

4 Ergebnisse

4.1 Kontrollgruppe

Bei den Untersuchungen der Kontrollgruppe wurde keine Veränderung der Insulinbindung der Monozyten festgestellt. ($P > 0,05$; n.s.; t-Test für verbundene Stichproben)

Während der 3-stündigen Infusion von 0,9% NaCl-Lösung blieben Glukose und Insulin im Normbereich ($P > 0,05$; n.s.; repeated measure ANOVA) (Tabelle 3).

Tab.3: Kontrollgruppe: Glukose- und Insulin-Serumkonzentration sowie Insulinbindung pro 1 Million Monozyten (n=3) während der Infusion von 0,9% NaCl

Min	Glukose in mmol/l	Insulin in $\mu\text{U/ml}$	Insulinbindung / Mill. Monozyten
-15	$5,4 \pm 0,4$	$10,2 \pm 1,8$	
0	$5,5 \pm 0,6$	$9,7 \pm 1,5$	$7,52 \pm 3,0$
30	$5,5 \pm 0,4$	$9,3 \pm 1,9$	
60	$5,5 \pm 0,4$	$8,5 \pm 1,8$	
90	$5,4 \pm 0,5$	$7,5 \pm 1,8$	
120	$5,5 \pm 0,4$	$8,4 \pm 2,3$	
150	$5,7 \pm 0,3$	$9,7 \pm 1,8$	
180	$5,8 \pm 0,6$	$8,5 \pm 3,5$	$6,16 \pm 2,1$

4.2 Dosisfindung Hydrocortison

Durch die Infusion von Cortisol bei 3 Probanden wurde in den 180 Minuten eine ansteigende Cortisol-Serumkonzentration von $1240 \pm 219 \text{ nmol/l}$ erzielt ($P=0,005$; repeated measure ANOVA).

Die Insulin-Serumkonzentration schwankte während der Infusionsdauer zwischen $9,0 \pm 0,3$ und $12,1 \pm 3,3 \mu\text{U/ml}$, die Glukose-Serumkonzentration blieb mit Werten zwischen $5,5 \pm 0,4$ und $5,9 \pm 0,3 \text{ mmol/l}$ konstant ($P > 0,05$; n.s.; repeated measure ANOVA) (Abbildungen 3 und 4).

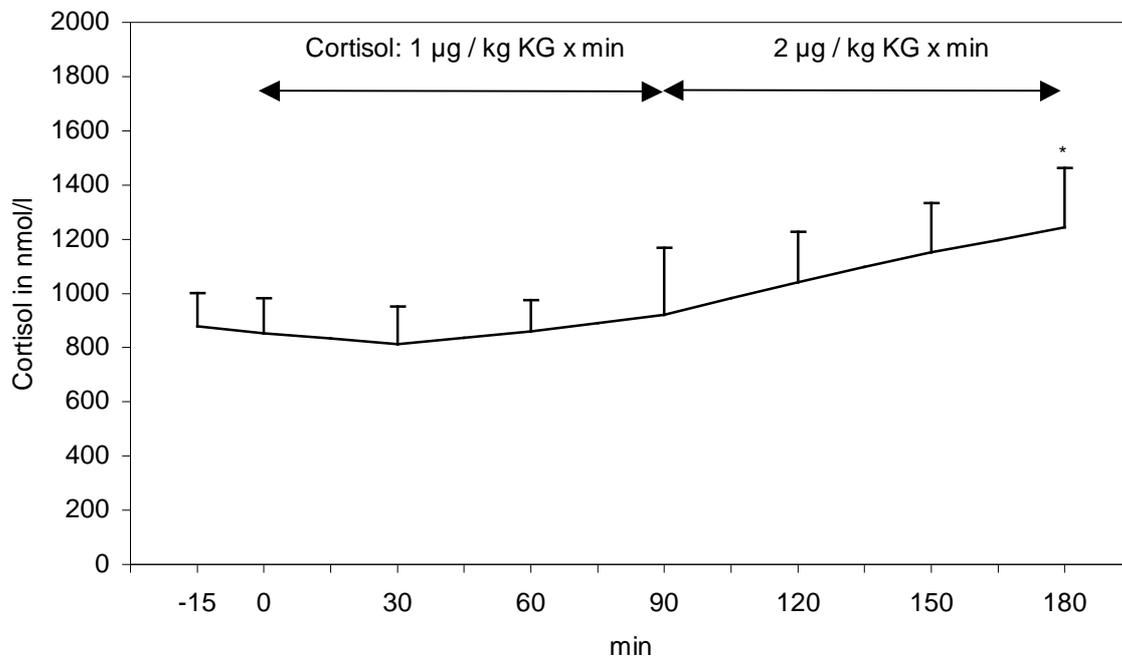


Abb.3: Dosisfindung Cortisol (n=3): Cortisol-Serumkonzentration im Verlauf der Infusion; Mittelwerte \pm SEM; *Sternchen bezeichnet $P < 0,05$ vs. Minute 0, 30, 60

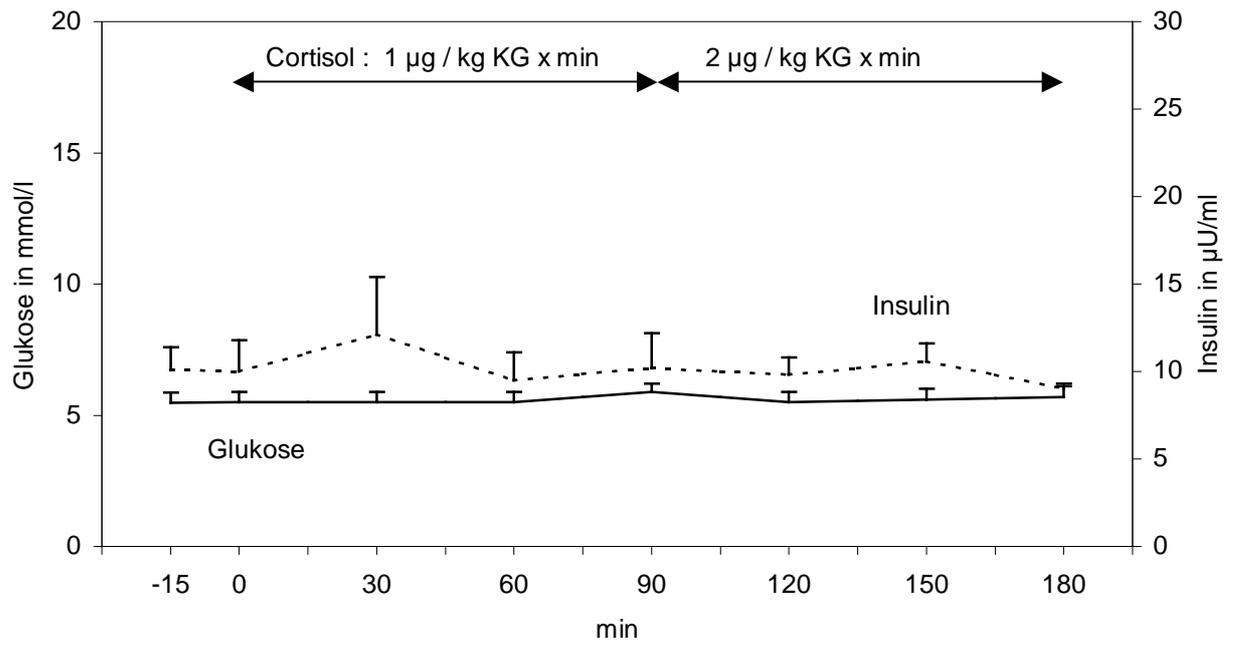


Abb.4: Dosisfindung Cortisol (n=3): Glukose- und Insulin-Serumkonzentration im Verlauf der Infusion; Mittelwerte \pm SEM

4.3 Hauptversuch Hydrocortison

Der Blutdruck blieb bei den halbstündigen Messungen mit Werten von 110-120 / 70mmHg konstant, die Herzfrequenz schwankte nur geringfügig im Normbereich zwischen 55 und 65 pro Minute.

4.3.1 Cortisol, Glukose und Insulin

Bei der 180-minütigen Infusion von $2\mu\text{g/kg KG} \times \text{min}$ Cortisol stieg die Cortisol-Serumkonzentration von 516 ± 60 auf $1090\pm 115\text{nmol/l}$ ($P < 0,001$; repeated measure ANOVA). Während dieser Zeit stieg die Glukose-Serumkonzentration geringfügig von $4,9\pm 0,2$ auf $5,2\pm 0,1\text{mmol/l}$ ($P > 0,05$; n.s.; repeated measure ANOVA). Die Insulin-Serumkonzentration schwankte zwischen $9,1\pm 1,1$ und $12,8\pm 1,7\mu\text{U/ml}$ ($P > 0,05$; n.s.; repeated measure ANOVA). Abbildungen 5 und 6 zeigen Cortisol-, Insulin- und Glukose-Serumkonzentration im zeitlichen Verlauf.

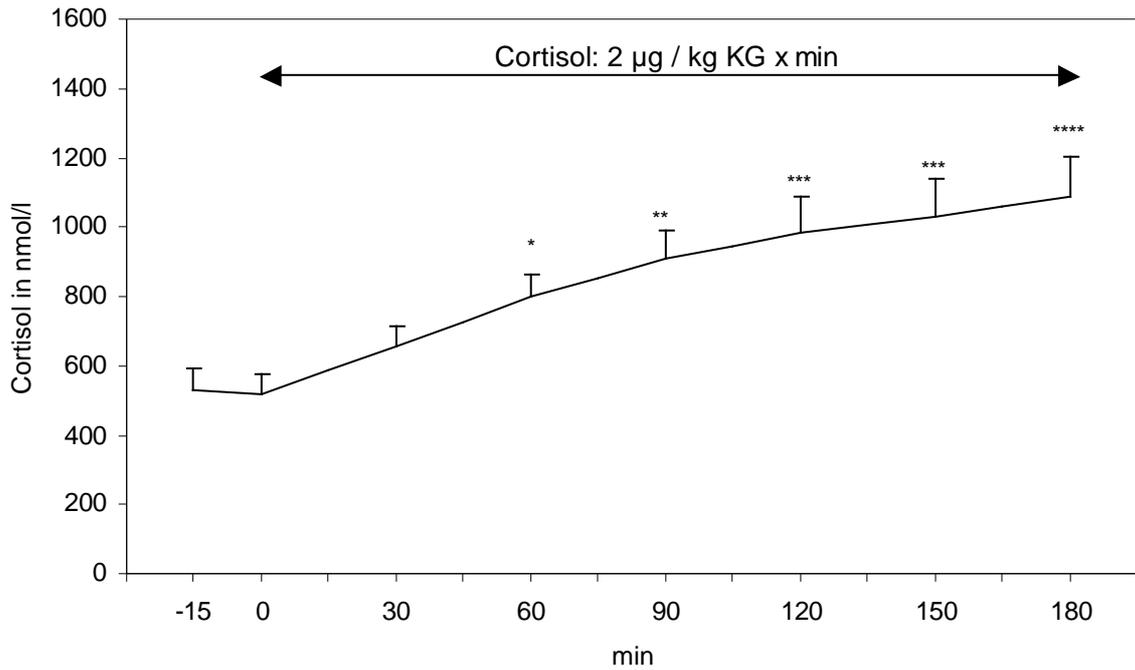


Abb.5: Hauptversuch Cortisol (n=10): Cortisol-Serumkonzentration im Verlauf der Infusion; Mittelwerte \pm SEM; *Sternchen bezeichnen $P < 0,05$ vs. Minute 0; ** $P < 0,05$ vs. Minute 0, 30; *** $P < 0,05$ vs. Minute 0, 30, 60; **** $P < 0,05$ vs. Minute 0, 30, 60, 90, 120

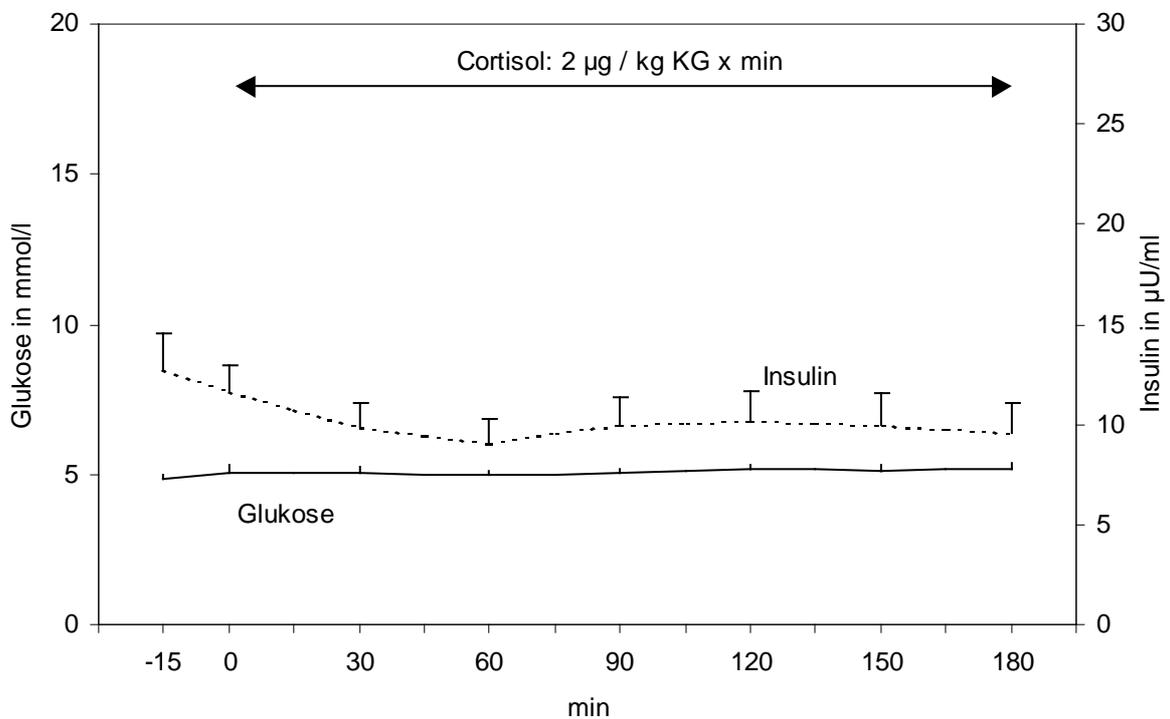


Abb.6: Hauptversuch Cortisol (n=10): Glukose- und Insulin-Serumkonzentration im Verlauf der Infusion; Mittelwerte \pm SEM

4.3.2 Blutbild und Differentialblutbild

Bei der Analyse des Blutbildes zum Zeitpunkt 0 und 180 Minuten der Infusion zeigten sich keine Veränderungen der Erythrozyten-, Thrombozyten- und Leukozytenkonzentrationen und des Differentialblutbildes (Tabelle 4).

Tab.4: Hauptversuch Cortisol (n=10): Blutbild und Differentialblutbild; Mittelwerte \pm SEM

	Infusionsstart Minute 0	Infusionsende Minute 180
Erythrozyten in Tpt/l	4,36 \pm 0,11	4,37 \pm 0,07
Thrombozyten in Gpt/l	237 \pm 21	232 \pm 20
Leukozyten in Gpt/l	5,59 \pm 0,72	7,03 \pm 1,17
Neutrophile in %	58,1 \pm 5,9	70,2 \pm 2,3
Lymphozyten in %	30,1 \pm 4,8	26,2 \pm 5,6
Monozyten in %	6,0 \pm 1,2	4,6 \pm 0,3
Eosinophile in %	4,0 \pm 1,6	2,1 \pm 0,8
Basophile in %	1,0 \pm 0,4	0,4 \pm 0,06

4.3.3 Insulinbindung der Monozyten

Abbildung 7 stellt die berechneten Einzelwerte für die spezifische Insulinbindung / Million Monozyten der Cortisol-Hauptversuche bei Infusionsbeginn und Infusionsende dar. Der Mittelwert der Insulinbindung nahm von $11,55 \pm 1,73$ zum Beginn der Infusion auf $9,75 \pm 1,25$ zum Ende der Infusion ab. Für diese Abnahme konnte im t-Test für verbundene Stichproben keine Signifikanz nachgewiesen werden.

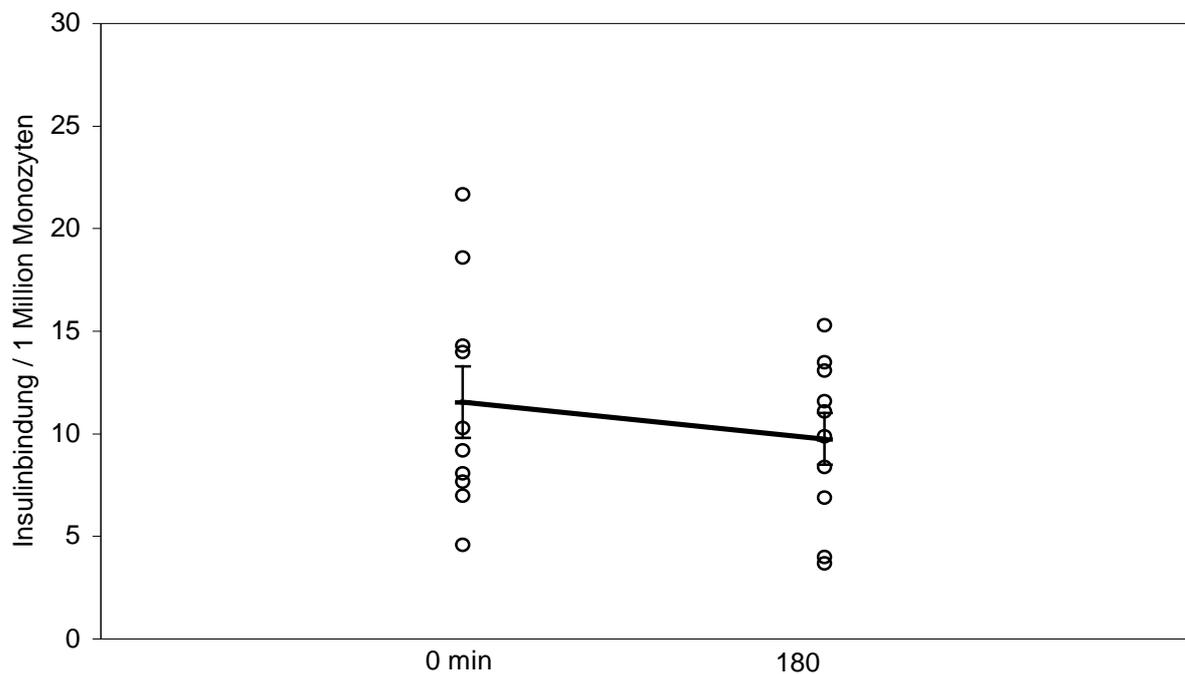


Abb.7: Hauptversuch Cortisol (n=10): Insulinbindung / 1 Million Monozyten bei Start der Infusion (0 min) und Ende der Infusion (180 min); n.s.; Einzelwerte (o), Mittelwert (-) ± SEM verbunden durch Trendlinie

4.3.4 IL-10

Die IL-10-Konzentration im Plasma zeigte keine Veränderung während der Cortisolinfusion. Die IL-10-Konzentration lag zwischen $1,34 \pm 0,58$ und $2,22 \pm 0,64$ pg/ml (Abbildung 8).

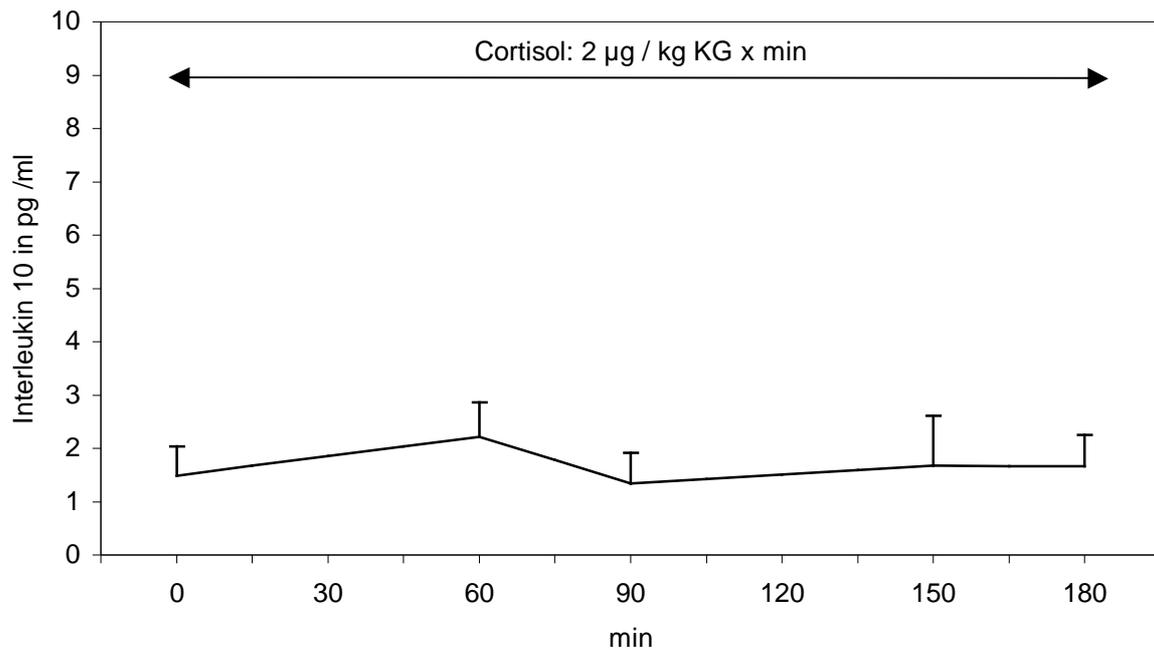


Abb.8: Hauptversuch Cortisol (n=10): IL-10-Plasmakonzentration im Verlauf der Infusion; Mittelwerte \pm SEM

4.3.5 TNF α

Die TNF α -Konzentration im Plasma zu den Zeitpunkten 0, 60, 90, 150 und 180 Minuten lag unterhalb der Nachweisgrenze des verwendeten Assays.

4.4 Dosisfindung Epinephrin

Durch die Infusion von Epinephrin bei 3 Probanden stieg die Epinephrin-Plasmakonzentration von 280 auf 4537 ± 846 pmol/l an.

Die Insulin-Serumkonzentration stieg während der Infusionsdauer von $10,1 \pm 0,9$ auf $16,2 \pm 0,8$ μ U/ml an ($P=0,01$; repeated measure ANOVA), die Glukose-Serumkonzentration stieg von $4,7 \pm 0,2$ mmol/l bei Infusionsbeginn auf $7,8 \pm 0,5$ mmol/l bei Infusionsende an ($P<0,001$; repeated measure ANOVA).

Abbildungen 9 und 10 zeigen Epinephrin-, Insulin- und Glukosekonzentration im zeitlichen Verlauf.

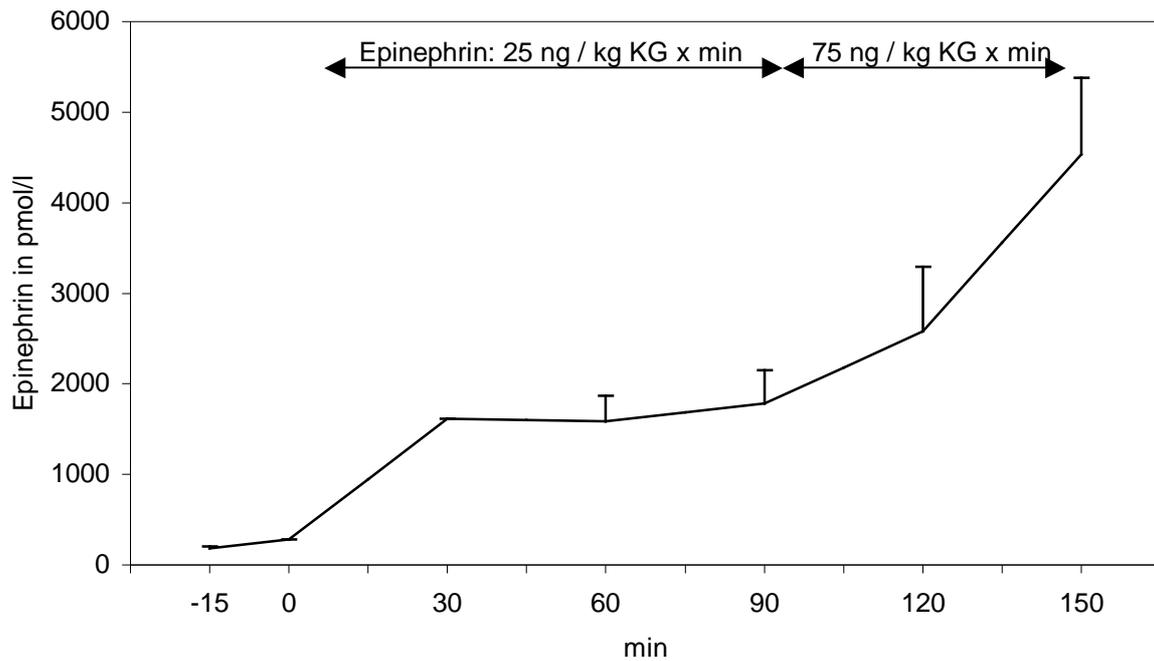


Abb.9: Dosisfindung Epinephrin (n=3): Epinephrin-Plasmakonzentration im Verlauf der Infusion; Mittelwerte \pm SEM

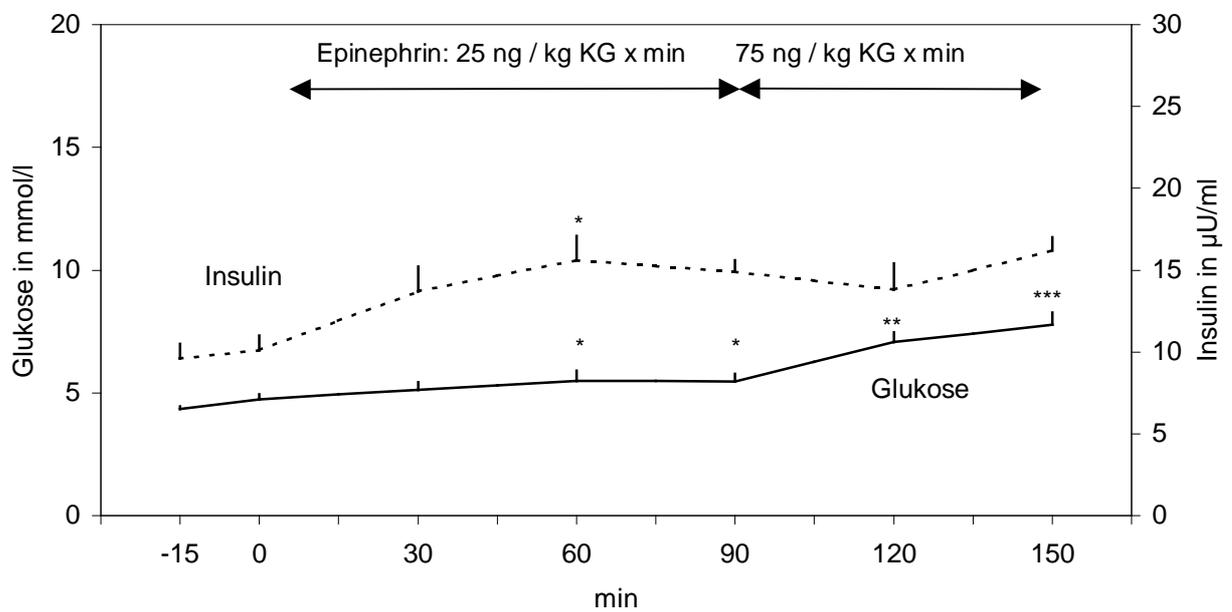


Abb.10: Dosisfindung Epinephrin (n=3): Glukose- und Insulin-Serumkonzentration im Verlauf der Infusion; Mittelwerte \pm SEM; *Sternchen bezeichnen $P < 0,05$ vs. Minute 0; ** $P < 0,05$ vs. Minute 0, 30, 60, 90; *** $P < 0,05$ vs. Minute 0, 30, 60, 90, 120

4.5 Hauptversuch Epinephrin

Der Blutdruck blieb mit Werten von 105-115 zu 60-70mmHg im Normbereich, auch die Herzfrequenz lag bei den Messungen aller 10 Minuten im normofrequenten Bereich zwischen 65 und 85 pro Minute.

4.5.1 Epinephrin, Glukose und Insulin

Durch die Infusion von 25ng/kg KG x min Epinephrin über 60 Minuten und anschließenden 75ng/kg KG x min über weitere 60 Minuten kam es zu einem Anstieg des Plasmaepinephrinspiegels von 469 ± 98 auf 4781 ± 559 pmol/l ($P < 0,001$; repeated measure ANOVA).

In diesem Zeitraum erhöhte sich die Glukose-Serumkonzentration signifikant von $4,8 \pm 0,1$ auf $9,3 \pm 0,3$ mmol/l ($P < 0,001$). Gleichsinnig veränderte sich die Insulin-Serumkonzentration von $13,6 \pm 2,7$ auf $18,7 \pm 2,3$ μ U/ml ($P = 0,002$; repeated measure ANOVA).

Abbildungen 11 und 12 zeigen Epinephrin-, Insulin- und Glukosekonzentration im zeitlichen Verlauf.

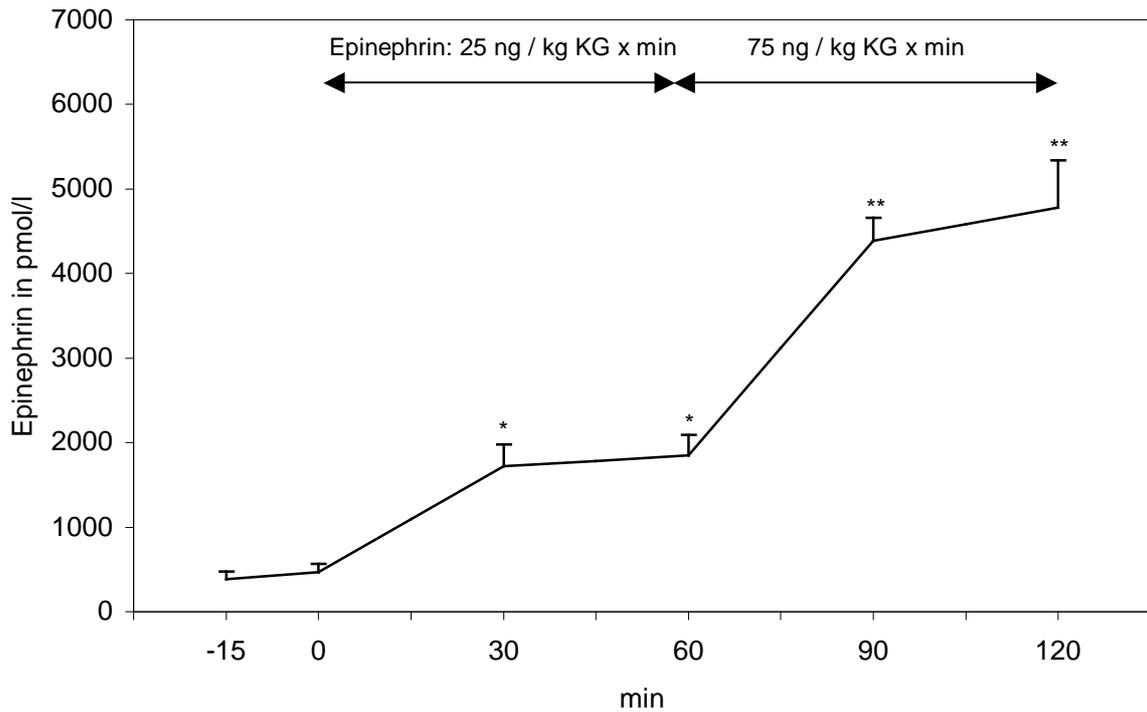


Abb.11: Hauptversuch Epinephrin (n=10): Epinephrin-Plasmakonzentration im Verlauf der Infusion; Mittelwerte \pm SEM; *Sternchen bezeichnen $P < 0,05$ vs. Minute 0; ** $P < 0,05$ vs. Minute 0, 30, 60

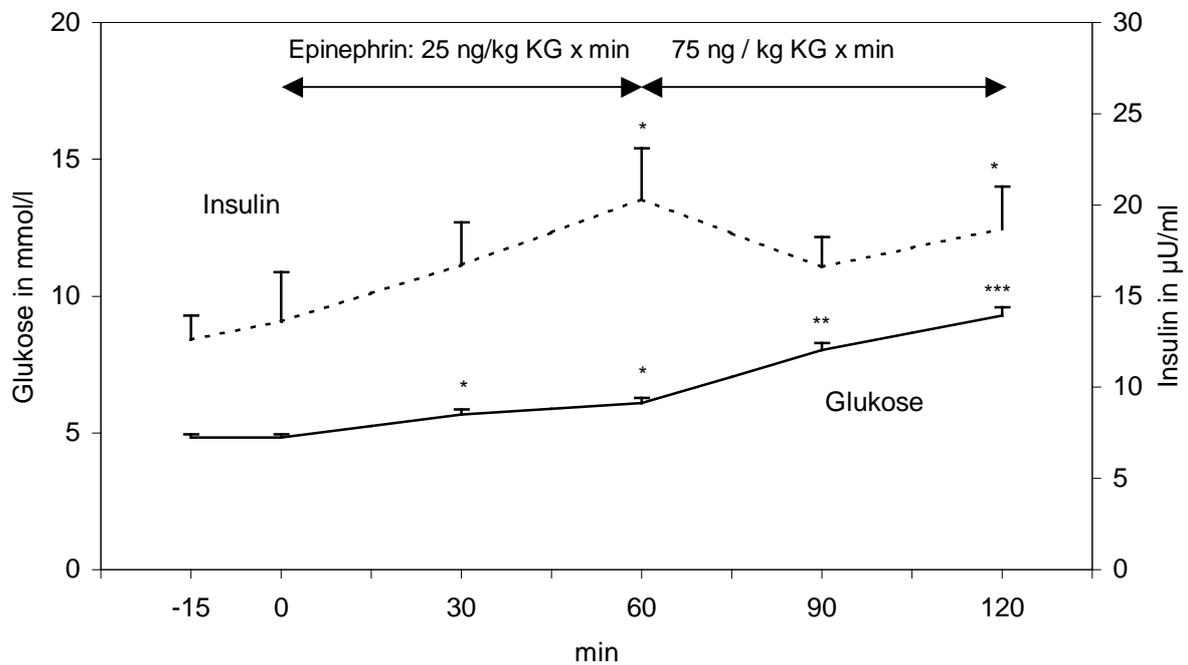


Abb.12: Hauptversuch Epinephrin (n=10): Glukose-, Insulin-Serumkonzentration im Verlauf der Infusion; Mittelwerte \pm SEM; *Sternchen bezeichnen $P < 0,05$ vs. Minute 0; ** $P < 0,05$ vs. Minute 0, 30; *** $P < 0,05$ vs. Minute 0, 30, 60, 90

4.5.2 Blutbild und Differentialblutbild

In den Blutbilduntersuchungen zu Beginn und zum Ende der Infusion kam es zum für Epinephrin bekannten Effekt des Leukozytenanstiegs. Die Leukozyten nahmen von $5,94 \pm 0,33$ auf $10,19 \pm 0,78$ Gpt/l zu ($P < 0,0001$). Die Konzentration der Erythrozyten blieb konstant ($4,50 \pm 0,20$ auf $4,60 \pm 0,19$ Tpt/l). Die Konzentration der Thrombozyten stieg von 203 ± 12 auf 274 ± 17 Gpt/l ($P < 0,01$) an.

Im Differentialblutbild konnte kein Effekt von Epinephrin nachgewiesen werden. Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Lymphozyten und Monozyten blieben in ihrer prozentualen Verteilung ohne statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 5).

Tab.5: Hauptversuch Epinephrin (=10): Blutbild und Differentialblutbild; Mittelwerte \pm SEM

	Infusionsstart Minute 0	Infusionsende Minute 120	P für t-Test für verbundene Stichproben
Erythrozyten in Tpt/l	$4,50 \pm 0,20$	$4,60 \pm 0,19$	n.s.
Thrombozyten in Gpt/l	203 ± 12	274 ± 17	$<0,01$
Leukozyten in Gpt/l	$5,94 \pm 0,33$	$10,19 \pm 0,78$	$<0,0001$
Neutrophile in %	$58,7 \pm 2,6$	$62,9 \pm 3,5$	n.s.
Lymphozyten in %	$28,8 \pm 2,3$	$27,1 \pm 3,0$	n.s.
Monozyten in %	$6,3 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,5$	n.s.
Eosinophile in %	$2,7 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,3$	n.s.
Basophile in %	$0,5 \pm 0,02$	$0,5 \pm 0,08$	n.s.

4.5.3 Insulinbindung der Monozyten

Abbildung 13 stellt die berechneten Einzelwerte für die spezifische Insulinbindung / Million Monozyten der Epinephrin-Hauptversuche bei Infusionsbeginn und Infusionsende dar. Der Mittelwert der spezifischen Insulinbindung / Million Monozyten der Hauptversuche der Epinephrinreihe nahm von $6,67 \pm 0,57$ zum Beginn der Infusion auf $5,72 \pm 0,56$ zum Ende der Infusion ab. Im t-Test für verbundene Stichproben besteht keine signifikante Änderung für diese Werte.

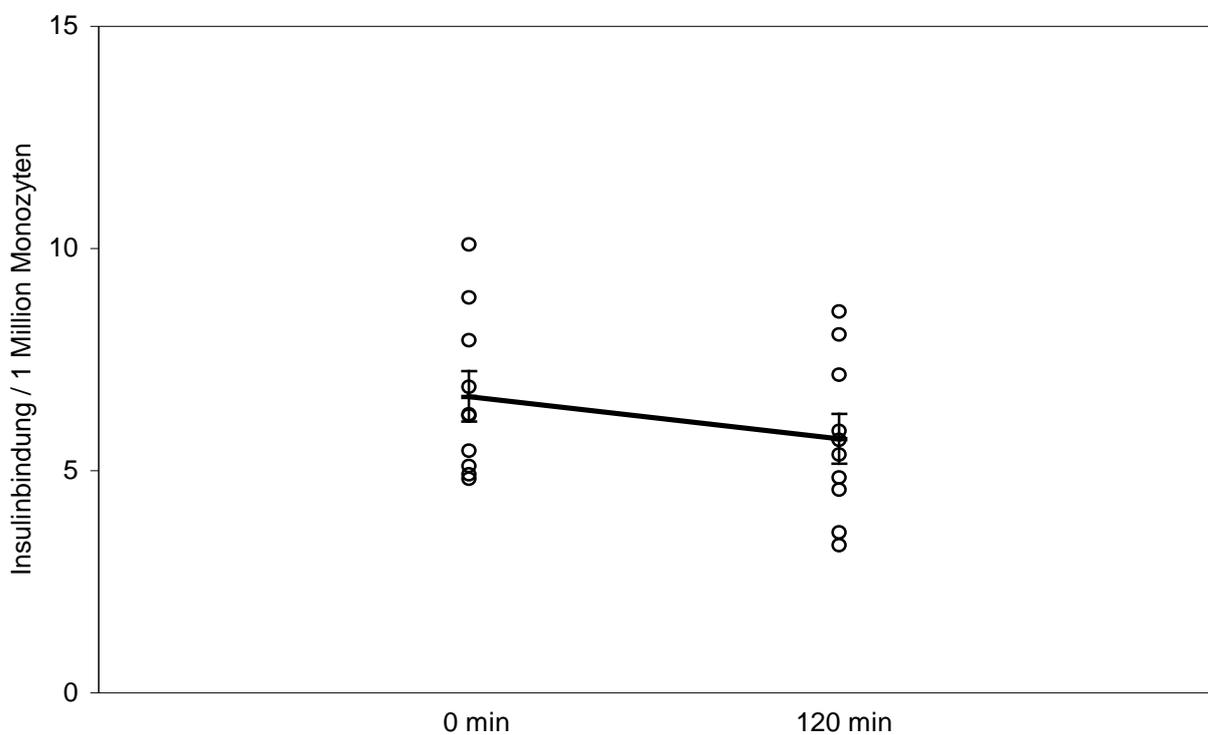


Abb.13: Hauptversuch Epinephrin (n=10): Insulinbindung / 1Million Monozyten; Einzelwerte (o), Mittelwert (-) \pm SEM verbunden durch Trendlinie

4.5.4 IL-10

Die IL-10-Konzentration im Serum zeigte einen deutlichen Anstieg von $2,1 \pm 0,17$ auf $15,3 \pm 2,35$ pg/ml ($P < 0,001$; repeated measure ANOVA) (Abbildung 14).

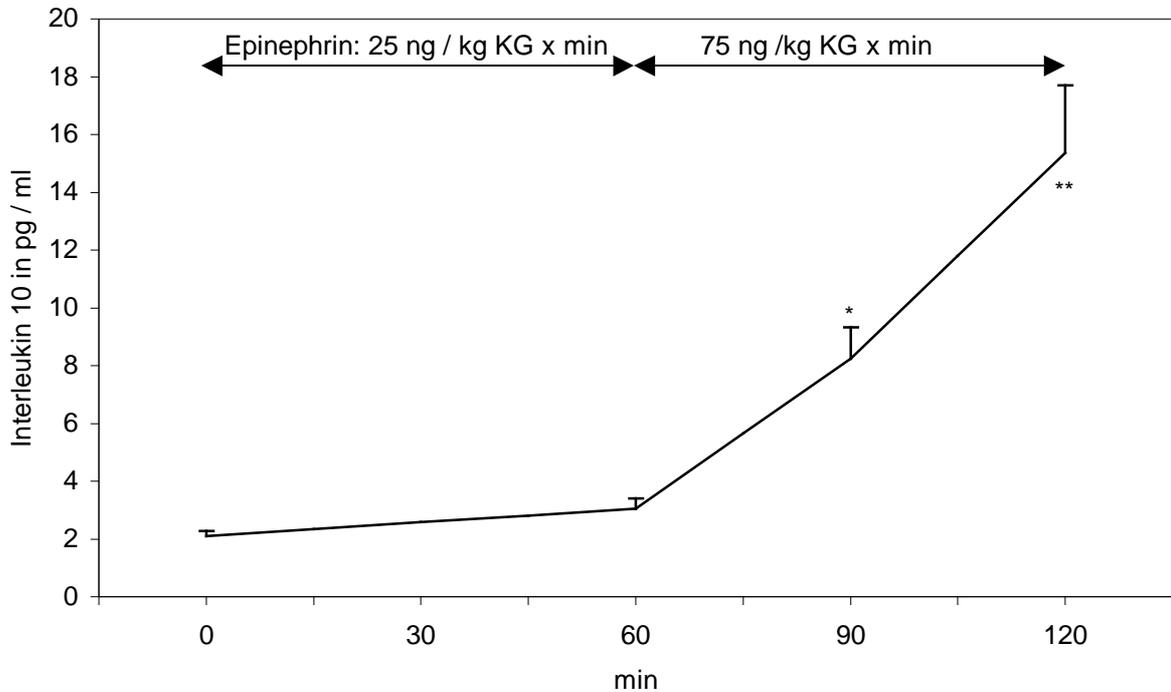


Abb.14: Hauptversuch Epinephrin (n=10): IL-10-Serumkonzentration; Mittelwerte \pm SEM; *Sternchen bezeichnen $P < 0,05$ vs. Minute 0, 60; ** $P < 0,05$ vs. Minute 0, 60, 90

Die Bestimmung der IL-10-Konzentration im Vollblutassay bestätigte diesen Anstieg. Der Anstieg von IL-10 während der Epinephrininfusion konnte ebenfalls im mit LPS stimuliertem Vollblut gezeigt werden (Tabelle 6).

4.5.5 TNF α

Die TNF α -Konzentration im Serum zu den Zeitpunkten 0, 60, 90 und 120 Minuten sowie die Konzentration der nicht stimulierten Vollblutproben lag unterhalb der Nachweisgrenze des verwendeten Assays.

Im mit LPS stimuliertem Vollblutproben nahm die TNF α -Konzentration vom Zeitpunkt 0 von 18719 ± 5877 auf 9137 ± 1238 pg/ml zum Zeitpunkt 120 Minuten ab. Die Werte zeigten keine statistisch signifikante Änderung im t-Test für verbundene Stichproben (Tabelle 6).

Tab.6: Hauptversuch Epinephrin (n=10): IL-10- und TNF α -Konzentration im Vollblut; Mittelwerte \pm SEM

	Infusionsstart Minute 0	Infusionsende Minute 120	P für t-Test für verbundene Stichproben
IL-10 in pg/ml Vollblut - LPS	$2,27 \pm 0,42$	$9,71 \pm 1,41$	P<0,001
IL-10 in pg/ml Vollblut + LPS	$90,17 \pm 22,05$	$171,01 \pm 33,99$	P<0,01
TNF α in pg/ml Vollblut - LPS	n.d.	n.d.	
TNF α in pg/ml Vollblut + LPS	18719 ± 5877	9137 ± 1238	n.s.