

5 Diskussion

5.1 Einfluss von Cortisol und Epinephrin auf die Insulinbindung

In dieser Studie wurde die Insulinbindung der peripheren mononukleären Zellen bei Gesunden vor und nach 3-stündiger bzw. 2-stündiger Infusion von Cortisol bzw. Epinephrin untersucht. Ziel der Untersuchung war, die Faktoren für eine Herabregulation der Insulinrezeptoren während einer Hypoglykämie zu bestimmen. Cortisol und Epinephrin gehören zu den essentiellen Faktoren der hormonellen Gegenregulation während einer Hypoglykämie, in deren Folge eine Herabregulation der Insulinrezeptoren auf isolierten peripheren mononukleären Zellen beobachtet wird.²⁷

Die hier verwendete Methode, die Untersuchung an humanen isolierten peripheren mononukleären Zellen, wurde aus folgenden Gründen gewählt.

1. Periphere mononukleäre Zellen besitzen Insulinrezeptoren. Die spezifische Insulinbindung dieser Zellen stammt zu 90% von Monozyten.⁸⁷ Weil sich Monozyten auf ihrem Weg vom Knochenmark zum Gewebe nur kurz im Blut befinden, wird bei dieser Methode der aktuelle Status der Insulinrezeptoren untersucht.
2. Die Methode bietet den Vorteil, ein leicht reproduzierbares und wenig invasives Verfahren zu nutzen.
3. Die Methode ermöglicht die Untersuchung humaner Zellen.

Einschränkend ist zu erwähnen, dass periphere mononukleäre Zellen nicht den primären Wirkort der untersuchten Substanzen darstellen. Dementsprechend sind die erhaltenen Ergebnisse auf andere Organsysteme und Zielzellen nicht grundsätzlich übertragbar.

In dieser Studie führte die Infusion von Cortisol über 3 Stunden in einer Dosierung, die die Cortisol-Serumkonzentration während einer Hypoglykämie imitiert, zu keiner signifikanten Abnahme der Insulinbindung.

Shamoon et al. konnten in einer Untersuchung an gesunden Probanden nach 5-stündiger Cortisolinfusion ebenfalls keine Veränderung der Insulinbindung an zirkulierenden Monozyten nachweisen.¹⁷ Shamoon et al. nutzten eine Infusionsmenge von 10mg/m² Körperoberfläche und Stunde über 2,5 Stunden und anschließenden 5mg/m² Körperoberfläche und Stunde über weitere 2,5 Stunden. Sie erreichten damit einen Plasmacortisolspiegel von 1050±28nmol/l, vergleichbar der Konzentration in der

vorliegenden Studie. Ebenfalls vergleichbar ist die verwendete Methode. Die Untersuchung der Insulinbindung erfolgte an humanen isolierten peripheren Monozyten. Bei der hier vorliegenden Arbeit stieg die Cortisolkonzentration auf das Doppelte des Basiswertes an, auf bis zu 1000nmol/l. Ähnliche Konzentrationen kommen bei Hypoglykämie vor.^{19,20} Der Normwert des Cortisols im Plasma beträgt für Erwachsene um 8.00Uhr morgens 140-690nmol/l.¹⁴ Trotz der erhöhten Cortisolkonzentration blieben Glukose- und Insulinkonzentration während der drei Stunden der Untersuchung im Normbereich. Dies ist im Einklang mit der Literatur. Die Insulinbindung zeigte keine Veränderungen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass sich weder die Insulinrezeptoraffinität noch die Insulinrezeptoranzahl geändert hat. Ein kurzfristiger Effekt von Cortisol auf den Insulinrezeptor konnte somit nicht nachgewiesen werden. Offen ist, ob ein längerfristiger Einfluss von Cortisol einen Effekt auf die Insulinrezeptorbindung hat. In einem Versuchsansatz mit gesunden Probanden, bei denen 24h vor einem hyperinsulinären-hypoglykämischen Clamp eine Cortisolinfusion stattfand, bestanden keine Unterschiede hinsichtlich Epinephrin-, Cortisol-, Insulin- und C-Peptid-Spiegel sowie Glukoseinfusionsrate im Vergleich zur Kontrollgruppe mit vorangegangener NaCl-Infusion.⁹² Es wurden Infusionsraten verwendet, die Serum-Cortisolkonzentrationen imitierten, die im Rahmen einer Hypoglykämie vorkommen. Zu vermuten ist, dass Cortisol in einer Konzentration, wie sie bei der Hypoglykämie entsteht, auch mittelfristig nicht die Schlüsselrolle bei der Glukoseregulation im Rahmen einer Hypoglykämie zukommt. In dem von Cryer beschriebenen Hierarchiemodell der Glukose modulierenden Faktoren stellt Cortisol eines der untergeordneten Regulationsmechanismen dar.¹²

Diskutiert werden muss, ob die fehlende Cortisolwirkung auf die Insulinbindung durch die Verwendung isolierter peripherer Monozyten erklärt werden kann. Es stellt sich die Frage, ob für die Cortisolwirkung zellspezifische Effekte bestehen. In einer kürzlich publizierten Arbeit konnte ein zeitabhängiger Effekt von Dexamethason auf die Insulinbindung von Hepatozyten bei Ratten nachgewiesen werden.⁹³ Ein maximales Absinken der Insulinrezeptorbindung auf Hepatozyten wurde 18 und 24 Stunden nach Dexamethasonzufuhr demonstriert. Im Gegensatz dazu konnte unter gleichen experimentellen Bedingungen bei Erythrozyten keine Änderung der Insulinbindung gezeigt werden. Dies spricht für zellspezifische Wirkungen von Glukokortikoiden. Die Beobachtung, dass bei diesen Untersuchungen ein maximaler Effekt auf die Insulinbindung erst nach 18 bzw. 24 Stunden nach Dexamethasongabe auftrat,

unterstützt die Annahme, dass endogene Glukokortikoide eine untergeordnete Rolle in der Kurzzeitregulation des Insulinrezeptors spielen.

In-vitro-Studien an AR42J-Pankreaszellen ergaben, dass Glukokortikoide eine Zunahme der Insulinrezeptor-mRNA bedingen.⁹⁴ Als Blutzucker senkende Substanz führte Insulin zu einer verminderten Insulinrezeptoranzahl und -affinität in vitro an AR42J-Pankreaszellkulturen.⁹⁵ Das Maximum der Insulin induzierten Reduktion der Insulin-Rezeptor-Bindung erfolgte nach 24-48 Stunden. Insulin verminderte die Insulinrezeptor-mRNA in den untersuchten Pankreaszellkulturen und damit die Synthese der α - und β -Untereinheit des Insulinrezeptors.⁹⁵ Über den zeitlichen Beginn oder das Maximum der mRNA-Beeinflussung können aufgrund des verwendeten Studienaufbaus keine Aussagen gemacht werden. Weitere Untersuchungen an wichtigen Insulineffektorzellen, wie Adipozyten oder Myozyten, könnten Aufschluss über die Rolle von Cortisol im Rahmen der Insulinrezeptor-Regulation während der Hypoglykämie liefern.

Gleichsinnig zu den Experimenten mit Cortisol wurden in der vorliegenden Arbeit Untersuchungen mit Epinephrininfusionen durchgeführt. Durch die Infusion wurde ein Epinephrin-Plasmaspiegel von 4781 ± 559 pmol/l erreicht. Dies entspricht etwa dem 10-fachen des Normbereiches (170-470 pmol/l).¹⁴ Diese Werte liegen etwas über denen, die Davis et al. bei einer moderaten Hypoglykämie von ≈ 60 mg/dl ermittelten²⁵ und gering unter den Werten, wie sie in der Studie von Fanelli et al. bei einer Hypoglykämie von ≈ 42 mg/dl auftraten.²⁰ In den Untersuchungen von Davis et al. und Fanelli et al. wurde die Epinephrinkonzentration während eines hyperinsulinämischen hypoglykämischen Clamp bei Gesunden gemessen.

In Folge des Anstiegs des Epinephrinspiegels kam es in der vorliegenden Studie zu einer signifikanten Erhöhung der Glukose- und Insulinkonzentration.

Erhöhte zirkulierende Katecholaminkonzentrationen führen zu einer vermehrten Glukagonfreisetzung und einer daraus folgenden Glukosefreisetzung sowie Lipolyse in der Leber.¹⁶ Während einer Hypoglykämie besitzen erhöhte Katecholamin-Konzentrationen den Effekt, die Insulinsekretion über den $\alpha 2$ -Rezeptor zu hemmen. Dadurch wird der von Insulin induzierte Glukoseverbrauch in den Muskeln verhindert.

In der vorliegenden Arbeit konnte keine statistisch signifikante Abnahme der Insulinbindung der Monozyten durch Epinephrininfusion festgestellt werden. Es ist davon auszugehen, dass bei gesunden, normalgewichtigen Personen eine Änderung der Insulinbindung nicht zu den Effekten einer kurzzeitigen Erhöhung der Plasma-

Epinephrinkonzentration zählt. Entsprechend den Untersuchungen mit Cortisol beziehen sich die Ergebnisse nur auf die Insulinbindung von peripheren mononukleären Zellen. Zu untersuchen bleibt, inwiefern es bei längerfristiger Erhöhung des Epinephrin-Plasmaspiegels zu einer Änderung der Insulinbindung kommt und ob andere Erfolgsorgane auch kurzfristig mit einer Änderung ihres Insulinrezeptorstatus reagieren. An Adipozyten von Schweinen konnten Liu et al. eine verminderte Insulinbindung durch β -adrenerge Substanzen in vitro feststellen.⁹⁶ Obwohl in diesen Versuchen weder Epinephrin noch Theophyllin alleine eine Änderung der Insulinbindung hervorriefen, kam es bei einer Kombination der beiden Substanzen zu einer um 20% verminderten Insulinbindung. Da Propranolol, ein β -Rezeptorantagonist, den Effekt von Epinephrin blocken konnte, wurde geschlossen, dass Epinephrin die Insulinbindung über den β -adrenergen Rezeptor vermittelt.

Lonnroth et al. führten Untersuchungen zu den intrazellulären Signal-Verarbeitungswegen nach Insulinrezeptorbindung an Adipozyten von Ratten durch.⁹⁷ In einem anderen Zellsystem (isolierte Muskelzellen von Ratten) wurde der hemmende Effekt von Epinephrin auf die insulininduzierte Glukoseaufnahme gezeigt. Zum einen wirkte Epinephrin über eine Hemmung der Hexokinase und der Glukosephosphorylierung.⁹⁸ Zum anderen minderte Epinephrin die Aktivität der Insulinrezeptorsubstrat-1 assoziierten Phosphatidylinositol-3-Kinase.⁹⁹ Als Resultat stand auch hier ein durch Epinephrin reduzierter Insulin-stimulierter Glukosetransport. Daten zur Insulinrezeptorbindung wurden in diesen Studien nicht erhoben.

Kritisch zu beurteilen ist in der vorliegenden Studie, dass das Probandenkollektiv aus vorwiegend jüngeren Personen (durchschnittliches Alter: 23 Jahre) bestand und damit keine Rückschlüsse auf andere Altersklassen gezogen werden können. Frühere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die Insulinbindung von Monozyten nicht mit dem Alter korreliert¹⁰⁰ bzw. bis zum 65. Lebensjahr konstant bleibt¹⁰¹, so dass ein altersbezogener Einfluss wenig wahrscheinlich ist.

5.2 Interaktionen zwischen Cortisol und den Zytokinen IL-10 und TNF α

In der Hypoglykämie wurde zusätzlich zur Freisetzung gegenregulatorischer Hormone, wie Cortisol, auch die Freisetzung bestimmter Zytokine beobachtet.⁵³ In einem weiteren Untersuchungsansatz wurde der Frage nachgegangen, inwieweit Cortisol in einer Konzentration, wie sie bei einer Hypoglykämie vorkommt, einen Effekt auf das kontraentzündliche Zytokin IL-10 bzw. das proinflammatorische Zytokin TNF α hat. Eine Änderung der IL-10-Konzentration konnte in der vorliegenden Studie nach einer 3-stündigen Cortisolinfusion, wobei eine Serumkonzentration erreicht wurde, wie sie während einer Hypoglykämie vorkommt, nicht nachgewiesen werden. Die TNF α -Konzentration lag unterhalb der Nachweisgrenze des verwendeten Assays, so dass keine Aussage zu möglichen Änderungen gemacht werden kann.

Über den Effekt von Cortisol auf IL-10 finden sich in der Literatur widersprüchliche Aussagen. In Tierexperimenten konnten dosisabhängige Veränderungen in der IL-10- und TNF α -Produktion nach Gabe von Methylprednisolon bei Mäusen beobachtet werden.¹⁰² Bei einer geringen Dosis von Methylprednisolon (2 und 10mg/kg) blieb die IL-10-Serumkonzentration unbeeinflusst. Bei hohen Dosen (50mg/kg) stieg die LPS induzierte IL-10-Serumkonzentration an. Bei allen 3 Methylprednisolondosen kam es zu einer Minderung der TNF α -Serumkonzentration. In weiterführenden in vitro Experimenten an peritonealen Makrophagen von Mäusen wurde gezeigt, dass Methylprednisolon (100 μ g/ml) zu einem Anstieg der IL-10- und zu einem Abfall der TNF α -Konzentration führt, wobei das Maximum der Änderung bei einer 6-stündigen Inkubationszeit entsteht.¹⁰² Diese tierexperimentelle Studie stützt die Annahme, dass Glukokortikoide einen stimulierenden Effekt auf IL-10 und einen inhibierenden Effekt auf TNF α haben.

Im Gegensatz dazu zeigte Fushimi et al. einen hemmenden Effekt hoher Konzentrationen von Glukokortikoiden auf die IL-10-Konzentration in Zellsuspensionen humaner peripherer mononukleärer Zellen in vitro.¹⁰³ Sowohl die LPS stimulierte IL-10-Konzentration als auch die IL-10-mRNA-Expression wurden durch Inkubation mit Dexamethason in Dosen von 10^{-5} und 10^{-8} mol/l vermindert. Ähnliche Ergebnisse erzielten Kohka et al. in in vitro Experimenten.¹⁰⁴ Hydrocortison (1mg/ml) führte zur verminderten IL-10-Konzentration in Zellsuspensionen LPS stimulierter peripherer mononukleärer Zellen von gesunden Probanden.

Visser et al. führten Untersuchungen zur Regulation von IL-10 und TNF α durch Dexamethason in LPS stimulierten humanen Vollblutproben durch.¹⁰⁵ Eine 50%-ige Hemmung der LPS induzierten TNF α -Produktion trat bei einer Dexamethason-Konzentration von $2,6 \times 10^{-8}$ mol/l auf. Die Ergebnisse zu IL-10 waren uneinheitlich. Während es bei 7 von 13 Proben zu einer Reduktion der LPS induzierten IL-10-Konzentration durch Dexamethason kam, dies allerdings erst bei höheren Konzentrationen (10^{-6} mol/l), kam es bei den restlichen Proben zu keiner Veränderung bzw. zu einer Stimulation von IL-10. Die Autoren führten das auf eine frühere Stimulation von IL-10 durch endogenes Cortisol zurück.

Möglicherweise führen geringe Cortisolkonzentrationen zu einer Stimulation und hohe Cortisolkonzentrationen zu einer Suppression von IL-10. Die Studien von Fushimi et al. und Visser et al. sind mit der hier vorliegenden Arbeit nicht direkt vergleichbar, da die verwendeten Glukokortikoide eine unterschiedliche glukokortikoide Potenz besitzen sowie unterschiedlich dosiert wurden.

In den Studien von van der Poll et al. und Tabardel et al. wurde bei einer Hyperkortisolämie ein Anstieg der IL-10-Konzentration in vivo nachgewiesen.^{65,106} In den Untersuchungen von van der Poll konnten beim Menschen während einer Endotoxinämie durch gleichzeitige, kontinuierliche 6-stündige Cortisolinfusion höhere IL10-Spiegel gemessen werden, als bei alleiniger Endotoxinämie.⁶⁵ Die während der Infusion erreichten Cortisolplasmaspiegel sind aus der Publikation nicht erkenntlich. Es ist jedoch davon auszugehen, dass aufgrund der höheren Cortisolinfusionsmenge von $3 \mu\text{g}/\text{kg} \times \text{min}$ über 6h, höhere Cortisolspiegel erreicht wurden, als während der Infusion von $2 \mu\text{g}/\text{kg} \times \text{min}$ über 3h in der hier vorliegenden Arbeit. In den Untersuchungen von van der Poll konnte der Effekt von Cortisol auf LPS induzierte IL-10-Spiegel in in vitro Experimenten mit Vollblutproben nicht reproduziert werden. Es kam zu keiner Änderung bzw. zum Absinken der IL-10-Konzentration nach Cortisolzusatz (Cortisolkonzentration: 10^{-4} - 10^{-7} mol/l). Die Inkubationsdauer betrug 6h. Van der Poll et al. untersuchten im Vollblutassay ebenfalls die Wirkung von Cortisol (Konzentration: 10^{-4} - 10^{-7} mol/l; Inkubationszeit: 6h) auf TNF α . Cortisol führte zu einer Reduktion der LPS induzierten TNF α -Konzentration.⁶⁵

In den in vivo Studien von Tarbadel et al. kam es nach präoperativer Gabe von 1mg/kg Dexamethason bzw. 30mg/kg Methylprednisolon zu einem deutlichen Anstieg der IL-10-Plasmakonzentration während einer cardiopulmonalen Bypassoperation gegenüber der Kontrollgruppe ohne Glukokortikoidgabe.¹⁰⁶ Durch die cardiopulmonale

Bypassoperation kam es zum Anstieg der TNF α -Plasmakonzentration (4h postoperativ vs. präoperativ). Bei der präoperativen Gabe von Dexamethason oder Methylprednisolon konnte keine Veränderung der TNF α -Plasmakonzentration nachgewiesen werden. Ein direkter Vergleich dieser Studie mit der hier vorliegenden Arbeit ist aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungssituation nicht möglich. Es ist davon auszugehen, dass eine cardiopulmonale Bypassoperation eine größere Stresssituation darstellt, als eine Cortisolinfusion bei Gesunden, die eine Cortisol-Plasmakonzentration imitiert, wie sie in einer Hypoglykämie entsteht.

Einen stimulierenden Effekt von Hydrocortison auf die IL-10-Plasmakonzentration konnten Dandona et al. in vivo bei gesunden Probanden nachweisen.¹⁰⁷ Nach einer einmaligen Injektion von 100mg Hydrocortison kam es zu einem Anstieg der IL-10-Plasmakonzentration mit einem Maximum nach 4h. Ein Absinken auf den Ausgangswert der IL-10-Plasmakonzentration wurde zirka 8h nach Hydrocortison-Applikation erreicht. Aus der Studie ist nicht ersichtlich, welche Cortisol-Plasmakonzentration durch die Einmalgabe von 100mg Hydrocortison entstand. Die Dosis lag jedoch deutlich über der Gesamtdosis der Cortisolinfusion der hier vorliegenden Arbeit (2 μ g/kg x min über 3h).

Insgesamt sind die Ergebnisse uneinheitlich. Die unterschiedlichen Ergebnisse der hier diskutierten Studien hinsichtlich der IL-10- und TNF α -Beeinflussung durch Glukokortikoide sind durch verschiedene Mechanismen erklärbar. Dazu zählen die Unterschiede der untersuchten Zelltypen, die Unterschiede der verwendeten Glukokortikoide, der Einfluss auf Zellpopulationen, die nicht im Blut vorhanden sind und somit z.B. von Vollblutassays nicht erfasst werden, Wechselwirkungen auf Glukokortikoidrezeptoren und/oder die Produktion anderer Entzündungsmediatoren. Es bleibt zu untersuchen, ob möglicherweise unterschiedliche Konzentrationen von Kortikosteroiden entgegengesetzte Effekte in Bezug auf die IL-10- bzw. TNF α -Konzentration haben.

5.3 Interaktionen zwischen Epinephrin und den Zytokinen IL-10 und TNF α

Gleichsinnig zur Cortisolinfusionsreihe wurde der Einfluss von Epinephrin, in einer Konzentration, wie sie bei einer Hypoglykämie vorkommt, auf das kontraentzündliche Zytokin IL-10 und das proinflammatorische Zytokin TNF α bei Gesunden untersucht. Eine 2-stündige Infusion von Epinephrin führte zu einem Anstieg der IL-10-Serumkonzentration bei den Probanden in vivo. Dieser Effekt war ebenfalls im Vollblutassay und im mit LPS stimuliertem Vollblutassay nachweisbar.

Ein Effekt von Epinephrin auf TNF α konnte in dieser Arbeit nicht demonstriert werden. Im mit LPS stimuliertem Vollblutassay war die Abnahme der TNF α -Konzentration nicht statistisch signifikant. Für die in vivo Experimente lag die TNF α -Serumkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze des verwendeten Assays. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Arbeit standen keine sensitiveren Tests zur Verfügung.

De Galan et al. zeigten, dass eine Hypoglykämie zu einer Reduktion der mit LPS stimulierten TNF α -Produktion im Vollblutassay bei Gesunden führt, ohne dabei die mit LPS stimulierte IL-10-Produktion zu beeinflussen.¹⁰⁸ Mittels hyperinsulinämischen hypoglykämischen Glukoseclamp wurde bei einer Glukosekonzentration von 3,5mmol/l eine Epinephrinkonzentration von 2680 \pm 480pmol/l und eine Cortisolkonzentration von 609 \pm 80nmol/l erreicht. In der hier vorliegenden Arbeit entstanden durch 2-stündige Epinephrininfusion eine Epinephrin-Plasmakonzentration von 4781 \pm 559pmol/l und durch 3-stündige Cortisolinfusion eine Cortisol-Serumkonzentration von 1090 \pm 115nmol/l. Ein direkter Vergleich der Arbeiten ist daher nur bedingt möglich. Zudem könnten in der Clamp-Untersuchung von de Galan weitere gegenregulatorische Hormone die Reduktion der TNF α -Sekretion induziert haben. In weiterführenden in vitro Experimenten untersuchten de Galan et al. den Einfluss von Epinephrin (Konzentration: 0,05-55nmol/l) auf die mit LPS stimulierte TNF α -Produktion in Zellsuspensionen peripherer mononukleärer Blutzellen.¹⁰⁸ Mit dieser Methode konnte kein Einfluss von Epinephrin auf TNF α demonstriert werden. Es ist daher nicht geklärt, ob die in der Hypoglykämie nachgewiesene reduzierte TNF α -Produktion eine Antwort auf den Stressfaktor Hypoglykämie per se darstellt, oder eine Antwort auf die mit der Hypoglykämie verbundene Erhöhung gegenregulatorischer Hormone ist oder ob sie allein auf den Blutzuckerabfall zurückzuführen ist.

Die Mehrheit der publizierten Arbeiten beschäftigen sich mit der Rolle von Epinephrin auf TNF α und IL-10 bei der Immunantwort und der Pathophysiologie von Entzündungs- und/oder Immunerkrankungen. Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Arbeit wurden daher in vielen Publikationen Katecholaminkonzentrationen untersucht und/oder verwendet, wie sie bei exzessiven oder chronischen Entzündungsreaktionen, z.B. bei Schock und Sepsis, vorkommen. Verschiedene Untersucher konnten einen supprimierenden Effekt von adrenergen Substanzen auf die LPS stimulierte TNF α -Synthese zeigen.^{109,110,111} An Makrophagen der Milz von Ratten konnten Hu et al. demonstrieren, dass sowohl Norepinephrin (10 μ mol/l) als auch Epinephrin (10 μ mol/l) zur Hemmung der LPS stimulierten TNF α -Produktion führen.¹¹⁰ Vergleichbare Resultate erhielten Hetier et al. in Zellkulturen amöboider Mikrogliazellen von Mäusen, wobei der β -adrenerge Agonist Isoproterenol die LPS induzierte TNF α -Freisetzung inhibierte.¹⁰⁹ Severn et al. stellten eine Hemmung der LPS induzierten TNF α -Produktion durch Epinephrin und Isoproterenol an humanen Blutzellen fest.¹¹¹ Der exakte Mechanismus der TNF α -Suppression durch Epinephrin ist nicht geklärt. In vivo Experimente von Monastra und Secchi an Mäusen zeigten, dass der β -Adrenorezeptor die Unterdrückung der LPS stimulierten TNF α -Synthese durch Epinephrin vermittelt, ohne dass die Aktivierung des α -Adrenorezeptors zur Suppression der TNF α -Synthese führt.¹¹² Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein Anstieg von intrazellulären cAMP die TNF α -Produktion von Makrophagen in Zellkultur und von humanen peripheren mononukleären Zellen verhindert.^{113,114}

Parallel zur Suppression von TNF α durch Epinephrin wurde in verschiedenen Studien eine Erhöhung von IL-10 beobachtet. An Zellsuspensionen peritonealer Mäuse-Makrophagen konnte gezeigt werden, dass Epinephrin (Konzentration: 10⁻⁵-10⁻⁹mol/l) vermittelt über den β -Adrenorezeptor zur Minderung der LPS stimulierten TNF α -Produktion und zur Steigerung der LPS stimulierten IL-10-Produktion führt.¹¹⁵ Gleichsinnige Ergebnisse konnten auch bei gesunden Probanden nachgewiesen werden.¹¹⁶ Im Vollblutassay ex vivo reduzierte Epinephrin die LPS-stimulierte Synthese von TNF α und erhöhte die LPS stimulierte Produktion von IL-10.¹¹⁶

Van der Poll et al. zeigten durch in vivo Untersuchungen bei Gesunden, dass eine Epinephrininfusion (Infusionsdosis: 30ng/kg x min über 24h) 4-24h nach Infusionsbeginn zu einer Minderung der LPS induzierten TNF α -Produktion im Vollblut führt.⁶⁶ Durch die konstante Epinephrininfusion kam es zu einer Epinephrin-Plasmakonzentration von

1037±179pg/ml, was eine geringere Konzentration ist, als die in der vorliegenden Arbeit erreichte Epinephrin-Konzentration nach 2 Stunden. Aufgrund der unterschiedlichen Epinephrinkonzentrationen und der verschiedenen Messzeitpunkte sind die beiden Arbeiten nicht direkt miteinander vergleichbar. Die Arbeit von van der Poll et al. zeigte des Weiteren, dass eine kontinuierliche Epinephrininfusion in einer Endotoxinämie die TNF α -Plasmakonzentration vermindert und die IL-10-Plasmakonzentration erhöht, im Vergleich zur alleinigen Endotoxinämie. Diese Stimulation der IL-10-Produktion wird durch den β 1- oder β 2-Adrenorezeptor vermittelt.⁶⁶ Im Einklang dazu konnte in den Untersuchungen von Elenkov et al. die Wirkung von Epinephrin auf IL-10 durch den unselektiven β -Adrenorezeptorblocker Propranolol komplett aufgehoben werden.¹¹⁷

Im Vergleich zur Literatur bestätigen die in der vorliegenden Arbeit erhaltenen Ergebnisse den Effekt von Epinephrin auf IL-10 und sind somit als Hinweis auf die Validität der angewendeten Methode zu werten. Da in einer Hypoglykämie eine gesteigerte Sekretion von IL-10 beobachtet werden konnte ohne dass es zur Änderung der IL-10-Konzentration im hyperinsulinämischem euglykämischen Clamp kam⁵³, ist zu diskutieren, dass während Hypoglykämie Epinephrin der Trigger für die IL-10-Freisetzung ist. In der vorliegenden Arbeit konnte kein Effekt von Epinephrin auf TNF α nachgewiesen werden. Möglicherweise tritt dieser Effekt später als die IL-10-Steigerung auf, so dass die Untersuchungsdauer zu kurz war, um eine Minderung der TNF α -Konzentration festzustellen. De Galan et al. konnten in einer Hypoglykämie eine verminderte Endotoxin induzierte TNF α -Produktion nach 2,5h demonstrieren.¹⁰⁸ Es ist möglich, dass dieser Effekt durch Epinephrin vermittelt wird. Weiterführende Arbeiten mit verlängerten Untersuchungszeiträumen könnten darüber Aufschluss geben.

Ob IL-10 und TNF α den Insulinrezeptor, seine Affinität und seine Anzahl direkt beeinflussen können, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen. Neuere Publikationen haben sich mit den Effekten von IL-10 und TNF α in Hinblick auf die Insulinsensitivität und die Insulinresistenz beschäftigt. Es wurde gezeigt, dass IL-10-Plasmaspiegel positiv mit der Insulinsensitivität korrelieren¹¹⁸ und dass eine geringe IL-10-Konzentration mit dem Auftreten des metabolischen Syndroms assoziiert ist.¹¹⁹ In den Arbeiten von Hotamisligil et al. wurden TNF α als Mediator für eine Insulinresistenz beschrieben¹²⁰ und Effekte von TNF α auf die Insulinrezeptorbindung nachgewiesen, ohne dass eine Änderung der Insulinrezeptoranzahl oder der Insulinbindungskapazität erfolgte.¹²¹

Zusammenfassend soll diese Arbeit zur Aufklärung beitragen, welchen Einfluss Epinephrin und Cortisol, in einer Konzentration, wie sie bei einer Hypoglykämie vorkommt, auf den Insulinrezeptor besitzen. Ein Effekt der beiden Substanzen auf den Insulinrezeptor bei Gesunden konnte in dieser Studie nicht demonstriert werden. Es ist anzunehmen, dass die beiden gegenregulatorischen Hormone Epinephrin und Cortisol im Rahmen einer Hypoglykämie nicht über eine direkte Insulinrezeptormodulation wirken. Es bleibt Gegenstand weiterer Arbeiten die Rolle anderer gegenregulatorischer Hormone, wie z.B. Glukagon, zu untersuchen. Epinephrin bewirkte, in einer Konzentration, wie sie bei einer Hypoglykämie vorkommt, eine Erhöhung des kontrainflammatorischen Zytokins IL-10. Dieser Effekt konnte für Cortisol nicht nachgewiesen werden. In Übereinstimmung mit Publikationen, die den Einfluss von Epinephrin auf IL-10 in Entzündungs- oder Immunerkrankungen untersuchten, konnte mit der vorliegenden Arbeit der stimulierende Effekt von Epinephrin auf IL-10, auch für Konzentrationen, wie sie während einer Hypoglykämie vorkommen, demonstriert werden.