

Die Wirkung des Hydrocortisons auf die infektionsbedingte lokale Leukozytenansammlung

In zahlreichen Arbeiten wird beschrieben, dass Corticosteroide vom Cortisontypus in hoher Dosierung, namentlich bei wiederholter Gabe, die Resistenz des Tieres gegenüber einer experimentellen Infektion herabsetzen (zum Beispiel THOMAS¹, FURNESS², DUCOMMUN und DUCOMMUN³). Unter anderen Dosis- und Zeitbedingungen kann jedoch auch eine Schutzwirkung gegenüber dem tödlichen Effekt der Infektion erzielt werden (ROBINSON und SMITH⁴, CHEDID und BOYER⁵). Wir haben in früheren Arbeiten derartige Befunde bestätigt^{6,7}.

Trotzdem verschiedene Effekte des Cortisons Erklärungsmöglichkeiten für diese Wirkungen auf den Infektionsablauf bieten, ist es nicht möglich, einen derselben als in besonderem Masse für die Herabsetzung der Resistenz verantwortlich in Anspruch zu nehmen. Es kommen die Wirkungen auf die Permeabilität des Gewebes, die Lymphozytolyse, die Herabsetzung der Antikörperbildung, die Hemmung von Leukozytenfunktionen wie Phagozytose, die Hemmung des RES usw. in Frage. Kürzlich haben wir beschrieben, dass die Infektionsresistenz in quantitativer Beziehung zu der von dem Infektionserreger bzw. seinen Produkten ausgelösten lokalen Leukozytenreaktion steht^{8,9}. Vorbehandlung mit bakteriellen Lipopolysacchariden verstärkt diese in charakteristischer Weise und erhöht gleichzeitig die Resistenz gegenüber der Infektion.

Da die von uns für Untersuchungen an der Maus ausgearbeitete Methode quantitative Werte der Leukozytenreaktion ergibt, war es naheliegend zu untersuchen, ob Cortisonstoffe einen Einfluss auf die durch Infektionserreger bzw. deren Produkte ausgelöste lokale Leukozytenreaktion besitzen und ob dieser zur Infektionsresistenz in Beziehung gesetzt werden kann. Es wurden zu diesem Zweck Versuche durchgeführt, bei denen einerseits Mäuse eine subkutane Hydrocortisondosis (mit etwas Methylzellulose in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert) erhielten und gleichzeitig mit einer subletalen Dosis von *E. coli* intraperitoneal infiziert wurden (Abb. 1), andererseits Mäuse 5 Tage lang mit Hydrocortison vorbehandelt wurden und zusammen mit der letzten Hormondosis eine lipopolysaccharidhaltige Proteusfraktion intraperitoneal injiziert erhielten (Abb. 2).

Das Ergebnis war eindeutig. Bei genügend grosser Dosierung kommt es zu einem dosisabhängigen Absinken der Leukozytenreaktion, bei höchsten Dosen ist die lokale Leukozytenansammlung vollständig gehemmt. Parallel dazu kommt es zu einer Zunahme der Anfälligkeit der Tiere gegenüber dem letalen Effekt der Infektion. Wir haben zahlreiche Anhaltspunkte dafür, dass schon wesentlich geringere Hydrocortisondosen zu dieser Leukozytenhemmung mit paralleler Infektionsverschlimmerung führen, dass aber im Bereich mittlerer Konzentrationen nochmals ein Anstieg der Kurve mit entsprechendem Anstieg der Überlebensrate eintritt. Dieser Befund kann statistisch noch nicht als absolut gesichert angesehen werden. Entspricht er wirklich einem tatsächlichen Vorgang, so wäre er ein weiterer Beweis dafür, dass bei der Variation der Infektionsresistenz durch Hydrocortison mehrere Faktoren bestimmen, ob schliesslich die Infektionsresistenz herabgesetzt oder erhöht wird.

Die durch die Proteusfraktion ausgelöste Leukozytenreaktion wird in gleicher Weise wie die durch lebende Bakterien ausgelöste durch Hydrocortison gehemmt. Da anzunehmen ist, dass in beiden Fällen Lipopolysaccharide

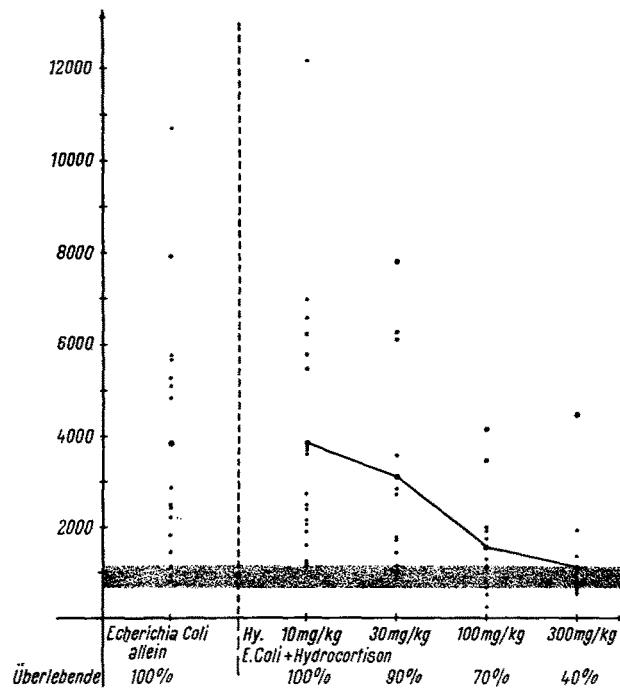


Abb. 1: Wirkung von Hydrocortison auf die durch lebende Colibakterien ausgelöste lokale Leukozytenreaktion. – Abszisse: Hydrocortisondosen. – Ordinate: Anzahl Leukozyten pro mm^3 aufgefanger Spülflüssigkeit. Grau hervorgehoben Bereich der Normalwerte. Infektionsdosis: 24 h-Kultur, verdünnt 1:300 mit physiologischer Kochsalzlösung, 0,2 ml intraperitoneal. Untersuchung 16–20 h nach der Infektion. Am Fuss der Abbildung sind die Prozentsätze der nach 10 Tagen überlebenden Tiere angegeben (ermittelt aus Parallelversuchen mit je 10 Mäusen/Hydrocortisondosis)

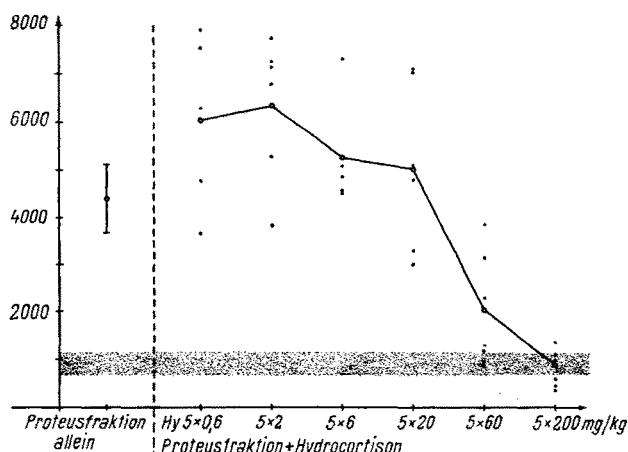


Abb. 2: Wirkung von Hydrocortison auf die durch eine lipopolysaccharidhaltige Proteusfraktion ausgelöste lokale Leukozytenreaktion. Die Tiere erhielten an 5 aufeinanderfolgenden Tagen Hydrocortison subkutan, gleichzeitig mit der letzten Dosis wurde intraperitoneal 1 mg/kg der Bakterienfraktion gegeben. Untersuchung nach einer Einwirkungsdauer der letzteren von 16–20 h. Links ist der Mittelwert aus Versuchen mit 31 Tieren für die Proteusfraktion allein angegeben

¹ L. THOMAS, Ann. N. Y. Acad. Sci. 56, 799 (1953).

² G. FURNESS, J. Bact. 77, 461 (1959).

³ P. DUCOMMUN und S. DUCOMMUN, Ann. Endocrinol. 14, 765 (1953).

⁴ H. J. ROBINSON und A. L. SMITH, Ann. N. Y. Acad. Sci. 56, 757 (1953).

⁵ L. CHEDID und F. BOYER, Ann. Endocrinol. 14, 541 (1953).

⁶ L. NEIPP, W. KUNZ und R. MEIER, Schweiz. med. Wschr. 89, 532 (1959).

⁷ R. MEIER, *Medizinische Grundlagenforschung*, Bd. II (herausgegeben von K. Fr. Bauer, Thieme Verlag, Stuttgart 1959), p. 387.

⁸ B. ECKLIN, Arch. int. Pharmacodyn., im Druck (1960).

⁹ B. ECKLIN und R. MEIER, Exper. 16, 112 (1960).

für das Zustandekommen der Leukozytenansammlung eine wichtige Rolle spielen^{8,9}, spricht dies dafür, dass der Hydrocortisoneffekt über eine Antagonisierung der stimulierenden Wirkung des Lipopolysaccharids auf die Leukozyten zustandekommt.

Die Zeitspanne der Wirksamkeit einer Hydrocortisondosis, bzw. die Zeitspanne bis zum Eintritt der Hydrocortisonwirkung lässt sich mit der gleichen Versuchsanordnung bestimmen. Wird die Hydrocortisonsuspension subkutan appliziert, so wird die leukozytenansammelnde Wirkung der intraperitoneal injizierten Proteusfraktion in folgender Weise beeinflusst:

	Leukozyten pro mm ²	Spülflüssigkeit
Normalwert (freie Zellen der Bauchhöhle am unbehandelten Tier)	915 ± 226	
Wirkung der Proteusfraktion (16 h nach Injekt.)	4412 ± 738	
Hydrocortison 24 h vor Proteusfraktion-Injekt.	5617 ± 1364	
Hydrocortison 8 h vor Proteusfraktion-Injekt.	2940 ± 1447	
Hydrocortison 3 h vor Proteusfraktion-Injekt.	2216 ± 1595	
Hydrocortison 1 h vor Proteusfraktion-Injekt.	1776 ± 261	
Hydrocortison gleichzeitig mit der Proteusfrakt.	1173 ± 665	
Hydrocortison 1 h nach Proteusfraktion-Injekt.	1020 ± 302	
Hydrocortison 3 h nach Proteusfraktion-Injekt.	1120 ± 247	
Hydrocortison 8 h nach Proteusfraktion-Injekt.	3640 ± 622	

Hydrocortison, in dieser Form appliziert, besitzt demnach seine Wirkung nur relativ kurze Zeit, 24 h nach Injektion ist sie nicht mehr nachweisbar (in diesem Zeitpunkt scheint die Ansprechbarkeit auf die Proteusfraktion eher verstärkt zu sein). Der Vergleich der Hemmung mit der Zeit/Wirkungskurve des Bakterienextraktes, die ebenfalls nach 3–6 h anzusteigen beginnt und nach etwa 16 h das Maximum erreicht, zeigt, dass der Hydrocortisoneffekt rasch eintritt. Dass die etwa gleichzeitige Injektion (an verschiedenem Ort) von Hydrocortison und Polysaccharidfraktion den stärksten Hemmeffekt gibt, beruht offenbar darauf, dass das Wirkungsmaximum von Hydrocortison etwa zur gleichen Zeit oder etwas früher erreicht wird als das der Polysaccharidfraktion. Bei anderer Wirkungsablauf des einen oder anderen Faktors können naturgemäß andere Relationen für das Wirkungsmaximum auftreten. Die Methode ist somit auch geeignet, über die Wirkungsdauer von Cortisonpräparaten Aufschluss zu geben.

Alle Cortisonederivate mit antirheumatischer Wirkung, die bisher geprüft wurden, zeigen einen analogen Effekt. Desoxycorticosteron dagegen ist in diesem Test unwirksam. Die Befunde sprechen dafür, dass der untersuchte Mechanismus ein wesentlicher Faktor in der Wirkung des Cortisons und seiner Derivate auf die Infektionsresistenz darstellt.

R. MEIER und B. ECKLIN

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft,
Pharmazeutische Abteilung, Basel, 20. Januar 1960.

Summary

The aggregation of leucocytes provoked in the peritoneal cavity of the white mouse by intraperitoneal injection of living *E. coli* is inhibited by large doses of hydrocortisone. At the same time, the animal's susceptibility to infection is enhanced. The aggregation of leucocytes induced by injection of a bacterial extract containing lipopolysaccharides is inhibited in a similar manner. The effect of hydrocortisone sets in rapidly and subsides within 24 h. The inhibitory effect of hydrocortisone on the lipopolysaccharid effect on leucocytes seems to be an important factor in the influence of hydrocortisone on the infectious process.

Depression of Cone Sensitivity During Dark Adaptation

GÖTHLIN¹ has presented sensory evidence in favour of the view that rods can depress or inhibit cone vision. A larger intensity change was required for the sensation of red in changing from the dark adapted to a moderately light adapted state when the macula was stimulated than when stimulation was restricted to the rod-free area. Experiments on frog eyes yield further evidence in the same sense. According to GRANIT and RIDDELL², the electroretinogram during dark adaptation fails to respond to changes of illumination even at a rather low frequency (5 stimuli/s) inspite of the fact that the strength of light is far above cone threshold; after light adaptation, the same eye follows stimulus frequencies up to 13/s.

In the present study threshold measurements during dark adaptation were made in frogs by determining the energy of light necessary for a constant electroretinographic response elicited by test lights of 652 m μ (mainly activating cones) and of 435 m μ (mainly activating rods). For a detailed description of the method, see DOODT and ELENIUS³. The frogs were dark adapted for 12 h, then urethane and curare were given and the iris was cut. In order to keep the animal in constant condition oxygen was added. Thresholds were established in the dark-adapted state; then followed light adaptation and afterwards the recovery of the threshold sensitivity was measured at intervals in the dark.

In agreement with sensory work on man (KOHLRAUSCH⁴; HECHT *et al.*⁵) and with microelectrode studies in the frog's eye (GRANIT⁶; DONNER⁷), the threshold variation during dark adaptation was large for lights of short wavelengths and small for lights of long wavelengths. At 1·0 s of dark adaptation the relative energy was about 3·4 log units for 435 m μ and about 1·4 log units for 652 m μ , zero being the value in the dark (Fig.). Thus, the relative difference in energy for the two wave lengths is about 2 log units which corresponds to a full Purkině shift in the frog.

During the first minutes of dark adaptation, the 'cone phase' of threshold recovery for the test lights 435 and 652 m μ follows an almost parallel course, linear in the double logarithmic plot (Fig.). Then, after about 10 min in the dark, the course of threshold change differs for the two wave lengths. For 435 m μ , the 'cone phase' is followed after a break by a 'rod phase' which completes dark adaptation within about 3 h (Fig., open circles). For 652 m μ , which stimulates cones, the threshold variation follows a different pattern. At 15 min in the dark, the threshold is definitely higher than at 9 min and continues to rise for nearly 1 h (Fig., filled circles). Thereafter the threshold decreases again and runs parallel to the 'rod phase' of 435 m μ until the original sensitivity in the dark is regained.

¹ G. F. GÖTHLIN, Kungl. Svenska Vetenskapsakad. Handl. 58, No. 1 (1917).

² R. GRANIT and H. A. RIDDELL, J. Physiol. 81, 1 (1934).

³ E. DOODT and V. ELENIUS, The Second Scandinavian Summer Meeting of Biochemistry, Medical Chemistry, Pharmacology and Physiology (Turku/Åbo 1959).

⁴ A. KOHLRAUSCH, Pflüg. Arch. ges. Physiol. 196, 113 (1922).

⁵ S. HECHT, C. HAIG, and A. M. CHASE, J. gen. Physiol. 20, 831 (1937).

⁶ R. GRANIT, Acta physiol. scand. 3, 137 (1941).

⁷ K. O. DONNER, H. M. S. O. Nat. Physical Lab. Symposium on Visual Problems of Colour, Teddington (1957), Paper No. 20.