



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Dosisabhängige Effekte von Glucocorticoiden auf die  
Bakterienclearance und Granulozytenfunktion beim Kaninchen**

Autor: Annette Borkenstein  
Institut / Klinik: Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Doktormutter: Prof. Dr. T. Koch

Trotz kontinuierlicher Fortschritte in der Intensivmedizin stellen Multiorganversagen, ARDS, Sepsis und septischer Schock weiterhin ein großes Problem mit unverändert hoher Mortalitätsrate dar. Therapieansätze mit immunmodulatorischen Substanzen wie den Glucocorticoiden kamen in den letzten Jahren in verschiedenen Dosen und Schemata zum Einsatz. Neuere Studien von BRIEGEL *et al.* ergaben das Vorliegen einer relativen Nebennierenrindeninsuffizienz im Rahmen des septischen Schocks. Durch die Substitution von Hydrocortison in hochphysiologischer Dosierung (Stressdosen) konnte der klinische Verlauf günstig beeinflusst werden.

In der vorliegenden Studie sollte anhand von Versuchen am Tiermodell der Einfluss von Hydrocortison in zwei unterschiedlichen Dosen (Substitutionsdosis und 10-fache Dosis) mit und ohne Endotoxinämie auf verschiedene Parameter untersucht werden, wie die Granulozytenfunktionen respiratorischer Burst und Phagozytose, die Bakterien- und Endotoxinelimination aus dem Blut, die Organbesiedlung, Nitrit/Nitrat-, Laktatkonzentrationen und der mittlere arterielle Blutdruck.

Durch die intravenöse Applikation von  $10^8$  CFU/ml *E.coli*-Bakterien wurde bei allen (n=48) anästhesierten und beatmeten Kaninchen unter standardisierten Bedingungen eine Bakteriämie induziert. Kontrolltiere (n=8) erhielten keine weitere Intervention. Zwei weitere Gruppen (je n=8) erhielten Hydrocortisonboli in physiologischer (1,4mg/kgKG) und pharmakologischer (14mg/kgKG) Dosis mit anschließender kontinuierlicher Hydrocortisoninfusion (0,18mg/kg/h). Bei drei weiteren Gruppen (je n=8) wurde zusätzlich zu den Bakterien eine kontinuierliche *E.coli*-Endotoxininfusion (40µg/kg/h) zur Induktion einer Endotoxinämie angelegt. Zwei der letztgenannten Gruppen erhielten analog der obigen Beschreibung die unterschiedlichen Hydrocortison Dosen. Am Ende der Versuchszeit von 240 min erfolgten Gewebeentnahmen von Leber, Milz, Lunge und Niere zur bakteriologischen Aufarbeitung.

Statistische Vergleiche wurden mit der einfaktoriellen Varianzanalyse und dem generalisierten Linearen Modell (GLM) ggf. mit Bonferroni-post hoc Analyse durchgeführt.

Die Bakterienelimination der beiden Hydrocortisongruppen war gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert. Unter Endotoxinämiebedingungen kam es ebenfalls zu einer verzögerten Bakterienelimination aus dem Blut, die Zugabe von Hydrocortison war ohne weiteren Einfluss auf sie. Der respiratorische Burst wurde durch Hydrocortison unter Endotoxinämie supprimiert, wohingegen die Phagozytoseeigenschaften durch Hydrocortison mit und ohne Endotoxinämie nicht alteriert wurden. Bezüglich der Organbesiedlung konnte zwischen den Versuchsgruppen ohne vorausgegangene Endotoxinämie kein Unterschied festgestellt werden. Unter den Bedingungen einer Endotoxinämie führten hohe Hydrocortison Dosen zu einer signifikant niedrigeren Leberkolonisierung. Die gleiche Tendenz konnte in der Lunge festgestellt werden. Hydrocortisongaben stabilisierten den hämodynamischen Gesamtverlauf, bemerkbar an signifikant höheren mittleren arteriellen Blutdruckwerten in den beiden Hydrocortisongruppen. Die Endotoxinclearance wurde durch Hydrocortison verbessert. Auch konnten reduzierte Laktatspiegel unter Endotoxin und Hydrocortison gemessen werden.

Die Ergebnisse dieser Studie weisen auf immunmodulatorische Effekte von Hydrocortison bereits in hochphysiologischer Dosierung hin. Benefizielle Effekte durch Hydrocortison scheinen erst im hyperinflammatorischen Schock aufzutreten. Eine zu frühe oder zu lange Applikation sollte im Hinblick auf mögliche komplizierende Infekte bei den ohnehin schon immunkompromitierten Patienten vermieden werden.