab. 3: Demographische und klinische Parameter der Datenerhebung

Daten zur Person	Alter, Geschlecht, Gewicht (kg), Größe (cm), BMI (kg/m ²), Nikotinkonsum, Alkoholkonsum
Ätiologie der Leberzirrhose	Alkoholabusus, virale Hepatitis (Hepatitis B, Hepatitis C), autoimmun (PBC, PSC, Autoimmunhepatitis), kryptogen, sonstiges
Invasive Eingriffe (in den letzten 14 Tagen)	Operationen, Anlage eines transjugulären portosystemischen Shunts, Varizenligatur
Sonstige Erkrankungen	Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, chronisch obstruktive Bronchitis, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz
Medikamente	Insbesondere: Diuretika, Antibiotikum, Antihypertonika, Midodrin, Terlipressin, Albumin, Protonenpumpenhemmer

Bei allen Patienten erfolgte neben der Anamnese und einer klinischen Untersuchung eine abdominelle Sonographie zur Einschätzung der Aszitesmenge. Bei Vorliegen einer punktionsbedürftigen Aszitesmenge wurde eine entlastende Parazentese durchgeführt und das Punktat mit der Frage nach einer SBP zur mikrobiologischen und zytologischen Begutachtung eingeschickt. Das Vorliegen von Ösophagus-/Fundusvarizen wurde im Rahmen des stationären Aufenthaltes bei entsprechender Indikation mittels Ösophagogastroduodenoskopie ermittelt. Anhand der erhobenen Laborparameter und der Aszitesmenge gelang die Einordnung der Leberzirrhose in die einzelnen Schweregrade. Ebenso war mit Hilfe der Laborparameter die Diagnose eines hepatorenalen Syndroms möglich. Bei erhöhten Entzündungsparametern konnte mittels Urinanalyse, Aszitespunktion oder Auskultation/Perkussion der Lunge ein Infektfokus gesucht werden. In der Tabelle 4 sind die bei einer Leberzirrhose am häufigsten auftretenden Infektionen mit Definition und zur Diagnosestellung notwendigen Untersuchungen aufgeführt. In der Tabelle 5 sind mögliche Komplikationen einer Leberzirrhose mit jeweiliger Einteilung bzw. Klassifikation und diagnostischer Untersuchung zusammengestellt.

Tab. 4: Infektionen mit Definition und diagnostischer Untersuchung

Infektion	Definition	Diagnose
Pneumonie	Entzündung des Lungengewebes	Anamnese, klinische Untersuchung, Labor, Röntgen-Thorax, Isolation des Erregers aus Sputum/Bronchialsekret, Blutkulturen
SBP	Infektion von Aszites ohne intestinale Läsion mit Erregernachweis oder > 250 Granulozyten/ μ l oder > 500 Leukozyten/ μ l und/oder Nachweis von Bakterien im Urin	Aszitespunktion und Einsendung des Punktates in die Mikrobiologie/Zytologie
Harnwegsinfekt	Infektion der ableitenden Harnwege	Urinstix, Urinstatus, Urinkultur

Tab. 5: Komplikationen der Leberzirrhose mit Einteilung und Diagnose

Komplikation	Einteilung	Diagnose
Aszites	mild: nur sonographisch nachweisbar moderat: diuretikasensibel massiv: punktionsbedürftig, therapierefraktär	abdominelle Sonographie
hepatorenales Syndrom	Typ I (rasche Verschlechterung der Nieren- funktion, Serumkreatinin > 2,5 mg/dl) Typ II (langsam progressive Verschlechterung der Nierenfunktion mit stabilem Serumkreatinin > 1,5 mg/dl)	Labor: Serumkreatinin, GFR
Ösophagus/ Fundusvarizen	Grad 0: keine Varizen Grad I: Varizen bei Luftinsufflation abflachend Grad II: Varizen nicht abflachend, von normaler Mukosa getrennt Grad III: Varizen nicht abflachend, konfluierend (Stadieneinteilung nach Coles)	Gastroskopie
hepatozelluläres Karzinom	T1: solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion T2: solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren < 5 cm T3a: multiple Tumoren > 5 cm T3b: multiple Tumore mit Befall eines größeren Astes der V. portae oder der Vv. Hepaticae T4: Tumor mit Invasion von Nachbarorganen oder Perforation des viszeralen Peritoneums N0: keine lokoregionären LK, N1: lokoregionäre LK (TNM-Klassifikation)	abdominelle Sonographie, Bestimmung des AFPs
hepatische Enzephalopathie	Stadium 0: normale Bewusstseinslage Stadium 1: leichtgradige mentale Verlangsamung Stadium 2: Lethargie Stadium 3: Somnolenz Stadium 4: Koma (Bewusstseinslage nach West Haven)	Neurostatus, Psychometrische Tests

2.2.2 Laborchemische Parameter

Bei allen Patienten, die an der Studie teilnahmen, erfolgte zunächst ein 24-Stunden-Sammelurin. Am Untersuchungstag wurde den Patienten aus einer peripheren Vene Blut entnommen und eine Speichelprobe gewonnen. Die Erfassung der laborchemischen Werte erfolgte im Zentrallabor des Instituts für klinische Chemie und klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Bonn. Die Speichelproben wurden im ISD-Labor in Malente in Ostholstein (Schleswig Holstein) ausgewertet.

Tab. 6: Laborparameter

Entnahmesystem	Laborparameter
Urin-Monovette aus dem 24-Stunden-Sammelurin	Cortisol ($\mu\text{g/dl}$), Natrium (mmol/l), Kalium (mmol/l), Kreatinin (mg/dl)
EDTA-Monovette	Aktives Renin (pg/ml)
EDTA-Monovette	Kleines Blutbild: Hämoglobin (g/dl), Erythrozyten ($10^6/\mu\text{l}$) Leukozyten ($10^3/\mu\text{l}$), Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$), Hämatokrit (%), MCH (pg), MCV (fl), MCHC (g/dl)
Serum-Monovette	Natrium (mmol/l), Kalium (mmol/l), Kreatinin (mg/dl), Harnstoff (mg/dl), Bilirubin (mg/dl), Gamma-GT (U/l), GOT (U/l), GPT (U/l), Cholinesterase (U/l), Alkalische Phosphatase (U/l), Kreatininkinase (U/l), LDH (U/l), Cholesterin (mg/dl), HDL (mg/dl), Gesamteiweiß (g/dl), Albumin (g/dl), Aldosteron (ng/ml)
Serum-Monovette	Gesamtcortisol ($\mu\text{g/dl}$)
Natriumfluorid-Monovette	Glucose (mg/dl)
Citrat-Monovette	INR (International normalized ratio), Quick (in %)

2.3 Durchführung der Untersuchungen

2.3.1 Untersuchungsablauf

Die Durchführung der Untersuchungen begann morgens zwischen 7:00 und 8:00 Uhr. Zuvor waren die Patienten angewiesen worden, ab 22 Uhr des Vortags nüchtern zu bleiben und drei Stunden vor der Untersuchung nicht aufzustehen. Nach gründlichem Ausspülen der Mundhöhle mit klarem Wasser, wurde Speichel in einem dafür vorgesehenen Gefäß gesammelt. Unmittelbar danach wurde zur Bestimmung des basalen Cortisols im Serum und der oben genannten laborchemischen Werte um ca. 7:30 Uhr die erste Blutentnahme durchgeführt. Im Anschluss daran erfolgte die intravenöse Injektion von 250 µg ACTH (Handelsname Synacthen). Es erfolgte anschließend die Messung der Körpertemperatur, des Blutdrucks sowie der Herzfrequenz. Eine Stunde später also etwa um 08:30 Uhr wurde eine erneute Speichelprobe gewonnen und die Blutabnahme wiederholt, um den Anstieg des Cortisols im Speichel bzw. im Serum 60 Minuten nach Gabe von ACTH zu bestimmen.

2.3.2 ACTH-Stimulationstest mit Bestimmung von Cortisol im Serum

Die Bestimmung des Cortisols im Serum erfolgte am Institut für Klinische Chemie und klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Bonn. Hierfür wurde der Cortisol-Immulate 2000-Test der Firma Siemens verwendet, ein kompetitives Festphasen-Chemilumineszenz-Immunoassay. Die Blutentnahme zur Bestimmung des basalen Cortisols erfolgte aufgrund der bereits erwähnten zirkadianen Rhythmik der Cortisolausschüttung morgens. Nach kurzer Stauung, die 30-60 Sekunden nicht überschreiten sollte, und Punktion der Vene wurde zunächst die Stauung wieder gelöst und durch langsames Aspirieren Blut entnommen. Hierbei wurde die Serum-Monovette als erste Monovette befüllt, um eine Kontamination durch andere Zusätze zu verhindern. Danach folgte die Entnahme einer weiteren Serum-Monovette, zweier EDTA-Monovetten, der Natrium-Fluorid-Monovette sowie der Citrat-Monovette zur Bestimmung der weiteren Laborparameter. Nach der Entnahme wurden die Röhrchen geschwenkt. Dies ist notwendig, um eine homogene Gerinnung zu gewährleisten. Blutentnahmen aus Venenverweilkanülen wurden nicht durchgeführt.

Es folgte anschließend die langsame intravenöse Injektion von 250 µg ACTH als Bolus. 60 Minuten später wurde in analoger Weise die erneute Entnahme einer Serum-Monovette durchgeführt, um den Cortisolanstieg im Serum bestimmen zu können.

Die Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz wurde anhand der bereits in der Einleitung aufgeführten diagnostischen Kriterien gestellt:

Kriterium 1: basales Cortisol < 9 µg/dl im Serum oder

Kriterium 2: Cortisol < 18 µg/dl im Serum 60 Minuten nach Gabe von 250 µg ACTH oder

Kriterium 3: Differenz < 9 µg/dl zwischen dem basalen Cortisol und dem Cortisol 60 Minuten nach Gabe von 250 µg ACTH

Der ACTH-Stimulationstest mit Bestimmung des Cortisols im Serum wird im Folgenden als Serumtest bezeichnet. Der Basalwert, die Cortisolkonzentration nach ACTH-Gabe und die Differenz zwischen dem Basalwert und der Cortisolkonzentration nach ACTH-Gabe werden vereinfacht als Cortisol im Serum zum Zeitpunkt T₀, T₆₀ und als Differenz Delta oder Cortisolanstieg beschrieben.

2.3.3 ACTH-Stimulationstest mit Bestimmung von Cortisol im Speichel

Die Bestimmung des Cortisols im Speichel wurde im ISD-Labor (Institut für Spezielle Diagnostik) in Malente in Ostholstein (Schleswig Holstein) durchgeführt. Für die quantitative Messung des freien Cortisols (Hydroxycortison und Hydroxycorticosteron) im Speichel wurde das „Cortisol free in Saliva Kit“ von der Firma DEMEDETIC Diagnostics GmbH verwendet. Das „Cortisol free in Saliva Kit“ ist ein Festphasen-Enzymimmunoassay (ELISA- enzyme-linked immunosorbent assay) basierend auf dem Prinzip der kompetitiven Bindung. Das Sammeln der Speichelproben erfolgte aufgrund der zirkadianen Rhythmik der Cortisolausschüttung ebenfalls morgens. Der Hersteller empfiehlt für die Gewinnung der Speichelprobe ausschließlich die Verwendung der dafür vorgesehenen Sammelgefäße. Zuvor wurden die Patienten gebeten, den Mund mit reichlich klarem Wasser auszuspülen, um einen komplett farblosen und schaumfreien Speichel zu gewinnen. Eine rötliche Verfärbung des Speichels kann auf Blutbeimengungen hinweisen. Dies führt zu einer zu hoch gemessenen

Cortisolkonzentration. In diesem Fall wurden die Probenbehälter ausgespült, der Mund nochmal mit klarem Wasser gereinigt und nach einer Wartezeit von 10 Minuten eine erneute Probe gewonnen. Die minimale Speichelmenge durfte 0,5 ml nicht unterschreiten und sollte wenn möglich einen Milliliter betragen. Hatte ein Patient zu wenig Speichelfluss, um die notwendige Menge Speichel zu sammeln, wurde der Speichelfluss durch Trinken von Wasser angeregt. Die letzte Aufnahme von Flüssigkeit sollte 5 Minuten zurückliegen, bevor Speichelproben entnommen werden.

60 Minuten nach intravenöser Injektion des ACTH wurde eine erneute Speichelprobe in analoger Weise entnommen. Die Speichelproben sind im Allgemeinen bei Zimmertemperatur mehrere Tage haltbar, so dass ein Verschicken der Proben ohne Kühlung kein Problem darstellte. Bei einer Lagerung von -4 °C können die Proben bis zu einem Monat aufbewahrt werden. Sogar wiederholtes Einfrieren und Auftauen ist problemlos. Der Messbereich für das Cortisol im Speichel liegt zwischen 0 und 30 ng/ml. Die Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz wurde anhand der bereits in der Einleitung aufgeführten Kriterien gestellt:

Kriterium 1: basales Cortisol $< 1,8\text{ ng/ml}$ im Speichel oder

Kriterium 2: Cortisol $< 12,7\text{ ng/ml}$ im Speichel 60 Minuten nach Gabe von $250\text{ }\mu\text{g}$ ACTH oder

Kriterium 3: Differenz $< 3\text{ ng/ml}$ zwischen dem basalen Cortisol und dem Cortisol 60 Minuten nach Gabe von $250\text{ }\mu\text{g}$ ACTH

Der ACTH-Stimulationstest mit Bestimmung des Cortisols im Speichel wird im Folgenden als Speicheltest bezeichnet. Der Basalwert, die Cortisolkonzentration nach ACTH-Gabe und die Differenz zwischen dem Basalwert und der Cortisolkonzentration nach ACTH-Gabe werden vereinfacht als Cortisol im Speichel zum Zeitpunkt T0, T60 und als Differenz Delta oder Cortisolanstieg beschrieben.

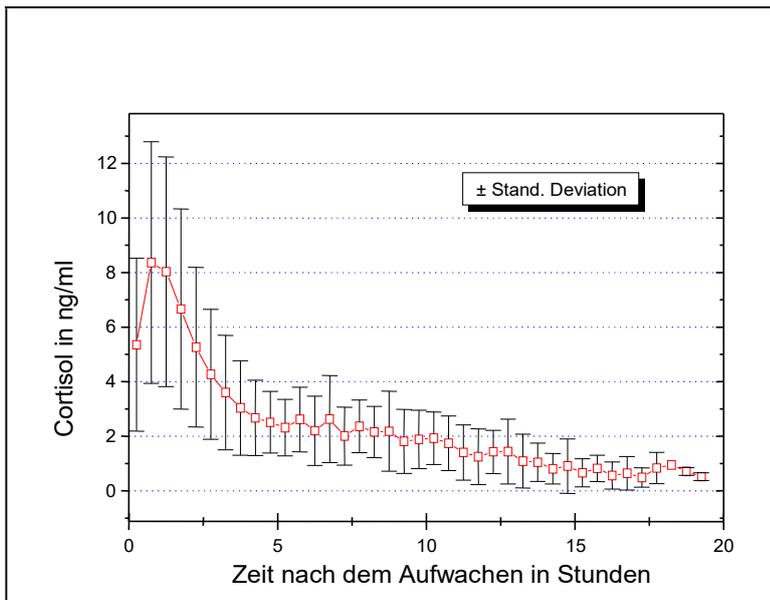


Abb. 1: Cortisolkonzentration im Speichel in ng/ml bezogen auf die Anzahl der Stunden nach dem Aufwachen aus (Dr. Wolfgang Ziemann, Firma Demedetic Diagnostics GmbH Kiel, 2008)

Tab. 7: Normwerte für die Cortisolkonzentration im Speichel in Bezug auf die Zeit nach dem Aufwachen in Stunden aus (Dr. Wolfgang Ziemann, Firma Demedetic Diagnostics GmbH-Kiel, 2008)

Zeit nach dem Aufwachen in Stunden	µg/dl		ng/ml		nmol/l	
	von	bis	von	Bis	von	Bis
0-1,5	0,18	1,46	1,8	14,6	5,0	40,2
1,5-3,0	0,13	1,03	1,3	10,3	3,6	28,4
3,0-6,0	0,08	0,57	0,8	5,7	2,1	15,7
6,0-9,0	0,07	0,44	0,7	4,4	1,8	12,1
9,0-15,0	0,03	0,33	0,3	3,3	0,9	9,2

2.4 Funktionsprinzip Enzyimmunoassay

Als Immunoassay bezeichnet man ein semiquantitatives Verfahren zur Bestimmung von Substanzen geringer Konzentration. Sowohl die Bestimmung des Cortisols im Serum als auch die Bestimmung des Cortisols im Speichel wurde mit Hilfe eines Immunoassays durchgeführt. Grundlage des Verfahrens ist die Antigen-Antikörper Reaktion. Von den vielen verschiedenen Immunoassays (Radioimmunoassay, Chemolumineszenz-Immunoassay) soll hier beispielhaft das Enzym-Immunoassay beschrieben werden. Die zu bestimmende Substanz, in diesem Fall der Speichel, wird zentrifugiert. Der Überstand wird abpipettiert und in die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte gefüllt. In den Vertiefungen der Mikrotiterplatte befinden sich polyklonale Kaninchen-Antikörper, welche gegen das Cortisolmolekül gerichtet sind. Es folgt die Inkubation mit einem Cortisolmeerrettichperoxidase-Konjugat. Das endogene Cortisol einer Patientenprobe konkurriert dann mit dem Konjugat um die Antikörper, die auf der Oberfläche haften. Nach der Inkubation werden die nicht gebundenen Konjugate ausgewaschen. Die gebundenen Konjugate verbleiben auf der Mikrotiterplatte. Der Anteil des gebundenen Enzym-Konjugats ist umgekehrt proportional zu der Cortisolkonzentration in der Patientenprobe. Um die Menge des gebundenen Enzym-Konjugats zu messen, fügt man eine Substratlösung (Tetramethylbezdine) hinzu. Durch eine enzymatische Reaktion kommt es zu einer Farbentwicklung. 30 Minuten später wird die enzymatische Reaktion durch eine Stopplösung (2 N saure Lösung) unterbrochen. Die Messung der Extinktion erfolgt bei einer Wellenlänge von 450 ± 10 nm mit einem Mikrotiterplatten-Lesegerät.

2.5 Verlaufskontrolle Überlebenszeit

Bei allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, wurde im Verlauf das Überleben geprüft. Hier wurde zunächst im Datenbanksystem der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn nach dem letzten stationären Aufenthalt gesucht. Konnte aus den vorliegenden Informationen kein Rückschluss auf das Überleben gezogen werden, wurden die Hausärzte oder die Patienten bzw. deren Angehörige kontaktiert. Es wurde festgehalten, ob der/die Patient/in lebt. Andernfalls wurde das Todesdatum erfragt und die Zeitspanne zwischen dem Tag der Durchführung der Studie und dem Todestag berechnet.

2.6 Statistik

Alle Analysen wurden mit der IBM® SPSS® Version 20.0, 21.0, 22.0 und 25.0 für Windows durchgeführt.

Die Stichprobengröße aus der Grundgesamtheit beträgt bei der Patientengruppe $n = 39$ und bei der Kontrollgruppe $n = 8$.

Variablen mit Intervallskalenniveau sind als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße wurde beim Vergleich von Mittelwerten mittels des Kolmogorov-Smirnov Test zunächst geprüft, ob eine Normalverteilung vorliegt. Des Weiteren wurde mittels des Levene-Test auf Varianzgleichheit untersucht. Lag eine Normalverteilung sowie Varianzgleichheit vor, wurde der t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Bei Verletzung der Voraussetzungen für den t-Test wurden Unterschiede mittels des nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Nominalskalierte Variablen wurden als Häufigkeiten in Kreuztabellen dargestellt und mithilfe des Chi-Quadrat Tests auf Korrelation untersucht.

Der Einfluss verschiedener unabhängiger Variablen auf eine abhängige Variable wurde mittels linearer Regression geprüft. Das Überleben wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse und Logrank-Test berechnet.

Alle statistischen Hypothesentests sind zweiseitig. Das Signifikanzniveau wurde auf $< 0,05$ festgelegt.

Die Tabellen und Abbildungen entstammen dem Programm IBM® SPSS® Version 20.0, 21.0 22.0 sowie 25.0 Microsoft Word (Version 2013) sowie Microsoft Excel (Version 2013).

3. Ergebnisse

3.1 Demographische und klinische Daten

In unserer Studie wurden Daten von 39 Patienten mit Leberzirrhose und 8 Patienten ohne Lebererkrankung, die sich zwischen Oktober 2009 und September 2011 in der internistischen Abteilung der Medizinischen Klinik am Universitätsklinikum Bonn in stationärer Behandlung auf einer Normalstation befanden, prospektiv erfasst. Von den 39 Patienten wurde bei 32 Patienten die Bestimmung des Cortisols im Serum und im Speichel durchgeführt. Bei 6 Patienten erfolgte die Bestimmung lediglich im Serum, bei einem nur im Speichel. Unter den 39 Patienten mit Leberzirrhose waren 36 Männer (92 %) und 3 Frauen (8 %). Unter den 8 Patienten ohne Lebererkrankung waren 4 Männer (50 %) und 4 Frauen (50 %). Die Patienten mit Leberzirrhose werden im Folgenden auch als Patientengruppe und die Patienten ohne Lebererkrankung als Kontrollgruppe bezeichnet. Das durchschnittliche Alter betrug in der Patientengruppe 58 ± 10 Jahre und in der Kontrollgruppe 64 ± 10 Jahre. Die Ätiologie der Leberzirrhose wurde unterteilt in: C2-assoziiert, virale Hepatitis, autoimmune Genese (PBC, PSC, Autoimmunhepatitis) sowie kryptogene Leberzirrhose oder andere Ursachen. Ein C2-Abusus war bei 26 Patienten (67 %) ursächlich für die Leberzirrhose, 5 Patienten (13 %) hatten eine Hepatitis B oder C Infektion, bei einem Patienten (2 %) lag eine PSC vor und bei weiteren 7 Patienten (18%) bestand eine kryptogene Leberzirrhose. Von den Patienten mit Leberzirrhose lag bei 13 Patienten (33 %) zum Untersuchungszeitpunkt ein Child-Pugh Schweregrad A vor, bei weiteren 19 Patienten (49 %) ein Child-Pugh Schweregrad B und bei 7 Patienten (18 %) ein Child-Pugh Schweregrad C. Die durchschnittliche Child-Pugh-Score Punktzahl betrug $7 (\pm 1)$ Punkte. Der durchschnittliche MELD-Score betrug $13 (\pm 5)$. Die Einteilung des Aszites erfolgte sonographisch und anhand der diuretischen Mobilisierung. 23 Patienten (59 %) hatten einen therapierefraktären und sonographisch massiven Aszites, sieben Patienten (18 %) wenig Aszites und 9 Patienten (23 %) keinen Aszites. Bei 9 Patienten (23 %) lag ein hepatorenales Syndrom vor, davon bei allen ein hepatorenales Syndrom Typ II. Bei 5 Patienten (13%) waren Herde eines hepatozellulären Karzinoms bekannt. 39 Patienten (100 %) hatten gastroscopisch diagnostizierte Ösophagusvarizen. Bei 9 Patienten (23 %) lagen Ösophagusvarizen Grad I vor, bei 19 Patienten (49 %) Grad II und bei 11 Patienten (28 %) Ösophagusvarizen Grad III.

Tab. 8: Demographische und klinische Daten

Patientengruppe		Mittelwert \pm SD	Anzahl (in Prozent)
m/w	Männlich		36 (92 %)
	Weiblich		3 (8 %)
Alter (Jahre)		58 \pm 10	
Ätiologie	Alkohol-assoziiert		26 (67 %)
	Chronische Virusinfektion		5 (13 %)
	Autoimmun		1 (2 %)
	Kryptogen		7 (18 %)
Child-Pugh-Score	A		13 (33 %)
	B		19 (49 %)
	C		7 (18 %)
MELD-Score		13 (\pm 5)	
Aszites	Kein		9 (23 %)
	Wenig		7 (18 %)
	Massiv		23 (59 %)
HRS	Typ I		-
	Typ II		9 (23 %)
Ösophagus- /Fundusvarizen	Grad I		9 (23 %)
	Grad II		19 (49 %)
	Grad III		11 (28 %)
Hepatozelluläres Karzinom			5 (13 %)
Infektion	Pneumonie		-
	Harnwegsinfekt		-
	SBP		2 (5 %)
Kontrollgruppe			
m/w	Männlich		4 (50 %)
	Weiblich		4 (50 %)
Alter (Jahre)		64 \pm 10	

3.2 Laborchemische Daten der Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich

Die Laborparameter Kalium, Kreatinin, Albumin und HDL wiesen eine Normalverteilung auf. Beim Vergleich der Mittelwerte dieser Laborparameter anhand des t-Tests fiel eine signifikant niedrigere HDL- und Albuminkonzentration bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu Patienten ohne Lebererkrankung auf (Tabelle 9). Die Laborparameter Natrium, INR, Renin, Aldosteron und Bilirubin wiesen keine Normalverteilung auf. Anhand des Mann-Whitney-U-Tests zeigte sich bei der Konzentration der Laborparameter Renin, Aldosteron, INR und Bilirubin ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der zentralen Tendenz (Tabelle 10). In den Tabellen 9 und 10 wurden jeweils Mittelwert, Standardabweichung, Median sowie das Signifikanzniveau aufgeführt.

Tab. 9: Konzentrationen der Laborparameter der Patienten- und der Kontrollgruppe (SD: Standardabweichung)

Laborwert	Patientengruppe	Kontrollgruppe	Signifikanz p
	(n = 39)	(n = 8)	
	Mittelwert (\pm SD)	Mittelwert (\pm SD)	
	Median	Median	
Kalium (mmol/l)	4,2 (\pm 0,4)	4,5 (\pm 0,4)	0,069
	4,2	4,5	
Kreatinin (mmol/l)	1,2 (\pm 0,4)	1,0 (\pm 0,3)	0,097
	1,2	0,9	
Albumin (g/dl)	29,9 (\pm 6,0)	35,1 (\pm 2,8)	0,023
	29,8	33,9	
HDL (mg/dl)	26,3 (\pm 15,0)	44,5 (\pm 12,9)	0,003
	26,5	48,5	

Tab. 10: Konzentrationen der Laborparameter der Patienten- und der Kontrollgruppe (SD: Standardabweichung)

Laborwert	Patientengruppe (n = 39)	Kontrollgruppe (n = 8)	Signifikanz p
	Mittelwert (\pm SD) Median	Mittelwert (\pm SD) Median	
Natrium (mmol/l)	136,8 (\pm 4,68) 137,0	138,1 (\pm 3,9) 139,0	0,627
INR	1,3 (\pm 0,3) 1,2	1,00 (\pm 1,0) 0,1	0,000
Renin (ng/l)	294,9 (\pm 664,9) 73,6	34,6 (\pm 55,5) 5,9	0,050
Aldosteron (ng/l)	449,5 (\pm 616,1) 185,8	139,5 (\pm 175,6) 72,0	0,030
Bilirubin (mg/dl)	2,2 (\pm 2,3) 1,4	0,4 (\pm 0,1) 0,4	0,000

3.3 Prävalenz der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose

3.3.1 Messung von Cortisol im Serum

Eine relative Nebenniereninsuffizienz wurde anhand des ACTH-Stimulationstests bei Messung des Cortisols im Serum nach Erfüllen mindestens eines der folgenden Kriterien diagnostiziert:

Kriterium 1: basales Cortisol < 9 µg/dl im Serum oder

Kriterium 2: Cortisol < 18 µg/dl im Serum 60 Minuten nach Gabe von 250 µg ACTH oder

Kriterium 3: Differenz < 9 µg/dl zwischen dem basalen Cortisol und dem Cortisol 60 Minuten nach Gabe von 250 µg ACTH

13 von 38 Patienten (34 %) aus der Patientengruppe erfüllten mindestens eines der drei zur Auswahl stehenden Kriterien; somit lag eine relative Nebenniereninsuffizienz vor. Kriterium 1 lag bei 8 Patienten vor (21 %), Kriterium 2 erfüllten zwei Patienten (5 %) und Kriterium 3, 6 Patienten (16 %). Bei zwei Patienten (5 %) lagen mehrere der o.g. Kriterien gleichzeitig vor.

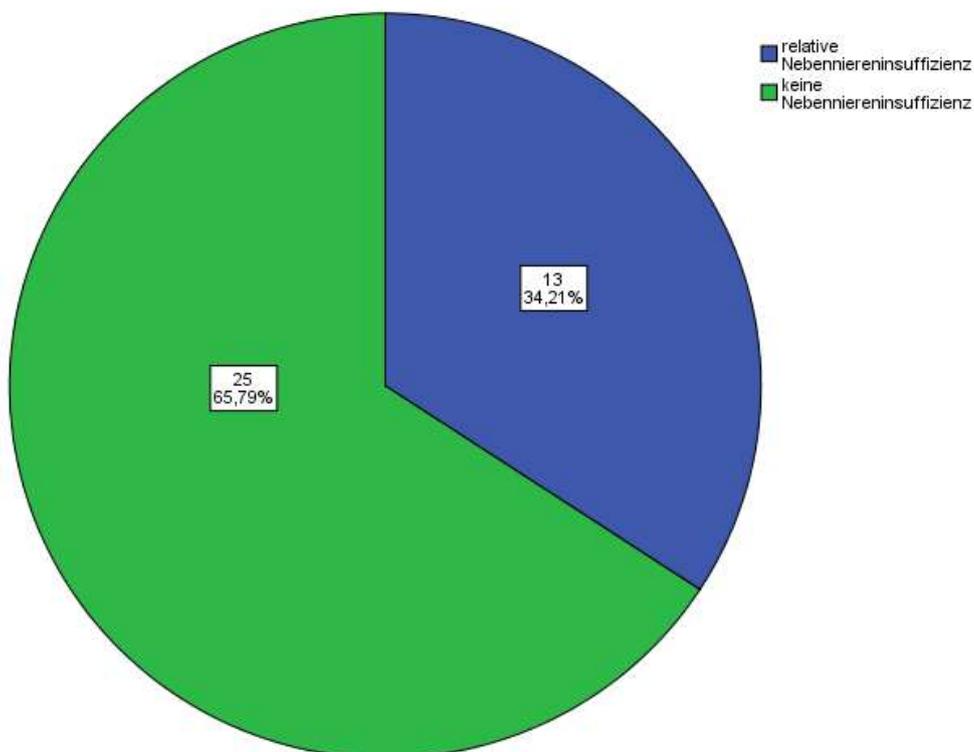


Abb. 2: Prävalenz der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Messung des Cortisols im Serum

In der Tabelle 11 wurden verschiedene Daten der Patienten mit diagnostizierter relativer Nebenniereninsuffizienz bei Messung des Cortisols im Serum und ohne relative Nebenniereninsuffizienz gegenübergestellt.

Tab. 11: Vergleich demographischer und klinischer Daten von Patienten mit relativer NNI (Nebenniereninsuffizienz) (Erfüllen mindestens eines Kriteriums) und ohne NNI bei Messung des Cortisols im Serum

Relative NNI Bestimmung von Cortisol im Serum (n = 13)			Keine NNI Bestimmung von Cortisol im Serum (n = 25)		
Ätiologie	Alkohol-assoziiert:	8 (62 %)	Ätiologie	Alkohol-assoziiert:	17 (68 %)
	virale Hepatitis:	2 (15 %)		virale Hepatitis:	3 (12 %)
	autoimmun:	1 (8 %)		autoimmun:	-
	kryptogen:	2 (15 %)		kryptogen:	5 (20 %)
Child-Pugh-Score	A:	6 (46 %)	Child-Pugh-Score	A:	7 (28 %)
	B:	4 (31 %)		B:	16 (64 %)
	C:	3 (23 %)		C:	4 (16 %)
	Punktzahl:	6,846		Punktzahl:	7,2
MELD-Score	Punktzahl:	13 (\pm 5,3)	MELD-Score	Punktzahl:	13 (\pm 5,6)
HRS	Typ I:	-	HRS	Typ I:	-
	Typ II:	2 (15 %)		Typ 2:	8 (32 %)
Varizen	Grad I:	3 (23 %)	Varizen	Grad I:	5 (20 %)
	Grad II:	4 (31 %)		Grad II:	15 (60 %)
	Grad III:	6 (46 %)		Grad III:	4 (16 %)
SBP	aktuell:	1 (8 %)	SBP	aktuell:	1 (4 %)
Aszites	kein:	4 (31 %)	Aszites	kein:	5 (20 %)
	moderat:	3 (23 %)		wenig:	3 (12 %)
	massiv:	6 (46 %)		massiv:	17 (68 %)
Tod	ja:	5 (38 %)	Tod	ja:	8 (32 %)
	nein:	8 (62 %)		nein:	15 (60 %)
	Unbekannt:	-		Unbekannt:	2 (8 %)

3.3.2 Messung von Cortisol im Speichel

Eine relative Nebenniereninsuffizienz wurde anhand des ACTH-Stimulationstests bei Messung des Cortisols im Speichel bei Erfüllen mindestens eines der folgenden Kriterien diagnostiziert:

Kriterium 1: basales Cortisol < 1,8 ng/ml im Speichel oder

Kriterium 2: Cortisol < 12,7 ng/ml im Speichel 60 Minuten nach Gabe von 250 µg ACTH oder

Kriterium 3: Differenz < 3 ng/ml zwischen dem basalen Cortisol und dem Cortisol 60 Minuten nach Gabe von 250 µg ACTH

8 von 33 Patienten (24 %) aus der Patientengruppe erfüllten mindestens eines der drei zur Auswahl stehenden Kriterien; somit lag eine relative Nebenniereninsuffizienz vor. Kriterium 1 lag bei einem Patienten vor (3 %), Kriterium 2 erfüllten 7 von 33 Patienten (21 %) und Kriterium 3, 4 Patienten (12 %). Bei 4 Patienten (12 %) lagen mehrere der o.g. Kriterien gleichzeitig vor.

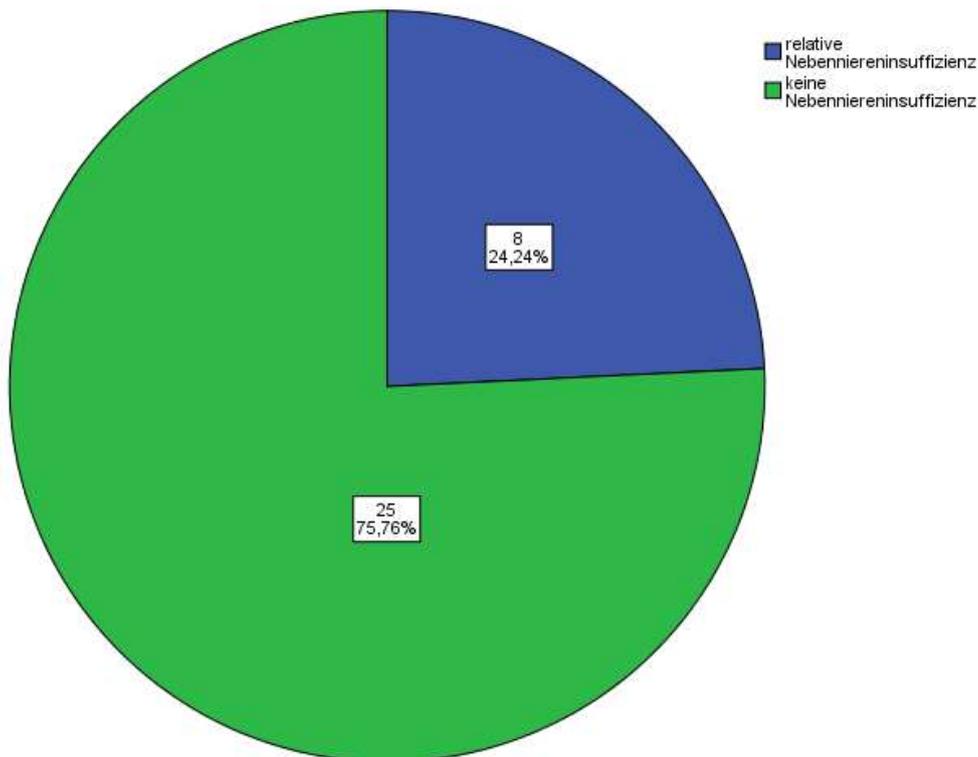


Abb. 3: Prävalenz der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Messung des Cortisols im Speichel

In der Tabelle 12 wurden verschiedene Daten der Patienten mit diagnostizierter relativer Nebenniereninsuffizienz bei Bestimmung des Cortisols im Speichel und ohne relative Nebenniereninsuffizienz gegenübergestellt.

Tab. 12: Vergleich demographischer und klinischer Daten von Patienten mit relativer NNI (Nebenniereninsuffizienz) (Erfüllen mindestens eines Kriteriums) und ohne NNI bei Messung des Cortisols im Speichel

Relative NNI			Keine NNI		
Messung des Cortisols im Speichel (n = 8)			Messung des Cortisols im Speichel (n = 25)		
Ätiologie	C2-assoziiert:	5 (62,5 %)	Ätiologie	C2-assoziiert:	17 (68 %)
	vir. Hepatitis:	1 (12,5 %)		vir. Hepatitis:	2 (8 %)
	autoimmun:	1 (12,5 %)		autoimmun:	-
	kryptogen:	1 (12,5 %)		kryptogen:	6 (24 %)
Child-Pugh-Score	A:	5 (62,5 %)	Child-Pugh-Score	A:	8 (32 %)
	B:	2 (25 %)		B:	12 (48 %)
	C:	1 (12,5 %)		C:	5 (20 %)
	Punktzahl:	6,5		Punktzahl:	7,1
MELD-Score	Punktzahl:	12 (\pm 5,1)	MELD-Score	Punktzahl:	13 (\pm 5,9)
HRS	Typ I:	-	HRS	Typ I:	-
	Typ II:	1 (12,5 %)		Typ II:	4 (16 %)
Varizen	Grad I:	1 (12,5 %)	Varizen	Grad I:	7 (28 %)
	Grad II:	2 (25 %)		Grad II:	15 (60 %)
	Grad III:	5 (62,5 %)		Grad III:	5 (20 %)
SBP	aktuell:	1 (12,5 %)	SBP	aktuell:	-
Aszites	kein:	3 (37,5 %)	Aszites	kein:	6 (24 %)
	moderat:	2 (25 %)		moderat:	4 (16 %)
	massiv:	3 (37,5 %)		massiv:	15 (60 %)
Tod	ja:	1 (12,5 %)	Tod	ja:	9 (36 %)
	nein:	7 (87,5 %)		nein:	13 (52 %)
	Unbekannt:	-		Unbekannt:	3 (12 %)

3.3.3 Messung von Cortisol im Serum und Speichel im Vergleich

Bei 32 Patienten erfolgte die Bestimmung des Cortisols sowohl aus dem Serum als auch aus dem Speichel. Bei 12 von diesen 32 Patienten (38,4 %) wurde eine relative Nebenniereninsuffizienz anhand der Bestimmung des Gesamtcortisols aus dem Serum diagnostiziert. Bei 8 von 32 Patienten (25,6 %) lag eine relative Nebenniereninsuffizienz bei der Bestimmung des Cortisols im Speichel vor. Bei 5 von 32 Patienten (16 %) lagen sowohl bei Bestimmung des Cortisols aus dem Serum- als auch aus dem Speichel Kriterien für eine relative Nebenniereninsuffizienz vor. Somit lag bei 7 von 32 Patienten (21,9 %) nur bei Messung des Cortisols im Serum und bei 3 von 32 Patienten (9,4 %) nur bei Messung des Cortisols im Speichel eine relative Nebenniereninsuffizienz vor (Abbildung 4).

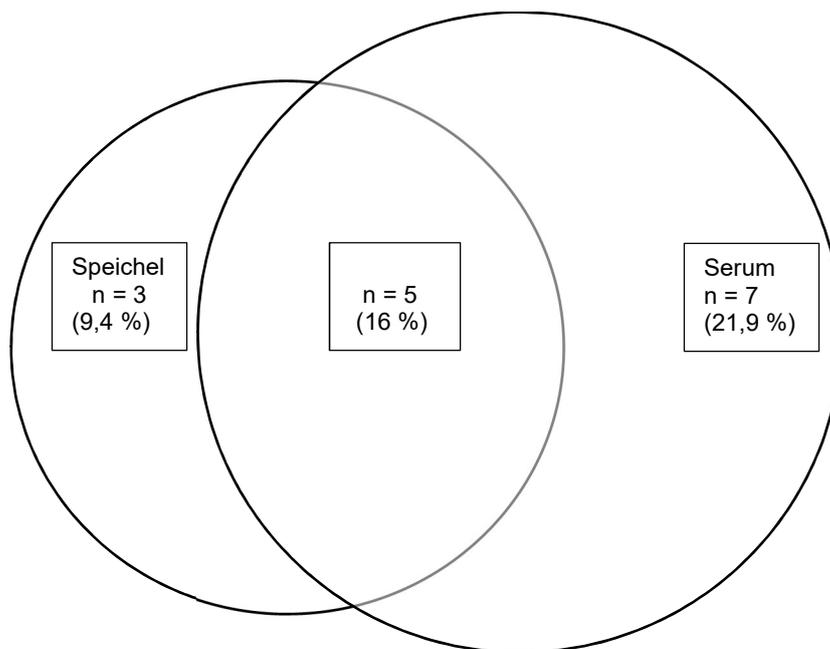


Abb. 4: Übereinstimmung der Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz bei Messung des Cortisols im Serum und im Speichel (bei n = 5, 16 %)

Hinsichtlich des MELD-Scores unterschieden sich die 5 Patienten bei denen eine relative Nebenniereninsuffizienz sowohl bei Bestimmung des Cortisols im Serum als auch bei Bestimmung des Cortisols im Speichel nicht von den übrigen 27.

Tab. 13: MELD-Score bei Patienten mit relativer NNI (Nebenniereninsuffizienz) in beiden Tests und ohne relative NNI (SD: Standardabweichung)

	relative NNI im Serum und Speichel (n = 5) Mittelwert (\pm SD)	Keine NNI Im Serum und Speichel (n = 27) Mittelwert (\pm SD)	Signifikanz p
MELD-Score	10,6 (\pm 6,0)	13,4 (\pm 2,5)	0,319

3.3.4 Korrelation der Cortisolkonzentration im Serum und Speichel

In der Abbildung 5 wurde die basale Cortisolkonzentration im Serum gegen die basale Cortisolkonzentration im Speichel aufgetragen. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,302 ($p = 0,093$). Das Kriterium 1 zur Diagnosestellung einer relativen Nebenniereninsuffizienz (basales Cortisol im Serum $< 9 \mu\text{g/dl}$ oder basales Cortisol im Speichel $< 1,8 \text{ ng/ml}$) wurde mit Hilfe einer Cut-off Linie markiert. Ein Patient erfüllte das Kriterium 1 sowohl bei Bestimmung des Cortisols im Serum als auch bei Bestimmung des Cortisols im Speichel.

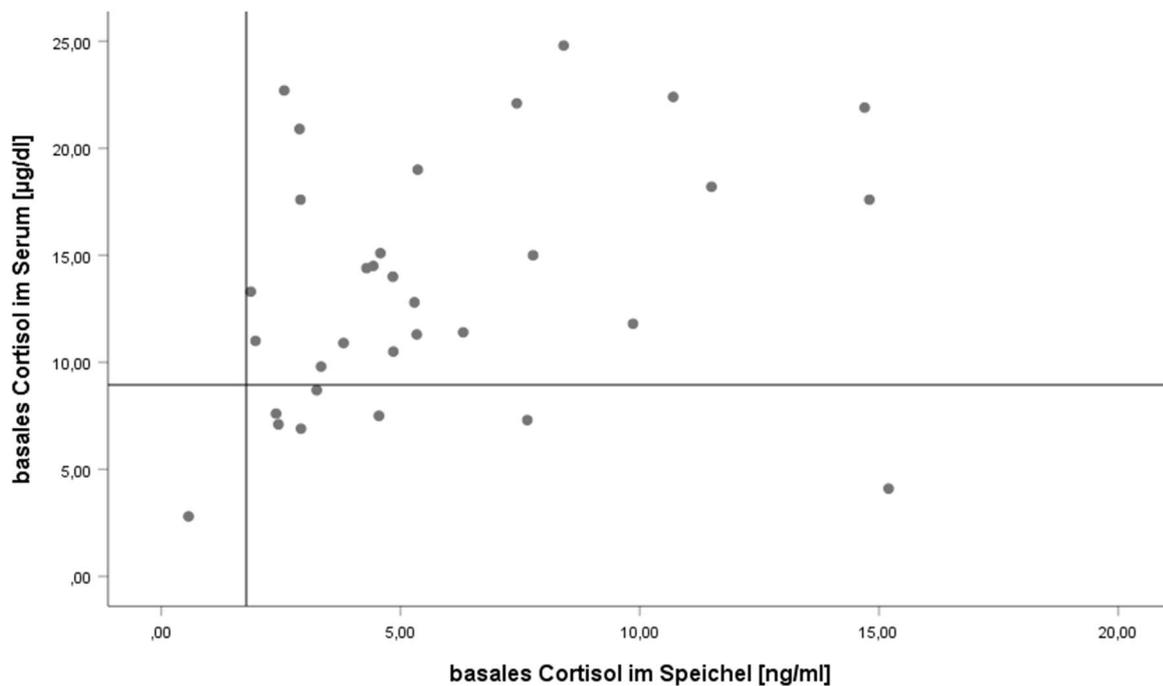


Abb. 5: Korrelation des basalen Cortisols im Serum und im Speichel ($p = 0,093$)

In der Abbildung 6 wurde die Cortisolkonzentration im Serum 60 Minuten nach Gabe von ACTH gegen die Cortisolkonzentration im Speichel 60 Minuten nach Gabe von ACTH aufgetragen. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,315 ($p = 0,079$). Das Kriterium 2 zur Diagnosestellung einer relativen Nebenniereninsuffizienz (Cortisol im Serum $< 18 \mu\text{g/dl}$ oder Cortisol im Speichel $< 12,7 \text{ ng/ml}$ 60 Minuten nach Gabe von ACTH) wurde mit Hilfe einer Cut-off Linie markiert. Kein Patient erfüllte das Kriterium 2, sowohl bei Bestimmung des Cortisols im Serum als auch bei Bestimmung des Cortisols im Speichel.

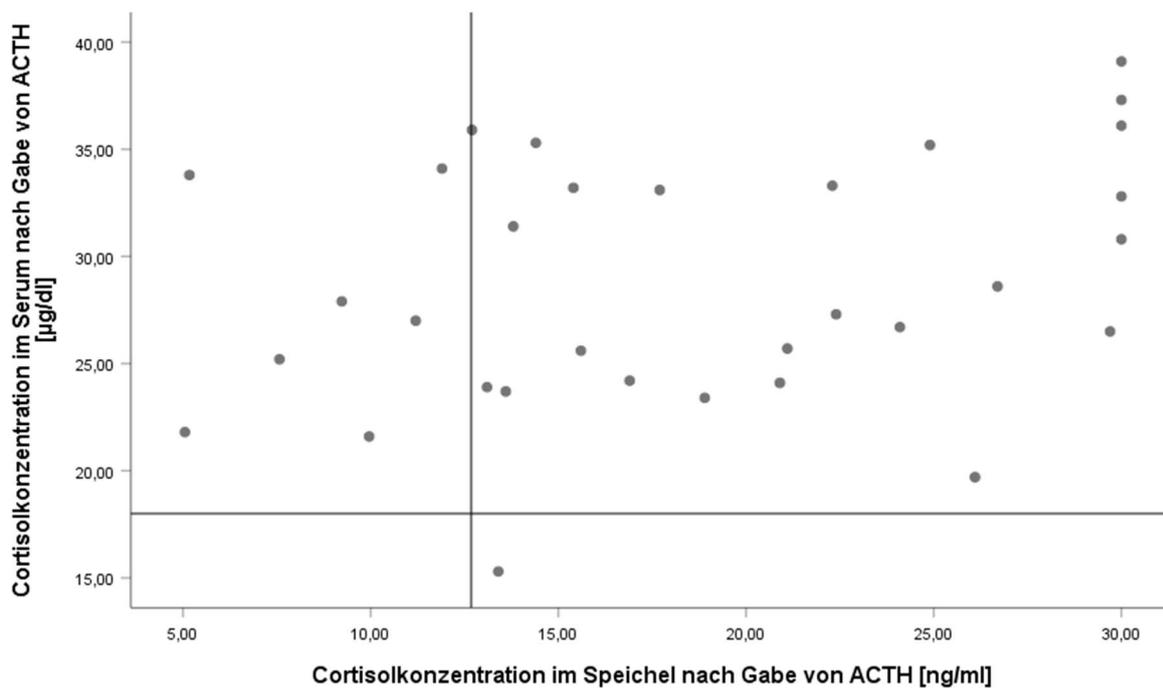


Abb. 6: Korrelation der Cortisolkonzentration nach Gabe von ACTH im Serum und im Speichel ($p = 0,079$)

In der Abbildung 7 wurde der Cortisolanstieg (Delta) im Serum 60 Minuten nach Gabe von ACTH gegen den Cortisolanstieg (Delta) im Speichel 60 Minuten nach Gabe von ACTH aufgetragen. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,418 ($p = 0,005$). Das Kriterium 3 zur Diagnosestellung einer relativen Nebenniereninsuffizienz (Cortisolanstieg im Serum $< 9 \mu\text{g/dl}$ oder Cortisolanstieg im Speichel $< 3 \text{ ng/ml}$) wurde mit Hilfe einer Cut-off Linie markiert. Zwei Patienten erfüllten das Kriterium 3 sowohl bei Bestimmung des Cortisols im Serum als auch bei Bestimmung des Cortisols im Speichel.

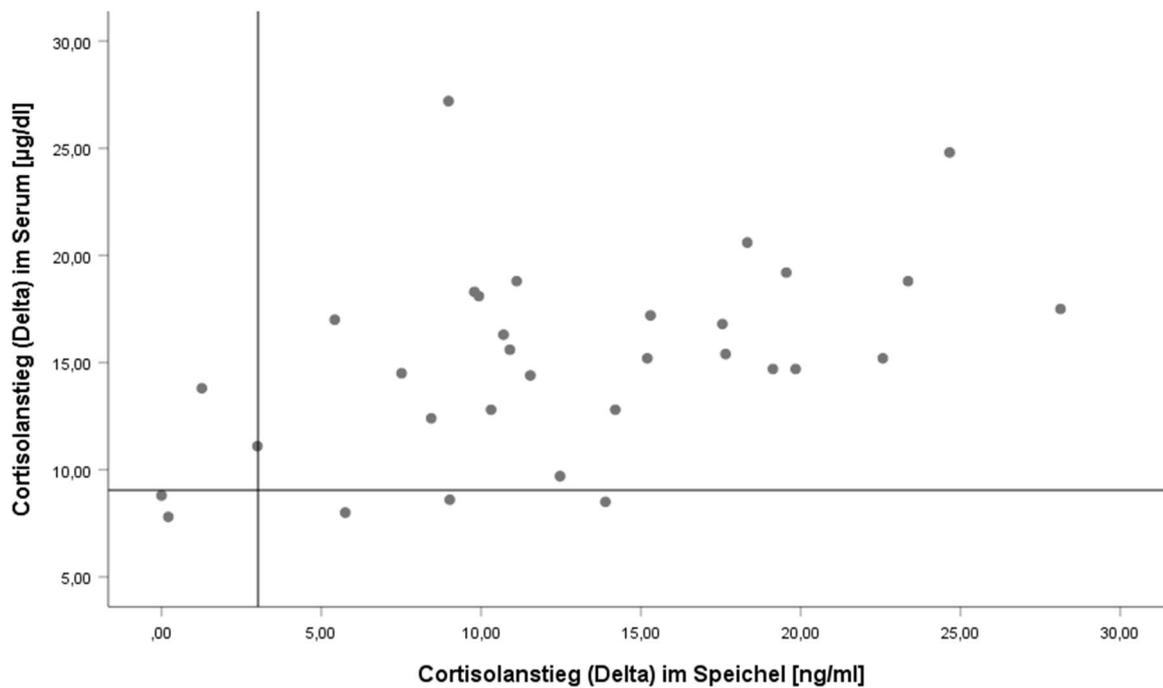


Abb. 7: Korrelation des Cortisolanstiegs (Delta) im Serum und im Speichel ($p = 0,005$)

Bei Patienten mit einem Cortisolanstieg um $< 9 \mu\text{g/dl}$ im Serum ($n = 5$) bzw. $< 3 \text{ ng/ml}$ im Speichel ($n = 4$) zeigte sich tendenziell beim HDL-Cholesterin und Albuminwert ein niedrigerer Wert und beim MELD-Score ein höherer Wert im Vergleich zu Patienten mit einem Cortisolanstieg $> 9 \mu\text{g/dl}$ bzw. Cortisolanstieg um $> 3 \text{ ng/ml}$. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Tab. 14: HDL-Cholesterin, Albuminkonzentration und MELD-Score bei Patienten mit einem Cortisolanstieg um $< 9 \mu\text{g/dl}$ im Serum und $< 3 \text{ ng/ml}$ im Speichel bzw. bei Patienten mit einem Cortisolanstieg um $> 9 \mu\text{g/dl}$ im Serum und $> 3 \text{ ng/ml}$ im Speichel (SD: Standardabweichung)

	Patienten mit Cortisolanstieg < 9 $\mu\text{g/dl}$ bzw. $< 3 \text{ ng/ml}$ ($n = 7$) Mittelwert (\pm SD)	Patienten mit Cortisolanstieg > 9 $\mu\text{g/dl}$ bzw. $> 3 \text{ ng/ml}$ ($n = 25$) Mittelwert (\pm SD)	Signifikanz p
HDL-Cholesterin	22,57 (\pm 14,6)	27,72 (\pm 14,3)	0,410
Albuminkonzentration	26,94 (\pm 5,4)	30,30 (\pm 6,1)	0,197
MELD-Score	15,71 (\pm 5,8)	12,20 (\pm 5,5)	0,152

3.4 Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe

3.4.1 Vergleich beider Gruppen bezüglich der Prävalenz einer relativen Nebenniereninsuffizienz

Bei zwei von 8 Patienten aus der Kontrollgruppe (25 %) wurde bei der Messung des Cortisols im Serum eine relative Nebenniereninsuffizienz diagnostiziert. Bei diesen Patienten lag keine Lebererkrankung vor, dennoch handelte es sich um multimorbide Patienten. Ein Patient erfüllte mit einem basalen Cortisol von 8,8 µg/dl knapp Kriterium 1 (< 9 µg/dl). Bei diesem Patienten bestand Z.n. Aortenklappenersatz bei Aortenklappenstenose, Z.n. Adenocarcinom des Lungenoberlappens mit Operation und Radiochemotherapie sowie Z.n. Larynxcarcinom mit Kehlkopfteilresektion. Bei einer weiteren Patientin betrug die Differenz zwischen basalem Cortisol und der Cortisolkonzentration 60 Minuten nach ACTH-Gabe 8,1 µg/dl, was knapp Kriterium 3 (< 9 µg/dl) erfüllte. Bei der Patientin bestand neben einem arteriellen Hypertonus, Z.n. Ovarialcarcinom und Z.n. rezidivierenden Cholangitiden bei biliodigestiver Anastomose. Bei Bestimmung des Cortisols im Speichel wurde bei keinem Patienten aus der Kontrollgruppe eine relative Nebenniereninsuffizienz nachgewiesen.

3.4.2 Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der Cortisolkonzentration

Beim Vergleich der Patientengruppe mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der Cortisolkonzentration ließen sich signifikante Unterschiede feststellen. Bei Bestimmung des Cortisols im Serum zeigte sich berechnet anhand des t-Tests bei Normalverteilung sowohl basal als auch 60 Minuten nach Gabe von ACTH eine signifikant niedrigere Cortisolkonzentration in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Bestimmung der Cortisolkonzentration im Speichel ließ sich beim Cortisolanstieg mittels t-Test ebenfalls eine signifikant niedrigere Cortisolkonzentration in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen. Das basale Cortisol im Speichel sowie die Cortisolkonzentration 60 Minuten nach Gabe von ACTH wiesen keine Normalverteilung auf, so dass hier der Mann-Whitney-U-Test zur Prüfung eines Unterschiedes hinsichtlich der Cortisolkonzentration der Patienten- und der Kontrollgruppe verwendet wurde. 60 Minuten nach Gabe von ACTH zeigte sich in der Patientengruppe eine signifikant niedrigere Cortisolkonzentration bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu den

Patienten ohne Lebererkrankung. In den Tabellen 15 und 16 wurden jeweils Mittelwert, Standardabweichung, Median sowie das Signifikanzniveau der Patienten- und der Kontrollgruppe für das basale Cortisol, das Cortisol 60 Minuten nach Gabe von ACTH und die Differenz zwischen der Cortisolkonzentration nach ACTH-Gabe und dem Basalwert im Serum (Tabelle 15) und im Speichel (Tabelle 16) dargestellt.

Tab. 15: basales Cortisol (T0), Cortisol 60 Minuten nach Gabe von ACTH (T60) und Differenz zwischen der Cortisolkonzentration nach Gabe von ACTH und dem Basalwert (Delta) im Serum in der Patienten- und Kontrollgruppe (SD: Standardabweichung)

Cortisol im Serum ($\mu\text{g/dl}$)	Patientengruppe (n = 38)	Kontrollgruppe (n = 8)	Signifikanz p
	Mittelwert (\pm SD)	Mittelwert (\pm SD)	
	Median	Median	
T0	13,8 (\pm 5,8)	19,5 (\pm 6,7)	0,017
	13,1	18,7	
T60	29,0 (\pm 6,0)	34,1 (\pm 5,0)	0,029
	28,8	33,5	
Delta	15,5 (\pm 4,8)	14,6 (\pm 4,1)	0,734
	15,3	14,6	

Tab. 16: basales Cortisol (T0), Cortisol 60 Minuten nach Gabe von ACTH (T60) und Differenz zwischen der Cortisolkonzentration nach Gabe von ACTH und dem Basalwert (Delta) im Speichel in der Patienten- und Kontrollgruppe (SD: Standardabweichung)

Cortisol im Speichel (ng/ml)	Patientengruppe (n = 33)	Kontrollgruppe (n = 8)	Signifikanz p
	Mittelwert (\pm SD)	Mittelwert (\pm SD)	
	Median	Median	
T0	5,6 (\pm 4,0)	7,0 (\pm 2,5)	0,114
	4,5	6,9	
T60	18,1 (\pm 8,5)	24,6 (\pm 7,2)	0,009
	17,3	29,4	
Delta	13,0 (\pm 7,3)	17,6 (\pm 5,8)	0,024
	11,5	19,8	

3.4.3 Korrelation der Cortisolkonzentration im Serum und Speichel in der Kontrollgruppe

In der Abbildung 8 wurde das basale Cortisol im Serum gegen das basale Cortisol im Speichel aufgetragen. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,838 ($p = 0,009$). Das Kriterium 1 zur Diagnosestellung einer relativen Nebenniereninsuffizienz (basales Cortisol im Serum $< 9 \mu\text{g/dl}$ oder basales Cortisol im Speichel $< 1,8 \text{ ng/ml}$) wurde mit Hilfe einer Cut-off Linie markiert.

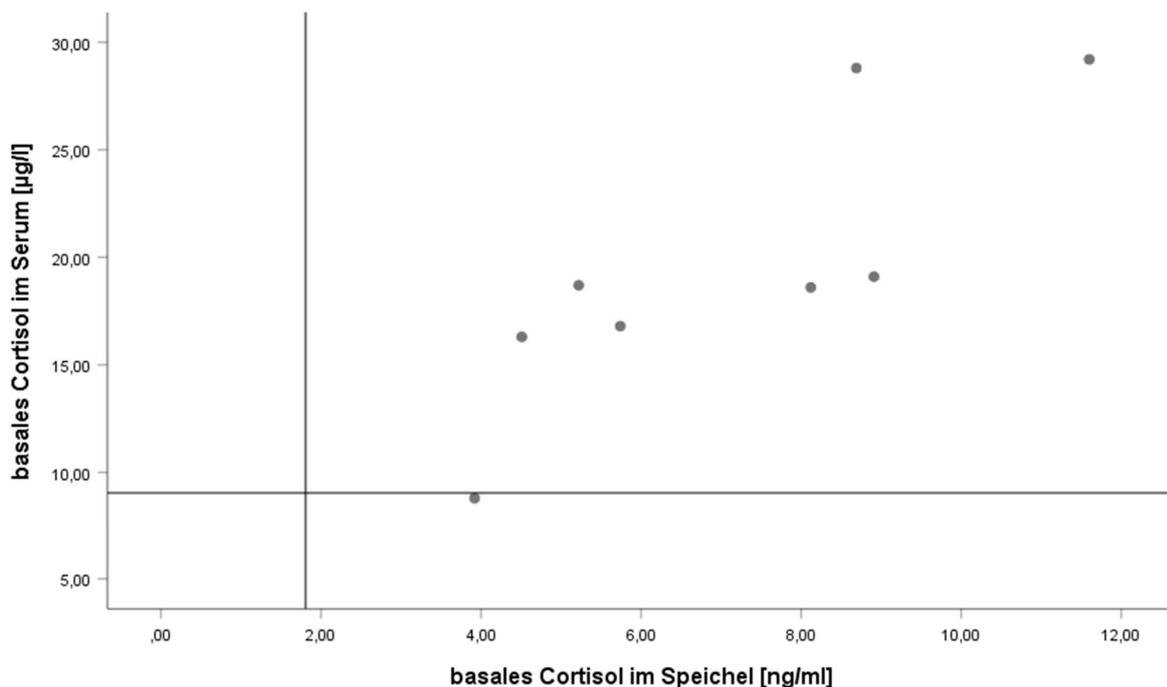


Abb. 8: Korrelation des basalen Cortisols im Serum und im Speichel ($p = 0,009$)

In der Abbildung 9 wurde die Cortisolkonzentration im Serum 60 Minuten nach Gabe von ACTH gegen die Cortisolkonzentration im Speichel 60 Minuten nach Gabe von ACTH aufgetragen. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,777 ($p = 0,023$). Das Kriterium 2 zur Diagnosestellung einer relativen Nebenniereninsuffizienz (basales Cortisol im Serum $< 18 \mu\text{g/dl}$ oder basales Cortisol im Speichel $< 12,7 \text{ ng/ml}$) wurde mit Hilfe einer Cut-off Linie markiert.

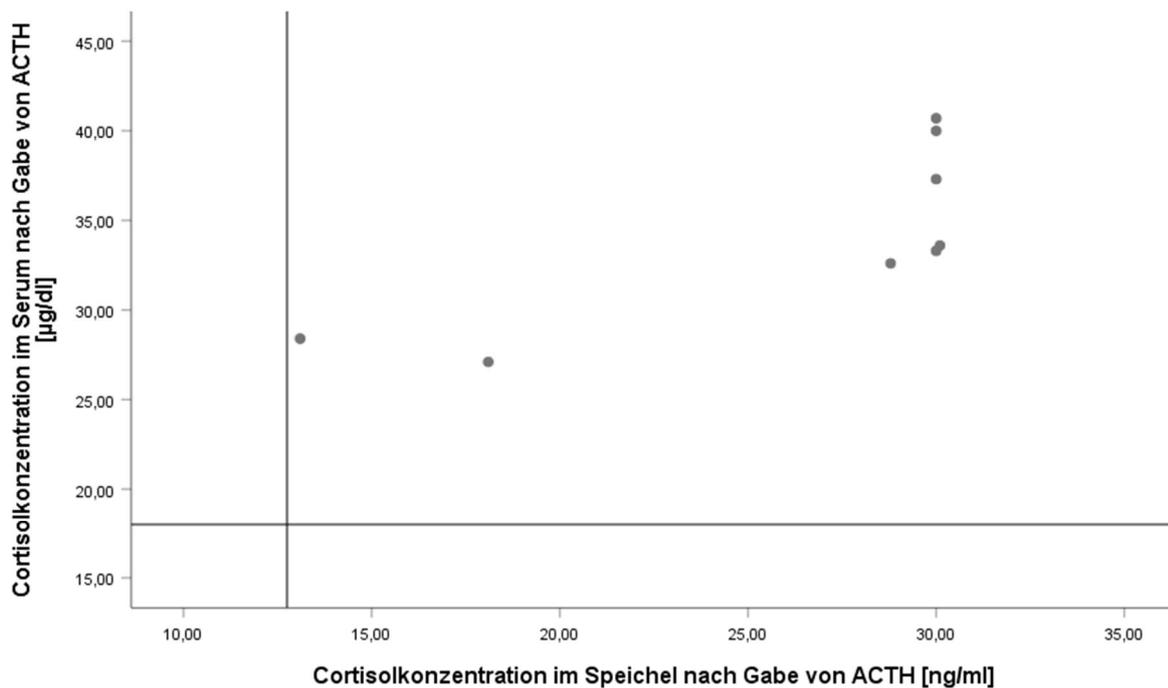


Abb. 9: Korrelation der Cortisolkonzentration nach Gabe von ACTH im Serum und Speichel ($p = 0,023$)

In der Abbildung 10 wurde der Cortisolanstieg (Delta) im Serum 60 Minuten nach Gabe von ACTH gegen den Cortisolanstieg (Delta) im Speichel 60 Minuten nach Gabe von ACTH aufgetragen. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,325 ($p = 0,432$). Das Kriterium 3 zur Diagnosestellung einer relativen Nebenniereninsuffizienz (Cortisolanstieg im Serum $< 9 \mu\text{g/dl}$ oder Cortisolanstieg im Speichel $< 3 \text{ ng/ml}$) wurde mit Hilfe einer Cut-off Linie markiert.

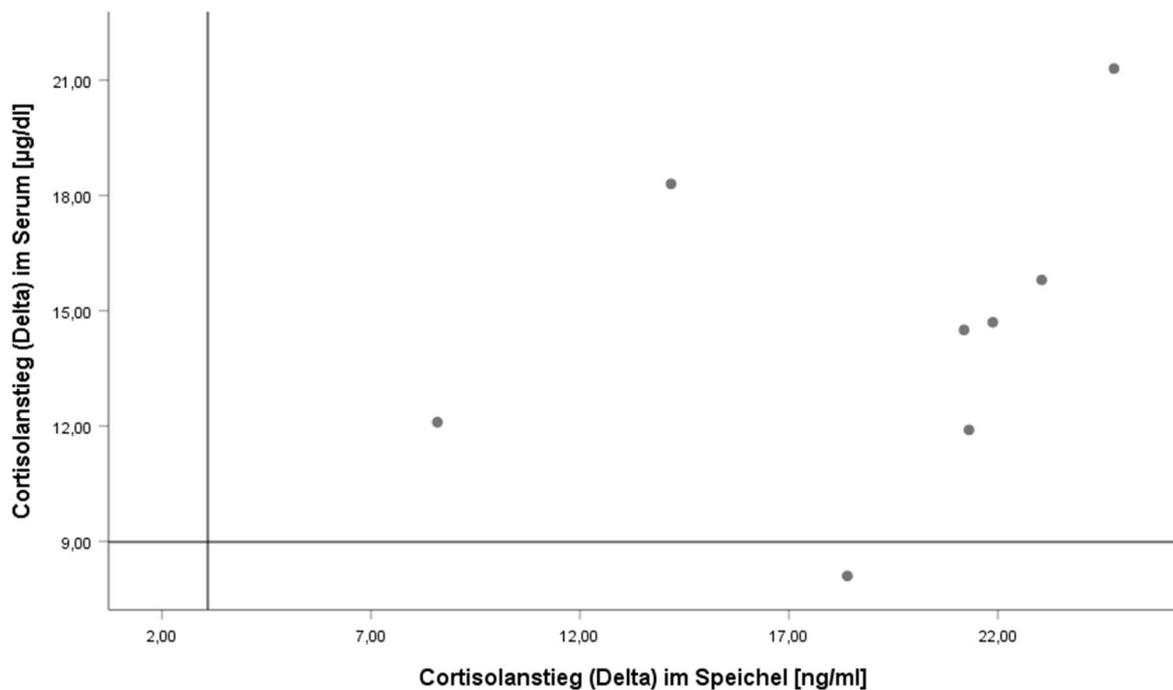


Abb. 10: Korrelation des Cortisolanstiegs (Delta) im Serum und Speichel ($p = 0,432$)

3.5 Korrelation der relativen Nebenniereninsuffizienz zum Schweregrad, zu Komplikationen der Leberzirrhose und zu laborchemischen Parametern

3.5.1 Schweregrade

MELD-Score

In den Abbildungen 11, 12 und 13 wurde die Cortisolkonzentration im Serum gegen den MELD-Score aufgetragen. Es zeigte sich basal ($p = 0,247$), 60 Minuten nach Gabe von ACTH ($p = 0,797$) sowie beim Cortisolanstieg ($p = 0,280$) keine Korrelation der Cortisolkonzentration mit dem MELD-Score.

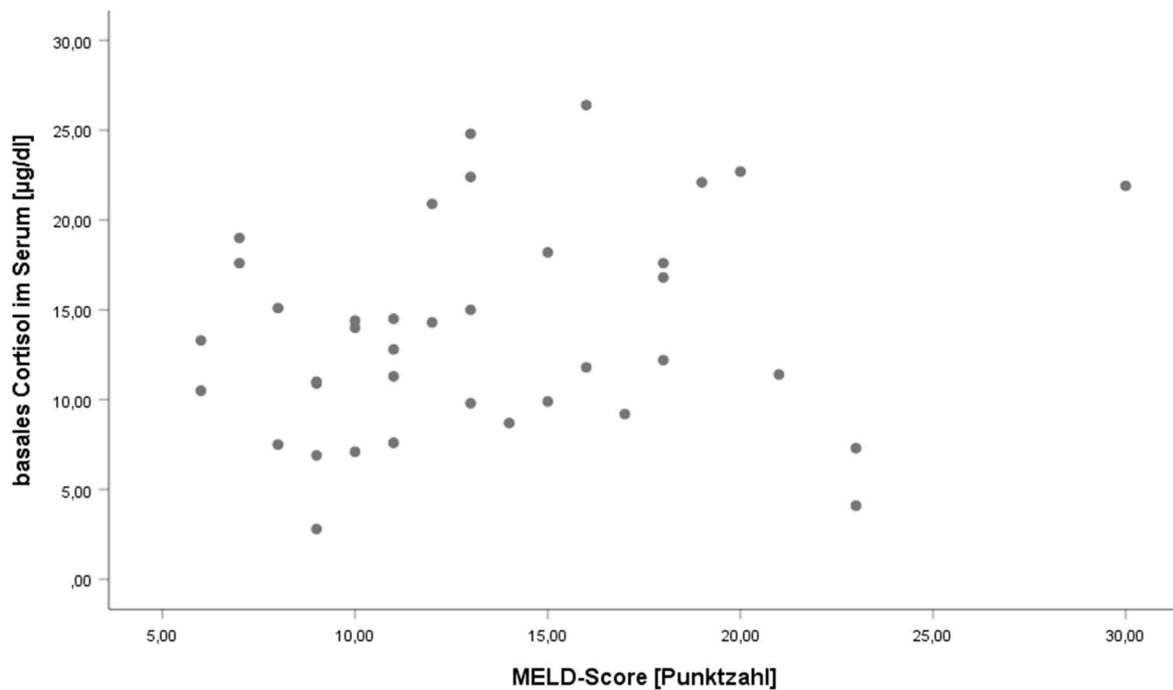


Abb. 11: Korrelation des basalen Cortisols im Serum mit dem MELD-Score ($p = 0,247$)

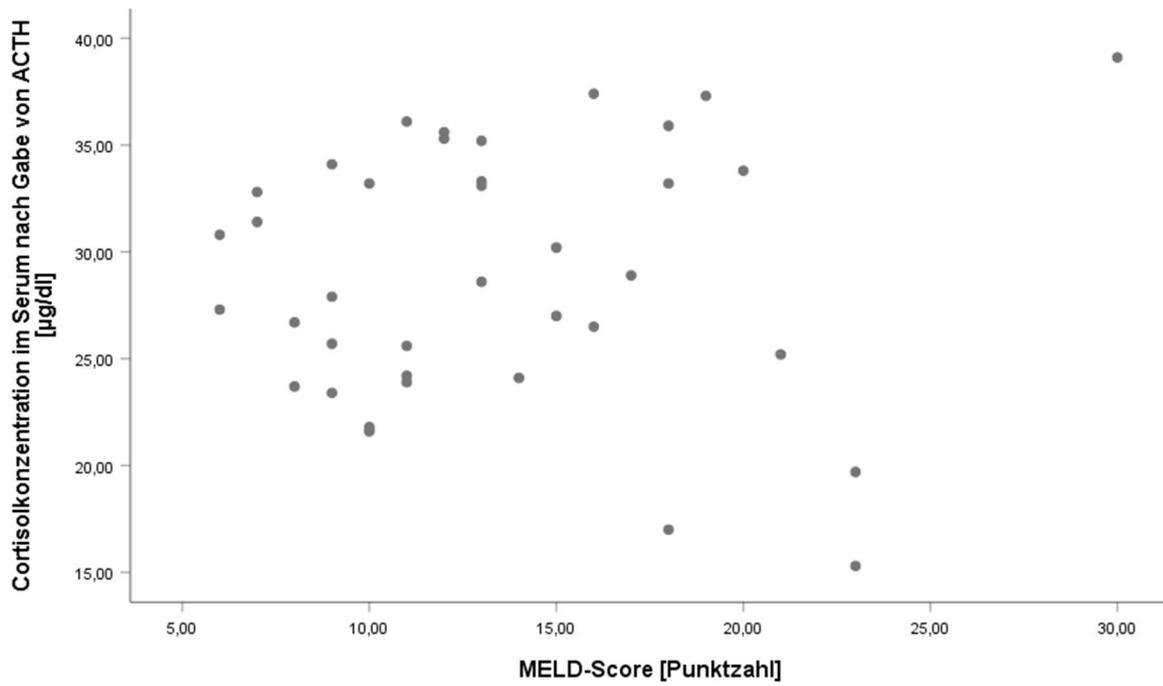


Abb. 12: Korrelation der Cortisolkonzentration im Serum nach Gabe von ACTH mit dem MELD-Score ($p = 0,797$)

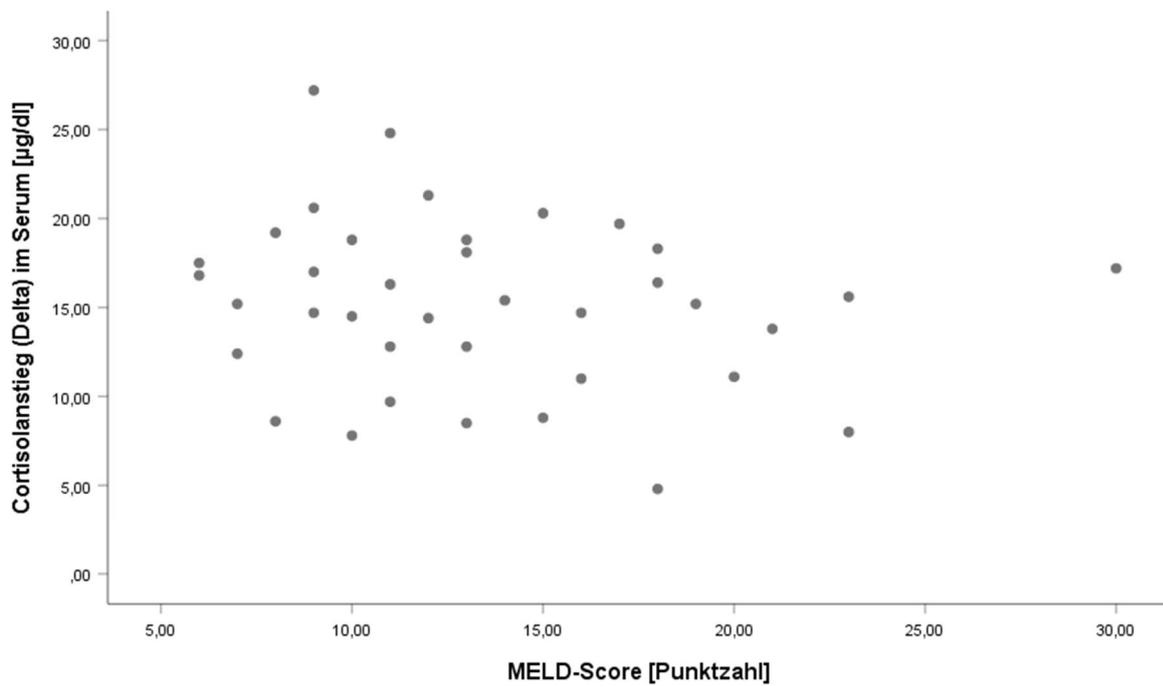


Abb. 13: Korrelation des Cortisolanstiegs im Serum mit dem MELD-Score ($p = 0,280$)

In den Abbildungen 14, 15 und 16 wurde die Cortisolkonzentration im Speichel gegen den MELD-Score aufgetragen. Beim basalen Cortisol im Speichel ließ sich eine positive Korrelation zum MELD-Score beobachten ($p = 0,004$). Bei der Cortisolkonzentration 60 Minuten nach Gabe von ACTH ($p = 0,725$) sowie beim Cortisolanstieg ($p = 0,284$) ließ sich keine signifikante Korrelation nachweisen.

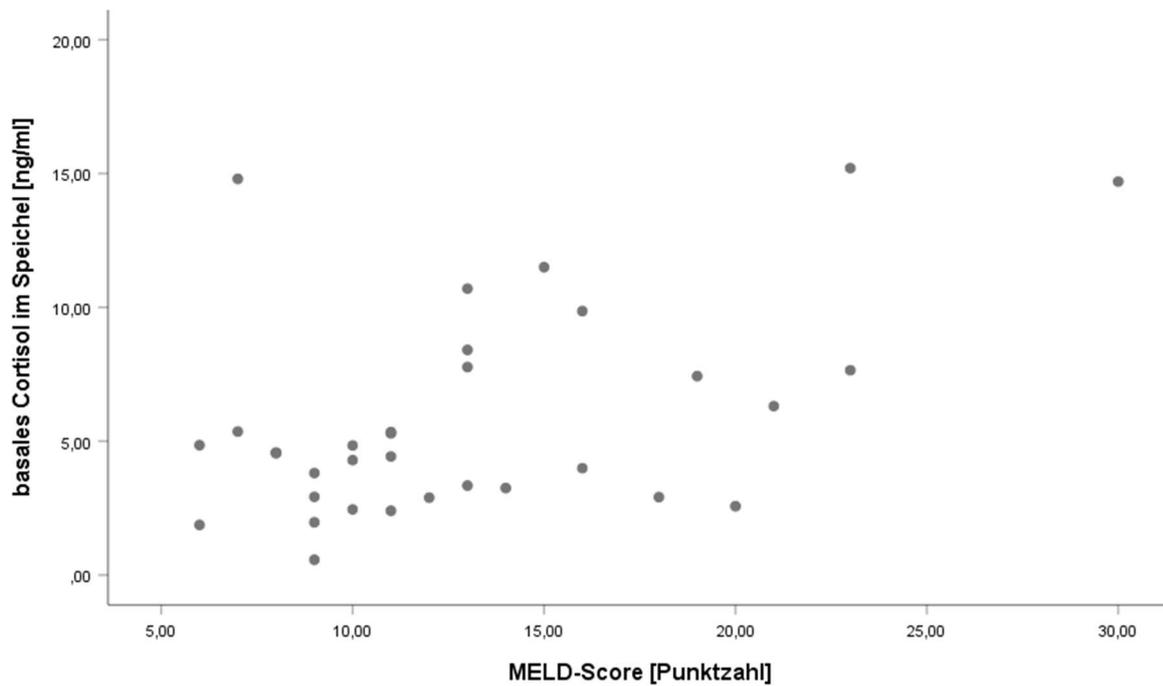


Abb. 14: Korrelation des basalen Cortisols im Speichel mit dem MELD-Score ($p = 0,004$)

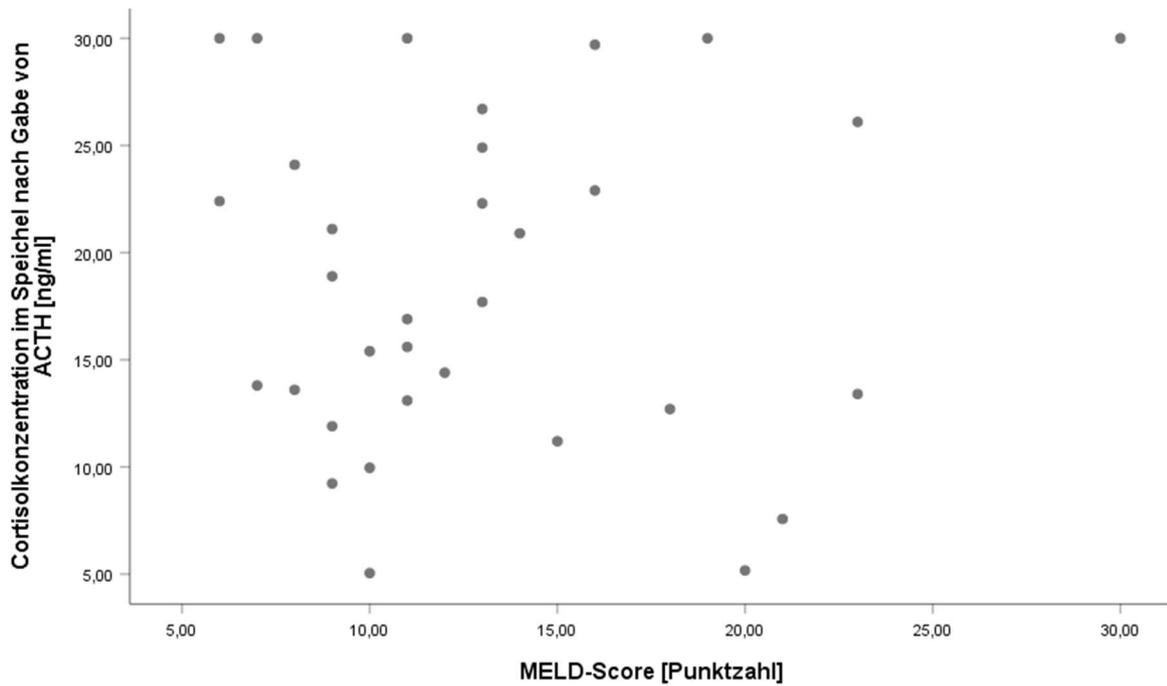


Abb. 15: Korrelation der Cortisolkonzentration im Speichel nach Gabe von ACTH mit dem MELD-Score ($p = 0,725$)

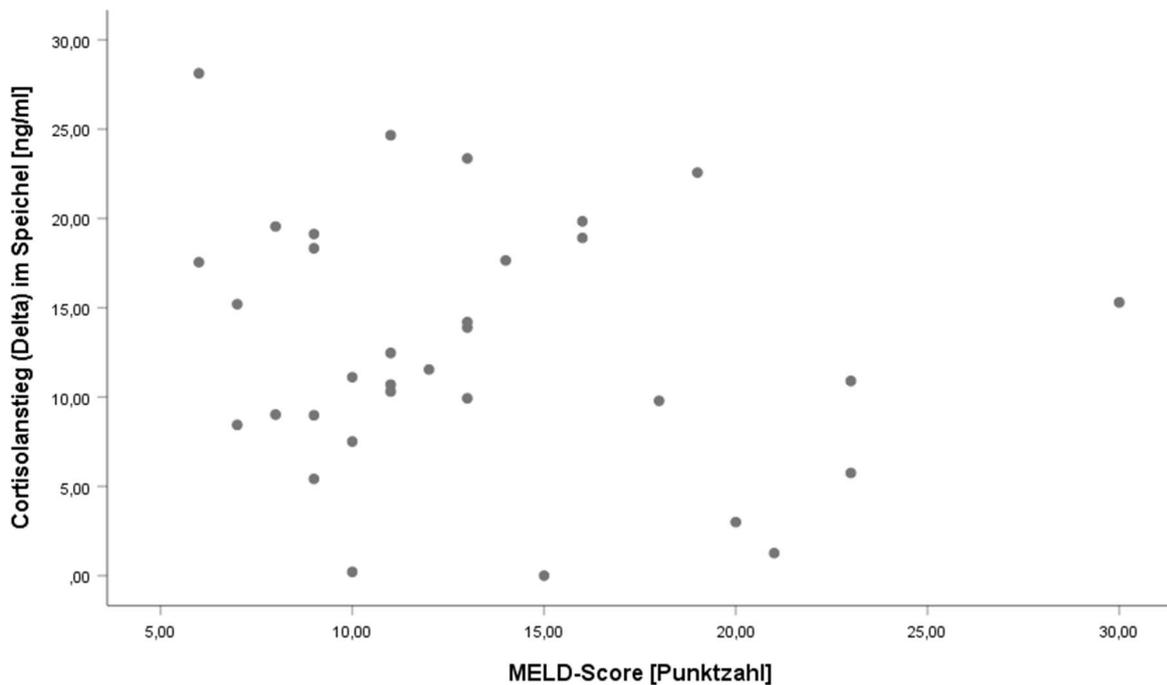


Abb. 16: Korrelation des Cortisolanstiegs im Serum mit dem MELD-Score ($p = 0,284$)

Bei Betrachtung aller drei diagnostischer Kriterien zeigte sich hinsichtlich des MELD-Scores sowohl bei Messung des Cortisols im Serum als auch bei Messung des Cortisols im Speichel kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne relative Nebenniereninsuffizienz. In den Tabellen 17 und 18 wurde jeweils der Mittelwert mit Standardabweichung, der Median sowie das Signifikanzniveau berechnet anhand des t-Tests für Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne bei Messung des Cortisols im Serum und im Speichel angegeben.

Tab. 17: MELD-Score der Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne relative Nebenniereninsuffizienz bei Messung des Cortisols im Serum (SD: Standardabweichung)

Messung von Cortisol im Serum

	Relative Nebenniereninsuffizienz (n = 13)	Keine Nebenniereninsuffizienz (n = 25)	Signifikanz p
	Mittelwert (\pm SD)	Mittelwert (\pm SD)	
	Median	Median	
MELD-Score	13,2 (\pm 5,3) 11,0	13,6 (\pm 5,6) 13,0	0,813

Tab. 18: MELD-Score der Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne relative Nebenniereninsuffizienz mittels Messung des Cortisols im Speichel (SD: Standardabweichung)

Messung von Cortisol im Speichel

	Relative Nebenniereninsuffizienz (n = 8) Mittelwert (\pm SD) Median	Keine Nebenniereninsuffizienz (n = 25) Mittelwert (\pm SD) Median	Signifikanz p
MELD-Score	12,9 (\pm 5,1) 10	13,1 (\pm 5,9) 12	0,917

Bei Betrachtung einzelner diagnostischer Kriterien zur Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz zeigte sich zumindest eine Tendenz dahingehend, dass bei Messung des Cortisols im Serum Patienten mit einer Cortisolkonzentration $< 18 \mu\text{g/dl}$ 60 Minuten nach Gabe von ACTH (n = 2) einen höheren MELD-Score aufwiesen, als Patienten mit einer Cortisolkonzentration von $\geq 18 \mu\text{g/dl}$ (n = 36) ($20,5 (\pm 3,5)$ vs. $13,1 (\pm 5,2)$, $p = 0,056$). Ähnliches ließ sich bei Messung des Cortisols im Speichel bei Patienten mit einem Cortisolanstieg um $< 3 \text{ ng/ml}$ (n = 4) 60 Minuten nach Gabe von ACTH im Vergleich zu Patienten mit einem Cortisolanstieg um $\geq 3 \text{ ng/ml}$ (n = 29) beobachten ($12,6 (\pm 5,6)$ vs. $16,5 (\pm 5,1)$, $p = 0,197$).

Child-Pugh-Score

In den Abbildungen 17, 18 und 19 wurde die Cortisolkonzentration im Serum gegen den Child-Pugh-Score aufgetragen. Es zeigte sich basal ($p = 0,129$), 60 Minuten nach Gabe von ACTH ($p = 0,783$) sowie beim Cortisolanstieg ($p = 0,136$) keine Korrelation der Cortisolkonzentration bei Leberzirrhose mit dem Child-Pugh-Score. Beim Vergleich der Cortisolkonzentrationen zwischen Patienten mit Child-Pugh A und B ($n = 31$) vs. Child-Pugh C ($n = 7$) zeigte sich basal ($p = 0,994$), 60 Minuten nach Gabe von ACTH ($p = 0,570$) und beim Cortisolanstieg ($p = 0,243$) kein Unterschied.

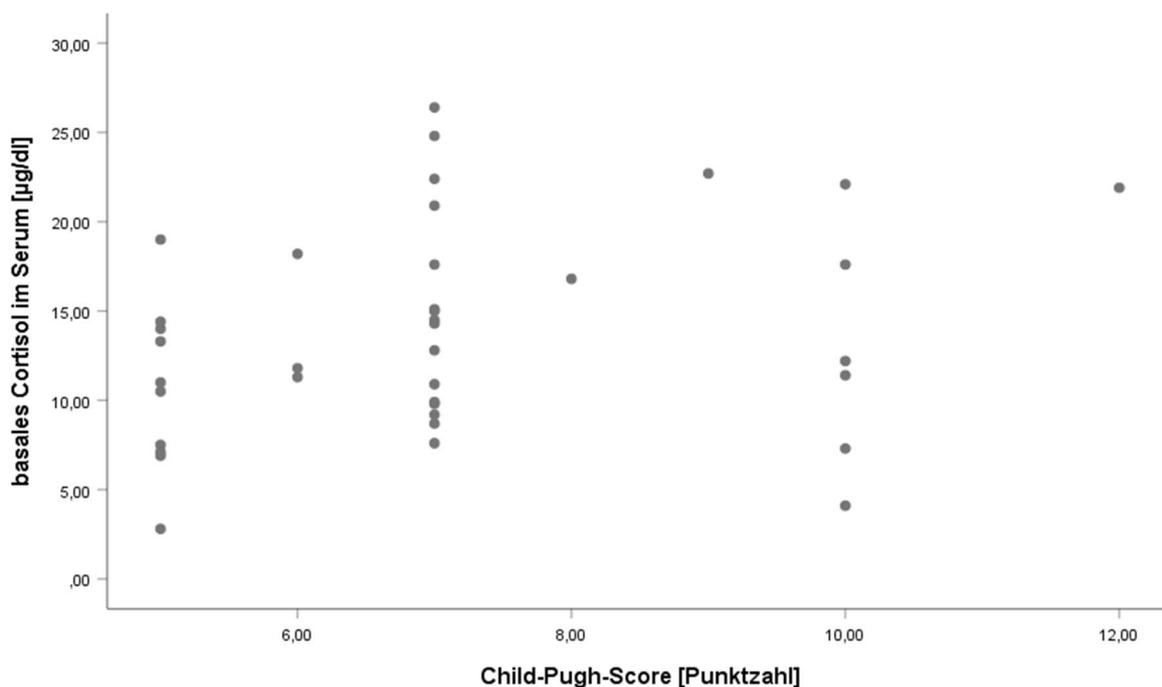


Abb. 17: Korrelation der basalen Cortisolkonzentration im Serum mit dem Child-Pugh-Score ($p = 0,129$)

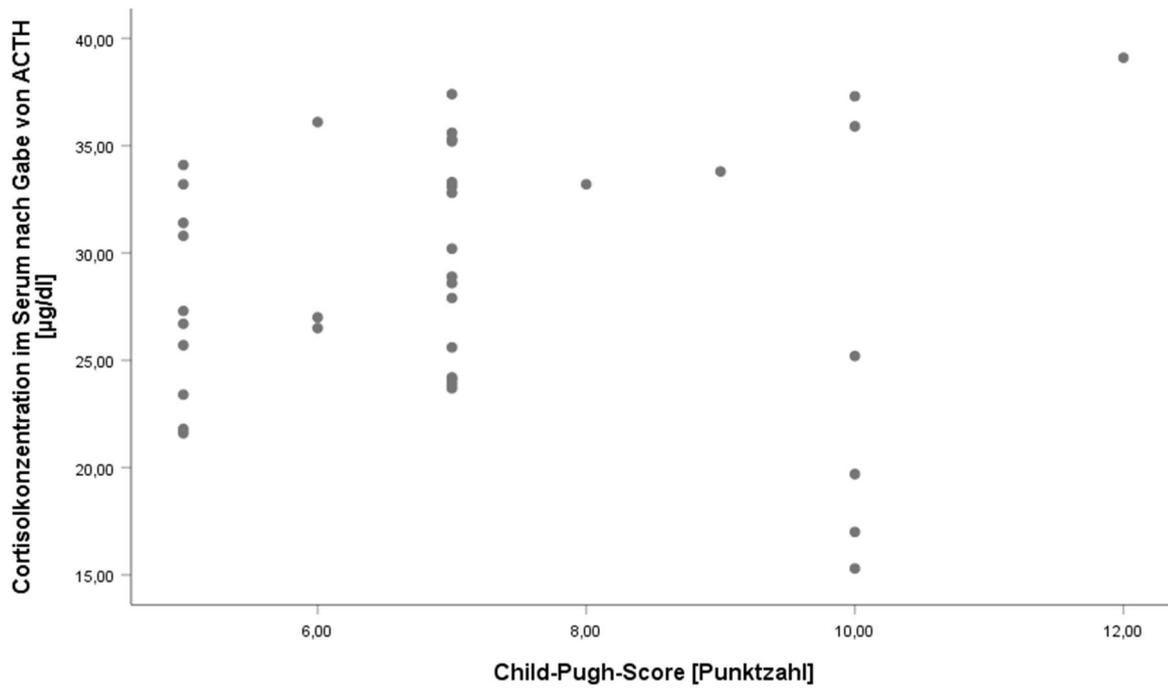


Abb. 18: Korrelation der Cortisolkonzentration im Serum nach Gabe von ACTH mit dem Child-Pugh-Score ($p = 0,783$)

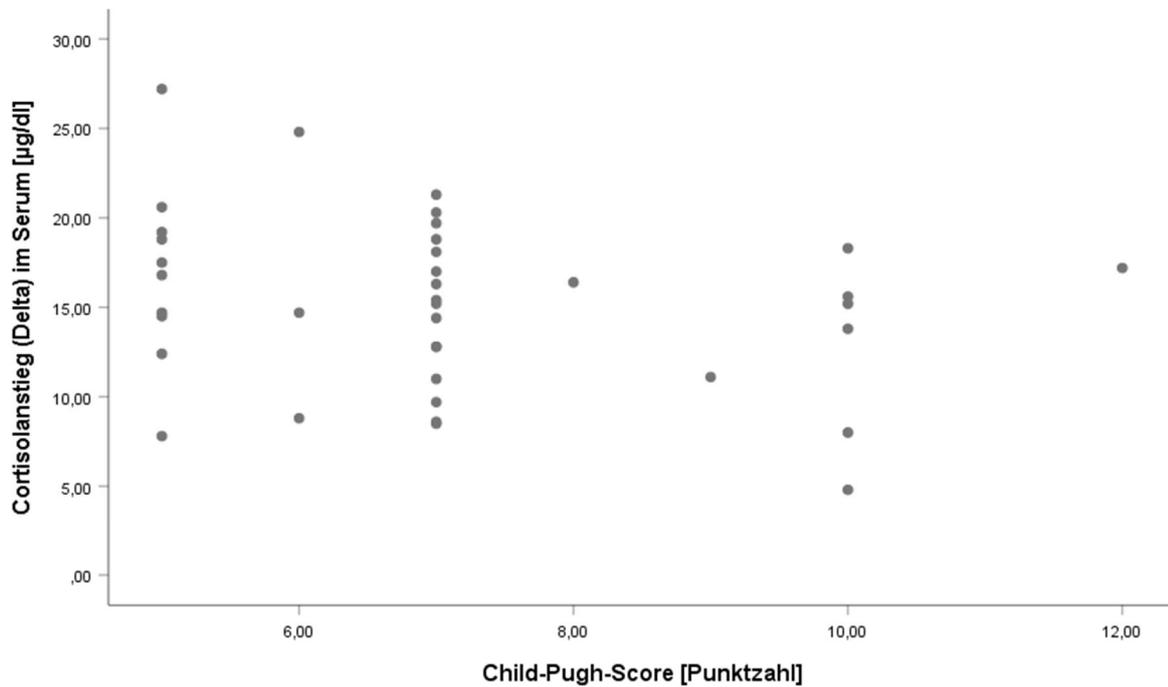


Abb 19: Korrelation des Cortisolanstiegs im Serum mit dem Child-Pugh-Score ($p = 0,136$)

In den Abbildungen 20, 21 und 22 wurde die Cortisolkonzentration im Speichel gegen den Child-Pugh-Score aufgetragen. Beim basalen Cortisol im Speichel ließ sich eine positive Korrelation zum Child-Pugh-Score beobachten ($p = 0,007$). Bei der Cortisolkonzentration 60 Minuten nach Gabe von ACTH ($p = 0,709$) sowie beim Cortisolanstieg ($p = 0,329$) ließ sich keine signifikante Korrelation nachweisen. Beim Vergleich der Cortisolkonzentrationen zwischen Patienten mit Child-Pugh A und B ($n = 27$) und Patienten mit Child-Pugh C ($n = 6$) zeigte sich bei Patienten mit Child-Pugh C basal eine höhere Cortisolkonzentration ($5,1 (\pm 3,3)$ vs. $9,0 (\pm 4,9)$, $p = 0,024$). Bei der Cortisolkonzentration 60 Minuten nach Gabe von ACTH und beim Cortisolanstieg ließ sich kein Unterschied beobachten.

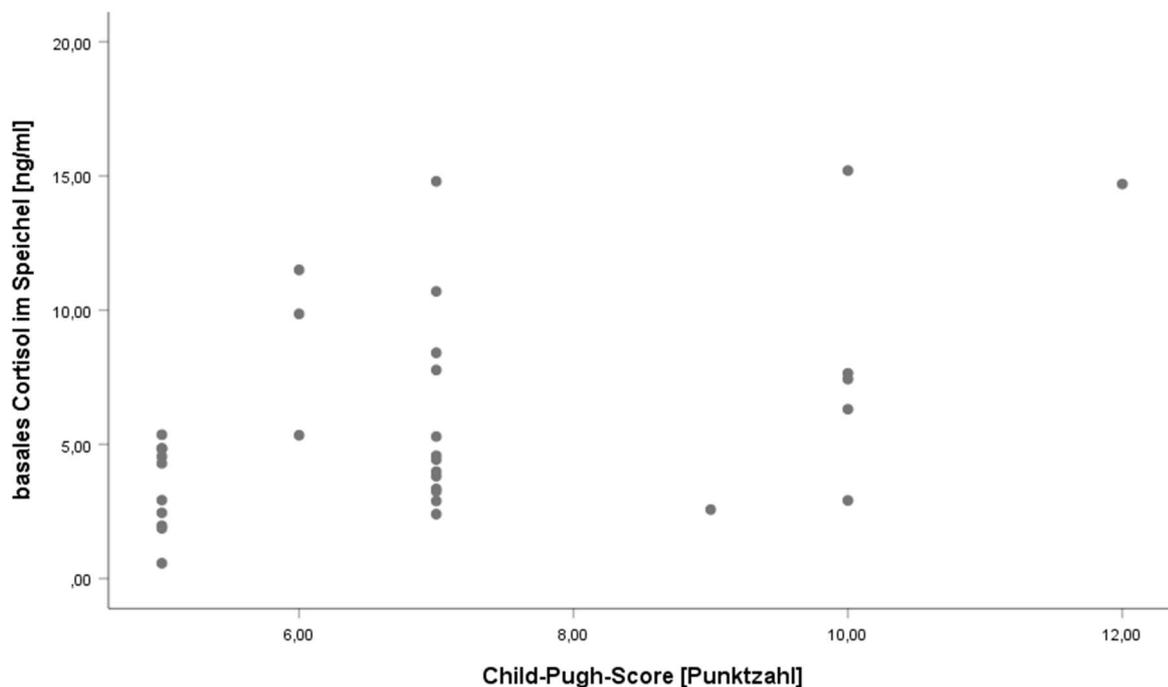


Abb. 20: Korrelation des basalen Cortisols im Speichel mit dem Child-Pugh-Score ($p = 0,007$)

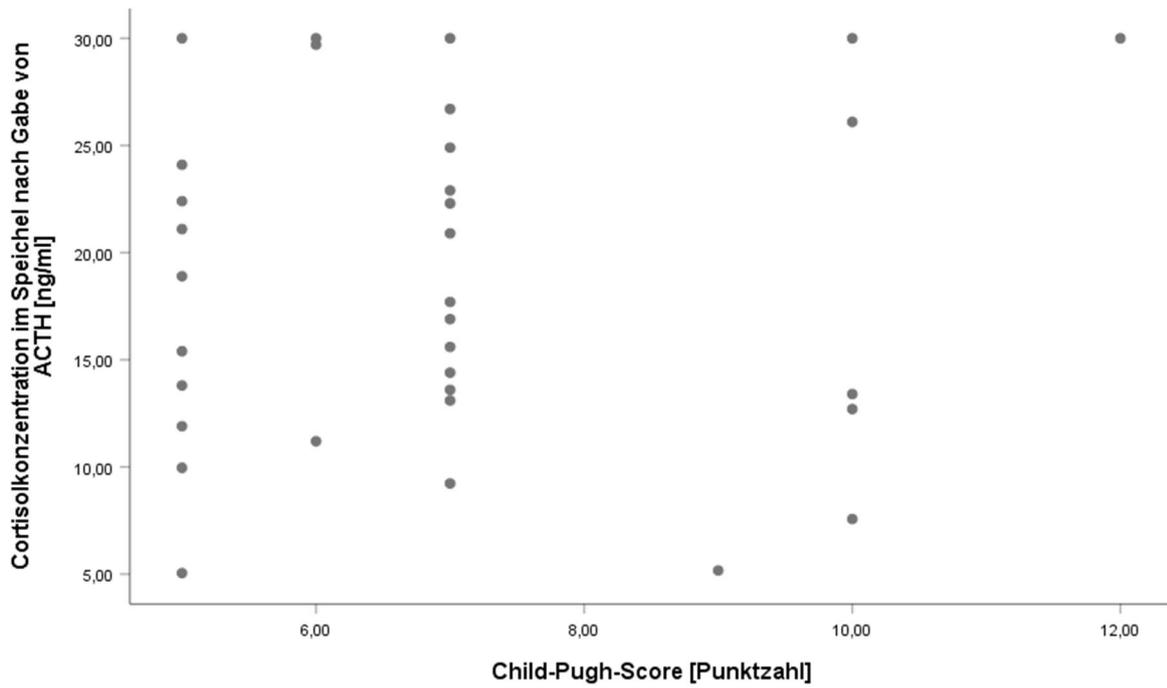


Abb 21: Korrelation der Cortisolkonzentration im Speichel nach Gabe von ACTH mit dem Child-Pugh-Score ($p = 0,709$)

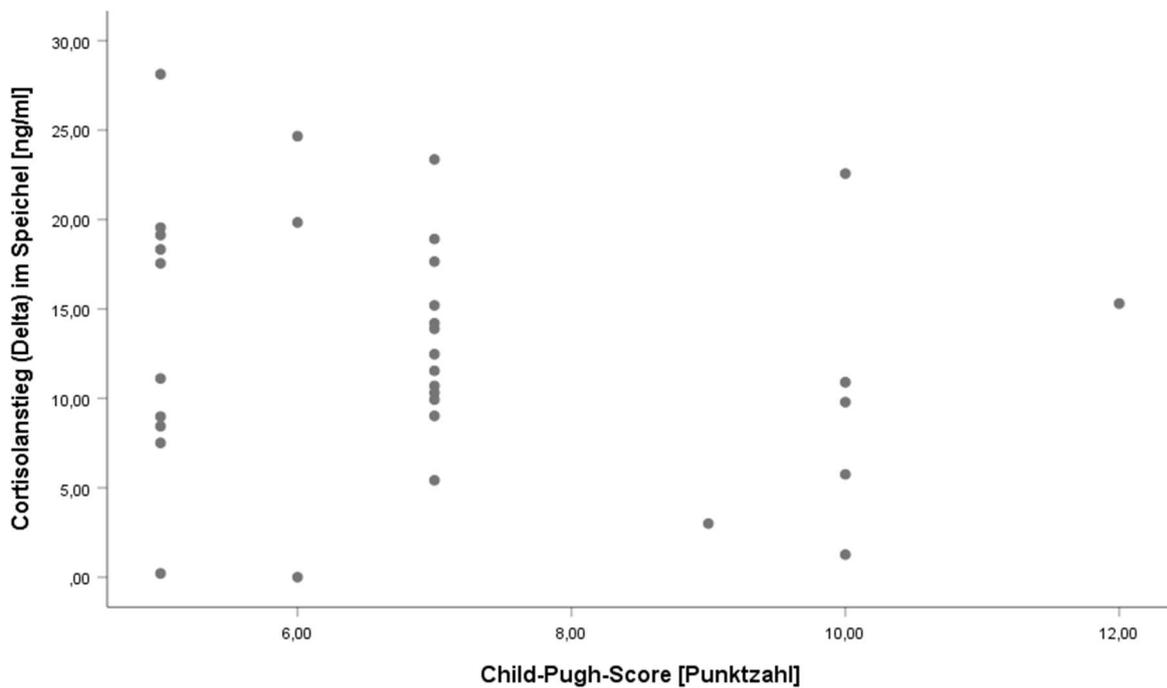


Abb. 22: Korrelation des Cortisolanstiegs im Speichel mit dem Child-Pugh-Score ($p = 0,329$)

Nach Durchführung des Kolmogorov-Smirnof-Tests zur Prüfung auf Normalverteilung ergab sich, dass die Punktzahlen für den Child-Pugh-Score nicht normalverteilt sind. Somit wurde bei der Variable Child-Pugh-Score der Mann-Whitney-U Test zur Signifikanzprüfung verwendet.

Für den Child-Pugh-Score zeigte sich unter Zuhilfenahme aller drei diagnostischer Kriterien zur Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz zwischen Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne relative Nebenniereninsuffizienz sowohl bei Messung des Cortisols im Serum als auch bei Messung des Cortisols im Speichel kein signifikanter Unterschied.

In den Tabellen 19 und 20 wurde jeweils der Mittelwert mit Standardabweichung, der Median sowie das jeweilige Signifikanzniveau berechnet anhand des Mann-Whitney-U Tests für Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne bei Bestimmung des Cortisols im Serum und im Speichel aufgeführt.

Tab. 19: Child-Pugh-Score Punkte der Patienten mit relativer NNI (Nebenniereninsuffizienz) und ohne bei Messung des Cortisols im Serum (SD: Standardabweichung)

Messung von Cortisol im Serum

	Relative NNI (n = 13) Mittelwert (\pm SD) Median	Keine NNI (n = 25) Mittelwert (\pm SD) Median	Signifikanz p
Child-Pugh-Score	6,8 (\pm 2,0) 7,0	7,1 (\pm 1,8) 7,0	0,465

Tab. 20: Child-Pugh-Score Punkte für Patienten mit relativer NNI (Nebenniereninsuffizienz) und ohne mittels Messung des Cortisols im Speichel (SD: Standardabweichung)

Messung von Cortisol im Speichel

	Relative NNI (n = 8) Mittelwert (\pm SD) Median	Keine NNI (n = 25) Mittelwert (\pm SD) Median	Signifikanz p
Child-Pugh-Score	6,5 (\pm 2,0) 5,5	7,1 (\pm 1,9) 7,0	0,310

Bei der Betrachtung einzelner diagnostischer Kriterien zeigte sich zumindest eine Tendenz dahingehend, dass bei Messung des Cortisols im Serum Patienten mit einer Cortisolkonzentration unter 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 60 Minuten nach ACTH-Gabe (n = 2) eine höhere Punktzahl im Child-Pugh-Score aufwiesen, als die restlichen Patienten mit einer Cortisolkonzentration von $\geq 18 \mu\text{g}/\text{dl}$ (n = 36) (10,0 vs. 6,9, p = 0,046).

Hinsichtlich der Child-Pugh Schweregrade A, B, und C unterschieden sich Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz bzw. ohne relative Nebenniereninsuffizienz weder bei Messung des Cortisols im Serum ($p = 0,332$) noch bei Messung des Cortisols im Speichel ($p = 0,452$). In den Kreuztabellen 21 und 22 wurde die Anzahl der Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne relative Nebenniereninsuffizienz bei Messung des Cortisols im Serum (Tabelle 21) und im Speichel (Tabelle 22) für die Child-Pugh-Schweregrade A, B und C dargestellt.

Tab. 21: Anzahl der Patienten mit relativer NNI (Nebenniereninsuffizienz) bzw. ohne bei Messung des Cortisols im Serum bei Child-Pugh Schweregrad A, B und C

Messung von Cortisol im Serum

	Relative NNI	Keine NNI	Gesamt
Child A	6 (15,8 %)	7 (18,4 %)	13 (34,2 %)
Child B	4 (10,5 %)	14 (36,9 %)	18 (47,4 %)
Child C	3 (7,9 %)	4 (10,5 %)	7 (18,4 %)
Gesamt	13 (34,2 %)	25 (65,8 %)	38 (100 %)

Tab. 22: Anzahl der Patienten mit relativer NNI (Nebenniereninsuffizienz) und ohne relative NNI bei Messung des Cortisols im Speichel bei Child-Pugh Schweregrad A, B und C

Messung von Cortisol im Speichel

	Relative NNI	Keine NNI	Gesamt
Child A	5 (15,2 %)	8 (24,2 %)	13 (39,4 %)
Child B	2 (6,1 %)	12 (36,4 %)	14 (42,5 %)
Child C	1 (3,0 %)	5 (15,1 %)	6 (18,1 %)
Gesamt	8 (24,3 %)	25 (75,7 %)	33 (100 %)

3.5.2 Aszites

Die Einteilung des Aszites erfolgte sonographisch und zusätzlich anhand der diuretischen Mobilisierung.

- kein Aszites
- moderater Aszites (diuretikasensibel, nicht punktionsbedürftig)
- massiver Aszites (punktionsbedürftig, therapierefraktär)

Hinsichtlich der Aszitesmenge unterschieden sich Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne Nebenniereninsuffizienz weder bei Messung des Cortisols im Serum ($p = 0,191$) noch bei Messung des Cortisols im Speichel ($p = 0,306$).

In den Kreuztabellen 23 und 24 wurde die Anzahl der Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne relative Nebenniereninsuffizienz bei Bestimmung des Cortisols im Serum (Tabelle 23) und im Speichel (Tabelle 24) für keinen, moderaten und massiven Aszites aufgeführt.

Tab. 23: Anzahl der Patienten mit relativer NNI (Nebenniereninsuffizienz) und ohne relative NNI bei Messung des Cortisols im Serum bei keinem/moderatem und massivem Aszites

Messung von Cortisol im Serum

Aszites	Relative NNI	Keine NNI	Gesamt
Kein/Moderat	7 (18,4 %)	8 (21,1 %)	15 (39,5 %)
Massiv	6 (15,8 %)	17 (44,7 %)	23 (60,5 %)
Gesamt	13 (34,2 %)	25 (65,8 %)	38 (100 %)

Tab. 24: Anzahl der Patienten mit relativer NNI (Nebenniereninsuffizienz) und ohne relative NNI bei Messung des Cortisols im Speichel bei keinem/moderatem und massivem Aszites

Messung von Cortisol im Speichel

Aszites	Relative NNI	Keine NNI	Gesamt
Kein/Moderat	5 (15,2 %)	10 (30,3 %)	15 (45,5 %)
Massiv	3 (9,1 %)	14 (42,4 %)	17 (51,5 %)
Gesamt	8 (24,2 %)	24 (72,7 %)	33 (100 %)

3.5.3 Ösophagusvarizen

Die Einteilung der Ösophaguvarizen erfolgte endoskopisch in 4 Grade:

Grad 0: keine Varizen

Grad I: Varizen bei Luftinsufflation abflachend

Grad II: Varizen bei Luftinsufflation nicht abflachend, Varizen von Mukosa getrennt

Grad III: Varizen bei Luftinsufflation nicht abflachend, konfluierende Varizen

Bei allen Patienten waren Ösophagusvarizen bekannt, so dass bei den Berechnungen lediglich die Gruppen I-III berücksichtigt wurden.

Hinsichtlich des Varizengrades unterschieden sich Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz bei Messung des Cortisols im Serum nicht von Patienten ohne relative Nebenniereninsuffizienz ($p = 0,092$), wohingegen bei Messung des Cortisols im Speichel ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne bestand ($p = 0,010$). Dieser Unterschied ließ sich bei Betrachtung einzelner Kriterien nicht nachweisen. Die Kreuztabellen 25 und 26 zeigten die Anzahl der Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne relative Nebenniereninsuffizienz bei Messung des Cortisols im Serum (Tabelle 25) bzw. Speichel (Tabelle 26) für die Ösophagusvarizengrade I/II und III.

Tab. 25: Anzahl der Patienten mit relativer NNI (Nebenniereninsuffizienz) bzw. ohne NNI bei Messung von Cortisol im Serum bei Ösophagusvarizen Grad I/II und III

Messung von Cortisol im Serum

Ösophagusvarizen	Relative NNI	Keine NNI	Gesamt
Grad I und II	7 (18,4 %)	20 (52,6 %)	27 (71,1 %)
Grad III	6 (15,8 %)	5 (13,2 %)	11 (28,9 %)
Gesamt	13 (34,2 %)	25 (65,8 %)	38 (100 %)

Tab. 26: Anzahl der Patienten mit relativer NNI (Nebenniereninsuffizienz) bzw. ohne NNI Messung von Cortisol im Speichel bei Ösophagusvarizen Grad I/II und III

Messung von Cortisol im Speichel

Ösophagusvarizen	Relative NNI	Keine NNI	Gesamt
Grad I und II	3 (9,1 %)	21 (63,6 %)	24 (72,7 %)
Grad III	5 (15,1 %)	4 (12,1 %)	9 (27,3 %)
Gesamt	8 (24,2 %)	25 (75,8 %)	33 (100 %)

3.5.4 Hepatorenales Syndrom

Hinsichtlich des Vorliegens bzw. Nichtvorliegens eines hepatorenalen Syndroms ließ sich zwischen Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne relative Nebenniereninsuffizienz sowohl bei Bestimmung des Cortisols im Serum ($p = 0,270$) als auch im Speichel ($p = 0,810$) kein signifikanter Unterschied beobachten.

In den Tabellen 27 und 28 wurde die Anzahl der Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne relative Nebenniereninsuffizienz bei Bestimmung des Cortisols im Serum (Tabelle 27) bzw. Speichel (Tabelle 28) bei Vorliegen bzw. Nichtvorliegen eines hepatorenalen Syndroms vom Typ II aufgeführt.

Tab. 27: Anzahl der Patienten mit relativer NNI (Nebenniereninsuffizienz) bzw. ohne NNI bei Messung von Cortisol im Serum bei Vorliegen bzw. Nichtvorliegen eines hepatorenalen Syndroms

Messung von Cortisol im Serum

	Relative NNI	Keine NNI	Gesamt
Kein HRS	11 (28,9 %)	17 (44,7 %)	28 (73,6 %)
HRS	2 (5,3 %)	8 (21,1 %)	10 (26,4 %)
Gesamt	13 (34,2 %)	25 (65,8 %)	38 (100 %)

Tab. 28: Anzahl der Patienten mit relativer NNI (Nebenniereninsuffizienz) bzw. ohne NNI bei Messung von Cortisol im Speichel bei Vorliegen bzw. Nichtvorliegen eines hepatorenenalen Syndroms

Messung von Cortisol im Speichel

	Relative NNI	Keine NNI	Gesamt
Kein HRS	7 (21,2 %)	21 (63,7 %)	28 (84,9 %)
HRS	1 (3,0 %)	4 (12,1 %)	5 (15,1 %)
Gesamt	8 (24,2 %)	25 (75,8 %)	33 (100 %)

3.5.5 Laborchemische Parameter

HDL-Cholesterin

In den Abbildungen 23, 24 und 25 wurden die Cortisolkonzentrationen im Serum gegen das HDL-Cholesterin aufgetragen. Beim basalen Cortisol ($p = 0,557$) und der Cortisolkonzentration 60 Minuten nach Gabe von ACTH ($p = 0,369$) ließ sich keine signifikante Korrelation nachweisen. Beim Cortisolanstieg ($p = 0,060$) ließ sich ein Trend zu einer positiven Korrelation beobachten: Je niedriger die HDL-Konzentration, desto niedriger der Cortisolanstieg im Serum.

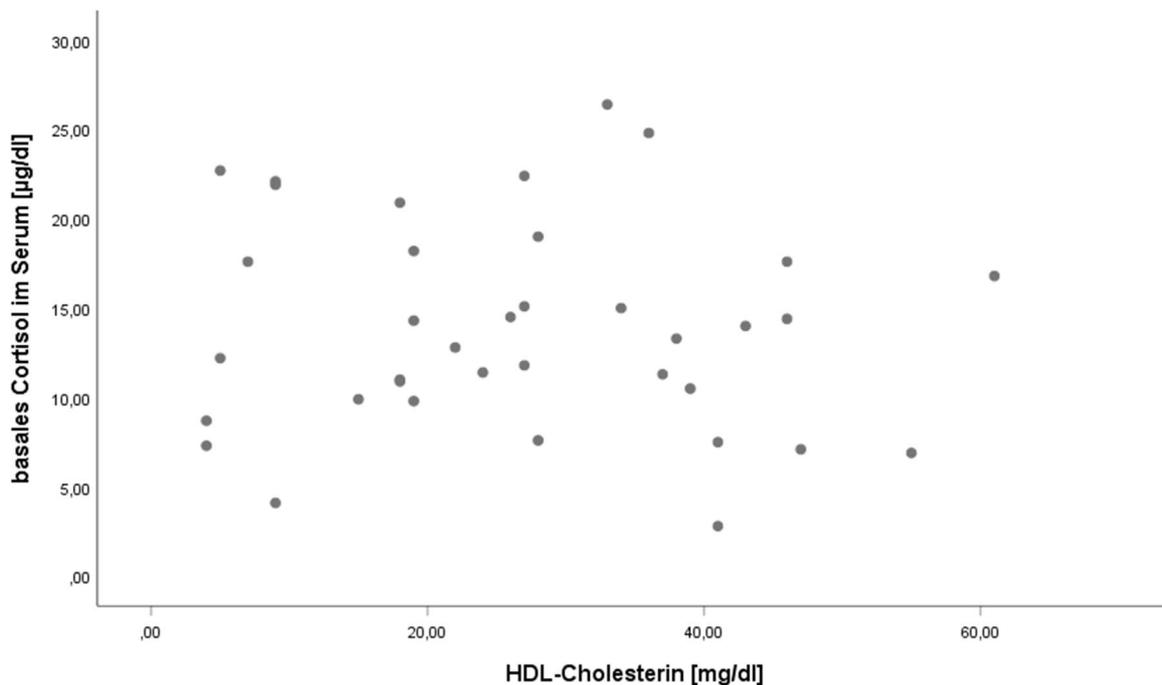


Abb. 23: Korrelation des basalen Cortisols im Serum mit dem HDL-Cholesterin ($p = 0,557$)

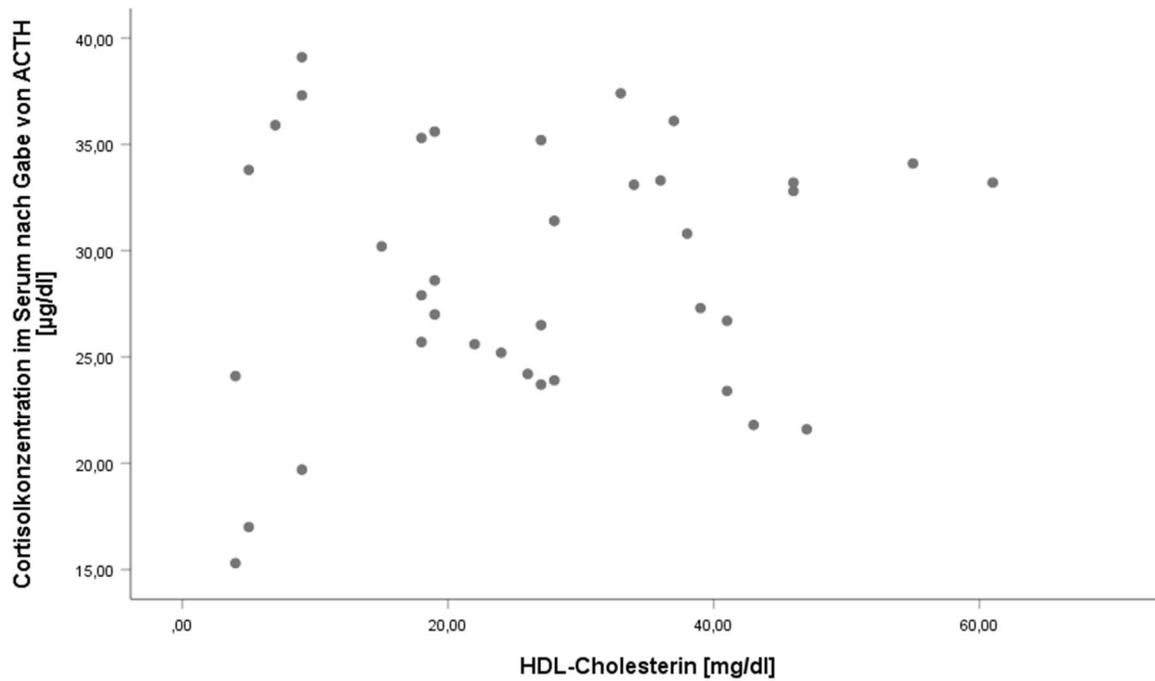


Abb. 24: Korrelation der Cortisolkonzentration im Serum nach Gabe von ACTH mit dem HDL-Cholesterin ($p = 0,369$)

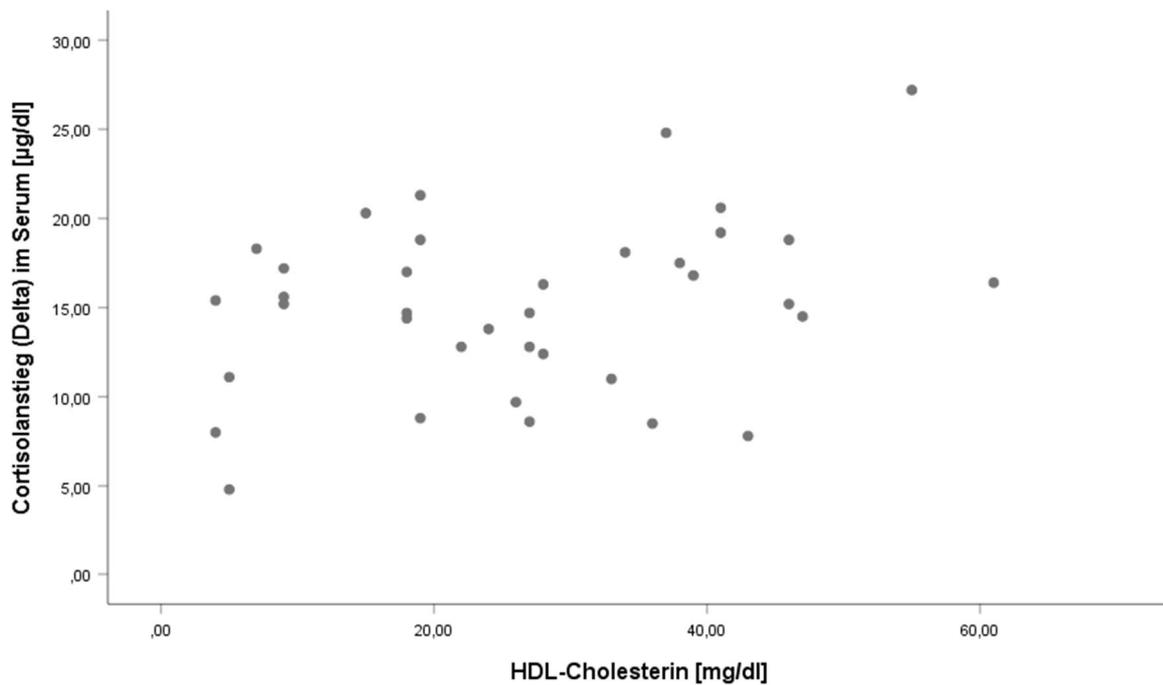


Abb. 25: Korrelation des Cortisolanstiegs im Serum mit dem HDL-Cholesterin ($p = 0,060$)

In den Abbildungen 26, 27 und 28 wurde die Cortisolkonzentration im Speichel gegen das HDL-Cholesterin aufgetragen. Es zeigte sich beim basalen Cortisol ($p = 0,388$), der Cortisolkonzentration nach ACTH Gabe ($p = 0,994$) und dem Cortisolanstieg ($p = 0,658$) keine signifikante Korrelation mit dem HDL-Cholesterin.

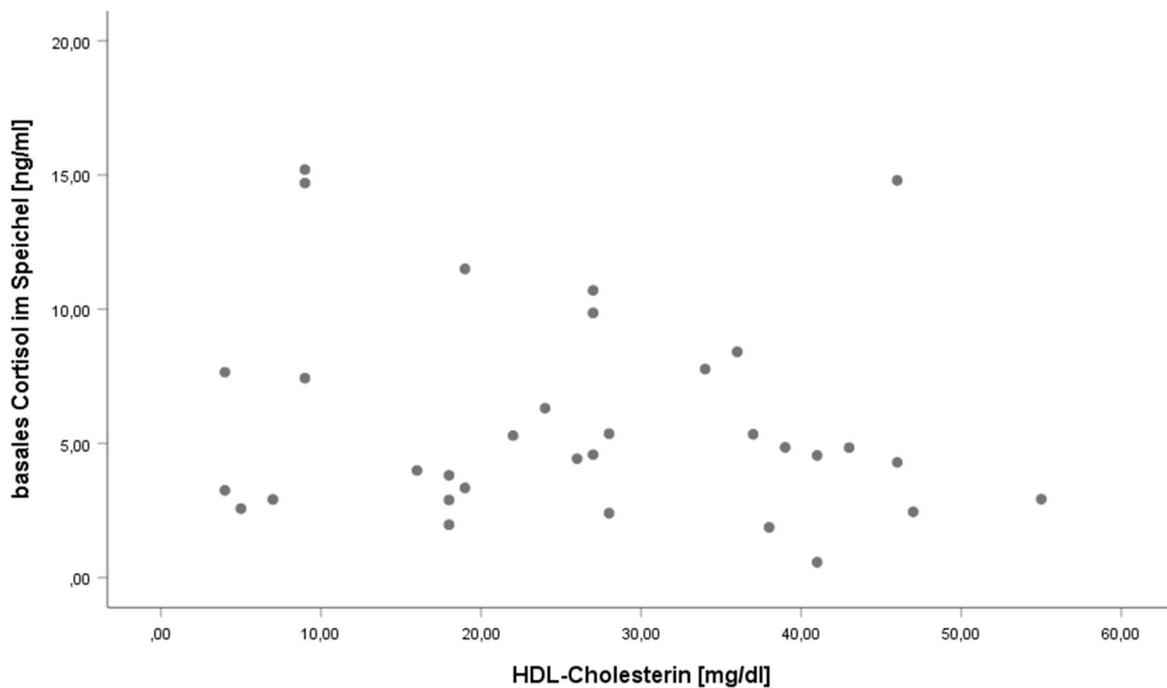


Abb. 26: Korrelation des basalen Cortisols im Speichel mit dem HDL-Cholesterin ($p = 0,388$)

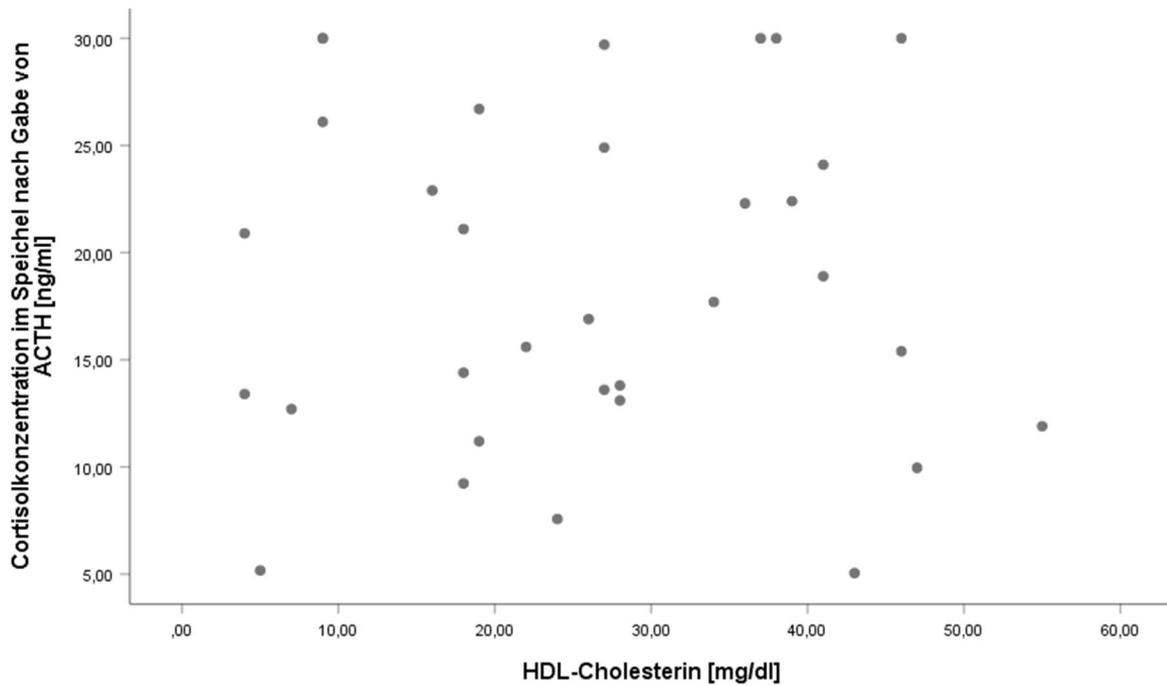


Abb. 27: Korrelation der Cortisolkonzentration im Speichel nach Gabe von ACTH mit dem HDL-Cholesterin ($p = 0,994$)

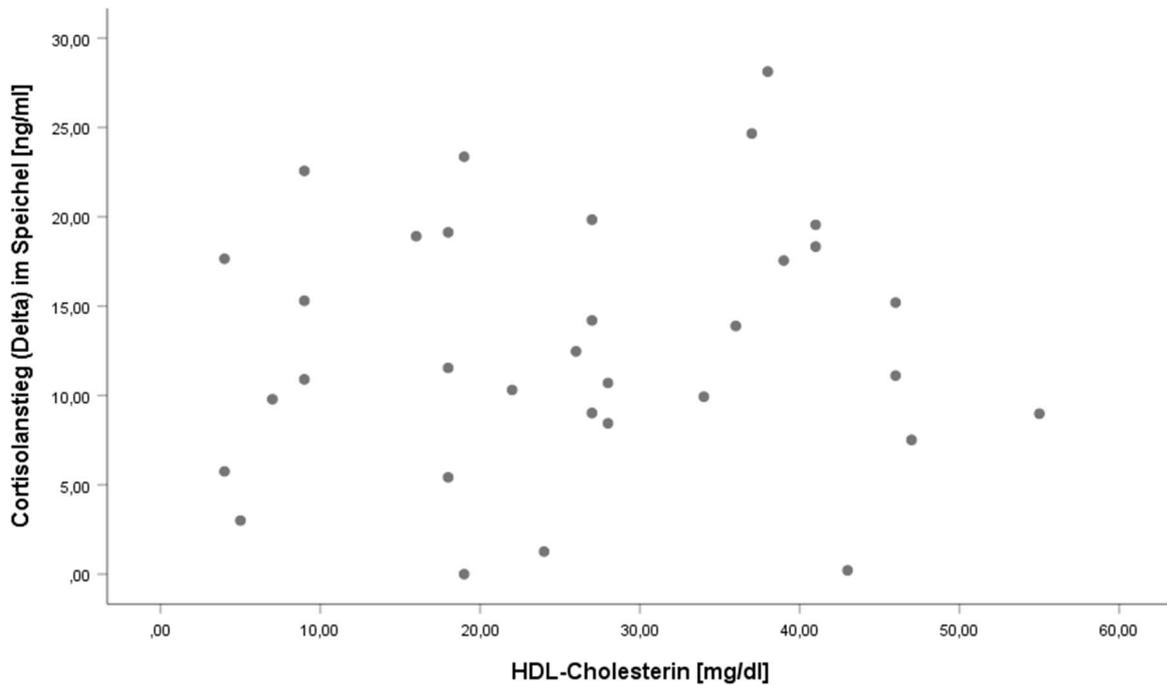


Abb. 28: Korrelation des Cortisolanstiegs im Speichel mit dem HDL-Cholesterin ($p = 0,658$)

Albuminkonzentration

In den Abbildungen 29, 30 und 31 wurden die Cortisolkonzentrationen im Serum gegen die Albuminkonzentration aufgetragen. Es zeigte sich beim basalen Cortisol eine negative Korrelation ($p = 0,037$), bei der Cortisolkonzentration nach Gabe von ACTH ($p = 0,282$) sowie beim Cortisolanstieg ($p = 0,253$) keine Korrelation mit der Albuminkonzentration.

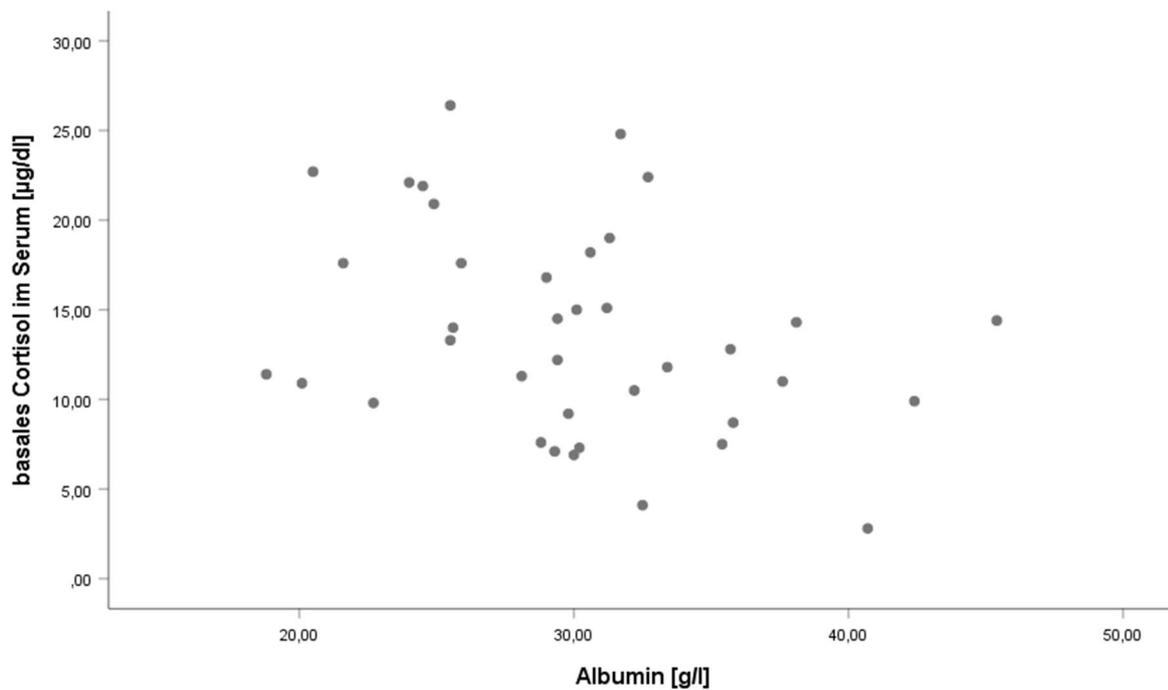


Abb. 29: Korrelation des basalen Cortisols im Serum mit der Albuminkonzentration ($p = 0,037$)

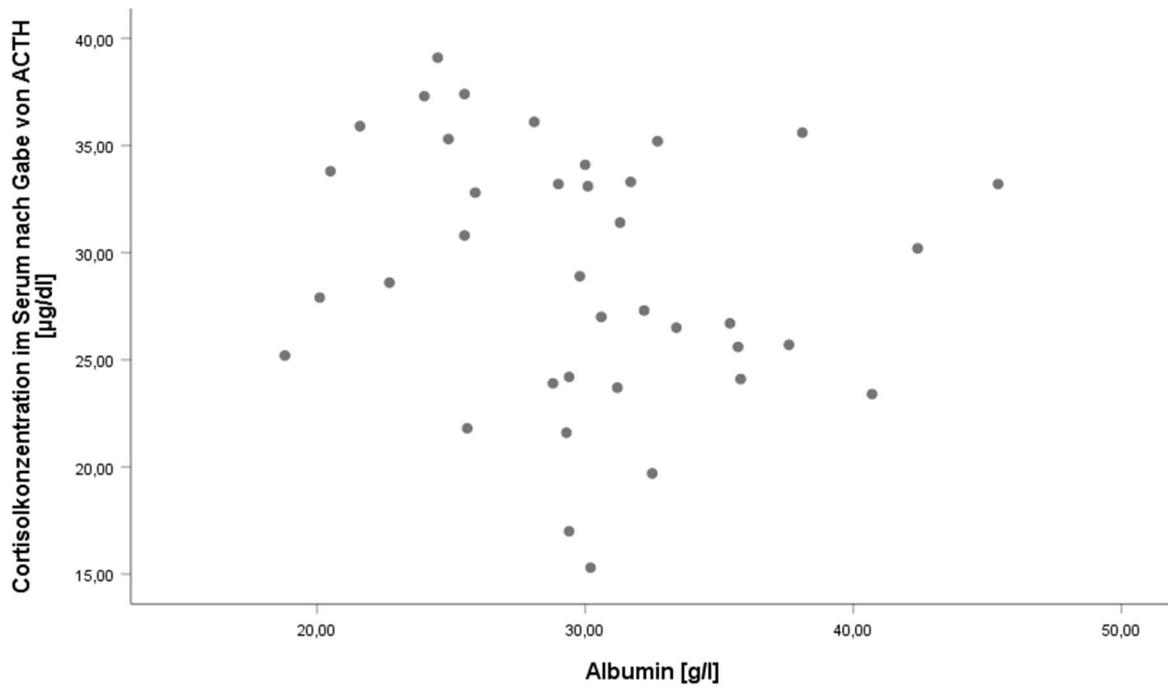


Abb. 30: Korrelation der Cortisolkonzentration im Serum nach Gabe von ACTH mit der Albuminkonzentration ($p = 0,282$)

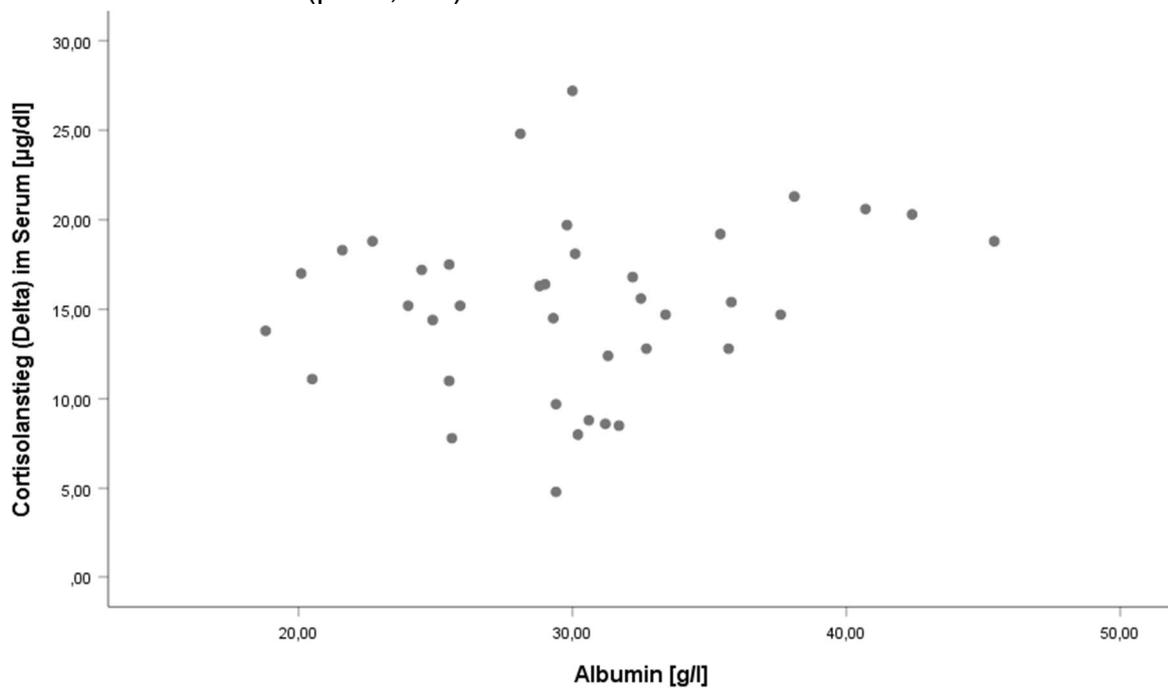


Abb. 31: Korrelation des Cortisolanstiegs im Serum mit der Albuminkonzentration ($p = 0,253$)

In den Abbildungen 32, 33 und 34 wurden die Cortisolkonzentrationen im Speichel gegen die Albuminkonzentration aufgetragen. Es zeigte sich beim basalen Cortisol ($p = 0,787$), bei der Cortisolkonzentration nach Gabe von ACTH ($p = 0,375$) sowie beim Cortisolanstieg ($p = 0,265$) keine signifikante Korrelation mit der Albuminkonzentration.

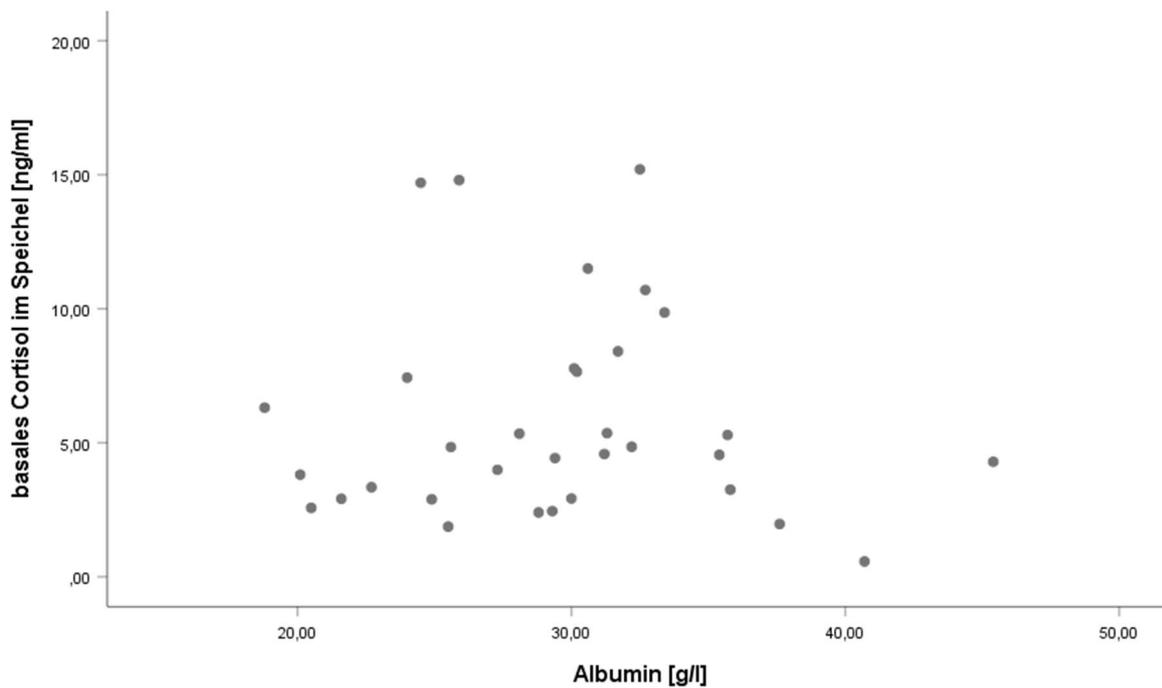


Abb. 32: Korrelation des basalen Cortisols im Speichel mit der Albuminkonzentration ($p = 0,787$)

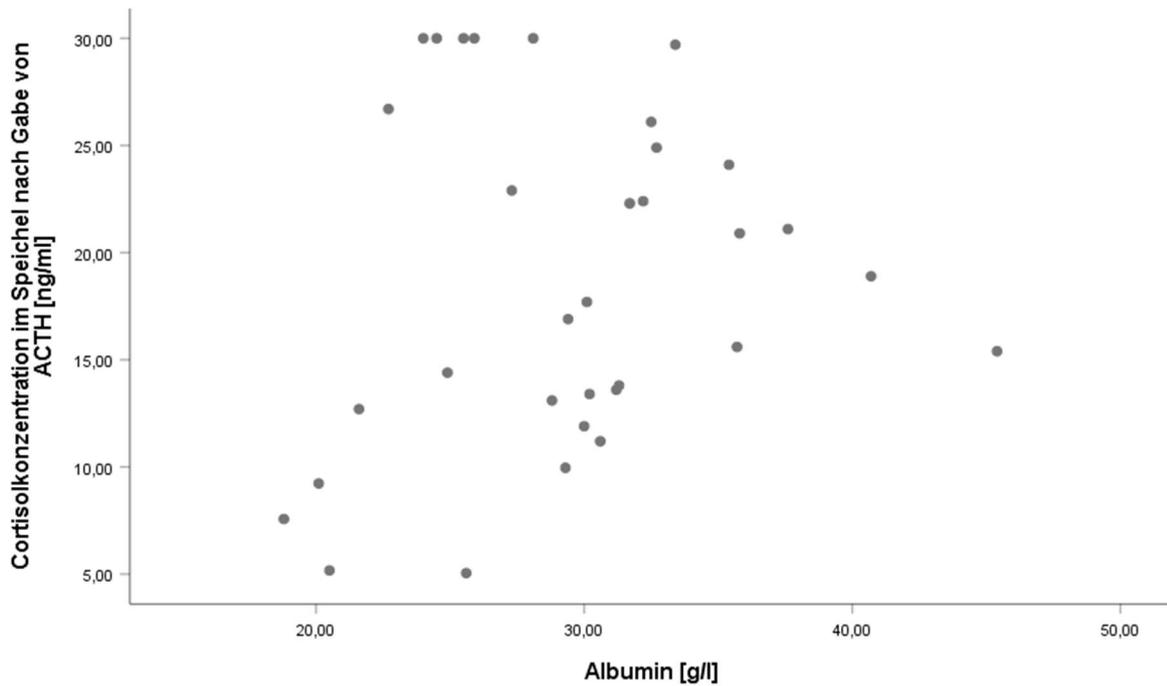


Abb. 33: Korrelation der Cortisolkonzentration im Speichel nach Gabe von ACTH mit der Albuminkonzentration ($p = 0,375$)

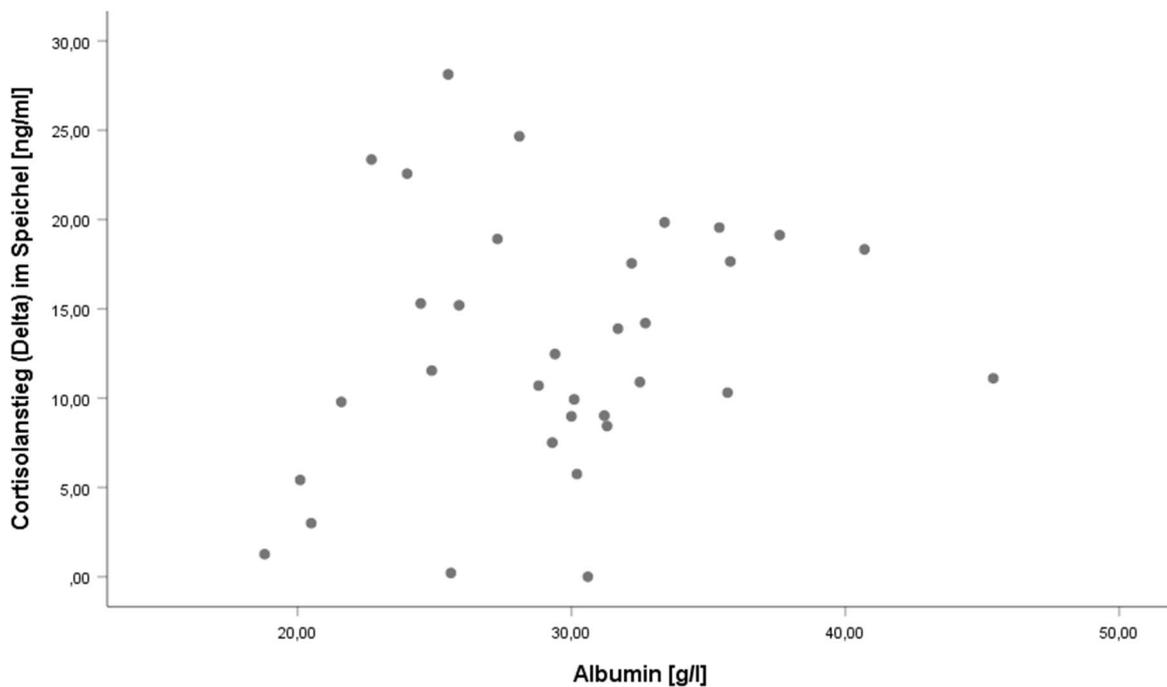


Abb. 34: Korrelation des Cortisolanstiegs im Speichel mit der Albuminkonzentration ($p = 0,265$)

Unter Zuhilfenahme aller drei diagnostischen Kriterien zur Diagnose der relativen Nebenniereninsuffizienz zeigte sich hinsichtlich der Laborparameter Kreatinin, INR, HDL, Albumin, Gesamteiweiß, LDH, Renin, Aldosteron und Bilirubin zwischen Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne relative Nebenniereninsuffizienz weder bei Messung des Cortisols im Serum noch bei Messung des Cortisols im Speichel ein signifikanter Unterschied. In der Tabelle 29 und 31 ist der Mittelwert mit Standardabweichung, der Median sowie das Signifikanzniveau bei vorliegender Normalverteilung berechnet anhand des t-Tests bei Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne relative Nebenniereninsuffizienz mittels Bestimmung des Cortisols im Serum und des Cortisols im Speichel dargestellt. In der Tabelle 30 und 32 ist der Mittelwert mit Standardabweichung, der Median sowie das Signifikanzniveau bei fehlender Normalverteilung berechnet anhand des Mann-Whitney-U-Tests bei Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne relative Nebenniereninsuffizienz mittels Bestimmung des Cortisols im Serum und im Speichel aufgeführt.

Tab. 29: Laborparameter der Patienten mit relativer NNI (Nebenniereninsuffizienz) und ohne NNI mittels Bestimmung von Cortisol im Serum (SD: Standardabweichung)Messung von Cortisol im Serum

	Relative NNI (n = 13) Mittelwert (\pm SD) Median	Keine NNI (n = 25) Mittelwert (\pm SD) Median	Signifikanz p
Kreatinin (mg/dl)	1,4 (\pm 0,4) 1,3	1,2 (\pm 0,4) 1,1	0,428
INR	1,4 (\pm 0,4) 1,3	1,3 (\pm 0,2) 1,2	0,757
HDL (mg/dl)	28,9 (\pm 18,6) 24,0	24,5 (\pm 13,0) 26,5	0,242
Albumin (g/l)	29,4 (\pm 6,3) 29,3	30,2 (\pm 6,1) 29,8	0,767
Gesamteiweiß (g/l)	66,1 (\pm 12,7) 65,0	61,7 (\pm 11,9) 63,5	0,768

Tab. 30: Laborparameter der Patienten mit relativer NNI (Nebenniereninsuffizienz) und ohne NNI mittels Bestimmung von Cortisol im Serum (SD: Standardabweichung)

	Relative NNI (n = 13) Mittelwert (\pm SD) Median	Keine NNI (n = 25) Mittelwert (\pm SD) Median	Signifikanz p
LDH (U/l)	223,3 (\pm 87,5) 196,0	230,1 (\pm 144,6) 189,0	0,988
Renin (μ IU/ml)	166,8 (\pm 376,6) 62,2	364,2 0 (\pm 777,0) 10,8,2	0,422
Aldosteron (pg/ml)	346,0 (\pm 509,0) 174,2	513,7 (\pm 680,7) 210,0	0,404
Bilirubin (mg/dl)	2,2 (\pm 2,0) 1,3	2,1 (\pm 2,6) 1,4	0,523

Tab. 31: Laborparameter der Patienten mit relativer NNI (Nebenniereninsuffizienz) und ohne NNI mittels Bestimmung von Cortisol im Speichel (SD: Standardabweichung)

Messung von Cortisol im Speichel

	Relative NNI (n = 8) Mittelwert (\pm SD) Median	Keine NNI (n = 25) Mittelwert (\pm SD) Median	Signifikanz p
Kreatinin (mg/dl)	1,1 (\pm 0,4) 1,0	1,2 (\pm 0,4) 1,2	0,501
INR	1,4 (\pm 0,2) 1,3	1,3 (\pm 0,3) 1,2	0,634
HDL (mg/dl)	27,6 (\pm 17,9) 32,5	26,0 (\pm 13,8) 27,0	0,242
Albumin (g/l)	27,0 (\pm 7,3) 27,5	30,3 (\pm 5,4) 30,2	0,167
Gesamteiweiß (g/l)	63,1 (\pm 11,9) 69,0	65,1 (\pm 9,3) 63,5	0,633

Tab. 32: Laborparameter der Patienten mit relativer NNI (Nebenniereninsuffizienz) und ohne NNI mittels Bestimmung von Cortisol im Speichel (SD: Standardabweichung)

	Relative NNI (n = 8) Mittelwert (\pm SD) Median	Keine NNI (n = 25) Mittelwert (\pm SD) Median	Signifikanz p
LDH (U/l)	321,4 (\pm 241,1) 201,5	198,8 (\pm 54,9) 187,0	0,220
Renin (μ U/ml)	520,0 (\pm 1192,1) 67,9	190,6 (\pm 358,4) 69,5	0,947
Aldosteron (pg/ml)	227,0 (\pm 220,1) 173,5	457,2 (\pm 657,5) 209,9	0,535
Bilirubin (mg/dl)	2,7 (\pm 3,6) 1,5	2,2 (\pm 2,1) 1,4	0,665

Bei Betrachtung einzelner diagnostischer Kriterien zur Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz ließ sich bei Messung des Cortisols im Serum bei Patienten mit einer Cortisolkonzentration $< 18 \mu\text{g/dl}$ 60 Minuten nach Gabe von ACTH ($n = 2$) im Vergleich zu Patienten mit einer Cortisolkonzentration von $\geq 18 \mu\text{g/dl}$ ($n = 36$) ein signifikant niedrigerer HDL-Wert beobachten ($27,86$ vs. $4,50$ $p = 0,032$). Des Weiteren zeigte sich bei Messung des Cortisols im Speichel bei Patienten mit einer Cortisolkonzentration von $< 12,7 \text{ ng/ml}$ 60 Minuten nach ACTH-Gabe ($n = 7$) im Vergleich zu Patienten mit einer Cortisolkonzentration von $\geq 12,7 \text{ ng/ml}$ ($n = 26$) eine signifikant niedrigere Albuminkonzentration ($24,99$ vs. $30,72$, $p = 0,021$). Bei Messung des Cortisols im Speichel fiel bei Patienten mit einem Cortisolanstieg um $< 3 \text{ ng/ml}$ ($n = 4$) 60 Minuten nach ACTH-Gabe im Vergleich zu Patienten mit einem Cortisolanstieg um $\geq 3 \text{ ng/ml}$ ebenfalls eine niedrigere Albuminkonzentration auf ($23,88$ vs. $30,28$ $p = 0,042$).

3.5.6 Logistische Regression

Mittels logistischer Regression wurde geprüft, ob die unabhängigen Variablen MELD-Score, Aszites, hepatorenales Syndrom, Albumin- und HDL-Konzentration Einfluss auf das Auftreten einer relativen Nebenniereninsuffizienz mittels Bestimmung des Cortisols im Serum bzw. im Speichel haben.

Bei der abhängigen Variablen „Vorkommen einer relativen Nebenniereninsuffizienz“ handelte es sich um eine nominalskalierte Variable, sodass die unabhängigen Variablen bei Intervallskalierung ebenfalls in eine Nominalskalierung umgewandelt wurden.

Sowohl mittels Bestimmung des Cortisols im Serum als auch mittels Bestimmung des Cortisols im Speichel zeigte sich bei keiner der genannten Variablen eine Korrelation zum Vorkommen einer relativen Nebenniereninsuffizienz. Mittels Bestimmung des Cortisols im Speichel ließ sich bei einer HDL-Konzentration $< 40\text{mg/dl}$ und $> 40\text{mg/dl}$ eine knapp nicht signifikante Korrelation zur relativen Nebenniereninsuffizienz beobachten.

Tabelle 33 und 34 geben eine Übersicht über die verwendeten unabhängigen Variablen mit Merkmalsausprägung und jeweiliger Signifikanz mittels Bestimmung des Cortisols im Serum (Tabelle 33) und mittels Bestimmung des Cortisols im Speichel (Tabelle 34).

Tab. 33: Unabhängige Variablen mit Merkmalsausprägungen und jeweiliger Signifikanz

Messung von Cortisol im Serum

Variable	Ausprägungen	Signifikanz p
MELD-Score	< 15 > 15	0,730
Aszites	Ja Nein	0,651
HRS	Ja Nein	0,354
Albumin	$< 25\text{ g/l}$ $> 25\text{ g/l}$	0,999
HDL	$< 40\text{ mg/dl}$ $> 40\text{ mg/dl}$	0,261

Tabelle 34: Unabhängige Variablen mit Merkmalsausprägungen und jeweiliger SignifikanzMessung von Cortisol im Speichel

Variable	Ausprägungen	Signifikanz
MELD-Score	< 15 > 15	0,999
Aszites	Ja Nein	0,690
HRS	Ja Nein	0,588
Albumin	< 25 g/l > 25 g/l	0,998
HDL	< 40 mg/dl > 40 mg/dl	0,099

3.6 Assoziation zwischen der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose und der Mortalität

Bei Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz mittels Bestimmung des Cortisols im Serum betrug das mittlere Überleben 543 Tage (\pm 281), bei Patienten ohne relative Nebenniereninsuffizienz 571 Tage (\pm 285). Die Mortalität der Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz (38 %) zum Zeitpunkt der Erhebung war vergleichbar mit der Mortalität bei Patienten ohne relative Nebenniereninsuffizienz (32 %). In der Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 35) zeigte sich bei Vorliegen einer relativen Nebenniereninsuffizienz mittels Bestimmung des Cortisols im Serum unter Zuhilfenahme aller drei diagnostischen Kriterien kein Einfluss auf das Überleben ($p = 0,849$).

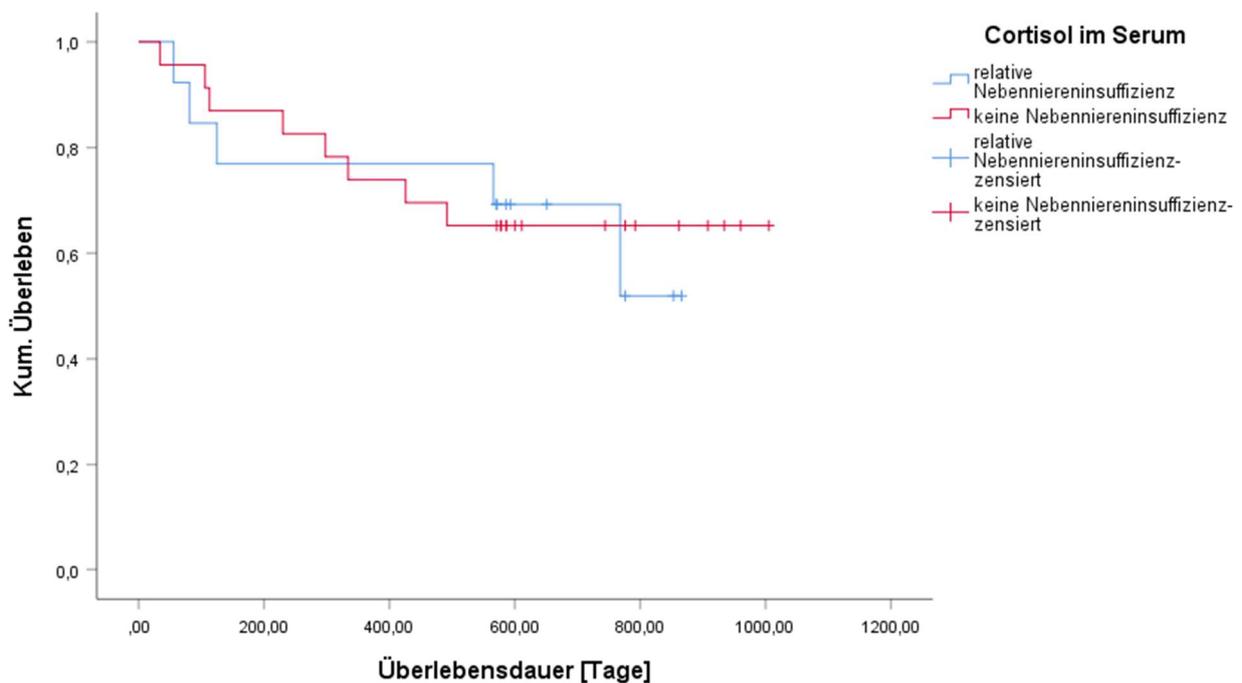


Abb. 35: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit und ohne relative Nebenniereninsuffizienz bei Messung von Cortisol im Serum ($p = 0,849$)

In der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 36) zeigte sich bei Vorliegen einer relativen Nebenniereninsuffizienz diagnostiziert mittels Kriterium 3 (Cortisolanstieg im Serum $< 9 \mu\text{g/dl}$) ebenfalls kein Einfluss auf das Überleben ($p = 0,349$).

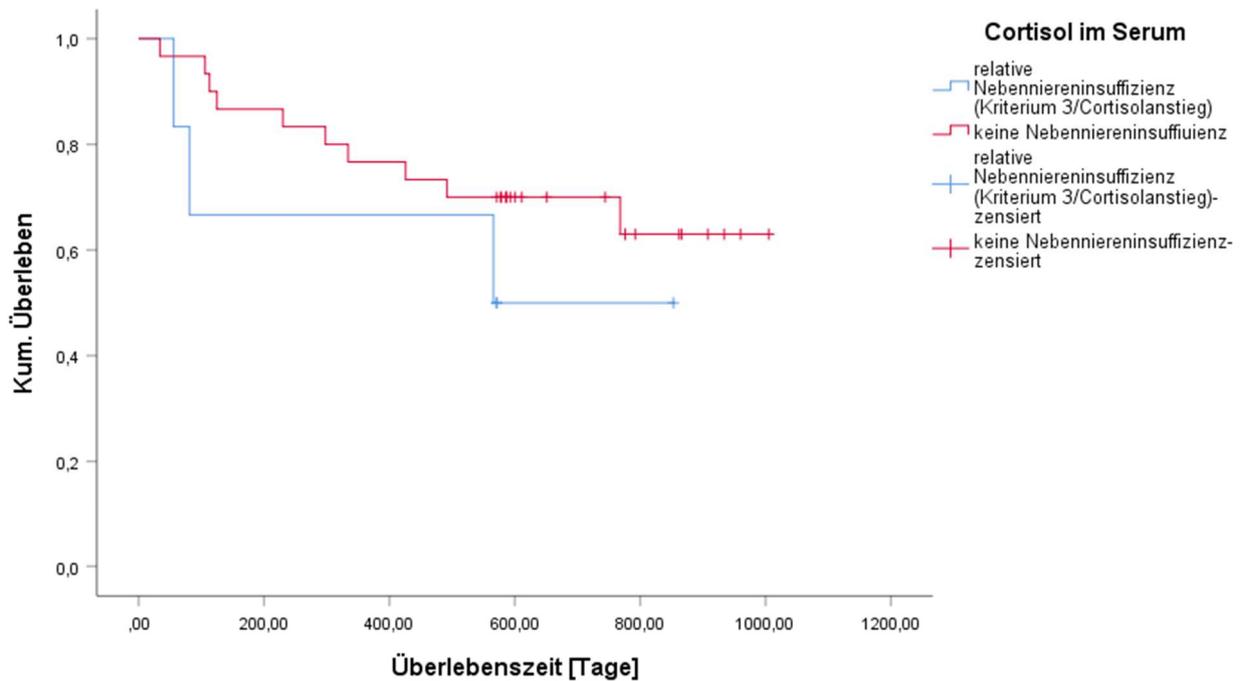


Abb. 36: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit und ohne relative Nebenniereninsuffizienz diagnostiziert mittels Kriterium 3 (Cortisolanstieg im Serum $< 9 \mu\text{g/dl}$) ($p = 0,349$)

Das mittlere Überleben der Patientin mit relativer Nebennierensuffizienz mittels Bestimmung des Cortisols im Speichel betrug 684 Tage (± 289) und bei Patienten ohne relative Nebenniereninsuffizienz 532 Tage (± 242).

Die Mortalität der Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz bei Messung des Cortisols im Speichel (13 %) war im Vergleich zur Mortalität bei Patienten ohne relative Nebenniereninsuffizienz (36 %) niedriger.

In der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 37) zeigte sich bei Vorliegen einer relativen Nebenniereninsuffizienz mittels Bestimmung des Cortisols im Speichel kein Einfluss auf das Überleben ($p = 0,172$).

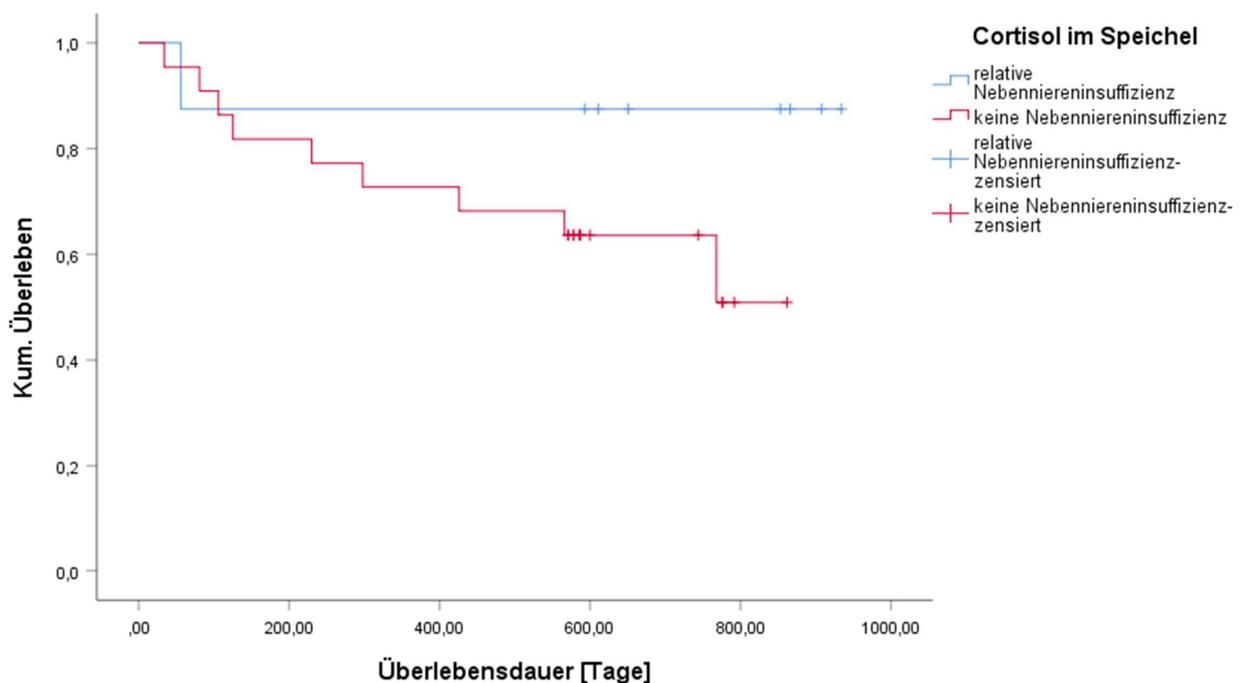


Abb 37: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz bzw. ohne bei Messung von Cortisol im Speichel ($p = 0,172$)

In der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 38) zeigte sich bei Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz im Speichel diagnostiziert mittels Kriterium 3 (Cortisolanstieg im Speichel < 3 ng/ml) ebenfalls kein Einfluss auf das Überleben ($p = 0,681$).

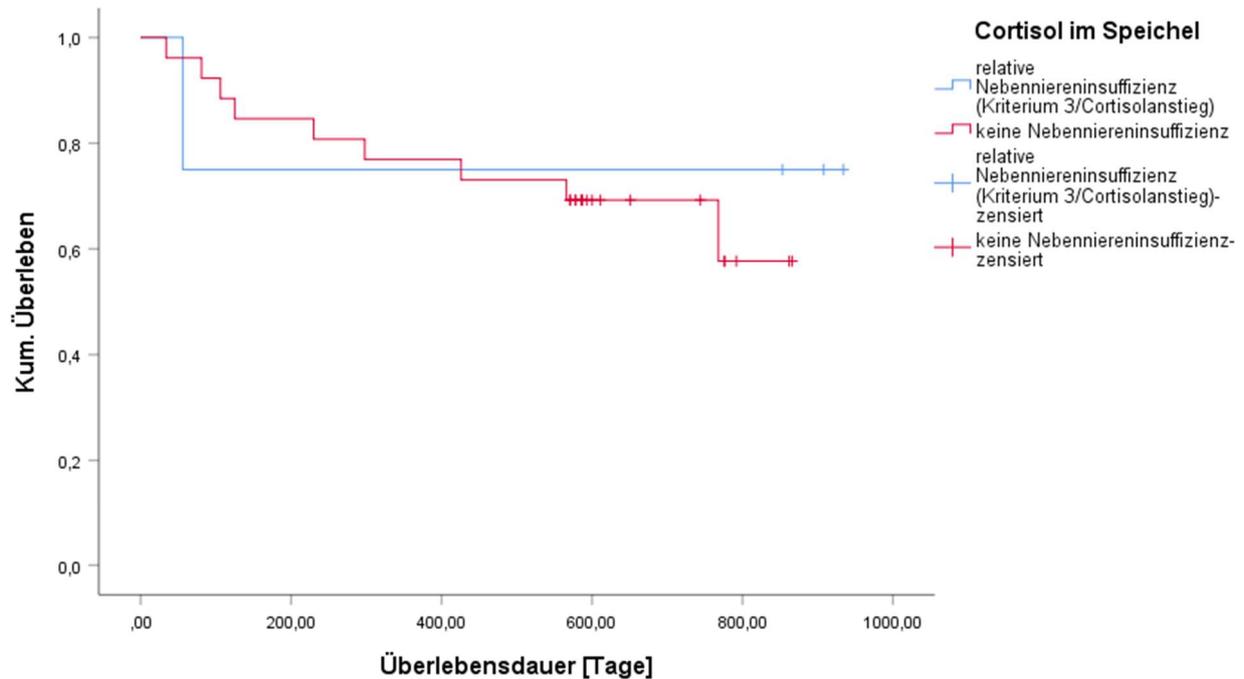


Abb. 38: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit und ohne relative Nebenniereninsuffizienz diagnostiziert mittels Kriterium 3 (Cortisolanstieg < 3 ng/ml im Speichel) ($p = 0,681$)

4. Diskussion

4.1. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht das Vorkommen der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Patienten mit Leberzirrhose. Ziel der Arbeit war unter anderem, im Rahmen einer klinischen Studie die Prävalenz der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Patienten mit Leberzirrhose auf einer Normalstation zu ermitteln. Des Weiteren galt es, eine mögliche Korrelation der relativen Nebenniereninsuffizienz zum Schweregrad oder zu Komplikationen der Leberzirrhose sowie zu bestimmten Laborparametern, insbesondere dem HDL-Cholesterin und Albumin, zu überprüfen. Dies, weil einerseits das HDL-Cholesterin ein Vorläufermolekül bei der Cortisolsynthese ist und andererseits das Serum-Albumin das Verhältnis von freiem zu gebundenem Cortisol mitbestimmt. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer relativen Nebenniereninsuffizienz und der Mortalität bei Leberzirrhose besteht.

Besondere Bedeutung wurde in der vorliegenden Arbeit dem Vergleich zweier Messverfahren (Messung des Gesamtcortisols im Serum und des Cortisols im Speichel) in der Diagnostik einer relativen Nebenniereninsuffizienz beigemessen.

4.2. Prävalenz der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose

Insgesamt wurden Daten von 39 Patienten mit Leberzirrhose auf einer Normalstation (Child-Pugh-Score Punkte von 5 bis 12, MELD-Score Punkte von 9 bis 30) und 8 Patienten ohne Lebererkrankung, die sich zwischen Oktober 2009 und September 2011 in der internistischen Abteilung der Medizinischen Klinik am Universitätsklinikum Bonn in stationärer Behandlung befanden, prospektiv erfasst.

Die Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz wurde nach Durchführung eines ACTH-Stimulationstests durch Messung des Cortisols im Serum bzw. im Speichel bei Erfüllen eines von drei zur Auswahl stehenden diagnostischen Kriterien gestellt. Die drei Kriterien waren: ein basales Cortisol $< 9 \mu\text{g/dl}$ im Serum bzw. $< 1,8 \text{ ng/ml}$ im Speichel, eine Cortisolkonzentration 60 Minuten nach Gabe von $250 \mu\text{g ACTH}$ $< 18 \mu\text{g/dl}$ im Serum bzw. $12,7 \text{ ng/ml}$ im Speichel oder ein Cortisolanstieg $< 9 \mu\text{g/dl}$ im Serum bzw. $< 3 \text{ ng/ml}$ im Speichel. Demnach konnte bei 34 % der Patienten durch Messung der Cortisolkonzentration im Serum und bei 24 % der Patienten durch Messung der Cortisolkonzentration im Speichel eine relative Nebenniereninsuffizienz nachgewiesen

werden. Die Unterschiede der angewendeten Testverfahren werden im Folgenden noch erläutert.

In die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich Daten von Patienten eingeschlossen, die aufgrund verschiedener Komplikationen der bestehenden Leberzirrhose (z.B. Aszites, Ösophagusvarizen, hepatische Enzephalopathie, hepatorenales Syndrom) auf einer Normalstation aufgenommen worden waren und während des Aufenthalts nicht intensivpflichtig wurden. Verglichen mit anderen publizierten Studien, in denen ein ähnliches Patientenkollektiv vorlag und die Diagnose nach Durchführung des ACTH-Stimulationstests mit Messung der Cortisolkonzentration im Serum gestellt wurde, zeigte sich eine vergleichbare Prävalenz der relativen Nebenniereninsuffizienz, wenngleich die Auswahl der Kriterien zur Diagnosestellung in den einzelnen Studien variierte. Bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites lag in 36-42 % (Allessandria et al., 2009; Mezzabotta et al., 2010) eine relative Nebenniereninsuffizienz vor. Bei Patienten mit stabiler Leberzirrhose konnte bei 58 % (Tan et al., 2010), bei Patienten mit Leberzirrhose ohne Infektion oder hämodynamische Instabilität bei 38 % (Fede et al., 2011) und bei Patienten mit Leberzirrhose oder chronischer Hepatitis bei 24 % (Jang et al., 2014) eine relative Nebenniereninsuffizienz nachgewiesen werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose und Blutung aus Ösophagusvarizen wurde bei 30-38 % der Patienten die Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz gestellt (Graupera et al., 2010; Triantos et al., 2011). In einem weiteren Studienkollektiv von Patienten mit Leberzirrhose und unterschiedlichen Komplikationen (gastroösophageale Blutungen, hepatische Enzephalopathie, Aszites, Nierenversagen) lag bei 33 % der Patienten unter Zugrundelegen derselben diagnostischen Kriterien und Grenzwerte wie in der vorliegenden Arbeit eine relative Nebenniereninsuffizienz vor (Galbois et al., 2010).

In Untersuchungen, in die Patienten mit gleichzeitig bestehender Sepsis oder schwerer Dekompensation der Leberzirrhose eingeschlossen wurden, lag die Prävalenz der relativen Nebenniereninsuffizienz deutlich höher: Marik et al. (2005) diagnostizierten bei 72 % der Patienten (darunter Patienten mit chronischer Lebererkrankung, Patienten mit fulminantem Leberversagen, Patienten nach kürzlich erfolgter Lebertransplantation und Patienten nach einer länger zurückliegenden Lebertransplantation) eine relative Nebenniereninsuffizienz. In anderen Studien, bei denen Patienten mit Leberzirrhose und Sepsis untersucht wurden, konnte bei 51-76 % eine relative Nebenniereninsuffizienz

nachgewiesen werden (Fernandez et al., 2006; Tsai et al., 2006; Yaseen et al., 2010). In Kontrast zu den o.g. Studien tritt eine Untersuchung von Thevenot et al. (2011) bei der lediglich 7 % der Patienten eine relative Nebenniereninsuffizienz aufwiesen; allerdings lag in diesem Kollektiv nur bei 30 von 125 der Patienten eine Sepsis vor.

Aufgrund der in der Literatur beschriebenen Ergebnisse, kann somit festgehalten werden, dass die Auswahl des Patientenkollektivs Einfluss auf die Prävalenz der relativen Nebenniereninsuffizienz hat. Andere Faktoren wie die Stimulationsdosis, die verwendeten Diagnosekriterien sowie die Auswahl des Messverfahrens (Serum oder Speichel) können ebenfalls ursächlich für Schwankungen der Prävalenz einer relativen Nebenniereninsuffizienz sein und werden im Folgenden diskutiert.

Der ACTH-Stimulationstest gilt als Goldstandard bei der Diagnose der relativen Nebenniereninsuffizienz (Loriaux und Fleseriu, 2009). Bei diesem Testverfahren existieren jedoch unterschiedliche Stimulationsdosen: bei dem short synacthen test beträgt die Dosis 250 µg ACTH. In den meisten Untersuchungen wird diese Stimulationsdosis zur Durchführung des ACTH-Stimulationstests verwendet (u.a. Alessandria et al., 2009; Galbois et al., 2010; Graupera et al., 2010; Jang et al., 2014; Mezzabotta et al., 2010; Thevenot et al., 2011; Tsai et al., 2006). Bei dem low-dose short synacthen test, welcher seltener zur Anwendung kommt, wird mit einer Dosis von 1 µg ACTH stimuliert (Fede et al., 2011; Marik et al., 2005; Triantos et al., 2011). Da es sich bei einer Stimulationsdosis von 250 µg ACTH um eine supraphysiologische Dosis handelt, könnte dies zu der Annahme führen, dass selbst bei einer Atrophie der Nebenniere durch eine Überstimulation eine adäquate Cortisolausschüttung resultiert (Abdu et al., 2009). Dies würde andererseits bedeuten, dass der low-dose short synacthen test sensitiver in der Diagnostik einer relativen Nebenniereninsuffizienz ist. Die Stimulationsdosis von 1 µg ist jedoch bei der Diagnose der relativen Nebenniereninsuffizienz bei kritisch kranken Patienten bisher nicht validiert (Kazlauskaite et al., 2009). Somit wurde bei den meisten bisher durchgeführten Studien wie auch in der vorliegenden Arbeit eine Stimulationsdosis von 250 µg ACTH zur Untersuchung der Nebennierenfunktion verwendet.

Einen weiteren wichtigen Aspekt bei der Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz stellt die Auswahl der Diagnosekriterien dar. Bisher existieren keine standardisierten Kriterien zur Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz. Dies hat zur Folge, dass in einigen Studien jeweils nur ein einzelnes Kriterium oder aber eine unterschiedliche

Auswahl einzelner Kriterien zur Diagnosestellung verwendet wurde. So wurde beispielsweise in den Untersuchungen von Thevenot et al. (2011) die Diagnose der relativen Nebenniereninsuffizienz allein anhand des Vorliegens einer Cortisolkonzentration im Serum von $< 18 \mu\text{g/dl}$ 60 Minuten nach Stimulation mit ACTH gestellt. Jang et al. (2014) wiederum verwendeten lediglich einen Cortisolanstieg $< 9 \mu\text{g/dl}$ im Serum als diagnostisches Kriterium. Bei Tan et al. (2010) wurde eine relative Nebenniereninsuffizienz bei einem Cortisolanstieg $< 9 \mu\text{g/dl}$ im Serum oder aber einer Cortisolkonzentration nach Stimulation $< 18 \mu\text{g/dl}$ im Serum diagnostiziert. Im Gegensatz dazu lag eine relative Nebenniereninsuffizienz in der Studie von Galbois et al. (2010) definitionsgemäß bei Erfüllen eines von drei zur Auswahl stehenden diagnostischen Kriterien (basales Cortisol $< 9 \mu\text{g/dl}$, Cortisolanstieg um $< 9 \mu\text{g/dl}$ oder Cortisolkonzentration von $< 18 \mu\text{g/dl}$ 60 Minuten nach Stimulation mit ACTH) vor (siehe Tabelle 1). In der vorliegenden Arbeit wurde aufgrund eines ähnlichen Studienaufbaus in Anlehnung an die Studie von Galbois et al. (2010) die Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz ebenfalls bei Erfüllen eines von drei zur Auswahl stehenden Kriterien gestellt. Die Annahme, dass eine höhere Prävalenz beobachtet wird, wenn mehrere diagnostische Kriterien zur Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz zur Auswahl stehen, konnte in den Ergebnissen der bisherigen Literatur nicht bestätigt werden (siehe Tabelle 2).

Im Hinblick auf die einzelnen Kriterien kann man weiterhin zusammenfassend erwähnen, dass die relative Nebenniereninsuffizienz durch eine inadäquate Cortisolausschüttung während einer akuten Stresssituation gekennzeichnet ist. Dies lässt vermuten, dass die basale Cortisolausschüttung im Vergleich zur Cortisolkonzentration nach Stimulation und dem Cortisolanstieg weniger Aussagekraft hat, da diese beiden Kriterien die Stimulierbarkeit und Reserve der Nebenniere und damit das Vorliegen einer relativen Nebenniereninsuffizienz besser widerspiegeln.

Einen weiteren Aspekt bei der Diagnose der relativen Nebenniereninsuffizienz stellt das verwendete Messverfahren dar. Es gibt verschiedene Methoden, um die Cortisolkonzentration zu ermitteln: die Messung im Serum (Gesamtcortisol oder freies Cortisol) oder im Speichel. Wie bereits angeführt, konnten in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Prävalenz einer relativen Nebenniereninsuffizienz Unterschiede zwischen beiden Messverfahren ermittelt werden. Bei Messung der Cortisolkonzentration im Serum

lag bei 34 % und bei Messung der Cortisolkonzentration im Speichel bei 24 % der Patienten eine relative Nebenniereninsuffizienz vor. Auf die Messung des freien Cortisols wird im Folgenden nicht näher eingegangen, da diese nicht Gegenstand der Untersuchungen war. Beim Vergleich der beiden verwendeten Messverfahren zeigte sich bei 5 Patienten (16 %) von 32 eine übereinstimmende Diagnose der relativen Nebenniereninsuffizienz. Bei 7 Patienten ließ sich die relative Nebenniereninsuffizienz nur im Serum nachweisen, bei 2 Patienten nur im Speichel. In diesen Vergleich wurden nur diejenigen Patienten einbezogen, bei denen beide Messverfahren durchgeführt worden waren (32 Patienten).

In anderen wenigen Studien, bei denen neben der Bestimmung von Cortisol im Serum auch das Cortisol im Speichel im Rahmen eines ACTH-Stimulationstests bestimmt wurde, zeigten sich ebenfalls Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz (Galbois et al., 2010; Graupera et al., 2010; Thevenot et al., 2011).

Graupera et al. (2010) wiesen bei Bestimmung des Cortisols im Serum bei 38 % der Patienten mit Leberzirrhose eine relative Nebenniereninsuffizienz nach. Die Cortisolwerte im Speichel (sowohl basal als auch nach Stimulation) unterschieden sich bei diesen Patienten im Vergleich zu den übrigen 23 Patienten mit normwertigen Cortisolwerten im Serum nicht. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten Thevenot et al. (2011). Im Rahmen ihrer Studie wurde bei 7 % der Patienten eine relative Nebenniereninsuffizienz mittels Bestimmung des Cortisols im Serum diagnostiziert. Das einzige diagnostische Kriterium war eine Cortisolkonzentration $< 18 \mu\text{g/dl}$ im Serum 60 Minuten nach Stimulation mit ACTH. Der Cortisolspiegel im Speichel zeigte bei diesen Patienten im Vergleich zu den Patienten mit einer Cortisolkonzentration $\geq 18 \mu\text{g/dl}$ keinen Unterschied. Dieses Ergebnis, nämlich dass bei Messung des Cortisols im Serum diagnostische Kriterien einer relativen Nebenniereninsuffizienz erfüllt sein können, obwohl im Speichel normwertige Cortisolkonzentrationen vorliegen, zeigt die Schwierigkeit der Definition einer relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose. Mögliche Ursachen für normwertige Cortisolspiegel im Speichel bei auffälligen Serumkonzentrationen konnten in Untersuchungen von Galbois et al. (2010) ermittelt werden: Bei 33 % der Patienten wurde mittels Bestimmung des Cortisols im Serum eine relative Nebenniereninsuffizienz beobachtet, während nur 9 % der Patienten mittels Bestimmung des Cortisols im Speichel Kriterien zur Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz erfüllten. Darüber hinaus

wurde die Korrelation zwischen dem Gesamtcortisol im Serum und dem Cortisol im Speichel bestimmt. Bei Patienten mit einer Albuminkonzentration im Serum > 25 g/l lag eine starke Korrelation sowohl basal als auch 60 Minuten nach Stimulation und bei der Differenz zwischen dem basalen Cortisol und der Cortisolkonzentration nach Stimulation vor. In Kontrast dazu, zeigte sich bei einer Albuminkonzentration im Serum < 25 g/l zwischen dem Gesamtcortisol im Serum und dem Cortisol im Speichel basal zwar eine gute Korrelation, 60 Minuten nach Gabe von ACTH jedoch lediglich eine schwache Korrelation und bei der Differenz zwischen dem basalen Cortisol und dem Cortisol nach Stimulation sogar gar keine Korrelation.

Galbois et al. (2010) bestätigten mit diesem Ergebnis die Annahme, dass bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und dadurch bedingter verminderter Synthese der Bindungsproteine CBG und Serum-Albumin das Gesamtcortisol im Serum aufgrund eines höheren, freien Cortisolanteils fälschlicherweise erniedrigt ist und daraus eine zu hohe Rate an relativen Nebenniereninsuffizienzen resultiert.

In der vorliegenden Arbeit lag die Albuminkonzentration bei keinem der Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz durch Messung des Cortisols im Serum bei < 25 g/l. Somit ist eine aufgrund erniedrigter Bindungsproteine fälschlicherweise erhöhte Prävalenz der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Messung des Cortisols im Serum hier nicht anzunehmen.

Der Einfluss der Konzentration der Bindungsproteine auf die Messung des Gesamtcortisols im Serum ist dennoch ein wichtiger Aspekt bei der Betrachtung der Vorteile und Nachteile der angeführten Messverfahren und sollte als möglicher Störfaktor bei der Interpretation der Cortisolkonzentration im Serum stets Berücksichtigung finden. Dieser Aspekt gilt wiederum als entscheidender Vorteil bei der Messung des Cortisols im Speichel, bei der nur der freie, ungebundene Anteil des Cortisols bestimmt wird. Bei der Betrachtung weiterer Vorteile und Nachteile der angeführten Messverfahren kann festgehalten werden, dass die Messung des Cortisols im Serum für den Untersucher einfacher ist, da keine Compliance des Patienten erforderlich ist. Die Bestimmung des Cortisols im Speichel hingegen setzt die Mitarbeit und das Vermögen des Patienten voraus. Vorbereitende Maßnahmen wie das Ausspülen des Mundes, um Kontaminationen mit Speiseresten oder Blut vorzubeugen sowie das Sammeln einer ausreichenden Speichelmenge sind bei Messungen des Cortisolspiegels im Speichel erforderlich.

Weitere Voraussetzung ist die Möglichkeit die Messung im eigenen oder nahegelegenen Labor durchzuführen, um eine Diagnose rasch stellen zu können.

Von besonderem Interesse bezüglich der beiden Messverfahren war auch die Korrelation zwischen der basalen Cortisolspiegel, der Cortisolkonzentration 60 Minuten nach Gabe von ACTH und dem Cortisolanstieg im Serum und im Speichel. Dabei zeigte sich beim basalen Cortisol und der Cortisolkonzentration nach Gabe von ACTH lediglich ein Trend zu einer positiven Korrelation, jedoch erreichte der Wert keine Signifikanz. Dagegen zeigte sich, dass die Werte für den Cortisolanstieg (Delta) im Serum und Speichel am besten miteinander korrelierten ($p = 0,005$).

Berücksichtigt man dieses Ergebnis und die Annahme, dass die Speichelbestimmung weniger anfällig für Einflussfaktoren wie die Albumin- oder CBG-Konzentration ist, kann man indirekt zusammenfassend folgern, dass der Cortisolanstieg im Speichel nach standardisierter ACTH-Gabe möglicherweise die robusteste Methode ist, um eine relative Nebenniereninsuffizienz zu detektieren.

Legt man diesen Test zugrunde, so konnte bei der Bestimmung des Cortisols im Speichel bei 4 von 33 Patienten (12 %) der Patienten eine relative Nebenniereninsuffizienz nachgewiesen werden.

Zukünftig sollten einheitlichen Empfehlungen für die Diagnose der relativen Nebenniereninsuffizienz formuliert werden. Diese Empfehlungen sollten beinhalten, welche Stimulationsdosis und welches Messverfahren verwendet werden soll und anhand welcher diagnostischen Kriterien die Messwerte interpretiert werden sollen. Dies würde einerseits den Vergleich der Studien und deren Ergebnisse miteinander vereinfachen, andererseits würde eine einheitliche Basis für die Durchführung von Interventionsstudien geschaffen werden.

Von Interesse hinsichtlich des Vorliegens einer relativen Nebenniereninsuffizienz war in der vorliegenden Arbeit auch der Vergleich der Patienten mit Leberzirrhose mit einer Kontrollgruppe, bestehend aus 8 lebergesunden Patienten, die sich aufgrund anderer internistischer Erkrankungen in stationärer Behandlung befanden.

Bei diesen lebergesunden Patienten wurde ebenfalls ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt. 2 dieser 8 Patienten erfüllten nach der Bestimmung des Cortisols im Serum die festgelegten Kriterien zur Diagnosestellung einer relativen Nebenniereninsuffizienz (25 %). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollte allerdings berücksichtigt werden,

dass es sich zwar um lebergesunde, jedoch ansonsten multimorbide Patienten handelte, was wohlmöglich Einfluss auf die Nebennierenfunktion haben könnte. Darüber hinaus wurde bei beiden Patienten das Kriterium zur Diagnosestellung im Serum nur knapp erfüllt (basales Cortisol von 8,8 µg/dl und Cortisolanstieg um 8,1 µg/dl nach Stimulation mit ACTH). Bei der Messung des Cortisols im Speichel erfüllte keiner der Patienten ein Kriterium zur Diagnosestellung der relativen Nebenniereninsuffizienz. Dies unterstreicht wiederum die Annahme, dass die Bestimmung der Speichelwerte das robustere Messverfahren zur Erfassung einer relativen Nebenniereninsuffizienz ist.

Beim Vergleich der Cortisolkonzentrationen im Serum bzw. im Speichel zwischen Patienten mit Leberzirrhose und Lebergesunden zeigten sich in der vorliegenden Arbeit signifikante Unterschiede. Das basale Cortisol im Serum und die Cortisolkonzentration im Serum nach Stimulation mit ACTH waren bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zur lebergesunden Kontrollgruppe signifikant niedriger ($p = 0,017$ und $p = 0,029$). Die Cortisolkonzentration im Speichel nach Gabe von ACTH und der Cortisolanstieg waren bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu den Lebergesunden signifikant niedriger ($p = 0,009$ und $p = 0,023$). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen somit, dass Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu lebergesunden Patienten bei der Messung des Cortisols im Serum und im Speichel sowohl basal als auch nach Stimulation niedrigere Cortisolwerte aufweisen, also tatsächlich eine geringere Nebennierenreserve haben.

Tan et al. (2010) verglichen 43 Patienten mit stabiler Leberzirrhose und 10 gesunde Probanden ohne schwerwiegende Erkrankungen in ihren Untersuchungen. Es wurde ein ACTH-Stimulationstest mit der Messung des Cortisols im Serum durchgeführt. Dabei zeigte sich bei Patienten mit Leberzirrhose insgesamt ein signifikant niedrigerer Anstieg des Cortisols sowie eine geringere Cortisolkonzentration nach Stimulation. Das freie Cortisol wurde ebenfalls bestimmt. Hier zeigte sich ein signifikant höherer Spiegel des basalen, freien Cortisols bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu den gesunden Probanden und kein Unterschied hinsichtlich des freien Cortisols nach Stimulation zwischen Patienten mit Leberzirrhose und den gesunden Probanden.

Triantos et al. (2011) führten im Rahmen ihrer Untersuchungen bei 14 gesunden Probanden einen ACTH-Stimulationstest mit der Messung des Cortisols im Serum durch. Alle Probanden wiesen einen adäquaten Anstieg des Cortisols im Serum nach ACTH-

Stimulation auf. Im Rahmen weiterführender Studien könnte der Vergleich von Patienten mit Leberzirrhose mit einer Kontrollgruppe sinnvoll sein, in denen der Stichprobenumfang der Kontrollgruppe dem der Patientengruppe entspricht.

4.3 Korrelation der relativen Nebenniereninsuffizienz zum Schweregrad, zu Komplikationen der Leberzirrhose und zu laborchemischen Parametern

Da Ergebnisse aus den bisher durchgeführten Studien eine Korrelation der relativen Nebenniereninsuffizienz zum Schweregrad (Fede et al., 2011; Fernandez et al., 2006; Jang et al., 2014; Mezzabotta et al., 2010; Tsai et al., 2006) und zu Komplikationen der Leberzirrhose (Allessandria et al., 2009; Galbois et al., 2010; Fede et al., 2011; Triantos et al., 2011) sowie zu bestimmten Laborparametern (Galbois et al., 2010; Fede et al., 2011; Marik et al., 2006) vermuten lassen, war die Überprüfung einer möglichen Korrelation auch Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Zunächst wurde eine mögliche Korrelation zwischen der Cortisolkonzentration im Serum und im Speichel und den Schweregraden MELD-Score und Child-Pugh-Score untersucht. Beim basalen Cortisol im Speichel fiel bezogen auf das Gesamtkollektiv der Patienten mit Leberzirrhose sowohl in Korrelation zum MELD-Score ($p = 0,004$) als auch zum Child-Pugh-Score ($p = 0,007$) eine positive Korrelation auf. Je höher der MELD- bzw. Child-Pugh-Score, desto höher die basale Cortisolkonzentration. Diese Korrelation könnte sich dadurch erklären lassen, dass aus der fortgeschrittenen, chronischen Erkrankung eine erhöhte basale Ausschüttung resultiert, die dann nach Gabe von ACTH nicht weiter stimulierbar ist. Dieses Ergebnis wurde auch in einer Studie von Thevenot et al. (2012) ermittelt: In dieser Studie wurden insgesamt 95 hämodynamisch stabile Patienten mit Leberzirrhose einem ACTH-Stimulationstest mit einer Stimulationsdosis von $1 \mu\text{g}$ unterzogen. Es erfolgte die Messung des Gesamtcortisols und die Messung des freien Cortisols. Patienten mit Schweregrad C hatten ein signifikant höheres freies Cortisol als Patienten mit Schweregrad A oder B. Aufgrund der Tatsache, dass die basale Cortisolausschüttung sogar erhöht sein kann, lässt sich auch hier nochmal festhalten, dass dieses Kriterium in der Diagnostik einer relativen Nebenniereninsuffizienz im Vergleich zur Cortisolkonzentration und dem Cortisolanstieg weniger richtungsweisend zu sein scheint.

Weitere Korrelationen zwischen den Cortisolkonzentrationen und dem Schweregrad gemessen am MELD- oder Child-Pugh-Score zeigten sich bezogen auf das Gesamtkollektiv der Patienten mit Leberzirrhose nicht.

Des Weiteren wurden in der vorliegenden Arbeit Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne relative Nebenniereninsuffizienz hinsichtlich eines

Unterschiedes in der Punktzahl des MELD-Scores bzw. Child-Pugh-Scores untersucht. Unter Zuhilfenahme aller drei diagnostischen Kriterien konnte sowohl bei Messung des Cortisols im Serum als auch bei Messung des Cortisols im Speichel kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Bei der Betrachtung der einzelnen Kriterien zeichneten sich zwar einige Trends ab, diese sind jedoch aufgrund der kleinen Patientenzahl statistisch nicht verwertbar:

Bei Messung des Cortisols im Serum zeigten Patienten mit einer Cortisolkonzentration $< 18 \mu\text{g/dl}$ 60 Minuten nach Injektion von ACTH ($n = 2$) einen höheren MELD-Score als die restlichen Patienten mit einer Cortisolkonzentration $\geq 18 \mu\text{g/dl}$ ($n = 36$) ($p = 0,056$).

Weiterhin zeigte sich bei Messung des Cortisols im Serum bei Patienten mit einer Cortisolkonzentration $< 18 \mu\text{g/dl}$ ($n = 2$) im Serum eine signifikant höhere Punktzahl im Child-Pugh-Score als bei Patienten mit einer Cortisolkonzentration $\geq 18 \mu\text{g/dl}$ ($n = 36$) ($p = 0,046$).

Die Ergebnisse hinsichtlich der Schweregrade zeigen, dass sich -zumindest in unserem Kollektiv- bei Patienten mit vorwiegend kompensierter/mäßig dekompenzierter Leberzirrhose ohne Nachweis von Infektionen keine Korrelation zum Schweregrad beobachten lässt (siehe Abbildungen 11-22). Dies lässt sich zumindest in einigen Studien bestätigen (Alessandria et al., 2009; Galbois et al., 2011; Graupera et al., 2010; Marik et al., 2005; Tan et al., 2010).

In anderen Studien konnte eine eindeutige positive Korrelation zwischen dem Vorliegen einer relativen Nebenniereninsuffizienz und dem Schweregrad der Leberzirrhose beobachtet werden. Tsai et al. (2006) beschrieben einen Zusammenhang zwischen der Höhe des MELD- und Child-Pugh-Scores und der Cortisolkonzentration nach ACTH-Stimulation: je höher der MELD- bzw. Child-Pugh-Score, desto niedriger die Cortisolkonzentration nach Stimulation. Fernandez et al. (2006) konnten zeigen, dass bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose eine höhere Prävalenz der relativen Nebenniereninsuffizienz vorlag. In einer Studie von Mezzabotta et al. (2010) war der Child-Pugh-Score bei Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz signifikant höher als bei Patienten ohne relative Nebenniereninsuffizienz. 2011 konnte in einer Arbeit von Fede et al. (2011) ebenfalls ein signifikanter Unterschied des MELD- bzw. Child-Pugh-Score zwischen Patienten mit und ohne relative Nebenniereninsuffizienz ermittelt werden.

Jang et al. (2014) beobachteten bei Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz einen signifikant höheren MELD- bzw. Child-Pugh-Score.

Im Hinblick auf die Tatsache, dass einige Studien einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer relativen Nebenniereninsuffizienz und Komplikationen der Leberzirrhose belegt haben (Allessandria et al., 2009; Galbois et al., 2010; Fede et al., 2011), wurde in der vorliegenden Arbeit ein solcher möglicher Zusammenhang ebenfalls untersucht.

Es wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der relativen Nebenniereninsuffizienz und dem Vorliegen von Komplikationen wie Aszites, Ösophagusvarizen oder dem hepatorenalen Syndrom besteht. Sowohl bei den Ergebnissen hinsichtlich des Aszites als auch hinsichtlich des hepatorenalen Syndroms fand sich kein Anhaltspunkt für eine Korrelation zur relativen Nebenniereninsuffizienz. Die Ergebnisse hinsichtlich der Ösophagusvarizen deuten auf einen möglichen Zusammenhang mit dem Vorliegen einer relativen Nebenniereninsuffizienz hin. Die Einteilung der Ösophagusvarizen erfolgte anhand endoskopischer Befunde in drei Schweregrade (Grad 0-III). 6 von 13 Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz mittels Messung des Cortisols im Serum hatten Varizen dritten Grades, während 3 bzw. 4 Patienten Varizen ersten bzw. zweiten Grades aufwiesen. Von den 25 Patienten ohne Nachweis einer relativen Nebenniereninsuffizienz mittels Messung des Cortisols im Serum hatten 5 Patienten drittgradige Varizen und 5 bzw. 15 erst- bzw. zweitgradige Varizen. 5 von insgesamt 8 Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz mittels Messung des Cortisols im Speichel hatten drittgradige Ösophagusvarizen, nur 1 bzw. 2 Patienten hatten Varizen ersten bzw. zweiten Grades. 4 von 25 Patienten ohne relative Nebenniereninsuffizienz mittels Messung des Cortisols im Speichel wiesen Varizen dritten Grades, 7 ersten Grades und 14 zweiten Grades auf. Während sich mittels Messung des Cortisols im Serum zwar ein Trend aber kein signifikantes Ergebnis zeigte, konnte mittels Bestimmung des Cortisols im Speichel ein signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden ($p = 0,010$). Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass ein ausgeprägter portaler Hypertonus, das heißt große Varizen häufiger mit einer relativen Nebenniereninsuffizienz einhergehen. Dagegen spricht, dass Patienten mit massivem Aszites, der ebenfalls ein indirekter Hinweis auf einen hohen Portaldruck ist, nicht häufiger eine relative Nebenniereninsuffizienz aufwiesen.

In der Literatur finden sich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Aszites und der relativen Nebenniereninsuffizienz. Alessandria et al. (2009) verglichen Patienten mit diuretikasensiblen Aszites und Patienten mit therapierefraktärem Aszites und hepatorenalem Syndrom Typ II hinsichtlich einer relativen Nebenniereninsuffizienz. Bei Patienten mit diuretikasensiblen Aszites wurde im Vergleich zu Patienten mit therapierefraktärem Aszites seltener eine relative Nebenniereninsuffizienz diagnostiziert. Galbois et al. (2010) und Fede et al. (2011) beschrieben ebenfalls eine Korrelation zwischen dem Vorliegen von Aszites und einer relativen Nebenniereninsuffizienz.

Ein anderer Schwerpunkt galt der Prüfung einer möglichen Korrelation zwischen der Cortisolkonzentration im Serum und im Speichel und den Laborparametern HDL-Cholesterin und Serum-Albumin. Ursächlich für die Annahme, es könnte beim HDL-Cholesterin und der relativen Nebenniereninsuffizienz eine Korrelation vorliegen, ist die Kenntnis darüber, dass die Hauptkomponente des HDL-Cholesterins, das Apolipoprotein A1 zum größten Teil von der Leber synthetisiert wird. Kommt es also bei einer Leberfunktionsstörung in Abhängigkeit von der Schwere der Lebererkrankung zu einer verminderten Bildung von Apolipoprotein A1 und somit zu einer Erniedrigung des HDL-Cholesterins resultiert dies in einem erniedrigten Substratangebot an Cholesterin für die Cortisolsynthese. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Albuminkonzentration im Serum und der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Bestimmung des Cortisols im Serum lässt sich dadurch erklären, dass mit steigendem Schweregrad der Leberzirrhose die Syntheseleistung der Leber abnimmt, dies zu einer Verminderung der Bindungsproteine Albumin und CBG führt und infolgedessen die Konzentration des Gesamtcortisols sinkt. Hinsichtlich des HDL-Cholesterins zeigte sich in der vorliegenden Arbeit bezogen auf das Gesamtkollektiv der Patienten mit Leberzirrhose zwischen dem Cortisolanstieg im Serum und dem HDL-Cholesterin ein Trend zu einer positiven Korrelation ($p = 0,060$). Das heißt, dass bei Patienten mit einem niedrigen HDL-Wert auch ein niedrigerer Cortisolanstieg im Serum nach Stimulation mit ACTH vorlag.

Hinsichtlich der Albuminkonzentration zeigte sich zwischen dem basalen Cortisol im Serum und der Albuminkonzentration eine negative Korrelation ($p = 0,037$). Das heißt, dass bei Patienten mit einer niedrigen Albuminkonzentration ein höheres basales Cortisol im Serum vorlag. Dieses Ergebnis steht eher im Widerspruch zu der Annahme, dass bei

fortgeschrittener Leberzirrhose die Konzentration der Bindungsproteine abnimmt und sich somit das Verhältnis von gebundenem zu ungebundenem Cortisol verschiebt.

Zusätzlich wurden in der vorliegenden Arbeit Patienten mit nachgewiesener relativer Nebenniereninsuffizienz und ohne relative Nebenniereninsuffizienz hinsichtlich eines Unterschiedes bei folgenden Laborparametern untersucht: Kreatinin, INR, HDL, Albumin, Gesamteiweiß, LDH, Renin, Aldosteron, Bilirubin. Unter Hinzuziehung aller drei diagnostischer Kriterien einer relativen Nebenniereninsuffizienz ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den oben genannten Laborparametern und einer relativen Nebenniereninsuffizienz beobachten.

Werden die Kriterien jedoch einzeln betrachtet und in Bezug zu den Laborparametern gesetzt, fällt bei der Messung des Cortisols im Serum bei Patienten mit einer Cortisolkonzentration von $< 18 \mu\text{g/dl}$ nach Gabe von ACTH ($n = 2$) im Vergleich zu Patienten mit einer Cortisolkonzentration von $\geq 18 \mu\text{g/dl}$ nach Gabe von ACTH ($n = 36$) ein signifikant niedrigerer HDL-Wert auf. Auch dieses Ergebnis kann aufgrund der kleinen Patientenzahl nicht verwertet werden.

In der Literatur finden sich sowohl für das HDL-Cholesterin als auch für das Serum-Albumin signifikante Ergebnisse (Galbois et al., 2010; Marik et al., 2006; Fede et al., 2011). Marik et al. (2006) ermittelten, dass sich durch ein niedriges HDL-Cholesterin eine relative Nebenniereninsuffizienz vorhersagen lässt. Galbois et al. (2010) konnten ebenfalls belegen, dass ein niedriger HDL-Wert mit dem Vorkommen einer relativen Nebenniereninsuffizienz bei Bestimmung des Cortisols im Speichel assoziiert ist. In einer Studie von Fede et al. (2011) wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne relative Nebenniereninsuffizienz bei folgenden Parametern beschrieben: Albumin, INR, Bilirubin, LDL.

In einer Studie von Tsai et al. (2009) wurde die Gabe von rekonstituiertem HDL-Cholesterin oder Medikamenten, welche das HDL-Cholesterin erhöhen (z.B. Statine), diskutiert.

Im Hinblick auf einige Komplikationen der Leberzirrhose könnte die Substitution sowohl eine prophylaktische als auch eine therapeutische Rolle spielen. HDL-Cholesterin bindet beispielweise die durch eine bakterielle Translokation verlagerten Endotoxine und schwächt damit die Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren. So können die durch proinflammatorische Mediatoren induzierten Gewebeschäden und Organdysfunktionen

verhindert werden (Tsai et al., 2009). Auch hinsichtlich der Entwicklung einer relativen Nebenniereninsuffizienz könnte die Gabe von rekonstituiertem HDL-Cholesterin Bedeutung haben: Durch die Erhöhung des Substratangebots für die Cortisolsynthese könnte unter Umständen die Prävalenz einer relativen Nebenniereninsuffizienz gesenkt werden.

4.4 Assoziation zwischen der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose und der Mortalität

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung einer möglichen Assoziation zwischen der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose und der Mortalität.

Das durchschnittliche Überleben zeigte sowohl bei der Messung des Cortisols im Serum als auch bei der Messung des Cortisols im Speichel bei Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten ohne relative Nebenniereninsuffizienz keinen signifikanten Unterschied. Weder bei Messung des Cortisols im Serum noch bei Messung des Cortisols im Speichel konnte in der vorliegenden Arbeit ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer relativen Nebenniereninsuffizienz und der Mortalität gefunden werden.

In Kontrast dazu zeigte sich sogar, dass nur ein Patient mit relativer Nebenniereninsuffizienz bei Bestimmung des Cortisols im Speichel bis zum Zeitpunkt der Erhebung verstorben war, während insgesamt neun Patienten ohne nachgewiesene relative Nebenniereninsuffizienz im Speichel verstorben waren. Ursächlich hierfür könnte eine durch Stress ausgelöste, hohe Cortisolausschüttung sein, die eine Dekompensation der Leberzirrhose bedingt und konsekutiv zu einer höheren Mortalität führt. In einer Studie von Marik et al. (2005) konnte zumindest auch gezeigt werden, dass das basale Cortisol im Serum in der Gruppe der verstorbenen Patienten signifikant höher war, als in der Gruppe der überlebenden Patienten ($p < 0,001$).

Im Gegensatz dazu finden sich in der Literatur jedoch Studien, die eine höhere Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose und nachgewiesener relativer Nebenniereninsuffizienz nachweisen konnten:

Tsai et al. (2006) konnten beobachten, dass bei Patienten mit Leberzirrhose die Mortalitätsrate bei Vorliegen einer relativen Nebenniereninsuffizienz höher war als ohne

Vorliegen einer relativen Nebenniereninsuffizienz. Zudem wurde bei allen Patienten, die den Krankenhausaufenthalt überlebten, ein signifikant höherer Cortisolanstieg nach Stimulation verzeichnet. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen der relativen Nebenniereninsuffizienz und der Mortalität konnten auch Mezzabotta et al. (2010) und Jang et al. (2014) nachweisen.

Darüber hinaus wurde beobachtet, dass die Mortalitätsrate bei Patienten mit Leberzirrhose, die bei nachgewiesener relativer Nebenniereninsuffizienz mit Hydrocortison behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die nicht mit Hydrocortison behandelt wurden, niedriger war (26 % vs. 46 %) (Marik et al., 2005). In einer Untersuchung von Fernandez et al. (2006) wurde bei einem Teil der Patienten mit Sepsis ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt und bei nachgewiesener relativer Nebenniereninsuffizienz die Gabe von Hydrocortison begonnen. Bei diesen Patienten lag im Vergleich zu Patienten, bei denen die Nebennierenfunktion nicht geprüft wurde und die aufgrund dessen nicht mit Hydrocortison behandelt wurden, eine höhere Überlebensrate vor (38 % vs. 68 % auf Intensivstation und 32 % vs. 64 % während des gesamten Krankenhausaufenthaltes).

Aus den Ergebnissen der verschiedenen Studien lässt sich somit folgern, dass eine Assoziation zwischen der relativen Nebenniereninsuffizienz und der Mortalität bei Leberzirrhose vorliegt, wenngleich dies in der vorliegenden Arbeit bei einem Kollektiv mit kompensierter/mäßig dekomensierter Leberzirrhose nicht bestätigt werden konnte. Bei Vorliegen einer relativen Nebenniereninsuffizienz sollte der Einfluss einer Hydrocortisongabe in weiteren Interventionsstudien untersucht werden.

4.5 Limitationen der vorliegenden Untersuchungen

Aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs ist hervorzuheben, dass alle Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lediglich einen gewissen Trend zulassen und mit einer größeren Stichprobenanzahl in weiterführenden Studien belegt werden sollten.

Kritisch zu erwähnen ist auch die Tatsache, dass bei allen Patienten aus der Patientengruppe zwar eine nachgewiesene Leberzirrhose vorlag, der Aufnahmegrund für die stationäre Behandlung und damit auch der Schweregrad der Erkrankung jedoch unterschiedlich war. In weiterführenden Studien sollte daher nicht nur auf die Stichprobengröße, sondern auch auf die Strukturhomogenität geachtet werden.

4.6 Fazit und Ausblick

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Prävalenz einer relativen Nebenniereninsuffizienz bei Patienten mit Leberzirrhose liegt bei 24 % nach Messung des Cortisols im Speichel und bei 34 % bei Messung des Cortisols im Serum und lässt sich gut mit der in der Literatur bei ähnlichem Patientenkollektiv ermittelten Prävalenz vergleichen. Der Unterschied bezüglich der beiden Messverfahren, in diesem Fall die höhere Prävalenz nach Messung des Cortisols im Serum, könnte sich pathophysiologisch durch eine erniedrigte Konzentration der Bindungsproteine CBG und Albumin erklären lassen. Die Ergebnisse in dieser Studie konnten diesen Zusammenhang nicht direkt belegen, da zumindest bei keinem der Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz im Serum eine Albuminkonzentration von < 25 g/l vorlag. Bei Betrachtung der Korrelation der Cortisolkonzentration im Serum und Speichel zeigte sich beim basalen Cortisol und bei der Cortisolkonzentration nach Gabe von ACTH keine signifikante Korrelation, während die Werte für den Cortisolanstieg gut miteinander korrelierten ($p = 0,005$). Berücksichtigt man dieses Ergebnis, und die Annahme, dass die Speichelbestimmung im Gegensatz zur Serumbestimmung weniger anfällig für Einflussfaktoren wie die Konzentration der Bindungsproteine ist, kann man als Fazit zusammenfassen, dass der Cortisolanstieg im Speichel nach standardisierter ACTH-Gabe möglicherweise die robusteste Methode ist, um eine relative Nebenniereninsuffizienz zu detektieren.

Beim Vergleich der Patienten- mit der Kontrollgruppe konnte dies ebenfalls gezeigt werden. Während im Serum zwei Patienten knapp ein Kriterium zur Diagnose einer

relativen Nebenniereninsuffizienz erfüllten, lag bei keinem der Patienten bei Messung des Cortisols im Speichel eine relative Nebenniereninsuffizienz vor.

Beim Vergleich der Patienten- mit der Kontrollgruppe zeigte sich des Weiteren, dass Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu Lebergesunden signifikant niedrigere Cortisolspiegel aufwiesen, u.z. bei Messung des Cortisols im Serum basal ($p = 0,017$) und 60 Minuten nach Stimulation ($p = 0,029$), bei der Bestimmung des Cortisols im Speichel 60 Minuten nach Stimulation ($p = 0,009$) und beim Cortisolanstieg ($p = 0,024$). Dies spricht dafür, dass bei Patienten mit Leberzirrhose eine inadäquate Cortisolsynthese vorliegen kann.

Hinsichtlich der Schweregrade gemessen am MELD- bzw. Child-Pugh-Score ließ sich bezogen auf das Gesamtkollektiv der Patienten mit Leberzirrhose keine Korrelation zwischen der Cortisolkonzentration und den Schweregraden nachweisen. Lediglich beim basalen Cortisol im Speichel zeigte sich eine positive Korrelation sowohl zum MELD- als auch zum Child-Pugh-Score ($p = 0,004$ bzw. $p = 0,007$): Je höher der MELD- bzw. Child-Pugh-Score, desto höher die basale Cortisolkonzentration im Speichel. Diese Korrelation lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass aus der fortgeschrittenen, chronischen Erkrankung eine erhöhte basale Ausschüttung resultiert, die aber dann nicht weiter stimulierbar ist. Bei den verschiedenen Komplikationen der Leberzirrhose ließ sich unter Zuhilfenahme aller drei diagnostischen Kriterien zur Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz lediglich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Messung des Cortisols im Speichel und dem Grad der Ösophagusvarizen ($p = 0,010$) beobachten. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass ein ausgeprägter portaler Hypertonus, das heißt große Ösophagusvarizen, häufiger mit einer relativen Nebenniereninsuffizienz einhergehen. Dagegen spricht allerdings, dass bei Patienten mit massivem Aszites, welcher ebenfalls ein indirekter Hinweis auf einen hohen Portaldruck ist, kein Zusammenhang zur relativen Nebenniereninsuffizienz beobachtet wurde. Hinsichtlich des Laborparameters HDL-Cholesterin zeichnete sich bezogen auf das Gesamtkollektiv der Patienten mit Leberzirrhose zwischen dem Cortisolanstieg im Serum und dem HDL-Cholesterin, welches als Substrat für die Cortisolsynthese fungiert, ein Trend zu einer positiven Korrelation ab ($p = 0,060$). Dies bedeutet, dass bei Patienten mit einem niedrigen HDL-Wert auch ein niedrigerer Cortisolanstieg im Serum nach Stimulation mit ACTH beobachtet werden konnte. Bei der

Albuminkonzentration zeigte sich bezogen auf das Gesamtkollektiv zwischen dem basalen Cortisol im Serum und der Albuminkonzentration eine negative Korrelation. Das heißt je niedriger die Albuminkonzentration, desto höher das basale Cortisol. Hinsichtlich der Mortalität konnte weder unter Zuhilfenahme aller drei diagnostischen Kriterien noch bei Betrachtung der einzelnen Kriterien ein statistisch signifikanter Zusammenhang zur relativen Nebenniereninsuffizienz nachgewiesen werden.

Die Patientenkollektive künftiger Untersuchungen sollten einen möglichst großen Stichprobenumfang haben, um eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse zu erhalten.

Da die verschiedenen Definitionen einer relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose bisher wenig kongruent sind, wäre es zukünftig wichtig, einheitliche Empfehlungen zur Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz zu formulieren. Diese Empfehlungen sollten beinhalten, welche Stimulationsdosis und welches Messverfahren verwendet werden soll und anhand welcher Diagnosekriterien die Messwerte interpretiert werden sollen. Darüber hinaus wäre es notwendig, Interventionsstudien durchzuführen, um herauszufinden ob Patienten mit Leberzirrhose in einer Stresssituation von einer Cortisolgabe profitieren und um differenzierte Therapieempfehlungen bei Vorliegen einer relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose aussprechen zu können.

5. Zusammenfassung

Die relative Nebenniereninsuffizienz ist gekennzeichnet durch eine inadäquate Cortisolsynthese und kann im Rahmen schwerer Erkrankungen wie etwa einer Sepsis oder einer Leberzirrhose auftreten. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, im Rahmen einer prospektiven, monozentrischen Studie die Prävalenz der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Leberzirrhose zu ermitteln und mögliche Korrelationen zum Schweregrad, zu Komplikationen der Leberzirrhose, zu Laborparametern sowie zur Mortalität zu prüfen. Dabei verglichen wir zwei Messverfahren des Cortisols (Gesamtcortisol im Serum und Cortisol im Speichel) miteinander. Daten von 39 stationären Patienten mit Leberzirrhose (33% mit Child-Pugh-Score A, 49 % mit Child-Pugh-Score B und 18 % mit Child-Pugh-Score C) und 8 Patienten ohne Lebererkrankung wurden erfasst. Die Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz wurde nach Durchführung eines ACTH-Stimulationstests (250 µg Stimulationsdosis) durch Messung des Cortisols im Serum bzw. im Speichel bei Erfüllen eines von drei zur Auswahl stehenden diagnostischen Kriterien gestellt (basale Cortisolkonzentration, Cortisolkonzentration 60 Minuten nach Stimulation, Cortisolanstieg). Demnach konnte bei 34 % der Patienten durch Messung des Cortisols im Serum und bei 24 % durch Messung des Cortisols im Speichel die Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz gestellt werden. Allerdings war die Übereinstimmung der Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz bei Anwendung der unterschiedlichen Kriterien bezogen auf den einzelnen Patienten begrenzt. Beim Vergleich der beiden Messverfahren (Serum und Speichel) korrelierten die Werte für den Cortisolanstieg im Serum und Speichel am besten miteinander ($p = 0,005$). Berücksichtigt man, dass die Speichelbestimmung weniger anfällig für Einflussfaktoren wie die Albumin- oder CBG-Konzentration ist, ist der Cortisolanstieg im Speichel möglicherweise die robusteste Methode, um eine relative Nebenniereninsuffizienz zu detektieren. Hinsichtlich der Schweregrade gemessen am MELD- bzw. Child-Pugh-Score ließ sich bezogen auf das Gesamtkollektiv der Patienten mit Leberzirrhose keine Korrelation zwischen der Cortisolkonzentration und den Schweregraden nachweisen. Lediglich beim basalen Cortisol im Speichel zeigte sich eine positive Korrelation sowohl zum MELD- als auch zum Child-Pugh-Score ($p = 0,004$ bzw. $p = 0,007$): Je höher der MELD- bzw. Child-Pugh-Score, desto höher die basale Cortisolkonzentration im Speichel. Diese Korrelation lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass aus der fortgeschrittenen Erkrankung eine erhöhte

basale Ausschüttung resultiert, die aber dann nicht weiter stimulierbar ist. Bei den verschiedenen Komplikationen der Leberzirrhose ließ sich unter Zuhilfenahme aller drei diagnostischen Kriterien zur Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz lediglich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der relativen Nebenniereninsuffizienz bei Messung des Cortisols im Speichel und dem Grad der Ösophagusvarizen ($p = 0,010$) beobachten. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass ein ausgeprägter portaler Hypertonus, das heißt große Ösophagusvarizen, häufiger mit einer relativen Nebenniereninsuffizienz einhergeht. Dagegen spricht allerdings, dass bei Patienten mit massivem Aszites, welcher ebenfalls ein indirekter Hinweis auf einen hohen Portaldruck ist, kein Zusammenhang zur relativen Nebenniereninsuffizienz beobachtet wurde. Hinsichtlich der Laborparameter zeichnete sich bezogen auf das Gesamtkollektiv der Patienten mit Leberzirrhose zwischen dem Cortisolanstieg im Serum und dem HDL-Cholesterin, welches als Substrat für die Cortisolsynthese fungiert, ein Trend zu einer positiven Korrelation ab ($p = 0,060$). Dies bedeutet, dass bei Patienten mit einem niedrigen HDL-Wert auch ein niedrigerer Cortisolanstieg im Serum nach Stimulation mit ACTH beobachtet werden konnte. Beim Vergleich der Patienten- mit der Kontrollgruppe zeigte sich, dass Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu Lebergesunden signifikant niedrigere Cortisolspiegel aufwiesen, u.z. bei Messung des Cortisols im Serum basal ($p = 0,017$) und 60 Minuten nach Stimulation ($p = 0,029$), bei der Bestimmung im Speichel 60 Minuten nach Stimulation ($p = 0,009$) und beim Cortisolanstieg ($p = 0,024$). Hinsichtlich der Mortalität konnte weder unter Zuhilfenahme aller drei diagnostischen Kriterien noch bei Betrachtung der einzelnen Kriterien ein statistisch signifikanter Zusammenhang zur relativen Nebenniereninsuffizienz nachgewiesen werden. Insgesamt zeigt die vorliegende Studie an einer begrenzten Anzahl von Patienten mit vorwiegend kompensierter bzw. mäßig dekomensierter Leberzirrhose ohne Infektionen, dass zum einen die verschiedenen Definitionen der relativen Nebenniereninsuffizienz wenig kongruent sind und, dass zum anderen bei Festlegung der möglicherweise besten Definition, dem Cortisolanstieg im Speichel, die Prävalenz gering ist (12 %). Inwieweit Patienten mit so definierter Nebenniereninsuffizienz bei Stresssituationen von einer Cortisolgabe profitieren war nicht Ziel dieser Studie.

6. Literaturverzeichnis

Allessandria C, Mezzabotta L, Carello M, Debernardi-Venon W, Martini S, Rizzetto M, Marzano A. Relative adrenal insufficiency in cirrhosis: Relevance in patients with ascites and treatment with hydrocortisone in refractory ascites. *Digestive and Liver Disease*. 2009; 41: A13

Atogo-Asse F, Vincetn RP, Hughes SA, Auzinger G, Le Roux CW, Wendon J, Bernal W. High density lipoprotein in patients with liver failure; relation to sepsis, adrenal function and outcome of illness. *Liver int*. 2012; 32: 128-136

Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, Tamin HM, Rishu AH, Al-Abdulkareem A, Al Knawy B, Hajeer AH, Tamimi W, Cherfan A. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2010 182: 1971-1977

Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005; 115: 209-218

Biecker E. Portal hypertenison and gastrointestinal bleeding: Diagnosis, prevention and managment. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 5035-5050

Bosch J, und Garcia-Pagán JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003; 361: 952-954

Cooper MS, Stewart PM Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 727-734

David CA, Findling JW, Tyrell JB. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. New York City: Mc Graw Hill, 2007

Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. *Arterioscler. Thromb*. 1994; 14: 8-13

Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Piro S, Rabuazzo AM, Sigalas A, Xirouchakis E, O'Beirne J, Grcovich M, Tsochatzis E, Purrello F, Burroughs AK, Assessment of adrenocortical reserve in stable Patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2011; 54: 243-250

Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Germani G, Tsochatzis E, Thomas M, Bouloux PM, Burroughs AK, Purrello F. Adrenocortical Dysfunction in Liver Disease: A systematic review. *Hepatology.* 2012; 55: 1282-1291

Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, Lacy AM, Gines P, Arroyo V. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology.* 2006; 44: 1288-1295

Franchimont D, Martens H, Hagelstein MT, Louis E, Dewe W, Chrousos GP, Belaiche J, Geenen V. Tumor necrosis factor alpha decreases, and interleukin-10 increases, the sensitivity of human monocytes to dexamethasone: potential regulation of the glucocorticoid receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 2834-2839

Freedman AM, Sanyal AJ, Tisnado J, Cole PE, Shiffman ML, Luketic VA, Purdum PP, Darcy MD, Posner MP. Complications of transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a comprehensive review. *Radiographics.* 1993; 13:1185-1210

Galbois A, Rudler M, Massard J, Fulla Y, Bennani A, Bonnefont-Rousselot D, Thibault V, Reignier S, Bourrier A, Poynard T, Thabut D. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: Salivary cortisol should be preferred. *J Hepatol.* 2010; 52: 839-845

Gerbes AL, Gülberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr MJ, Dollinger MM, Rössle M, Schepke M. S3 Leitlinie Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom. *Z Gastroenterol.* 2011; 49: 749-779

Grandt D, Sauerbruch T, Fleig W, Rössle M. Therapie der portalen Hypertension: Stellenwert des transjugulären portosystemischen Shunts. *Dtsch Arztebl.* 2004; 101: A-416-A428

Grattagliano I, Ubaldi E, Bonfrate L, Portincasa P. Management of liver cirrhosis between primary care and specialist. *World J Gastroenterol.* 2011; 17: 2273-2282

Graupera I, Hernandez-Gea V, Rodriguez J, Colomo A, Poca M, Liao J, Rigla M, Aracil C, Gich I, Guarner C, Villanueva C. Incidence and prognostic significance of relative adrenal insufficiency in cirrotic patients with severe gastrointestinal bleeding. *The Liver Meeting.* 2010; 52: 267

Häussinger D, Wettstein M, Kudlek C,. Spontan bakterielle Peritonitis: Diagnose, Therapie und Prophylaxe. *Dtsch Arztebl.* 2000; 97: A-2789 / B-2391 / C-2222

Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotic. *Hepatology.* 1987; 7: 660-664

Jairath V, Rehal S, Logan R, Kahan B, Hearnshaw S, Stanworth S, Travis S, Murphy M, Palmer K, Burroughs A. Acute variceal haemorrhage in the United Kingdom: patient characteristics, management and outcomes in a nationwide audit. *Dig Liver Dis.* 2014; 46: 419-426

Jang JY, Kim TY, Sohn JH, Lee TH, Jeong SW, Park EJ, Lee SH, Kim SG, Kim YS, Kim HS, Kim BS. Relative adrenal insufficiency in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40: 819-826

Jattela M, Ilvesmaki V, Voutilainen R. Relationship of hypolipidaemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 2001; 29:1563-1568

Lata J, Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 4978-4984

La Mura V, Nicolino A, Tosetti G, Primignani M. Cirrhosis and portal hypertension: The importance of risk stratification, the role of hepatic venous pressure gradient measurement. *World J Hepatol* 2015; 7: 688-695

Lenz K, Buder R, Kapun L, Voglmayer M. Treatment and management of ascites and hepatorenal syndrome: an update. *Therap. Adv Gastroenterol.* 2015; 8: 83-100

Loriaux DL, Fleseriu M. Relative adrenal insufficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009; 16: 392-400

Marik PE, Gayowski T, Strzljak TE. The hepatoadrenal Syndrome: A common yet unrecognized clinical condition. *Crit Care Med.* 2005; 33: 1254-1258

Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2008; 36: 1937-1949

Mark S, Cooper MD, Paul M, Stewart MD. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003; 348: 727-734

Markovic VM, Cupic Z, Vukojevic V, Kolar-Anic L. Predictive modelling of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis response to acute and chronic stress. *Endocr J.* 2011; 58: 889-904

Mesotten D, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The altered adrenal axis and treatment with glucocorticoids during critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008; 4: 496-505

Mezzabotta L, Risso A, Alessandria C, Elia C, Andrealli A, Spandre M, Morgando A, Marzano A, Rizzetto M. Adrenal dysfunction in cirrhosis: Prevalence and prognostic value in nonseptic patients with ascites. *Hepatol.* 2010; 52: 888A

O'Brien J, Fede G, Burroughs AK. Adrenal insufficiency (AI) in liver cirrhosis. *EMJ Hepatol.* 2013; 1:32-37

O'Beirne J, Holmes M, Agarwal B, Bouloux P, Shaw S, Patch D, Burroughs A. Adrenal insufficiency in liver disease-What is the evidence? *J Hepatol.* 2007; 47: 418-423

Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2003; 139:186-193

Risso A, Alessandria C, Elia C, Mezzabotta L, Andrealli A, Spandre M. Adrenal dysfunction in nonseptic patients with ascites: Impact on survival. *Digestive and liver Diseases* 2009; 43: S74-S75

Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, Horiguchi H, Yoshida H, Fushimi K, Koike K. Variceal hemorrhage: analysis of 9987 cases from a Japanese nationwide database. *Hepatol Res.* 45: 288-293

Sauerbruch T, Ansari H, Wotzka R, Soehendra N, Köpcke W. Prognostic parameters in liver cirrhosis, varicose bleeding and sclerosing therapy. Prospective comparison of a prognostic system with the Child classification obtained by discriminant analysis. *Dtsch Med Wochenschr.* 1988; 113: 11-14

Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich A, Rössle M, Panther E, Wiest R, Hoffmeister A, Lutz H, Schoo R, Lorenzen H, Trebicka J, Appenrodt B, Schepke M, Fimmers R. Prevention of rebleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis receiving small-diameter stents versus hemodynamically controlled medical therapy. *Gastroenterol.* 2015; 149: 528-531

Schmidt H. Lebertransplantation: Eine faire Chance für jeden. *Dtsch. Arztebl.* 2007; 104: 34-35

Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008; 371: 838-851

Tan T, Chang L, Woodward A, Mc Whinney B, Galligan J, Macdonald GA, Cohen J, Venkatesh B. Characterising adrenal function using directly measured plasma free cortisol in stable severe liver disease. *J Hepatol*. 2010; 53: 841-848

Thevenot T, Borot S, Remy-Martin A, Sapin R, Penformis A, Di Martino V, Monnet E. Assessing adrenal function in cirrhotic patients: is there a reliable test? *Gastroenterol Clin Biol*. 2009; 33: 584-588

Thevenot T, Borot S, Remy-Martin A, Sapin R, Cervoni JP, Richou C, Vanlemmens C, Cleau D, Muel E, Minello A, Tirziu S, Penformis A, Di Martino V, Monnet D. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients using concentration of serum-free and salivary cortisol. *Liver Int*. 2011; 31: 425-433

Thevenot T; Dorin R, Monnet E, Qualls CR; Sapin R, Grandclement E, Borot S, Sheppard F, Weil D, Degand T, Di Martino V, Kazlauskaitė R. High serum levels of free cortisol indicate severity of cirrhosis in haemodynamically stable patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1596-1601

Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology* 2006; 43: 673-681

Tsai M, Peng YS, Chen YC, Lien JM, Tian YC, Fang JT, Wenig HH, Chen PC, Yang CW, WU CS. Low Serum Concentration of apolipoprotein A-I is an indicator of poor prognosis in cirrhotic patients with severe sepsis. *J Hepatol* 2009; 50: 906-915

Triantos Ck, Marzigie M, Fede G, Michalki M, Giannakopoulou D, Thomopoulos K, Garcovich M, Kalafateli M, Chronis A, Kyriazopoulou, Jelastopoulou E, Nikolopoulou V, O'Beirne J, Burroughs AK. Critical illness-related corticosteroid Insufficiency in Patients with Cirrhosis and variceal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatology*. 2011; 9: 595-601

Trifan A, Chiriac S, Stanciu. C Update on adrenal insufficiency in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 445-456

Vishnyakova TG, Bocharov AV, Baanova IN; Chen Z, Remaley AT, Csako G, Eggermann TL, Patterson AP. Binding and internalization of lipopolysaccharide by Cla-1, a human orthologue of rodent scavenger receptor B1. *J Biol Chem.* 2003; 278: 22771-22780

Wettstein M, Kudlek C, Häussinger D. Spontan bakterielle Peritonitis. *Dtsch. Arztebl.* 2000; 42: A2789-2792

Wiesner RH, Mc Diarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RAF, Ray Kim W. MELD and PELD: Application of Survival Models to Liver Allocation. *Liver Transplantatio.* 2001; 7: 567-580

Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2014; 60: 197-209

Wiest R, Schölmerich J. Diagnostik und Therapie des Aszites. *Dtsch. Arztebl.* 2006;103: A1972-1981

Zhang C, Thabut D, Kamath PS, Shah VH. Oesophageal varices in cirrhotic patients: from variceal screening to primary prophylaxis of the first oesophageal variceal bleeding. *Liver int.* 2011; 31: 108-119

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch für die Überlassung des Dissertationsthemas, seine ausgezeichnete fachliche Unterstützung und sein persönliches Engagement.

Ebenfalls möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. Beate Appenrodt für die Betreuung bei der Durchführung der Studie sowie der Verfassung der Arbeit bedanken.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Dagmar Bammer für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Ich bedanke mich außerdem bei allen Patienten, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen.

Dr. med. Katharina Thies danke ich für Ihre Hilfsbereitschaft und konstruktiven Ratschläge.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin sowie die Anfertigung der Dissertation ermöglicht haben und mich dabei tatkräftig unterstützt haben. Zudem danke ich meiner Schwester Lena Herzogenrath für ihre moralische Unterstützung und die Durchsicht der Arbeit.

Zu guter Letzt danke ich meinem Ehemann Thomas Erkens für die Geduld und Gelassenheit während der Verfassung der vorliegenden Arbeit sowie dafür, dass er mich immer zum Weitermachen ermutigt hat.