
1. PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DER ZELLE

1.1. ZELLPHYSIOLOGIE

1.1.1. GRUNDMECHANISMUS DER ZELLE

Die Kenntnis des Aufbaues einer Zelle ist wichtig, um biochemischen Veränderungen funktionelle Störungen auf zellulärem Niveau zuordnen zu können (Bruce et al., 2004). Von Bedeutung sind die Membranen, deren Funktionen im Wesentlichen durch Membranproteine vermittelt werden, die intrazellulären Organellen als Räume spezifischer Reaktionen und das Zytoskelett, welches Stabilität, Motilität und den intrazellulären Transport von zellulären Strukturen und Vesikeln ermöglicht.

Die Plasmamembran ist eine Barriere zwischen intra- und extrazellulärem Raum. Sie dient dem Stofftransport durch die Membran, der Umsetzung extrazellulärer in intrazelluläre Signale durch Rezeptoren, den Zell-Zell-Kontakten und der Zelladhäsion zur Bildung von Geweben und Organen aus Einzelzellen. Intrazelluläre Membranen umschließen den Zellkern, das endoplasmatische Retikulum, den Golgi-Apparat, die Mitochondrien, die Lysosomen und Peroxysomen sowie weitere Vesikel. Grundstruktur aller zellulären Membranen ist eine Lipiddoppelschicht aus Phosphoglyceriden und Sphingolipiden. Integrale Membranproteine durchspannen die gesamte Membran. Alle Membranen enthalten Transportproteine, welche für den gerichteten und regulierten Austausch zwischen Intra- und Extrazellulärraum sorgen. Man kann Poren, Kanäle, Transporter und Vesikel unterscheiden.

Der **Zellkern** enthält nahezu die gesamte zelluläre DNA sowie die Ausstattung für Replikation und Transkription.

Die Membransysteme des **endoplasmatischen Retikulums** und des **Golgi-Apparates** dienen der Synthese von Lipiden und Membranen, den Reaktionen der Biotransformation, der Synthese des Kohlenhydratanteiles der Glykoproteine, sowie der Adressierung von Proteinen, die auf verschiedene zelluläre Kompartimente verteilt werden müssen.

Lysosomen sind Vesikel, die Hydrolasen enthalten. Sie entstehen aus Endosomen und sind für den Abbau nicht mehr benötigter intrazellulärer Strukturen notwendig.

Mitochondrien dienen der Energieerzeugung für die Zelle. Sie enthalten die Enzymsysteme des Zitratzyklus, der β -Oxidation der Fettsäuren, der Atmungskette und der oxidativen Phosphorylierung. Sie verfügen über eine eigene DNA, die repliziert, transkribiert und translatiert wird.

In vielzelligen Organismen werden zelluläre Leistungen mit Hilfe extrazellulärer Botenstoffe oder extrazellulärer Signalmoleküle koordiniert. Diese extrazellulären Botenstoffe lassen sich z. B. nach funktionellen Zusammenhängen einteilen in: Wachstumshormone, Schilddrüsenhormone, Sexualhormone, Glukokortikoide; gastrointestinale Hormone, Sekretin, Gastrin usw.; Vasopressin, Mineralkortikoide, natriuretisches Hormon; Insulin, Adrenalin, Glucagon, Zytokine (z. B. PDGF = platelet derived growth factor, EGF = epidermal growth factor u. a.). Der molekulare Mechanismus der Wirkung von extrazellulären Botenstoffen beruht auf der Wechselwirkung mit einem Rezeptorprotein, welches die intrazelluläre Antwort vermittelt. Es gibt sowohl Plasmamembranrezeptoren als auch intrazelluläre Rezeptoren.

1.1.2 ZELLULÄRE NACHRICHTEN-ÜBERMITTLUNG – SIGNAL-TRANSDUKTION

In einer Zelle sind die Wege (Abb. 1) zu einer Signalleitung zahlreich. Am Beginn eines Weges stehen immer Rezeptoren zur **Erkennung** für das von außen kommende Signal, welches die Zelle als Hormon, Wachstumsfaktor, Licht u. a. erreicht. Die Rezeptoren sind in der Plasmamembran enthalten oder aber im Zytoplasma, wenn die Signale die Plasmamembran passieren können wie z. B. amphiphile Steroidhormone. Die **Signalübertragung** erfolgt durch den Rezeptoren nachgeschaltete Signalproteine. In den Signalketten können Tyr-Protein-Kinasen und Ser/Thr-Proteinkinasen sowie entsprechende Phosphatasen, G-Proteine, sekundäre Boten samt der sie bildende Enzyme, Adaptorproteine zur Verknüpfung von Kettengliedern sein. Als Resultat erfolgt eine **Aktivierung der Zelle** über Effektorproteine sowie Transkriptionsfaktoren (William et al., 2004).

Die Signaltransduktionswege induzieren eine Aktivierung von Zellen zu definierten Antworten. Die Wirkungen, die das Anschalten von Signalwegen auf eine Zelle haben kann, lassen sich vier Bereichen zuordnen: Beeinflussung des zellulären Stoffwechsels, Veränderung des Membranpotentials, Beeinflussung der Genexpression, Induktion oder Beeinflussung von Zellbewegungen. Eine Veränderung der Genexpression bedingt zelluläre Antworten wie Wachstum, Sekretion usw.

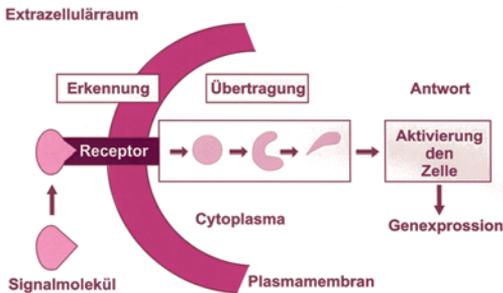


Abb. 1. Weg der zellulären Nachrichtenübermittlung

1.1.3. SIGNALAMPLIFIKATION

Ein Hormon muss von der produzierenden Drüsenzelle bis zur Zielzelle oft weite Strecken zurücklegen. Die Ligandenkonzentrationen am Wirkungsort sind oft sehr gering (ca. 1–100 nM). Die Zielzellen haben daher Mechanismen zur Verstärkung des eingehenden „schwachen“ Signales entwickelt. Diese Verstärkung-Amplifikation beruht auf mehreren Strategien: Aktivierung von Enzymkaskaden, Assemblierung von Multiproteinkomplexen und der Synthese von intrazellulären Signalstoffen. Die Aktivierung und Assemblierung finden nebeneinander statt und ermöglichen einem einzelnen Ligandenrezeptorkomplex eine Vielzahl sekundärer Botenstoffe (second messenger) zu erzeugen, welche das Verhalten der stimulierten Zelle verändern. Dazu gehören chemisch unterschiedliche Stoffe wie: zyklische Nukleotide cAMP und cGMP, Ionen wie Ca^{2+} oder Lipidkomponenten wie Inositoltrisphosphat und Diacylglycerin.

1.1.4. SIGNALWEGE

Signalwege kennzeichnen den jeweiligen molekularbiologischen Ablauf einer spezifischen Signalübertragung.

- G-Protein-vermittelter Signalweg
- JAK-STAT-Signalweg
- MAP-Kinase-Weg

1.1.5. SIGNALTRANSDUKTION INTRA-ZELLULÄRE REZEPTOREN

Signalmoleküle (Liganden) in Form lipophiler Hormone wie Steroidhormone und Schilddrüsenhormone können die Zellmembran penetrieren und binden dann an einen intrazellulären Rezeptor. Die Bindung an intrazelluläre Rezeptoren aktiviert diese zu Transkriptionsfaktoren.

1.2. EINTEILUNG VON MEMBRANREZEPTOREN

Ionenkanalgekoppelte Rezeptoren
G-Protein-gekoppelte Rezeptoren – Heptahelikale Rezeptoren
Enzymgekoppelte Rezeptoren

Faktor (PAF), Interleukin-9, Leukotrien B₄, Granulozyten-chemotaktisches Protein (GCP-2), Sekretin usw.

1.2.3. ENZYMGEKOPPELTE ZELLOBERFLÄCHEN-REZEPTOREN

Enzymgekoppelte Rezeptoren (Abb. 3) sind Transmembranproteine, deren ligandenbindende Domäne an der Membranaußenseite lokalisiert ist. Die zytosolische Domäne vereinigt sich direkt mit einem Enzym oder hat eine eigene Enzymaktivität. Jede Untereinheit eines enzymgekoppelten Rezeptors hat nur ein Transmembransegment.

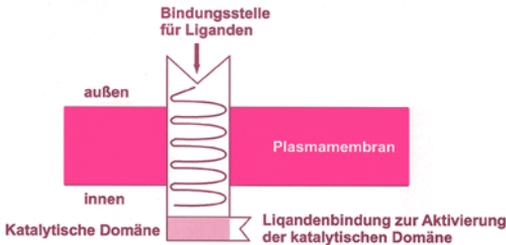


Abb. 3. Grundstruktur von enzymgekoppelten Rezeptoren

1.3. ARTEN VON ENZYMGEKOPPELTEN REZEPTOREN

Es gibt fünf Klassen von enzymgekoppelten Rezeptoren

1. **Rezeptor Tyrosin Kinasen** phosphorylieren spezifische Tyrosine an einer Gruppe intrazellulärer Signalproteine
2. **Tyrosinkinase assoziierte Rezeptoren – Zytokinrezeptoren** Jak-STAT Signaling von Zytokinrezeptoren
3. **Rezeptorartige Tyrosinphosphatasen** entfernen von intrazellulären Tyrosinen spezifischer Signalproteine Phosphatgruppen.
4. **Rezeptor Serin/Threonin Kinasen** phosphorylieren Serin/Threoninreste an assoziierten Regulaturproteinen
5. **Rezeptor Guanylatzyklasen** bewirken eine Katalysierung der Bildung von zyklischem GMP im Zytosol

1.3.1. REZEPTOR-TYROSIN-KINASEN

Rezeptor-Tyrosin-Kinasen (RTK) zählen wie die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren zu den membran-durchspannenden (1-Helix-Membran) Rezeptoren. Bei Bindung eines Liganden an der Außenseite der Zelle bildet sich ein Rezeptor-Dimer. Dadurch kommen die zytoplasmatisch gelegenen Tyrosinkinasedomänen des Rezeptors einander nahe, wobei die Tyrosinkinase die Phosphorylierung von Tyrosin-Resten durchführt und somit eine Aktivierung bewirkt. Das ist die Voraussetzung, dass sich ein Adapterprotein anlagern kann. Dieses Adapterprotein führt nun zur Aktivierung einer intrazellulären Signalkaskade mit abschließender Aktivierung von Transkriptionsfaktoren welche z. B. die Zellproliferation beeinflussen. Anhand der extrazellulären Domänen erfolgt eine Einteilung der RTKs in verschiedene Typen. So gibt es den EGF- (Epidermale Wachstumsfaktor) Rezeptor-Typ mit ihm vier verwandten Wachstumsfaktorentypen die als erbB1-4 bezeichnet werden. Weitere Vertreter dieser Tyrosin-Kinase Rezeptor Familie sind der NGF-nerve growth-factor, FGF-fibroblast growth factor, VEGF-vascular endothelial growth factor, PDGF-platelet derived growth factor sowie der Insulinrezeptor-Typ.

Liganden der Rezeptor-Tyrosin-Kinasen sind z. B.: Insulin, epidermale Wachstumsfaktor (EGF), Plättchen-Wachstumsfaktor (PDGF) Zytokine wie IL-2, IL-6, Erythropoetin, Interferone sowie Angiotensin-1 (Ang 1)

1.3.2. TYROSINKINASE ASSOZIIERTE REZEPTOREN

Sie treten in Interaktion mit intrazellulären Proteinen, die Tyrosinkinaseaktivität besitzen.

= ZYTOKINREZEPTOREN

Die Zytokinrezeptoren stellen eine Untergruppe von enzymgekoppelten Rezeptoren dar. **Die enzymgekoppelten Rezeptoren** bestehen aus einer Polypeptidkette mit drei Domänen. Das extrazelluläre Segment übernimmt die Ligandenbindung, das Transmembransegment (nur eine Transmembranhelix) durchspannt die Membran und der intrazellu-

läre Anteil trägt das katalytische Zentrum. Trotz der strukturellen Ähnlichkeit mit den Tyrosinkinase-rezeptoren besitzt der intrazelluläre Proteinabschnitt keine Tyrosinaktivität.

— JANUS-KINASEN (JAKs)

Die Januskinasen (JAK) spielen eine wichtige Rolle in der Signaltransduktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, indem sie die vermittelten Signale über den JAK-STAT Signalweg umsetzen. Die Benennung erfolgte nach dem doppelgesichtigen Gott Janus, wobei zwischen die Gesichter der extrazelluläre Ligand zu liegen kommt. Wenn keine Zytokine vorhanden sind, dann liegen die Rezeptoren als Monomere an der Zelloberfläche.

— AKTIVIERUNG DES REZEPTORS

Die Aktivierung des Rezeptors (Abb. 4) erfolgt, indem ein Ligand (Zytokin) zwei Rezeptormoleküle bindet, sodass ein Rezeptordimer entsteht. Durch die Dimerisierung werden die zytoplasmatischen **Tyrosinkinasen**, welche **JANUS-KINASEN (JAKs)** genannt werden so angenähert, dass sie sich nun gegenseitig phosphorylieren. Die Tyrosylreste des Rezeptors werden phosphoryliert.

— STAT-PROTEINE – DIE SIGNALTRANSDUKTION

An diese phosphorylierten Reste binden nun latente **Genregulatorproteine** bzw. spezifische Transkriptionsfaktoren – sog. **STAT-Proteine** (Signal-Transduktoren und Aktivatoren der Transkription) mit ihren SH₂-Domänen und werden von den Januskinasen phosphoryliert. Anschließend dimerisieren sie und bewegen sich dann in den Kern, wo sie die Transkription spezifischer Gene stimulieren. Mindestens 30 Zytokine und andere Hormone aktivieren den **JAK-STAT-Signalweg**.

Alle STATs haben auch eine SH₂-Domäne, die es ihnen ermöglicht an spezifische Phosphotyrosine auf aktivierten Rezeptoren von Rezeptor-Tyrosinkinasen anzudocken. Diese Rezeptoren können den gebundenen STAT direkt aktivieren und zwar unabhängig von JAKs.

Der **JAK-STAT-Signalweg**, bei dem nur wenig Sig-

nalproteine beteiligt sind stellt eine direkte Route in den Kern dar und kommt ohne **second messenger** aus.

Liganden von Tyrosin-Kinase-assoziierten Rezeptoren sind Zytokine wie IL-2, IL-6, Erythropoetin und Interferone.

Die **Zytokinrezeptoren** lassen sich durch die differente Struktur extrazellulärer Molekülabschnitte in **unterschiedliche Klassen** unterteilen.

Klasse I Zytokinrezeptoren

Charakteristikum: Sie besitzt 2 extrazelluläre Domänen mit jeweils 100 Aminosäuren, WSXWS-Motiv usw.

Klasse II Zytokinrezeptoren

Charakteristikum: Sie besitzt eine einzelne Liganden-bindende Kette mit Zysteinpaaren u. a.

Klasse III Zytokinrezeptoren

Sie besitzt 40 AS lange extrazelluläre Domänen; einige Rezeptoren besitzen eine „death domain“ die bei der Vermittlung der Apoptose von Bedeutung ist

Klasse IV Zytokinrezeptoren

Charakteristikum: Sie weist extrazelluläre Immunglobulin-ähnliche Domänen auf.

SIGNALSTOFFE, DIE ÜBER DEN JAK/STAT-SIGNALTRANSDUKTIONSWEG WIRKEN:

Zytokine wie Interleukin 2 bis 7, GM-CSF (granulocyte makrophage colony stimulating factor), Erythropoetin sowie Somatotropin, Prolaktin, u. a. Ebenso erfolgt die Expression des High mobility group box 1 protein (HMGB1) über diesen Signalweg, welches als proinflammatorisches Zytokin von nekrotischen Zellen, aktivierten Makrophagen in den Extrazellulärraum abgegeben wird und seinerseits eine prolongierte Entzündung, Organversagen und Sepsis induziert.

Erste experimentelle Studien (Wang et al., 2003) zeigen, dass eine Behandlung mit den JAK/STAT Weg hemmenden Substanzen zu einer Herabregulierung der HMGB1 mRNA Expression führt und damit zu einer Abschwächung einer akuten Organschädigung mit Sepsis.

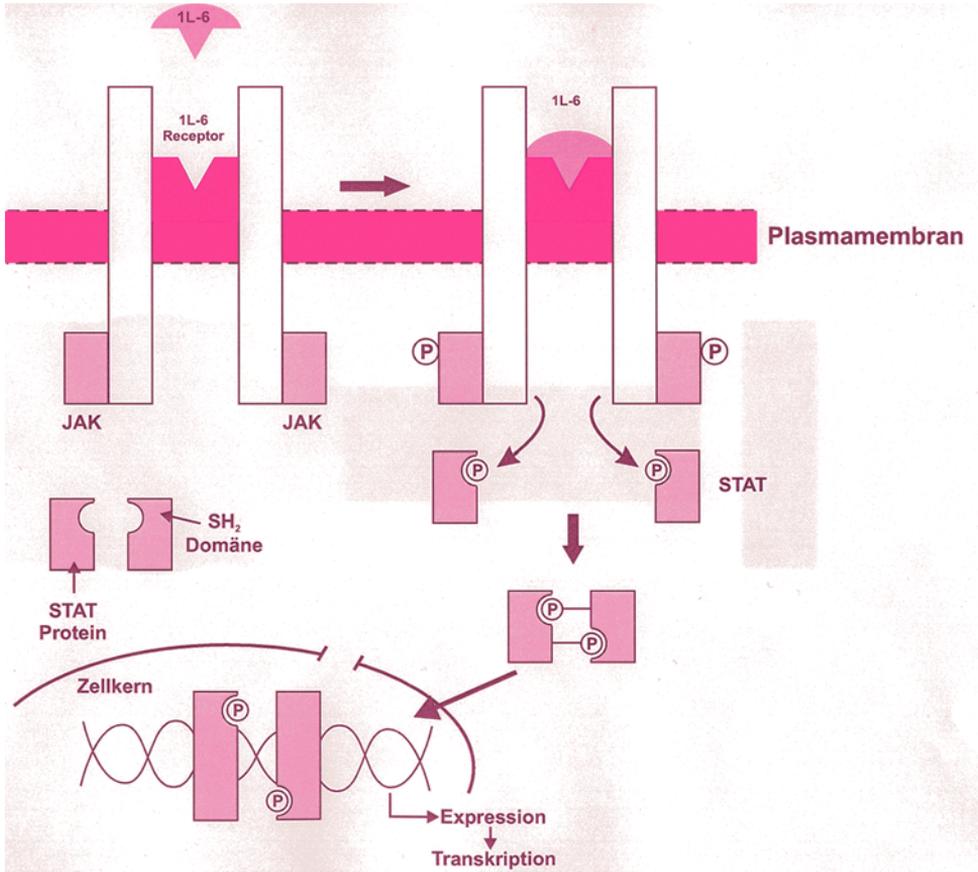


Abb. 4. Der Interleukin-6-Rezeptor besitzt eine ligandenbindende Einheit, die einen Komplex bildet. Dieser führt zur Aktivierung assoziierter JAKs, die STAT-Proteine phosphorylieren. STAT dimerisieren und translozieren in den Zellkern, binden an die DNA (an STAT-Bindungssequenz im Bereich des Promotors) und induzieren die Transkription bestimmter Gene

1.4. SIGNALKETTEN

Über Membranrezeptoren weitergeleitete extrazelluläre Signale können intrazellulär zu einer Aktivierung einer Kaskade von hintereinander geschalteten Proteinkinasen führen, welche biologische Effekte wie Apoptose, Zellproliferation usw. steuern. Ein Signalweg von wesentlicher Bedeutung ist der MAP-Kinase-Weg.

1.4.1. MAP-KINASE-WEG (MAP – mitogen activated protein-kinases)

Ist eine Form der Signaltransduktion durch Enzyme. MAP-Kinasen sind kleine Proteinkinasen mit einem MG (Molekulargewicht) von 36 000–40 000 Dalton, die im Rahmen der Signaltransduktion verschiedener Rezeptorklassen aktiviert werden und zu vermehrter Zellproliferation als auch Hemmung der Apoptose führen.

Das **MAP-Kinasesystem** (Abb. 5) stellt ein spezielles Signalübertragungssystem dar, welches imstande ist kurzlebige Ereignisse in der näheren Umgebung der Zellmembran in länger dauernde Signale

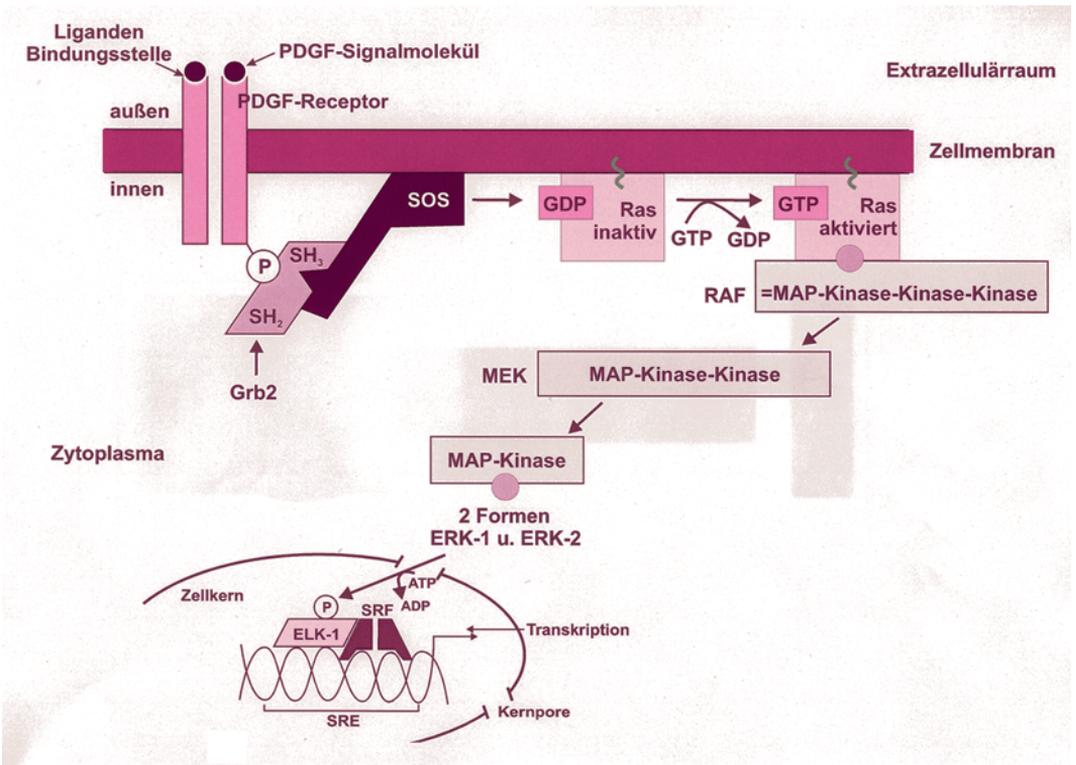


Abb. 5. Die einzelnen Schritte einer MAPK-Kaskade. Der MAP-Kinase-Weg beginnt mit der Rekrutierung eines **Grb2/SOS-Proteinkomplexes** am Rezeptor durch z. B. Wachstumsfaktoren wie EGF (epidermal growth-factor) oder PDGF (platelet-derived-growth-factor). Die Grb2/SOS Assoziation löst nun die Aktivierung der MAPK-Kaskade aus. SOS gelangt an das G-Protein Ras und bewirkt dessen Übergang in die aktivierte GTP-bindende Form die so genannte aktivierte Raf-1 (auch als MAP-Kinase-Kinase-Kinase bezeichnet) mit welcher die Phosphorylierungskaskade beginnt, die nun die MAP-Kinase-Kinase MEK aktiviert welche wiederum die MAP-Kinase genannt ERK (extracellular signal regulated kinase) aktiviert. ERK gelangt in den Zellkern und bedingt eine Phosphorylierung von ELK-1 (*ets-like* protein), das im Komplex mit SRF (serum responsive factor) an die regulatorische Promotorsequenz SRE (serum responsive element) bindet. Dieser aktivierte Komplex stimuliert die Expression von Zielgenen

zu verwandeln und an den Zellkern weiterzuleiten. Dieses System dient der Regulation der Zelldifferenzierung und Zellproliferation. Zu diesen Kinasen zählen unter anderem die MAP Kinasen ERK1 und ERK2-Isoformen und JNK (Jun-Kinasen) sowie die p38MAP Kinasen.

Eine Eigenschaft der MAP-Kinase ist es, dass für ihre vollständige Aktivität die Phosphorylierung sowohl eines Threonin als auch eines Tyrosinrestes notwendig ist. Im Protein sind die beiden Reste durch eine einzelne Aminosäure getrennt. Die Proteinkinase, die beide Phosphorylierungen kataly-

siert, wird MAP-Kinase-Kinase (MAPKK, MKK oder MEK) genannt und wird ihrerseits durch eine MAP Kinase Kinase Kinase stimuliert. Nach Aktivierung dieser Signalkaskade leitet zum Beispiel ERK2 das Signal dadurch weiter, dass diese MAP Kinase in der Zelle entweder verschiedene zytoplasmatische Substrate phosphoryliert oder in den Zellkern wandert und genregulatorische Proteine phosphoryliert (Rony et al., 1995).

== P38MAPK

Der p38-Pfad ist ein bedeutender Regulator einer entzündlichen Antwort. Er wird durch eine Vielzahl proinflammatorischer Stimuli (TNF- α , IL-1, platelet-activating factor, Hitzetrauma usw.) sowie mikrobieller Stimuli (Matthew et al., 2003, Manxiang et al., 2005) aktiviert. Die Anwendung von p38-Hemmern hat sich in zahlreichen Tiermodellen als vielversprechend gezeigt. So bei Tiermodellen mit Arthritis, Endotoxinschock, Pankreatitis, ischaemischem Reperfusionssyndrom u. a. Zur Zeit werden vor allem klinische Studien zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis durchgeführt. Da proinflammatorische Ereignisse über MAPK, JAK-STAT und andere Signalwege reguliert werden und sowohl bei der Pathogenese des Lungenversagens als auch des multiplen Organversagens eine wichtige Rolle spielen, scheint es wahrscheinlich, dass in einigen Jahren solche Signalmediatoren auf der Intensivstation sowohl als diagnostische Biomarker (Bestimmung der p38MAPK-Aktivität in Alveolarmakrophagen als Prediktor für das Risiko eines ARDS oder MOV) als auch als therapeutisches Ziel eine Rolle spielen werden. So deuten bereits durchgeführte Studien darauf hin, dass eine posttraumatische Behandlung mit p38MAPK Hemmern effektiv, bei der Unterdrückung einer ablaufenden Entzündung, sein könnten.

Während einer Sepsis wie auch im Sepsismodell ist über eine Beeinträchtigung der Rekrutierung als auch der Chemotaxis von Neutrophilen berichtet worden. LPS selbst führt zu einer Aktivierung von Leukozyten über den p38MAPK pathway. Diese Beeinträchtigung der Emigration als auch Chemotaxis der Neutrophilen dürfte durch eine p38MAPK induzierte Hemmung bedingt sein. Durch Gabe eines p38MAPK Inhibitors kann diese Beeinträchtigung der Emigration von Neutrophilen, welche durch endogene Chemokine bedingt sein dürften, beseitigt werden.

1.4.2. SEKUNDÄRE BOTEN – Second messenger

Sekundäre Boten sind kleine Moleküle oder Kalzium-Ionen, die auf extrazelluläre Signale hin im Zytoplasma gebildet bzw. freigesetzt werden und der Signalverstärkung dienen. Dazu gehören (Tabelle 1): cAMP, cGMP, Ca⁺⁺, Diacylglycerol sowie Gase wie Carbonmonoxid (CO) sowie Stickstoffmonoxid (NO).

Tabelle 1. Lösliche und membranverankerte sekundäre Boten

Lösliche SM	Membran-verankerte SM
CAMP, cGMP	Diacylglycerol (DAG)
Inositol Phosphate (IP3)	Phosphatidylinositol Phosphate (PIP)
Ca-Ionen	Ceramid
Stickstoffmonoxid	

== STICKSTOFFMONOXID – NO

Biosynthese (Abb. 6) von NO: Intrazelluläre NO-Synthasen bilden in den Endothelzellen aus Arginin unter Freisetzung von Citrullin das farblose Gas NO, welches in die benachbarte Muskelzelle diffundiert und dort eine Guanylat-Zyklase aktiviert. Die Rolle des Rezeptors übernimmt das zytosolische Effektorenzym Guanylat-Zyklase, das NO bindet und dadurch aktiviert wird. NO bindet dabei an ein Häm-Fe²⁺-Ion der Cyklase, aktiviert damit das Enzym, wodurch nun die intrazelluläre cGMP-Konzentration ansteigt. Das erhöhte Cyclo-GMP verursacht eine Gefäßrelaxation.

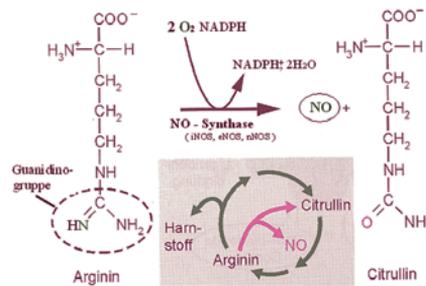


Abb. 6. Biosynthese von NO

NO wird über Nitrit zu Nitrat oxidiert, welches im Urin ausgeschieden wird. Citrullin wird über den Aspartatzyklus zu Arginin regeneriert.

1.5. ENDOTOXINE

1.5.1. ENDOTOXINBEDINGTE AKTIVIERUNGSSCHRITTE

Eine bakterielle Infektion mit Übertritt von Bakterien in die Blutbahn führt zu einer Bakterien-Lyse (Abtötung durch Antibiotika, Killing durch Phagozyten, Lysozyme). Die auftretenden **bakteriellen Zellwandfragmente**: Peptidoglycan (PG) und Teichonsäure (TS) von **grampositiven Bakterien** als auch Lipopolysaccharid (LPS) bzw. Endotoxin – Bestandteile der äußeren Membran – von **gramnegativen Bakterien** führen zu einer Aktivierung von Makrophagen, B-Lymphozyten als auch zu einer Komplementaktivierung. Es kommt zum Ablauf mehrerer komplexer Vorgänge wie der Aktivierung der Gerinnung, Immunantwort und Freisetzung von Mediatoren.

Von gramnegativen Bakterien erzeugtes LPS wird im Blut in Bindung an das **LPS-Bindungsprotein** transportiert. Dieser Komplex ist ein Ligand für einen als **CD14** bezeichneten Rezeptor auf **Makrophagen/Monozyten und neutrophilen Granulozyten**. Darüber hinaus bestehen Anhaltspunkte, dass LPs auch direkt Endothelzellen der Blutgefäße aktivieren kann. Der CD14-Rezeptor ist ein GPI-verankertes Protein. Die LPS-induzierte Aktivierung der genannten Zellen führt zu einer Freisetzung der sogenannten **proinflammatorischen Zytokine**. Dazu gehören: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, Interferon- γ . Diese wiederum lösen über verschiedene Mechanismen die massive und generalisierte Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies aus, z.B. Superoxydanion, NO, Prostaglandine sowie den PAF-Plättchenaktivierungsfaktor.

1.5.2. TOLL-LIKE REZEPTOREN (TLR)

Die TLR-Familie ist als generelles Sensor-System bekannt, welches Krankheitserreger im Sinne der angeborenen Immunität erkennt. Toll-like Rezeptoren sind **Zelloberflächen-Muster-Erkennungsrezeptoren** welche in der Wirtszelle eine Genexpression als Antwort auf das Pathogen auslösen (Abb. 7). Menschen verfügen über mindestens 10 Toll-like-Rezeptoren (TLR 1-10), die eine wichtige Funktion bei der angeborenen Immunerkennung von pathogen assoziierten Immunstimulantien, wie Lipopolysacchariden, Peptidoglykanen usw. haben.

Für die Pathogenese der Sepsis scheinen von den

identifizierten TLRs vor allem TLR2, TLR4 und TLR9 von wesentlicher Bedeutung zu sein.

Die **intrazelluläre Signalverarbeitung** nach TLR-Aktivierung wird über den Transkriptionsfaktor NF- κ B vermittelt und und führt zu einer **Freisetzung zahlreicher inflammatorischer Zytokine, Chemokine, Adhäsionsmoleküle**.

1.5.3. BEDEUTUNG DER TLRs IN DER SEPSIS

Für die Auslösung einer Immunantwort gegen gramnegative und grampositive Bakterien sind TLR4 und TLR2 verantwortlich. Die zunächst positive und notwendige Reaktion gerät dann außer Kontrolle und führt zu einer Überstimulation, die zu einem Multiorganversagen führen kann. TLR-2 erkennt Bestandteile grampositiver Bakterien wie Peptidoglykane, Lipopeptide und LTA. TLR-4 ist Rezeptor für LPS, dem Hauptbestandteil der Zellwand gramnegativer Bakterien.

Derzeit laufende erste experimentell Studien befassen sich nun mit der Fragestellung ob eine Kontrolle der gramnegativen oder grampositiven induzierten Signaltransduktion durch Ligand-bindende lösliche Rezeptoren diese Überaktivierung verhindern kann und somit zu einer Verminderung der Synthese proinflammatorischer Zytokine führt. Erste Daten zeigen auch eine erfolgreiche Hemmung in vivo. Somit könnten diese Entwicklungen künftig eine neue Therapieoption für die Sepsis darstellen.

Möglichkeiten therapeutischer Applikationen endotoxinbindender Proteine

- Rekombinantes Fragment von LPS-binding protein (rLBP 25)
- Lösliches (soluble) CD14 (sCD14), (Haziot et al., 1995)
- Bactericidal/permeability increasing protein (BPI), (Marra et al., 1994)
- Endotoxin-neutralizing protein (ENP)
Laufende experimentelle und klinische Therapieveruche, die noch keine routinemäßige Anwendung möglich erscheinen lassen.

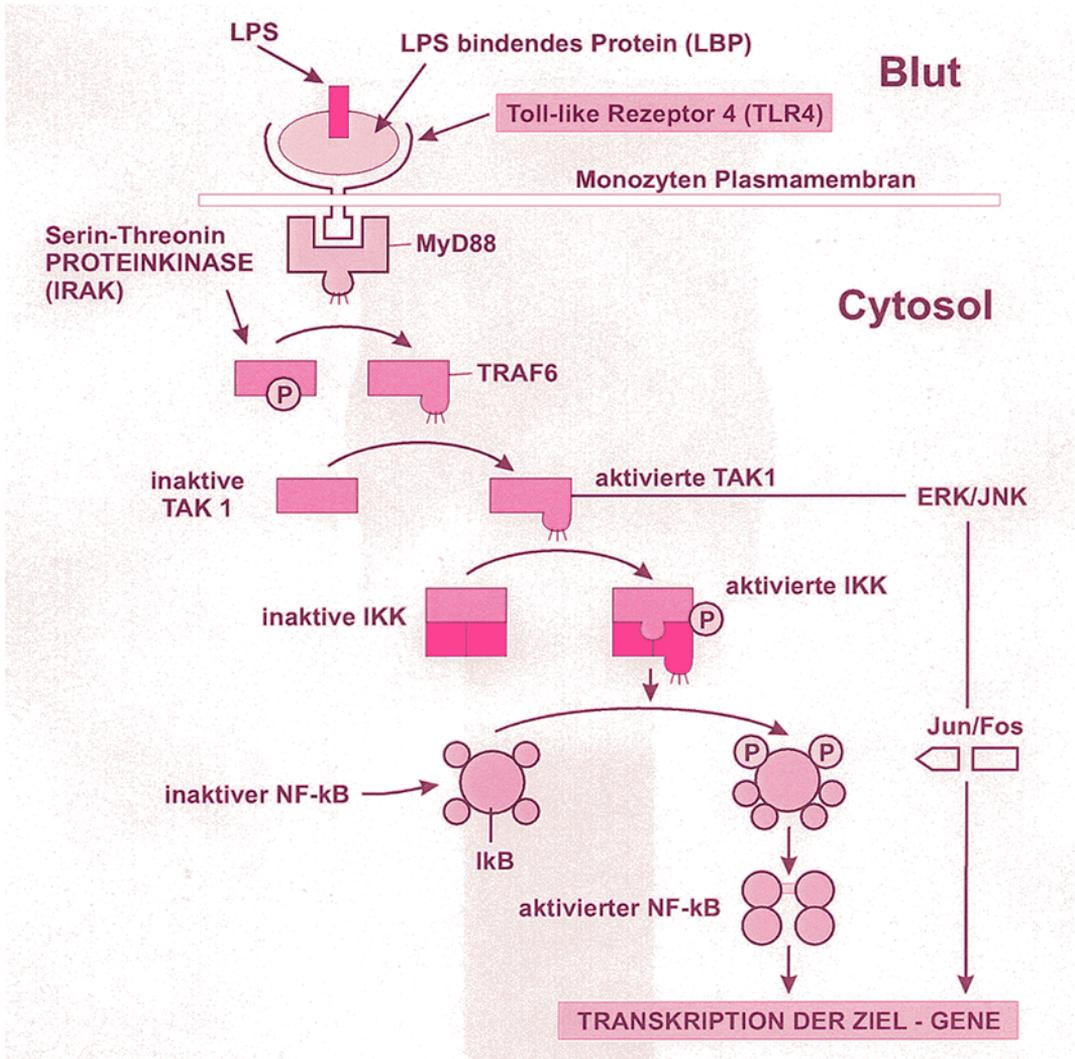


Abb. 7. Aktivierung eines Monozyten durch ein Lipopolysaccharid. Das im Blut vorhandene LPS-bindende Protein (LBP) bindet sich an LPS auf gramnegativen Bakterien und bindet dann den Rezeptor CD14 an der Monozytenoberfläche. Dieser Komplex aktiviert den Toll-like Rezeptor 4 (TLR4), der das Adapterprotein myD88 bindet. MyD88 verbindet die Serin-Threonin-proteinkinase IRAK mit dem aktivierten Rezeptorkomplex. Das führt zu einer Autophosphorylierung von IRAK und zur Anlagerung eines weiteren Adapterproteins (TRAF6). TRAF6 bindet und aktiviert die MAP-Kinase-Kinase-Kinase TAK-1. Die TAK-1 Aktivierung führt zur Phosphorylierung und Aktivierung der IKK-Kinase. IKK phosphoryliert den NF-κB-Inhibitor, induziert seinen Abbau und damit die Freisetzung von NF-κB. Über weitere MAP-Kinasen (ERK und JNK) aktiviert TAK1 zusätzlich JUN und Fos, Mitglieder der AP-1 Transkriptor-Familie. Sie bewirken gemeinsam mit NF-κB die Transkription von Genen, die an der Entzündungsantwort beteiligt sind

1.5.4. REGULATION DER GENEXPRESSION

Die **mRNA** (Boten-RNA – messenger-RNA) ist eine direkte **RNA-Kopie** eines zu einem **Gen** gehörigen Teilabschnitts der DNA. Die Synthese einer RNA an einer DNA Matrize bezeichnet man als **Transkription**. Die Messenger-RNA wird aus dem Zellkern in das Zytoplasma transportiert und dort von Ribosomen, die an der mRNA entlangwandern in Polypeptide translatiert (**Translation**). Nach der Translation entfaltet sich das Protein und nimmt seine native Konformation an.

1.6. APOPTOSE – DER PROGRAMMIERTE ZELLTOD

Die **Apoptose** ist eine Elimination von Zellen nach einem genau festgelegten Programm. Es werden nur einzelne individuelle Zellen in einem sonst gesunden Organ abgetötet. Das Sterben der Zellen beginnt mit einer Schrumpfung des Zellkernes, zu einem späteren Zeitpunkt kommt es zu einem Zerfall der Plasmamembran in viele Vesikel und zu einer Auflösung der Zelle. Die DNA der betroffenen Zelle wird rasch abgebaut und bildet Bruchstücke, welche den Nukleosomen-assoziierten DNA-Fragmenten entsprechen. Die getöteten Zellen bzw. das aus ihnen entstandene Material wird rasch von benachbarten Makrophagen aufgenommen. Es kommt zu **keiner Entzündungsreaktion oder Antikörperbildung**. Biochemisch ist die Apoptose ein induzierbarer, energieabhängiger Vorgang mit gesteigerter RNA- und Proteinbiosynthese.

Die **Zellnekrose** betrifft häufig mehrere Zellen eines geschädigten Organs wobei es zu einer Zellschwellung und zum Verlust der Membranintegrität kommt, aber erst spät zum DNA-Abbau, und es sind im Gegensatz zur Apoptose **entzündliche und immunologische Reaktionen** zu beobachten.

Auslösung der Apoptose (Abb. 8):

- „**Intrinsischer**“ **mitochondrialer Weg**
- „**Extrinsischer**“ **Todesrezeptorweg – death receptor**

1.6.1. INTRINSISCHER MITOCHONDRIALER WEG

Beim mitochondrialen Weg kommt es infolge eines externen Signales zu einer Aktivierung von Proteinen der bcl-2-Familie und der bax-Subfamilie. Dies führt zu einer Anheftung dieser Proteine an die Mitochondrienmembran, was wiederum zu einer Freisetzung von Cytochrom c führt. Cytochrom c bindet an das zytosolische Protein Apaf-1, das Caspasen aktiviert. Caspasen sind Cysteinproteasen mit einer Spezifität für Asparaginsäure in einer Polypeptidsequenz. Caspase 9 aktiviert nachgeschaltete Effektorcaspasen welche die Apoptose einleiten.

Auslösung des intrinsischen Weges durch: DNA-Schäden, Sauerstoffmangel, extrem hohe Ca^{2+} -Konzentration im Zytosol, oxidativer Stress (hohe Konzentration an freien Radikalen), Fehlen von Überlebenssignalen in Form von Wachstumsfaktoren.

1.6.2. EXTRINSISCHER TODESREZEPTORWEG

Hier wird ein anderer Weg, der über einen Liganden/Rezeptorkomplex in der Plasmamembran läuft, beschrieben. Nach Bindung des Liganden (Fas-Ligand, Apo-1-Ligand) an die Zielzelle-Rezeptoren verbindet auf der zytosolischen Seite der aktivierte Rezeptor zwei unterschiedliche Adapterproteine (TRADD und FADD) sowie Procaspase 8 zu einem zu einem Proteinkomplex.

Procaspase 8 und FADD interagieren und als Resultat entsteht aktivierte Caspase 8, welche eine Aktivierung von Effektor-Caspasen induziert, die die Apoptose einleiten.

Auslösung des extrinsischen Weges durch: Fas L, Zytokine, v. a. $\text{TNF-}\alpha$, Glukokortikoide

Die Exekution des apoptotischen Zelltodes durch die Effektor-Caspasen führt zu einer Aktivierung von Proteasen wie die der Calpaine. Dadurch kommt es zu einer Inaktivierung einer Vielzahl regulatorischer als auch struktureller Proteine, welche für die Zellintegrität von Bedeutung sind. So werden nun Zytoskelett, Kernmembran und weitere Strukturproteine zerstört. Des Weiteren findet eine DNA-Fragmentierung statt.

Neueste Erkenntnisse zeigen, dass Zellen des Abwehrsystems bei der Sepsis im Rahmen der Immunantwort häufig eine Signalkaskade aktivieren, die zum programmierten Zelltod, der so genannten

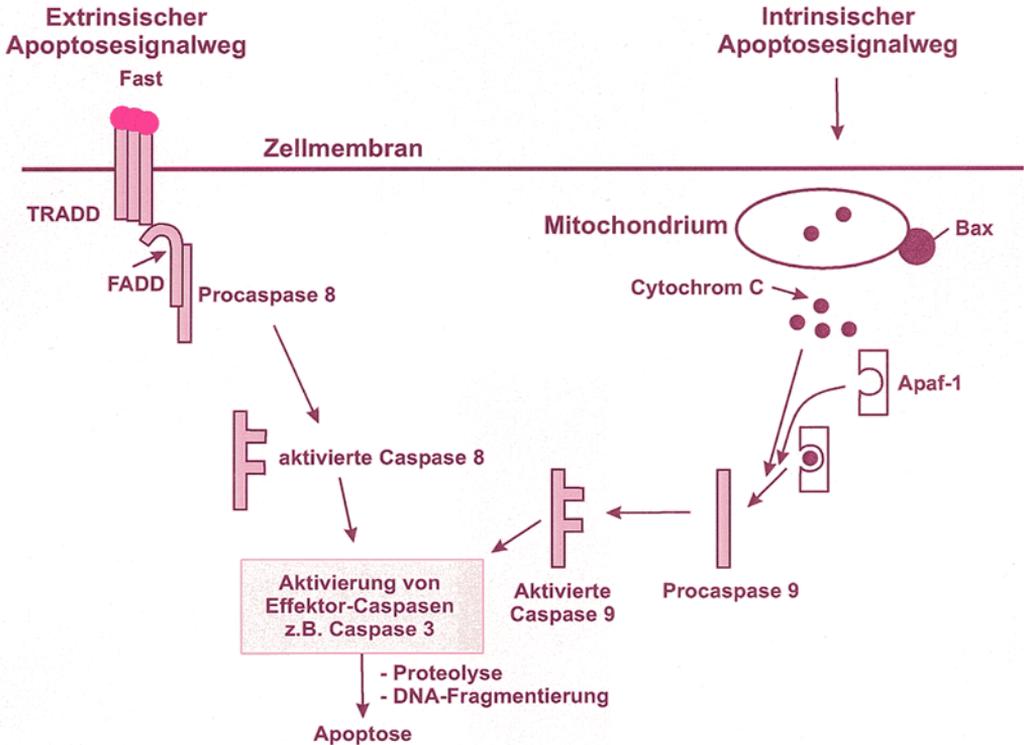


Abb. 8. Signalkaskaden der Apoptose. Der extrinsische Apoptoseweg läuft über einen Liganden/Rezeptorkomplex (Fas/CD95) in der Plasmamembran. Der intrinsische Weg wird vor allem durch intrazelluläre Signale induziert

Apoptose, führt. Apoptose von Leukozyten wurde sowohl im Tiermodell, als auch bei Patienten mit Sepsis beobachtet. Bei der Regulation der Apoptose spielen das mitochondriale Protein Bcl-2 und die zytosolische Enzymkaskade der Caspasen eine wesentliche Rolle. Durch Überexpression von Bcl-2 oder Hemmung der Caspasen konnte im Tiermodell der Sepsis ein deutlicher Überlebensvorteil demonstriert werden (Hotchkiss et al., 2002, Tomoko et al., 2005, Wesche et al., 2005, Xiaopeng, 2004).

Im Verlauf eines septischen Schockes findet sich oft ein Stadium der Immunsuppression. Es gibt Hinweise, dass die Apoptose von Zellen des lymphatischen Gewebes zu einer Immunsuppression bei der Sepsis beiträgt und dadurch das Risiko für sekundäre Infektionen erhöht. Somit ist das Ziel erster therapeutischer Ansätze durch eine Modulation

der Apoptose eine Verbesserung des Überlebens zu erzielen.

1.7. MOLEKULARBIOLOGISCHE MECHANISMEN DER SEPSIS

Ein zunehmendes Wissen der Immunpathologie der Sepsis (Cohen, 2002) bietet eine Einsicht in den molekularbiologischen Ablauf und ermöglicht die Entwicklungen künftiger therapeutischer Strategien. Ein zentrales Ereignis im Rahmen der Sepsis ist die Aktivierung von Monozyten und Leukozyten. Es zieht in weiterer Folge die Aktivierung von Endothelzellen und Thrombozyten sowie eine Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems, des Komplementsystems als auch des Kinin-Bradykininsystems nach sich.

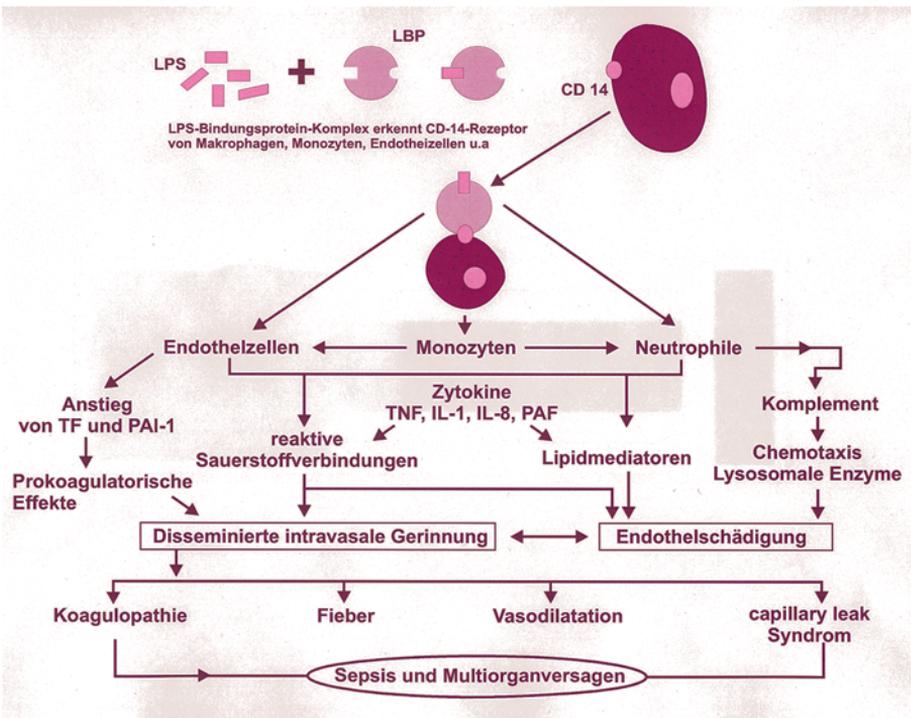


Abb. 9. Mechanismus der Aktivierung von Makrophagen, Neutrophilen und Endothelzellen durch LPS

1.7.1. AKTIVIERUNG VON MAKROPHAGEN, LEUKOZYTEN

Der molekulare Mechanismus der Makrophagen-, Neutrophilen- und Endothelaktivierung durch LPS verläuft in mehreren Schritten (Abb. 9). Zu Beginn steht die Bindung von LPS an das „lipo-polysaccharide binding protein (LBP), ein in der Leber synthetisiertes Akutphasenprotein. LBP überführt LPS an den **CD-14-Rezeptor**, ein Glykoprotein auf der Zellmembran von Monozyten und PMN-Makrophagen (Leukozyten). Über Oberflächenrezeptoren vom TLR-Typ erfolgt die Auslösung einer Signalkaskade. Intrazellulär bewirkt die Bindung von LPS an CD-14 über mehrere Schritte eine Aktivierung des zuvor gebundenen Transkriptionsfaktors NF- κ B, welcher nun als freier NF- κ B in den Zellkern transloziert und dort eine Genaktivierung induziert, deren Produkte die Immunabwehr modulieren.

Endotoxin bewirkt zusammen mit den Zytokinen die Expression von chemotaktischen Substanzen und Adhäsionsmolekülen wie: E-Selektin, inter-

cellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, und CD-32 auf dem Gefäßendothel sowie L-Selektin und β 2-Integrin auf den Leukozyten. Dieser Prozess führt zur Rekrutierung von Monozyten und polymorphkernigen Makrophagen am Ort des Bakterieneintrittes mit dem Ziel die Bakterien abzutöten und zu phagozytieren.

Haben **Makrophagen** einen Erreger aufgenommen, dann setzen sie Zytokine, TNF- α , Interferon- α , Prostaglandine, Leukotriene und den Plättchenaktivierenden Faktor (PAF) frei. Von den Phagozyten erfolgt eine Antwort, die als „**respiratorische Entladung**“ (**respiratory burst**) bezeichnet wird. Das lysosomale Enzym NADPH-Oxidase erzeugt unter Sauerstoffverbrauch eine ganze Batterie **bakterizider Moleküle** wie Wasserstoffsuperoxid (H_2O_2), Superoxidanionen (O_2^-), Hydroxylradikale (OH^\cdot), Hypochlorid (OCL^-) und Stickstoffmonoxid (NO). Mit diesen chemischen Substanzen erfolgt die Abtötung endocytierter Bakterien und deren Zerkleinerung in Fragmente.

1.7.2. AKTIVIERUNG DES ENDOTHELIS

Nach Stimulation durch Zytokine wie TNF- α , durch Endotoxin als auch durch Interaktion mit Komplementfaktoren, kommt es zu einer Änderung der Funktion des Endothels, gekennzeichnet durch einen Verlust antikoagulatorischer und zelladhäsionshemmender Eigenschaften. Es kommt nun zu einer Expression prokoagulatorischer Faktoren auf der Endotheloberfläche, zur Produktion und Freisetzung chemo- und vasoaktiver (NO, Endothelin) Faktoren sowie zu einer Hochregulation von Adhäsionsmolekülen. Als Zeichen einer Endothelschädigung lassen sich in Abhängigkeit vom Ausmaß der Sepsis Plasmaspiegel von Faktoren wie Thrombomodulin, ICAM-1 oder E-Selektin feststellen, die normalerweise zellgebundene Faktoren sind. Durch **Interaktionen von zellulären und plasmatischen Blutkomponenten** mit dem Endothel kommt es zur **Mikrothrombenbildung**. Bei anhaltender Intensität und Dauer der bestehenden Toxin bzw. Zytokinexposition kommt es zu einer endothelialen Dysfunktion mit ATP-Verarmung und schließlich irreversiblen Membranveränderungen, Apoptose und Zerstörung der Endothelschicht.

1.7.3. AKTIVIERUNG DER PLASMATISCHEN GERINNUNG

Im Zentrum der Aktivierung der plasmatischen Gerinnung ist die Zytokin-induzierte Expression von Gewebsthromboplastin (**tissue factor – TF**) auf Makrophagen, Neutrophilen und Endothelzellen. Die Produktion von TF wird durch NF κ B (nuclear factor κ B) reguliert. TF wird auch in den Thrombozyten gespeichert und bei Aktivierung der Thrombozyten freigesetzt. Endothelzellen und inflammatorische Zellen welche Thrombozyten binden, können so eine Aktivierung der plasmatischen Gerinnung mit konsekutiver Thrombosierung der Mikrozirkulation indizieren.

Die Apoptose von Endothelzellen sowie weiterer Zellen bedingt die Exposition gerinnungsaktivierender Phospholipidkomponenten. Freigesetzte intrazelluläre Komponenten führen zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems über den intrinsischen Weg oder über eine Aktivierung der Faktor-VII-aktivierenden Protease (FSAP). Weiters wird Antithrombin durch eine Thrombinhemmung verbraucht und durch Elastase, die aus den Neutro-

philen freigesetzt wird, abgebaut. Vermittelt durch Zytokine kommt es nach endothelialer Freisetzung von Gewebplasminogenaktivator (t-PA) zu einer Abnahme der fibrinolytischen Aktivität im Plasma, bedingt durch eine Heraufregulation der Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI)-1-Synthese und der PAI-1-Freisetzung aus Endothelzellen und aktivierten Thrombozyten. Bedingt durch eine Schädigung von Endothelzellen wird der Zelloberflächenrezeptor Annexin II für Plasminogen und t-PA auf dem Endothel vermindert exprimiert und damit die Plasminbildung gehemmt. Des Weiteren verursachen Zytokine, welche eine TF-Expression bewirken, eine erhöhte Freisetzung des Thrombin-aktivierbaren Fibrinolyse Inhibitors (TAF-I). Das Resultat ist eine massiv gehemmte plasmatische Fibrinolyse.

1.7.4. AKTIVIERUNG DER THROMBOZYTEN

Zu Beginn einer Sepsis tritt meist eine Abfall der Thrombozyten auf, der durch eine direkte Interaktion mit Thrombozyten oder durch Toxine bedingt sein soll. Die aktivierten Thrombozyten setzen vasoaktive (z. B. PAF), prokoagulatorische (z. B. VWF – von Willebrand Factor) und fibrinolysehemmende (z. B. PAI-1 – plasminogen activator inhibitor) Mediatoren frei. Die Wirkung der Thrombozyten ist vor allem verstärkend und weniger initiiierend. Bedingt durch eine Oberflächenexpression von Adhäsionsmolekülen kommt es zu einer zusätzlichen Interaktion mit aktivierten Leukozyten und Endothelzellen mit dem Resultat einer Thrombenbildung (Thrombozyten, Fibrin) in der Mikrozirkulation und bedingt durch die Deposition von Fibringerinnseln in den kleinen Blutgefäßen resultiert in weitere Folge eine inadäquate Organperfusion.

Diese beschriebene Hyperkoagulabilität kann zur Entwicklung einer Verbrauchskoagulopathie bzw. DIC führen und wird bei Patienten mit schwerer Sepsis in einem Viertel der Fälle beobachtet.

- Eine disseminierte intravasale Gerinnung (overt DIC) ist definiert durch den Nachweis einer disseminierten Gerinnungsaktivierung mit Fibrinbildung und der Kombination eines verminderten Hämostasepotentials. Die klinische Manifestation einer disseminierten intravasalen Gerinnung ist die Verbrauchskoagulopathie und eine Purpura fulminans.
- Als Latente Gerinnung oder Non-overt DIC wird eine systemische Aktivierung der Gerin-

nung ohne klinische Zeichen einer Blutung oder Thrombose bezeichnet. Eine Latente Gerinnung ist jedoch der Normalzustand bei einer Sepsis oder einem Trauma.

1.7.5. KOMPLEMENTAKTIVIERUNG

Ebenso kommt es durch LPS zu einer **Komplementaktivierung**, die zu einer Verstärkung der Abwehrreaktion führt.

Die Aktivierung des Komplementsystems bedingt die Entstehung verschiedener Komplementkomponenten, die selbst wieder Granulozyten zur Ausschüttung vasoaktiver Amine stimulieren (Anaphylatoxine), Leukozyten zur Freisetzung toxischer O₂ Spezies aktivieren als auch Proteasen aktivieren, selbst chemotaktisch auf Makrophagen wirken und die Vasodilatation verstärken.

Die klinisch auftretende arterielle Hypotension ist vor allem durch eine Überproduktion von NO bedingt, die zu einer massiven **Vasodilatation** führt. Ursache ist eine Stimulation der NO-Synthetase welche die Überproduktion verursacht. Neben der Wirkung auf Gefäße trägt NO zur Bildung freier Radikale bei. Über eine Induktion des Enzyms Poly-Adenosin-Diphosphat-Ribose-Synthetase (PARS) induziert NO eine Verarmung der Zellen an ATP mit der Folge von nun auftretenden Zellfunktionsstörungen.

1.7.6. ORGANVERSAGEN BEI SEPSIS

Typischerweise entwickelt der Patient zuerst ein isoliertes einzelnes Organversagen. Wenn sich diese Erkrankung unkontrolliert ausdehnt kommt es zu einer progressiven Entwicklung anderer Organdysfunktionen und in weiterer Folge auch zum Organversagen. Die Pathogenese der Organdysfunktion ist multifaktoriell und nur teilweise geklärt. Eine Gewebshypoperfusion und eine bestehende Hypoxie werden als entscheidende Faktoren angesehen.

Der Mechanismus umfasst: ausgedehnte Fibrinlagerungen welche zu einer mikrovaskulären Okklusion führen, die Entwicklung von Gewebsexudaten welche eine adäquate Oxygenierung beeinträchtigen und die Beeinträchtigung der mikrovaskulären Homöostase bedingen, resultierend aus vasoaktiven Substanzen wie PAF, Histaminen und Prostanoiden. Zelluläre Infiltrate, vor allem Neu-

trophile Zellen, schädigen das Gewebe direkt durch Freisetzung lysosomaler Enzyme und Superoxide abgeleitet von freien Radikalen. TNF- α und andere Zytokine verursachen eine Expression der Nitric Oxide Synthase und erhöhen damit die Produktion von Nitric Oxide, welches wiederum zu einer vaskulären Instabilität führt.

1.8. IMMUNSYSTEM

Aufgabe des Immunsystems ist es körperfremde und körpereigene Merkmale auf Zellen oder anderen Strukturen zu unterscheiden und als körperfremd erkannte Strukturen zu inaktivieren oder zu beseitigen. So soll der Organismus vor eindringenden Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) geschützt werden. Jedoch reagiert das Immunsystem aber auch wenn es mit körperfremden Bestandteilen auf Zellen menschlichen Ursprungs in Kontakt kommt, wie es nach Bluttransfusionen oder Organtransplantationen der Fall sein kann.

Gliederung der Immunantwort

– Nichtadaptive Immunabwehr

Das Immunsystem verfügt über unterschiedliche Abwehrmechanismen. So bestehen unspezifische Abwehrmöglichkeiten, die Schranken gegen eine Infektion bilden sollen, die der so genannten „**nicht-adaptiven (unspezifischen) Immunabwehr**“ (Tabelle 2) zugeordnet werden und einerseits spezielle Plasmaproteinsysteme wie das Komplement sowie das Gerinnungs-Fibrinolyse-System, andererseits Zellen wie Granulozyten, Monozyten und Makrophagen umfassen, die fähig sind von Bakterien und Viren befallene Zellen unschädlich zu machen.

– Adaptive Immunabwehr

Zum anderen gibt es die so genannte „**adaptive**“ **erworbene (spezifische) Immunabwehr**. Bei der spezifischen Immunreaktion werden zwischen einer zellulären und humoralen Abwehr unterschieden. Träger der spezifischen zellulären Abwehr sind T-Lymphozyten. Träger der spezifischen humoralen Abwehr sind B-Lymphozyten, welche Antikörper produzieren.

Tabelle 2. Abwehrsysteme der Nichtadaptiven und der Adaptiven Immunabwehr

Nichtadaptive Immunabwehr	Adaptive Immunabwehr
Plasmaproteinsysteme – Komplementsystem – Gerinnungs-Fibrinolyse-System – Kinin-System Aktivierung zellulärer Elemente Neurophile Granulozyten, Mastzellen, Makrophagen, Thrombozyten, Endothelzellen, NK-Zellen Vasoaktive Amine Lysosomale Enzyme Prostaglandine, Leukotriene PAF Reaktive Sauerstoffverbindungen NO Zytokine TNF	Zelluläre Immunabwehr B-Lymphozyten T-Lymphozyten Humorale Immunantwort Antikörper

1.8.1. NICHTADAPTIVE IMMUNABWEHR

≡ Komplementsystem

Ist ein Abwehrmechanismus gegen bakterielle Infektionen

Funktionen des Komplementsystems:

- Infektabwehr durch direkte und indirekte Zerstörung körperfremden Materials (z.B. Bakterien) und durch Aktivierung von Entzündungsreaktionen
- Zerstörung von eingedrungenen Erregern durch Lyse (z.B. durch den Membran-Attack-Komplex)
- Anlockung von Leukozyten und Makrophagen an den Entzündungsort (Chemotaxis)
- Erhöhung der Gefäßpermeabilität (anaphylaktische Wirkung)
- Erhöhung der Phagozytosewirkung (Opsonierung)

Aktivierungsmechanismen des Komplementsystems (Abb. 10)

- **Klassische Aktivierung = Antigen-Antikörper-Komplex**
- **Alternativer Aktivierungsweg = Mikroorganismen (LPS)**

≡ Kinin-System

Die Bildung von Kininen (Abb. 11) erfolgt durch Aktivierung des Kallikrein-Kininogen-Kinin-Systems durch Reize wie Endotoxine im Rahmen einer Infektion, aber auch durch eine Verletzung, bei der eine Kontaktaktivierung durch Kollagen, aktivierte Plättchen oder eine Basalmembran erfolgen kann. Am Anfang des Systems steht die Aktivierung des Faktors XII (Hagemannfaktor) zu XIIa. Der aktivierte Faktor XIIa spaltet den Präkallikrein HMWK (high molecular weight kininogen) Komplex in Kallikrein und HMW-Kininogen, wobei die aktive Plasma-Protease Kallikrein nun durch Abspaltung aus HMWK die Bradykininfreisetzung bedingt. Bradykinin erhöht die Gefäßpermeabilität, dilatiert Blutgefäße und ist die am stärksten Schmerz auslösende Substanz. Bradykinin und andere Kinine sind kurzlebig und werden durch Kininasen gespalten und damit wieder inaktiviert.

Die Freisetzung und Metabolisierung von Bradykinin erfolgt im Körper über einen extrinsischen und intrinsischen Weg. Im Gewebe können zahlreiche proteolytische Gewebsenzyme Prokallikrein zu Gewebeskallikrein aktivieren, welches Lysyl-Bradykinin aus niedermolekularem Kallikrein freisetzt.

Der **Summeneffekt** ist also die Auslösung einer Entzündung und die Verlegung von Blutgefäßen. Das ist auch bei einer Infektion sinnvoll, um die

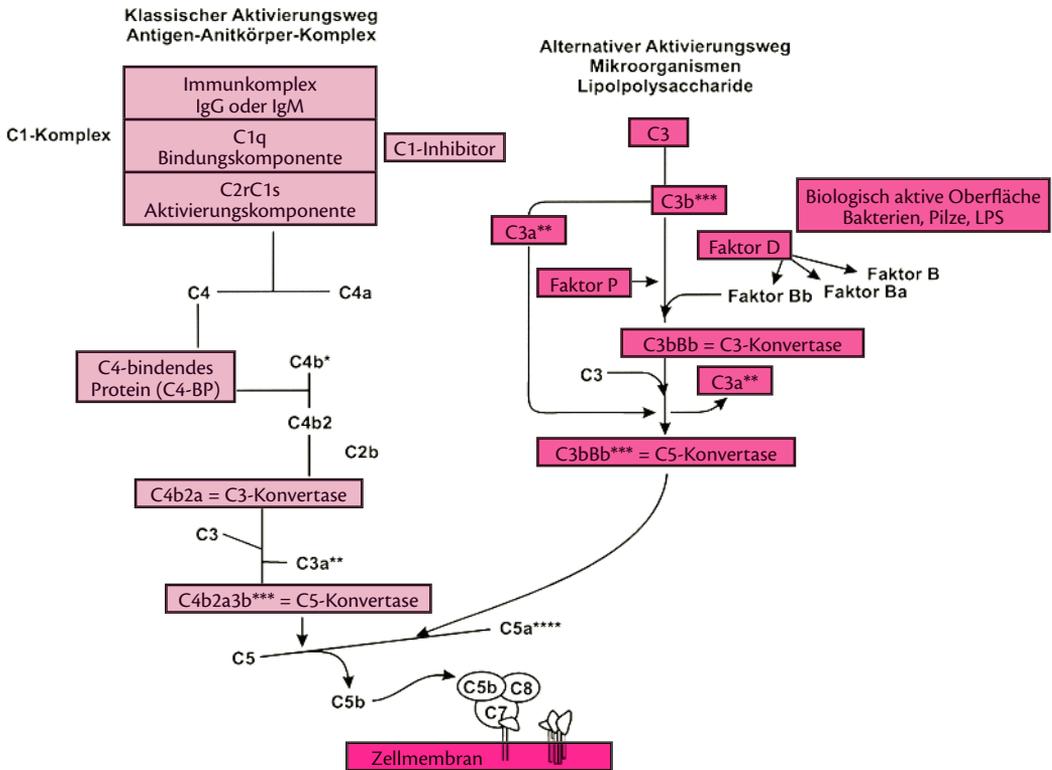


Abb. 10. Klassischer und alternativer Aktivierungsweg des Komplementsystems. Im klassischen Aktivierungsweg bindet Faktor C1q an einen Antigen-Antikörper-Komplex. Dazu lagern sich C1r und C1s an. C1s kann anschließend C4 aktivieren. An die aktivierten Bestandteile von C4 bindet sich C2. Durch die Einwirkung von C1s wird C2 aktiviert. C4b und C2b können im Verbund C3 und C5 aktivieren. Aktiviertes C3 ist ein potenter Marker für die antigene Zelle (Opsonierung). C5b leitet die Bildung eines lytischen Komplexes ein. Der alternative Aktivierungsweg läuft ohne die Hilfe von Antikörpern ab. Im Plasma wird C3 stets durch vorhandene Proteasen zu einem geringen Anteil zu C3b aktiviert. Nach einer Reihe von Umlagerungen und Aktivierungen entsteht unter der Einwirkung einer biologischen aktiven Oberfläche der C3bBb-Komplex. Dieser Komplex kann C5 aktivieren und die Auslösung eines lytischen Komplexes, des Membran-Attacke-Komplexes, induzieren

Verschleppung von Erregern mit dem Blut zu vermeiden. Der Flüssigkeitsstrom wird durch diese Maßnahmen ins Gewebe und von dort durch die Lymphknoten geleitet. Das hilft, die Infektion lokal zu begrenzen und erleichtert die Einleitung einer effizienten adaptiven Immunreaktion.

≡ Fibrinolytisches System

Die Auflösung eines Gerinnsels erfolgt durch Plasmin, welches die polymerisierten Fibrinfäden spaltet.

Plasmin entsteht aus Plasminogen durch Plasminogenaktivatoren. Es gibt zwei Typen von Plasminogenaktivatoren:

- Gewebetyp (t-PA), welcher aus den Endothelzellen freigesetzt wird
- Urokinasetyp, der im Plasma als einkettiges Pro-

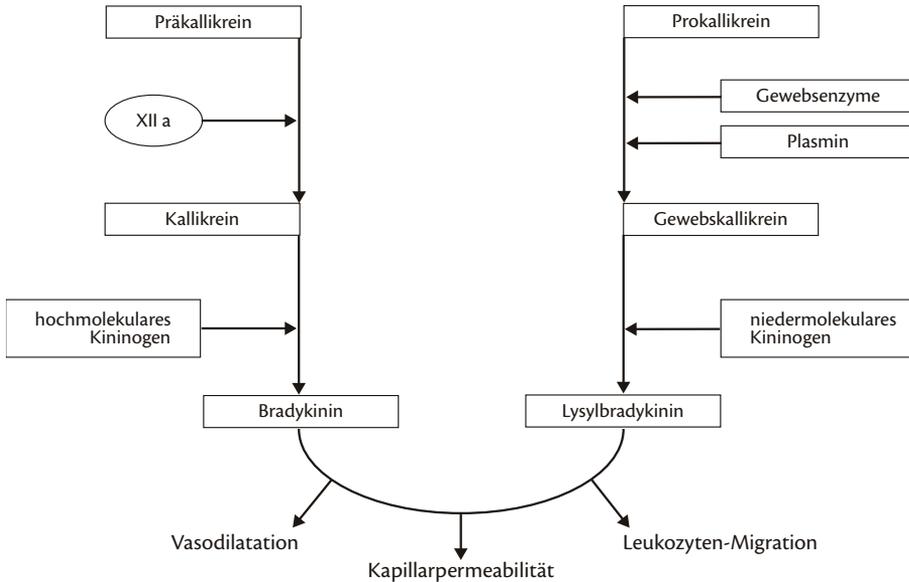


Abb. 11. Das Kallikrein-Kinin-System

enzym (scu-PA) vorhanden ist und nach seiner Aktivierung in ein Zweikettenmolekül (tcu-PA) in Urokinase umgewandelt wird.

Der Aktivierung der verschiedenen Proteinsysteme der nichtadaptiven Immunabwehr schließt sich die Aktivierung zellulärer Abwehrsysteme mit der Freisetzung verschiedenster (Tabelle 3) proinflammatorischer Entzündungsmediatoren, aber auch der konsekutiven Gegenregulation des Organismus durch antiinflammatorische Substanzgruppen an.

≡ Aktivierung von zellulären Elementen

Neutrophile Granulozyten können viele harmlose Bakterien direkt phagozytieren, nicht jedoch die meisten Pathogene, die von einer Polysaccharidhülle umgeben sind. Phagozytose dieser Erreger ist nur nach Opsonisierung durch Komplement, oder später, nach einer adaptiven Immunantwort, durch die Kombination von Antikörpern und Komplement, möglich. Nach der Ausübung ihrer Funktion gehen neutrophile Granulozyten rasch in Apoptose und

werden von Makrophagen beseitigt; bedingt durch die Aggressivität ihrer antibakteriellen Mechanismen sind sie bestimmt irreversibel geschädigt.

Mastzelldegranulation erfolgt durch physikalische Reize, wie Verletzung, Hitze, Kälte, jedoch spielen die Mastzellen auch eine wichtige Rolle bei der Einleitung einer Immunantwort im Rahmen einer bakteriellen Infektion. So kommt es durch eine komplementbedingte Aktivierung von Mastzellen zur Freisetzung von TNF und in weiterer Folge zur Rekrutierung von Neutrophilen.

Die bekannte Mediatorfreisetzung aus sensibilisierten Mastzellen wird durch antigenvermittelte Vernetzung des IgE, welches auf der Zelloberfläche gebunden ist, ausgelöst.

Makrophagen exprimieren mehrere Arten von Rezeptoren, die Bakterienbestandteile direkt erkennen können. Bekannt ist der **Mannoserezeptor**, der die Endozytose und Phagozytose von Mannanhaltigen Antigenen, die auf Bakterienoberflächen vorkommen, ermöglicht. Makrophagen besitzen auch Toll-ähnliche Rezeptoren für verschiedene Bakterienbestandteile. Der TLR-4- oder LPS-Rezeptor bindet bakterielles Lipopolysaccharid, TLR-2

Tabelle 3. Substanzgruppen mit proinflammatorischem und antiinflammatorischem Charakter

Proinflammatorische Moleküle	Antiinflammatorische Moleküle
TNF- α	IL-1-Rezeptorantigen
IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-15, IL-18	IL-4, IL-10, IL-13
IFN- γ	IL-1-Rezeptor Typ II
Neutrophile Elastase	TGF- β
Proteinkinase	Adrenalin, Noradrenalin
MCP-1, MCP-2	löslicher TNF- α -Rezeptor
Leukämie-inhibierender Faktor (D-Faktor)	Leukotrien B4 Rezeptor-antagonist
Thromboxan	lösliches rekombinantes CD14
PAF	LPS-bindendes Protein
Lösliche Adhäsionsmoleküle	
Vasoaktive Neuropeptide	
Phospholipase A2	
Tyrosinkinase	
PAI-1	
Freie Radikale	
Neopterin	
CD14	

Peptidoglykan bzw. bakterielle Lipopeptide. Weitere Rezeptoren sind die Komplementrezeptoren CR3(CD11b/CD18) und CR4(CD11c/CD18), die extrazelluläre Erreger binden. Die Bindung über diese zahlreichen Rezeptoren hat die Phagozytose und die intrazelluläre Lyse der Bakterien zur Folge. Ferner sezernieren Makrophagen eine Vielzahl chemotaktischer Faktoren, aber auch Zytokine wie IL-1, IL-6, TNF- α , Prostaglandine, Leukotriene u. a., die weitere Makrophagen und andere Zellen aktivieren und Entzündungsvorgänge bzw. eine Akutphasenreaktion induzieren. Makrophagen produzieren und setzen NO frei, das neben einer ausgeprägten antimikrobiellen Wirkung auch als Botenstoff die Freisetzung

von verschiedenen vasoaktiven Aminen und Histamin aus Mastzellen und Thrombozyten fördert.

Thrombozyten tragen intrazellulär präformierte CD40L-Moleküle und können diese nach Aktivierung auf der Zelloberfläche exprimieren. Über den exprimierten CD40 Liganden können Thrombozyten in der Gefäßwand eine Entzündungsreaktion auslösen. Somit kann den Thrombozyten eine neue Funktion als „inflammatorische Zellen“ zugewiesen werden.

Endothelzellen: Nach Kontakt mit dem CD40-Liganden stellen diese Zellen ihren Stoffwechsel auf die Abwehr von Erregern um: Makrophagen beispielsweise machen sich dann auf die Suche nach Bakterien.

== Vasoaktive Amine

Histamin wird aus den Granula von Mastzellen ausgeschüttet. Es entsteht durch Decarboxylierung der Aminosäure Histidin. Für Histamin gibt es zwei Arten von Rezeptoren, H1 und H2. Die Wirkungen im Rahmen der Entzündung werden von H1-Rezeptoren vermittelt. Histamin bedingt über die H1-Rezeptoren eine Kontraktion der glatten Muskulatur im Gastrointestinaltrakt und im Respirationstrakt und über Freisetzung von NO aus Endothelzellen wird eine Vasodilatation der glatten Gefäßmuskulatur hervorgerufen. Außerdem verursacht Histamin eine Permeabilitätssteigerung. Histamin bindet des Weiteren an H₂-Rezeptoren von Belegzellen, sodass über eine Aktivierung einer Adenylatzyklase eine vermehrte Freisetzung von Magensäure ausgelöst wird.

Serotonin ist das biogene Amin von Tryptophan. Es wird in den Thrombozyten transportiert und ausgeschüttet, wenn es zu einer thrombozytären Aggregation kommt. Des Weiteren fördert es eine anhaltende Aggregation derselben sowie die Bindungsfähigkeit von Gerinnungsfaktoren an der Oberfläche. Serotonin verursacht ebenfalls eine Kontraktion glatter Muskelzellen sowie eine erhöhte Kapillarpermeabilität.

== Lysosomale Enzyme

Lysosomen enthalten zahlreiche antimikrobielle Moleküle (wie Hydrolasen, Kollagenasen, Peptidasen, Kathepsin u. a.), die Bestandteile einer Bak-

terienwand hydrolysieren und in ihre Bestandteile zerlegen können. Zu diesen antimikrobiellen Effektmolekülen gehören auch Enzyme, die toxische aktive Sauerstoff- und Stickstoffmetaboliten produzieren (induzierbare NO-Synthase, Myeloperoxidase und NADPH-Oxidase).

== Prostaglandine

Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene sind Derivate mehrfach ungesättigter Fettsäuren, deren Quelle die Arachidonsäure darstellt. Durch die Phospholipase A2 wird aus Membranphospholipiden Arachidonsäure abgespalten. Durch eine Cyclooxygenase erfolgt die Umwandlung in Prostaglandine, Thromboxane, und Prostacycline bzw. durch die Lipoxygenase können Leukotriene gebildet werden. Die Halbwertszeit der Prostaglandine liegt zwischen Sekunden und Minuten. Die Prostaglandineffekte sind vielfältig und werden über Prostaglandinrezeptoren ausgelöst. Dabei handelt es sich um Rezeptoren mit sieben Transmembrandomänen, die an G-Proteine gekoppelt sind. Prostaglandine der D- und F-Gruppe verursachen eine Kontraktion der glatten Muskulatur (Uterus, Bronchokonstriktion). Hingegen bedingen Prostaglandine der E-Gruppe eine Vasodilatation.

PGE2 ist ursächlich an der Schmerzempfindung beteiligt, indem es zusätzlich die durch Bradykinin erzeugten Schmerzsignale potenziert. Eine konträre Wirkung auf die Blutgerinnung weisen Thromboxan und Prostacyclin auf. So verstärkt Thromboxan die Thrombozytenaggregation, Prostacyclin hingegen hemmt sie. PGE2 trägt durch seine Wirkung im Hypothalamus zur Entstehung von Fieber bei. PGE2 entsteht lokal durch eine Fernwirkung von TNF- α , IL-1 und IL-6.

== Leukotriene (LT)

Sind Hydroxy- und Hydroxyperoxy-Derivate von C20 Fettsäuren. Sie entstehen aus Arachidonsäure, in welche Sauerstoff durch eine Lipoxygenase eingeführt wird. Im Gegensatz zu Prostaglandinen haben sie eine offene Kettenstruktur. Die LTC4 und LTD4 sind an der anaphylaktischen Reaktion mitbeteiligt. Sie bewirken eine Bronchokonstriktion und einen Wassereinstrom in die Bronchialmukosa. LTB4 ist eine Mediatorsubstanz bei Entzündungsreaktionen.

So erhöht LTB4 die Permeabilität der Kapillaren und wirkt chemotaktisch und aktivierend auf neutrophile Granulozyten

== Reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS), reaktive Stickstoffverbindungen

Die Aktivierung neutrophiler Granulozyten oder Makrophagen durch Entzündungsmediatoren führt dazu, dass reaktive Sauerstoffverbindungen einerseits spontan oder enzymkatalysiert gebildet werden. Es entstehen: z. B. Wasserstoffperoxid (H_2O_2), Superoxid-Anion ($\cdot O_2^-$), Singulett-Sauerstoff (1O_2), Hypochlorsäure (HOCl) oder das Hydroxylradikal ($\cdot OH$) und Peroxinitritradikal ($ONOO\cdot$) Peroxinitrit, welches aus Stickoxid und dem Superoxidradikal gebildet wird, ein hochreaktives Oxidans mit zytotoxischer Wirkung, welches eine Endothelschädigung verursachen kann sowie die Trombozytenaggregation steigert. Wenn nun die Sauerstoffradikale bzw. die reaktiven Verbindungen mit der Zielzelle in Kontakt kommen, haben sie eine Wirkung auf zelluläre Strukturen wie Zellmembran, Zytosol und Zellkern.

Diese lokalen Schädigungen sind: DNA – Strangbrüche und Modifikationen von Basen; Proteine – Modifikationen von Thiolgruppen von Cysteinen, Histidin und Tryptophanresten; Membranlipide werden verändert, besonders empfindlich sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren; Hyaluronsäure und Proteoglykane werden oxidativ geschädigt.

Dieser explosionsartig ablaufende Vorgang wird als **respiratory burst (oxidative burst)** bezeichnet. Die entstehenden Verbindungen gehen chemische Reaktionen mit den umliegenden organischen Molekülen ein und wirken damit hochtoxisch. Der Mechanismus ist wesentlich zur Abtötung von Pathogenen, schädigt aber natürlich auch das eigene Gewebe und führt, wenn eine Reparatur von Zellschäden nicht mehr möglich ist, zum gerichteten Zelltod der Apoptose.

— PAF – PLÄTTCHENAKTIVIERENDER FAKTOR

PAF ist ein Etherlipid, das von Thrombozyten, basophilen Granulozyten, Mastzellen, Makrophagen, Neutrophilen und Endothelzellen synthetisiert werden kann und eine Aggregation von Thrombozyten

auslöst. Weitere **proinflammatorische Wirkungen** sind:

1. Freisetzung von Mediatoren durch Blutplättchen, Plättchenaggregation
2. Erhöhung der vaskulären Gefäßpermeabilität
3. Kontraktion der glatten Muskulatur, direkte bronchokonstriktorische Wirkung
4. Chemotaxis und Aktivierung von neutrophilen Granulozyten

— AKTIVE – REAKTIVE SAUERSTOFF-VERBINDUNGEN (ROS)

Sowohl die vaskuläre Pathologie der akuten Lungenschädigung (ALI) als auch der Sepsis ist mitbedingt durch die Ansammlung von neutrophilen Zellen und durch deren Auslösung einer unkontrollierten Bildung von **ROS** und reaktiven Stickstoffverbindungen (**RNS**).

Durch diese Aktivierung der Neutrophilen und der Alveolarmakrophagen kommt es zur Freisetzung von Superoxidradikalen wie reaktiver Stickstoffverbindungen mit den bekannten lokal schädigenden Effekten. Jedoch besteht die weitere Bedeutung von ROS in der Signaltransduktion (Nys et al., 2003, Nys et al., 2005), durch Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B. Dieser wiederum induziert die Genexpression von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen z. B. von Alveolarzellen und Monozyten.

Therapeutische Ansätze zielen darauf hin, als Schutz vor reaktiven Sauerstoffintermediaten entsprechende Antioxidantien zu verwenden. Mittel zur Beseitigung sind für das: **Superoxidradikal** als **Antioxidans** die Superoxid-Dismutase, **Hydroxyradikal-OH** – **Antioxidans**: Vit E, **Wasserstoffperoxid** – **Antioxidans**: Katalase, Glutathionperoxidase; **Alkoxy-Radikal** – **Antioxidans**: Vit C; **Singulett-Sauerstoff** – **Antioxidans**: Vit A, β -Carotin, Vit E.

Tierexperimentelle Studien konnten zeigen, dass ROS-induzierte Schäden unter Gabe von Antioxidantien vermindert werden konnten. Therapieempfehlungen können jedoch aufgrund des Fehlens klinischer Studien derzeit nicht gegeben werden.

Reaktive Sauerstoffverbindungen und ihre Reaktionsprodukte können folgende Schäden verursachen: DNA-Strangbrüche und Modifikationen von Basen; Proteine – Modifikationen von Thiolgruppen von Zysteinen, Histidin und Tryptophanresten; Membranlipide werden verändert, besonders empfindlich sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren;

Hyaluronsäure und Proteoglykane werden oxidativ geschädigt.

= STICKSTOFFMONOXID – NO

Die Stickstoffmonoxidbildung erfolgt durch das Enzym NO-Synthase. Dieses Enzym ist in drei Isoformen vorhanden: die neuronale Isoform (nNOS), die induzierbare Isoform (iNOS) und die endotheliale Isoform (eNOS). Die eNOS Form wird vor allem durch die Endothelzellen von Gefäßen aktiviert, wobei das entstehende NO in die daneben liegende glatte Gefäßmuskelzelle diffundiert und eine Vasodilatation erzeugt. Das von der eNOS produzierte NO hemmt die Adhäsion von Thrombozyten und Neutrophilen an die Endothelzellen.

Die iNOS wurde zuerst in Makrophagen gefunden, sie kommt jedoch in vielen anderen Zelltypen vor. Ihre Induktion durch verschiedene Triggersubstanzen dauert jedoch einige Stunden. Sie hat eine Halbwertszeit von mehreren Stunden, sodass durch eine iNOS Aktivität größere Mengen an NO gebildet werden können.

Eine weitere Funktion von NO trägt zum Abtöten von Mikroben in Makrophagen bei. Makrophagen exprimieren normalerweise keine NO-Synthase. Werden sie aber durch Zytokine wie TNF- α oder IFN- γ aktiviert, induzieren diese iNOS (cytokine inducible NO-Synthase), sodass antimikrobiell wirkendes NO produziert wird.

= TNF- α UND DIE AKUTPHASEN-REAKTION

TNF- α ist ein Zytokin, das von vielen Zellarten, aber besonders von Makrophagen und aktivierten T-Helfer Typ1-Zellen produziert wird. Praktisch alle Zellen scheinen Rezeptoren dafür zu haben. Eine Rezeptoraktivierung der Zielzelle führt schließlich zur Induktion von Genen, die zur Entzündungsreaktion oder Akutphasenreaktion beitragen.

AKUT-PHASE-PROTEINE

Typisch für die Akute-Phase-Proteine ist, dass ihre Konzentration innerhalb von 6–48 Stunden nach dem Auftreten einer lokalen Entzündungsreaktion um das zwei bis eintausendfache zunimmt. Zweck

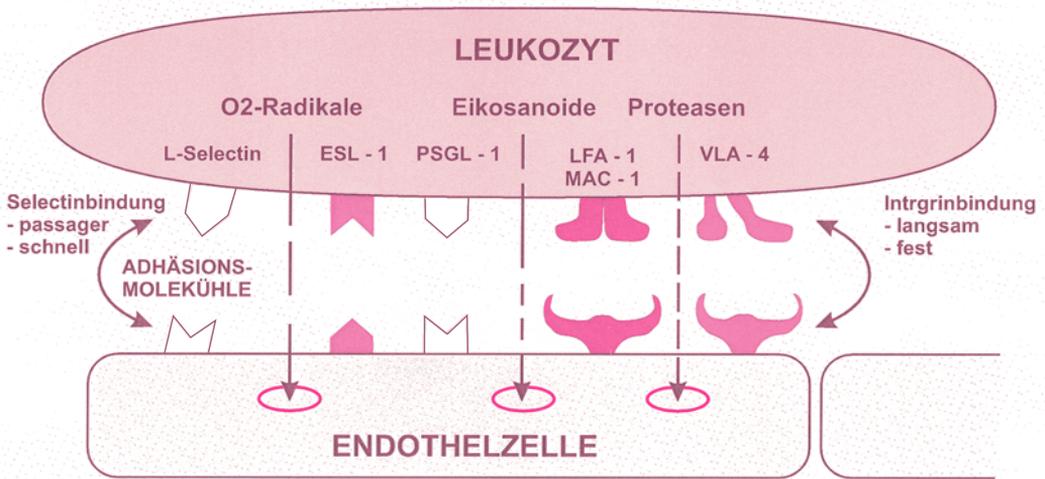


Abb. 12. Adhäsionsmoleküle, die an der Interaktion zwischen Leukozyten und Endothelien beteiligt sind: L-Selectin, ESL-1 (E-Selectin), PSGL-1 (P-Selectin), LFA-1 (α L β -Integrin), MAC-1 (Integrin) VLA-4 (α 4 β 1-Integrin)

dieser Reaktion ist es eine Entzündung zu lokalisieren, ihre Ausbreitung zu verhindern und mit diesem Ereignis selbst fertig zu werden. So erleichtert ein Anstieg der Fibrinogenkonzentration eine lokale Thrombusbildung und kann so die weitere Ausbreitung einer Entzündung verhindern. Jedoch ein operativer Eingriff selbst geht mit einer Erhöhung der Akut-Phasen-Proteinen einher.

1.9. LEUKOZYTENADHÄRENZ

An der Migration von Leukozyten (Abb. 12) sind drei Adhäsionsmolekül-Familien beteiligt: **Selectine**, **Integrine** sowie die dritte Gruppe von **Adhäsionsmolekülen**, die aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit Antikörper-Molekülen der Immunglobulin-Superfamilie zuzuordnen ist. Zu dieser Familie gehören **ICAM** (Intercellular Cell Adhesion Molecule), **VCAM** (Vascular Cell Adhesion Molecule) und **PECAM** (Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule).

1.9.1. ADHÄSIONSKASKADE

Endotoxinämie und Sepsis induzieren eine generalisierte Entzündungsreaktion mit Freisetzung proinflammatorischer Substanzen. Dabei sind Chemota-

xine für die Emigration von Leukozyten in das perivaskuläre Gewebe verantwortlich. Die Emigration von Leukozyten (Abb. 13) verläuft in verschiedenen Schritten:

Margination: Margination der Leukozyten in den Randstrombereich des Gefäßes mit Ausbildung eines zunächst losen Kontaktes mit dem mikrovaskulären Endothel von postkapillären Venolen.

Rolling: Es folgt das **Rollen** des Leukozyten an der Endothel-Zellen-Oberfläche. Es wird definiert als eine Geschwindigkeitsverlangsamung im Vergleich zum Zentralstrompunkt.

Vermittelt wird dieser Vorgang durch Selectine: P-Selectin, E-Selectin, L-Selectin. E-Selectin dient der Geschwindigkeitsreduktion, E- und P-Selectin binden Liganden mit oligosaccharid-ähnlichen Strukturen auf den Leukozyten.

Sticking: Dieses Rollen ist die Voraussetzung für die folgende Adhäsion von Leukozyten am Endothel (**Sticking**), bevor sie das Gefäßbett verlassen können.

Durch die Geschwindigkeitsreduktion wird es den Adhäsionsmolekülen ICAM-1 und VCAM-1 ermöglicht Bindungen einzugehen, die fester sind als die der Selectine. Es kommt zu einem festen Anhaften.

Transendotheliale Migration: Die folgende Migra-

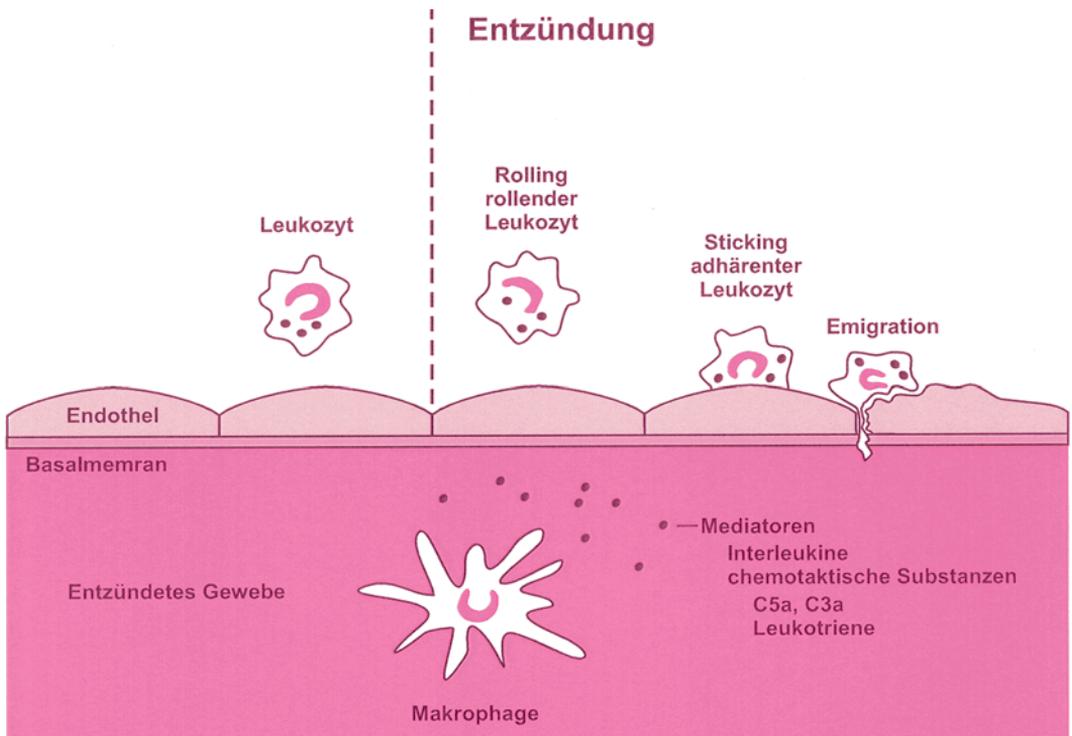


Abb. 13. Ablauf der Adhäsionskaskade von Leukozyten im Rahmen einer Endotoxinämie und Sepsis

tion und Gewebsinfiltration durch Leukozyten ist gefolgt von der Freisetzung verschiedener zytotoxischer Substanzen, lokal mit dem Ziel Mikroorganismen und Bakterien abzutöten. Dabei kommt es zu einer Verletzung des Endothels mit einer Schrankenfunktionsstörung, die als kapilläres Leak bezeichnet wird. Es gelangt intravasale Flüssigkeit in das Interstitium. Auftreten eines generalisierten Ödemes.

Dieser Schritt wird durch das Adhäsionsmolekül PECAM-1 vermittelt, welches an den interzellulären Kontaktstellen der Endothelzellen lokalisiert ist. Die extrazellulären Anteile der Selectine und der Moleküle ICAM-1 und VCAM-1 werden nach ihrer Expression von der Zelloberfläche abgespalten.

Der Serumspiegel dieser löslichen Adhäsionsmoleküle kann als Marker für entzündlich aktiviertes Endothel herangezogen werden.

Es ist bekannt, dass Endotoxine eine massive Zunahme des leukozytären Rollens und der leukozytären Adhärenz in Arteriolen und Venolen verursachen sowie eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation.

Endothelzellen der Gefäßwand und Leukozyten produzieren **Adhäsionsmoleküle**. Ihre Expression wird durch Mediatoren wie Zytokine vermittelt. Diese Oberflächenmoleküle bewirken das **Anhaften von Leukozyten an der Gefäßwand**. Die am Gefäßendothel anhaftenden Leukozyten setzen Substanzen frei, die ebenfalls die Gefäßwand schädigen und die Entstehung eines kapillären Leaks fördern. (Carraway et al., 2003)

Neuartige Therapieformen befassen sich mit der Entwicklung von Substanzen, die bestimmte Adhäsionsmoleküle blockieren können und damit möglicherweise eine entzündungshemmende Wirkung besitzen.

1.9.2. CAPILLARY LEAK SYNDROME – (SCLS) SYSTEMIC CAPILLARY LEAK SYNDROME

Das SCLS ist eine generalisierte Schädigung der Kapillarmembran mit einer beeinträchtigten Schrankenfunktion. Es tritt auf im Rahmen eines septischen Schockes nach einem prolongiertem Schockgeschehen, nach einer Verbrennung, einer Pankreatitis oder einem SIRS. Die Patienten entwickeln ein generalisiertes Ödem wobei es zu einer massiven Extravasation großer Plasmamengen in extrazelluläre interstitielle Räume kommt. Solange das Leak besteht, kann das Ödem weder mobilisiert noch ausgeschwemmt werden. Neben entsprechender Volumenssubstitution ist oft auch die Applikation von Katecholaminen notwendig. Derzeit gibt es keine klinisch kausale Therapie des kapillären Leak. Therapieversuche mit einem C1-Esterase-Inhibitor wurden bislang mehr in Einzelfällen (Tassani et al., 2001) angewendet.

Neuere experimentelle Ergebnisse zeigen jedoch, dass eine endotheliale Apoptose, welche das Resultat einer mitochondrialen Schädigung ist, hervorgerufen durch eine Schädigung der Oxidation, als möglicher Mechanismus für die Endothelschädigung anzusehen ist, welche zu einem SCLS führt. (Henn et al., 1998, Kluge et al., 2004, Nurnberger et al., 1997). Ebenso spielt der „Vascular endothelial growth factor (VEGF)“, der bei einer Sepsis erhöht ist (Van der Flier et al., 2005), eine Schlüsselrolle in der Ausbildung des capillary leak syndroms als ein potenter Faktor, der eine vaskuläre Permeabilität (Ferrara et al., 2003) hervorrufen kann. Erste experimentelle Studien (Thurston et al., 2000) befassen sich jedoch mit der VEGF Hemmung als eine mögliche künftige Strategie zur Verhinderung des capillären Leaks.

Therapie:

1. Derzeit ist keine causale Therapie möglich
 2. Volumenssubstitution
 3. Katecholamine
 4. C1-Esterase-Inhibitor – BERINERT®
- Derzeit keine gesicherte Indikation zur Anwendung, des weiteren hohe Kosten.

1.10. ZYTKINE

Zytokine ist ein weitläufiger Sammelbegriff für zahlreiche Peptide. Sie sind lokal wirksame, extrazelluläre

Botenstoffe, die von verschiedenen Zellen (bes. Makrophagen und Lymphozyten) freigesetzt werden und durch ihre Vielzahl an Eigenschaften (Tabelle 4) einen Einfluss auf Wachstum und Differenzierung nehmen. Andererseits sind sie in Entzündungsvorgängen und Abwehrprozesse involviert. Die Auswahl der angeführten Bezeichnungen ist ein Hinweis auf eine vielgestaltige Familie von Polypeptiden: (Interleukine, TNF- α Tumor Necrosis Factor- α), Lymphotoxin, IFN γ (Interferon- γ), G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor), GM-CSF (Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor), c-kit-Ligand, TGF- β (Transforming Growth Factor- β).

Eine Einteilung der Zytokine (Tabelle 5) lässt sich nach ihren biologischen Eigenschaften treffen.

Tabelle 4. Eigenschaften der Zytokine

Zytokine sind Polypeptide mit einem MG von 15–25 kDa
Ihre Freisetzung erfolgt durch unterschiedliche Noxen wie z. B.: Trauma, Infektion, Stress
Die Synthese sowie die Sezernierung derselben erfolgen rasch
Sie werden nicht als präformierte Moleküle gespeichert
Sie sind im pico- bis nanonormalen Bereich wirksam
Ihre Wirkung erfolgt über spezifische Rezeptoren von Zielzellen
Sie beeinflussen die Wirkung anderer Zytokine additiv, synergistisch und antagonistisch
Sie sind von Bedeutung für die Regulation der Genexpression von Zielzellen
Sie können eine Differenzierung, Migration, Proliferation und eine Apoptose von Zielzellen induzieren

1.10.1. TUMORNEKROSEFAKTOR – TNF

Polypeptid – Größe: 18kD, wird produziert von: LPS aktivierten mononukleären Phagozyten, antigenstimulierten T-Zellen, aktivierten Mastzellen.

Bakterielles Lipopolysaccharid (LPS) induziert eine Freisetzung von TNF aus Makrophagen. TNF wiederum veranlasst die Makrophagen zu Freisetzung von IL-1 β . IL-1 β verursacht eine Freisetzung von IL-6 und IL-8 aus Makrophagen und Gefäßendothelzellen.

Tabelle 5. Nach den biologischen Funktionen erfolgt eine Einteilung der Zytokine in: **Interleukine, Interferone, Chemokine und Wachstumsfaktoren**

Interleukine	Interferone	Chemokine	Wachstumsfaktoren
Proinflammatorische Zytokine Interleukin-1 Tumor necrosis factor – TNF und weitere Antiinflammatorische Zytokine Interleukin-4 Interleukin-10 Interleukin-13 IL-6-Typ Zytokine Pro- und antiinflammatorisch Interleukin-6 Interleukin-11 Oncostatin und weitere Immunmodulatorische Zytokine Interleukin-2 und weitere	Typ-1-Interferone Interferon- α Interferon- β Interferon- ω Typ-1-Interferone Interferon- γ und weitere	CC-Chemokine macrophage-derived chemokine (MDC) Pulmonary and activation regulated chemokine – PARC und weitere CXC-Chemokine Interleukin-8 granulocyte chemotactic protein 2 (GCP2) platelet factor 4 (PF4) und weitere	Signaltransduktion über Rezeptor-Tyrosinkinasen vascular endothelial growth factor (VEGF) colony stimulating factor (CSF) Fibroblast growth factor (FGF) macrophage colony stimulating factor (MCSF) und weitere Signaltransduktion über Rezeptor-Serin/Threonin Kinasen transforming growth factor β (TGF- β) und weitere Signaltransduktion über Rezeptoren mit assoziierten Tyrosinkinasen Erythropoetin (EPO) und weitere Signaltransduktion über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren endothelin (ET)

Die biologische Wirkungsweise des TNF als Funktion der Konzentration

1. Effekte bzw. Wirkungen bei niedriger Konzentration (10⁻⁹ Mol)

1. Er veranlasst die Endothelzellen zur Expressierung von Oberflächenrezeptoren (Adhäsionsmoleküle) was zur Folge hat, dass die Oberflächen der Endothelzellen für die Leukozyten „haftbar, klebrig“ werden, sowohl für Neutrophile als auch Monozyten und Lymphozyten. Aufgrund dieser Effekte kommt es zu einer Anhäufung von Leukozyten am Platz der Entzündung.
2. TNF aktiviert die Leukozyten
Aktivierung bes. der Leukozyten aber auch der Eosinophilen und mononukleären Phagozyten.
3. TNF stimuliert Phagozyten und andere Zelltypen zur Produktion von Zytokinen (IL-1, IL-6, TNF selbst) und Chemokinen
4. TNF hat schützenden Effekt gegen Viren, Er-

höhung der Expression der Klasse I MHC- Moleküle, wodurch es zu einer durch CTL-vermittelten Lyse der virusinfizierten Zellen kommt.

Resultat: Lokale Entzündung

2. Wirkungen bei mittleren Konzentrationsmengen

- Eindringen des TNF in die Blutbahn
1. TNF ist eine endogenes Pyrogen, wirkt auf die Zellen im Hypothalamus und induziert dort Fieber. Diese Eigenschaft hat auch das IL-1. Fieber entsteht als eine Antwort auf TNF oder IL-1 und wird durch eine gesteigerte Synthese von Prostaglandinen von zytokinstimulierten Hypothalamuszellen ausgelöst.
 2. TNF induziert die mononukleären Phagozyten und vakulären Endothelzellen zur Abgabe von IL-1 und IL-6 in den Kreislauf.
 3. TNF induziert die Hepatozyten zur gesteigerten Produktion von Serum-Amyloid
 4. TNF aktiviert das Gerinnungssystem

5. TNF supprimiert die Zellteilung der Stammzellen des Knochenmarks, ev. Lymphopenie
6. TNF verursacht metabolische Veränderungen. Kachexie
Hemmung der Synthese der Lipoprotein-Lipase

Resultat: Auftreten klinisch erkennbarer systemischer Wirkungen

3. Wirkungen bei extrem hoher Konzentration:

- Abnahme der Myokard-Kontraktilität
- Stickoxyd-Synthetase (NOS) konvertiert Arginin zu Zitrulin und NO. Das freiwerdende NO hemmt die Myokard-Kontraktilität
- Abnahme des Blutdruckes und der Gewebespersion durch Relaxierung der glatten Muskulatur.
 - a. TNF wirkt direkt auf die Zellen der glatten Muskulatur
 - b. TNF wirkt indirekt über Produktion von Vasodilatoren wie Prostazyklin und NO
- TNF verursacht eine intravaskuläre Thrombusbildung, dadurch kommt es zu einer Abnahme der Gewebespersion.
Diese Wirkung kommt bedingt durch eine kombinierte Wirkung des Endothels und der mononukleären Phagozyten zustande, die eine Aktivierung und Koagulation der Neutrophilen fördern, wodurch es zu einer Verlegung des Gefäßlumens kommt.
- TNF bedingt metabolische Störungen wie einen Abfall der Glukosekonzentration
Ursache ist eine Überverwertung der Glukose durch Muskelzellen und eine verminderte Glukosebildung in der Leber.

Resultat: Septischer Endotoxinschock

- Bei Freisetzung geringer Mengen bleibt die Wirkung lokal.
- Bei Freisetzung mittlerer Mengen treten systemische Wirkungen auf.
- Bei Freisetzung hoher Mengen kann ein septischer Schock auftreten.

1.10.2. INTERLEUKINE

= INTERLEUKIN 1

Polypeptid – MG 20 kD

Produktion von IL-1 von: mononukleären Phagozyten, Epithel- und Endothelzellen

Die Produktion von IL-1 durch mononukleäre Phagozyten kann ausgelöst werden durch:
bakterielle Produkte (LPS)
Zytokine, die von Makrophagen stammen (wie TNF oder IL-1 selbst)
Kontakt mit CD4+T-Zellen

Wirkungen bei niedriger IL-1-Konzentration: Wirkt als Mediator einer lokalen Entzündung auf mononukleäre Phagozyten und auf das vaskuläre Endothel und induziert eine weitere Synthese von IL-1 und auch IL-6

Wirkungen bei hoher IL-1-Konzentration

- Verursachung von Fieber (wie TNF)
- Induktion der Produktion von Akut-Phasen-Proteinen in der Leber (Serum-Amyloid A)
- Induktion einer Kachexie

= INTERLEUKIN 2 – T cell growth factor

Glykoprotein 14-17kD, Produktion von IL-2 von: CD4+ T Zellen, CD8+ T Zellen

Interleukin-2 wirkt auf die gleichen Zellen, die es produzieren als **autokriner Wachstumsfaktor** für T-Lymphozyten

Wirkungen von IL-2 auf Lymphozyten

1. IL-2 ist der wichtigste autokrine Wachstumsfaktor für T-Lymphozyten
2. IL-2 stimuliert Wachstum der NK-Zellen und erhöht ihre zytotoxische Fähigkeit, sodass Lymphokin-aktivierte Killer-Zellen entstehen
3. IL-2 wirkt auf B-Zellen als Wachstumsfaktor und als Stimulus für Antikörpersynthese

= INTERLEUKIN 4

Ist von seinem Wirkspektrum den antiinflammatorischen Zytokinen zuzuordnen. Größe: 20kD
Produktion von IL-4 von: Helfer-T-Zellen

Wirkungen von IL-4

- IL-4 wird für die Produktion von IgE benötigt. IgE ist der wichtigste Mediator der Empfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp.
- IL-4 hemmt die Aktivierung der Makrophagen und verhindert Effekte von IFN- γ
- IL-4 ist ein Wachstums- und Differenzierungsfaktor für T-Zellen.

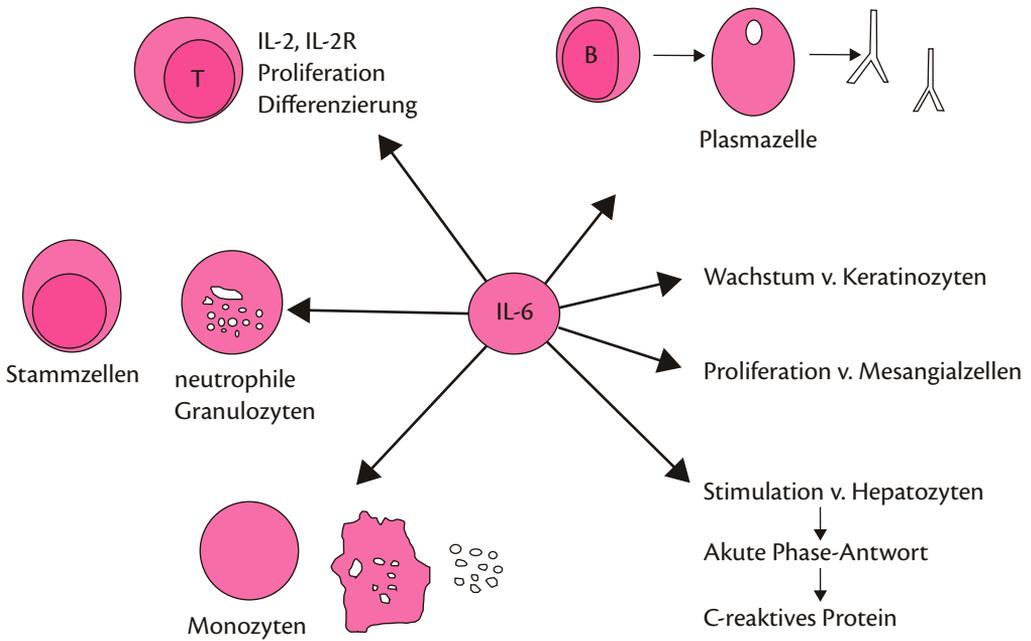


Abb. 14. Effekte von IL-6

- IL-4 stimuliert die Expression von Adhäsionsmolekülen, wodurch es zu einer verstärkten Bindung von Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen kommt.
- IL-4 ist ein Wachstumsfaktor für Mastzellen

Tierexperimentell zeigte die Applikation von rekombinanten Interleukin-4 bei hypoxisch induzierter Lungenschädigung ein geringeres Ausmaß einer pulmonalen Schädigung (Ozturk H. et al., 2006), möglicherweise durch Einflussnahme auf die freie Radikalbildung.

INTERLEUKIN 6

Polypeptid Größe: 26kD, Produktion von IL-6 von: mononukleären Phagozyten, Gefäßendothelzellen, Fibroblasten

Wirkungen: (Abb. 14) Interleukin veranlasst die Hepatozyten, verschiedene Plasmaproteine wie das Fibrinogen zu synthetisieren.

Interleukin-6 dient im Verlauf der B-Zell-Differenzierung als Wachstumsfaktor für aktivierte B-Zellen.

INTERLEUKIN 8

Ist den proinflammatorischen Zytokinen zuzuordnen. Polypeptid MG: 8kD
Produktion von IL-8 von: Makrophagen und Endothelzellen

Effekte

- IL-8 ist ein Inducer der Neutrophilen und T-Zell-Chemotaxis

INTERLEUKIN 10

- Immunsupprimierendes Zytokin
- MG-35 kD, Produktion von IL-10 von: Helfer-T-Zellen

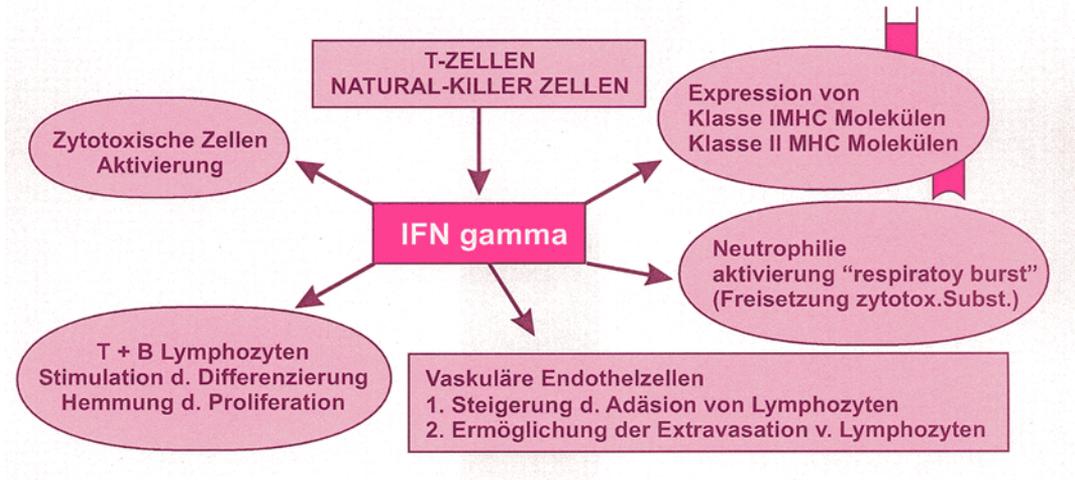


Abb. 15. Effekte von $\text{INF-}\gamma$

Wirkungen

- Induktion der Bildung des IL-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1Ra) in Monozyten und Makrophagen
- Hemmung der Bildung der induzierbaren NO-Synthase (iNOS)
- Hemmung der Zytokinproduktion von Makrophagen (z. B. TNF, IL-1, Chemokine und IL-12)
- Verminderung der Funktion von Makrophagen bei der T-Zell-Aktivierung

In einer klinischen Studie an gesunden Probanden zeigte die i.v. Applikation von humanem recombinanten IL-10 (Chernoff A et al., 1995) eine Suppression der Produktion proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-1 β sowie einen hemmenden Effekt auf T-Zellen.

1.10.3. INTERFERONE (INF)

Interferone sind Glykoproteine (24kD), die vor allem von Leukozyten, Fibroblasten, T-Lymphozyten gebildet werden und eine immunstimulierende, antitumorale, antivirale Wirkung entfalten.

$\text{INF-}\alpha$

Struktur: Protein aus 150–170 Aminosäuren, 23 Varianten, die meisten nicht glykosyliert

Bildung: Von den Leukozyten, die von Viren befallen sind. Das Signal für die INF-Bildung ist das intrazelluläre Vorkommen von viraler doppelsträngiger RNA, bereits eine Stimulation durch diese RNA führt zur INF-Bildung.

Wirkung: Antivirale Wirkung – Interferon verursacht eine Aktivierung virusinfizierter und nicht infizierter Zellen. In diesen Zellen findet eine Proteinbildung statt, welche erstens eine Virus-Proteinsynthese in diesen Zellen hemmt und zweitens den Abbau von viraler und zellulärer RNA bewirkt. Es kommt zu einer vermehrten Bildung von MHC-Klasse-I-Molekülen und Proteasen, welche virusinfizierte Zellen durch T-Lymphozyten leichter angreifbar machen. Interferon aktiviert NK-Zellen (natürliche Killerzellen)

Therapie: Behandlung schwerer Virusinfektionen, chronische Virushepatitis, Leukämien. Effekt beruht wahrscheinlich auf der Aktivierung der NK-Zellen

INF- β

Struktur: Glykoprotein aus 166 Aminosäuren, nur eine Variante

Bildung: von virusinfizierten Fibroblasten

Antivirale Wirkung: Interferon- β bindet an den gleichen Rezeptor wie Interferon- α

Therapie: Behandlung von Multipler Sklerose und schwerer Virusinfektion

INF- γ

Struktur: Glykoprotein aus 146 Aminosäuren

Bildung: TH1-Zellen (Subpopulation von T-Helfer-Zellen) bilden INF- γ nach Kontakt mit Makrophagen, welche Bakterien gefressen haben und natürliche Killerzellen (NK)

Wirkungen: (Abb. 15)

- **Antivirale Wirkung:** Induktion des Enzymes 2,5-Oligoadenylsynthetase, welches die RNAsen stimuliert und damit die Virusreplikation hemmt.
- **Immunmodulatorische Wirkung:** Induktion der Expression von Oberflächenantigenen Histokompatibilitätsantigene der Klasse I und II (MHC Moleküle) sowie Fc-Rezeptoren) und damit Einleitung einer Immunantwort. Aktivierung der Zytokinsynthese – Interleukin 1 und 2 sowie TNF, welche Makrophagen, Killerzellen und zytotoxische Zellen aktivieren, die Viren eliminieren.
- **Antiproliferative Wirkung:** Herunterregulation von pro-Onkogenen; dadurch entsteht ein antiproliferativer Effekt auf Tumorzellen oder Zellen des hämatopoetischen Systems.

1.10.4. WACHSTUMSFAKTOREN

Granulozyten-Makrophagen-Colony-Stimulating-Factor (GM-CSF)

Struktur: Glykoprotein 22kD

Bildung: GM-CSF wird produziert von:

- aktivierten T-Zellen
- aktivierten mononukleären Phagozyten
- vaskulären Endothelzellen
- Fibroblasten

GM-CSF ist in der Zirkulation nicht nachweisbar, wirkt nur am Produktionsort

Wirkungen: Aktivierung von Leukozyten am Ort des Entzündungsgeschehens

Wirkung auf die Hämatopoese

Granulozyten-Colony-Stimulating-Factor (G-CSF)

Struktur: Typ-1-Glykoprotein 20–25 kD, wird von aktivierten Makrophagen, Endothelzellen und Fibroblasten gebildet.

Wirkungen

- Anregungen hämatopoetischer Blutstammzellen „kolonieformende Einheit“ zur Proliferation und Differenzierung zu Granulozyten. Verminderung der Länge und des Schweregrades einer chemotherapiinduzierten Neutropenie
- Regulation der Funktion reifer neutrophiler Granulozyten wie Chemotaxis, Migration und Superoxidproduktion
- Mobilisation hämatopoetischer Stammzellen aus dem Knochenmark ins Blut
- Verbesserung der Dysfunktion Neutrophiler bei akutem Leberversagen. Wiederherstellung der Superoxidproduktion
- Möglicherweise Verbesserung der Immunfunktion im septischen Schock (Stephens DP et al., 2002)

Mit Hilfe rekombinanter DNA-Technik können Wachstumsfaktoren (Assaly et al., 2001) hergestellt werden mit der Bezeichnung: rG-CSF **Filgrastim – NEUPOGEN®** rGM-CSF **Molgramostin – LEUKOMAX®** Verwendung dieser Wachstumsfaktoren zur Verminderung von Dauer und Ausmaß einer Leukopenie. Anwendung bei myelosuppressiver Chemotherapie sowie nach Knochenmarkstransplantation. Klinische Anwendung bei schwerer Sepsis (Jeffrey J et al., 2004) mit respiratorischer Insuffizienz und konsekutiver Verbesserung der pulmonalen Funktion.

Tabelle 6. Molekulargewichte und Konzentrationen der Immunglobuline im menschlichen Serum

	IgA	IgG	IgM	IgE	IgD
Molekulargewicht	160 kD	150 kD	900 kD	190 kD	184 kD
Konz. im Plasma g/l	0,9–4,5	8–18,0	0,6–2,8	1-14 × 10 ⁻⁴	0,003–0,4

1.10.5. CHEMOKINE (= CHEMOTAKTISCHES ZYTKIN)

Chemokine sind Polypeptide (7-10 kDa), deren Ziel die „Anlockung“ von Leukozyten ist.

Die gebildeten Chemokine liegen vor allem gebunden an Endothelzellen vor, sodass sich vorbeiziehende Leukozyten daran binden können. Durch dieses erste Anhaften kommen die Leukozyten dann mit den im Entzündungsgebiet exprimierten Endotheladhäsionsproteinen in Berührung. Anschließend erfolgt die Auswanderung der Leukozyten in das Gewebe.

Chemokine werden von Leukozyten, Endothelzellen, Epithelzellen und Fibroblasten als Antwort auf einen IL-1 bzw. TGF- α -Reiz hin gebildet (Punnett et al., 2005).

Einteilung der Chemokine:

- 4 Gruppen: CXC (α), CC (β), XC (γ), CX3C (δ)
- **α -Chemokine (CXC)**
Aktivierung von neutrophilen Granulozyten
- **β -Chemokine (CC)**
Anlockung von Monozyten und CD4+ Lymphozyten
Aktivierung von T-Lymphozyten und Makrophagen

Chemokinrezeptoren

Bei den Rezeptoren der Chemokine handelt es sich um 7-Transmembranproteine in der Membran der Leukozyten. Die Signaltransduktion erfolgt über G-Proteine.

Klinische Bedeutung: α - und β -Chemokine sind in der Lunge von Patienten mit ARDS zu finden.

1.11. ADAPTIVE IMMUNABWEHR

Die adaptive Immunabwehr dient der spezifischen Elimination von körperfremden Molekülen oder Molekülaggraten (Antigenen).

Die B- bzw. T-Lymphozyten sind die zellulären Komponenten des adaptiven Immunsystems. Sie lösen die adaptive Immunantwort aus.

Zytotoxische T-Lymphozyten reagieren über ihren Corezeptor CD8 mit Zellen, welche Antigenfragmente mit MHC-I Proteinen präsentieren. Dadurch kommt es zu einer Expression zytotoxischer Proteine, welche diese Zellen gezielt abtöten.

T-Lymphozyten mit dem Corezeptor CD4 erkennen Antigene, die ihnen mit dem MHC-II Protein präsentiert werden. Sie setzen nun IL-2 und IL-4 frei, die der Umwandlung von B-Lymphozyten in Plasmazellen dienen, sowie IL-12, Interferon- γ und TNF- α , die Makrophagen aktivieren.

Die Bindung eines Antigens an den B-Lymphozytenrezeptor bedingt eine Internalisierung und lysosomale Fragmentierung des Antigens, welches anschließend mit MHC-II Proteinen präsentiert wird. Nach Kontakt mit T-Helferzellen erfolgt unter Einwirkung des von diesen Zellen produzierten IL-4 die weitere Proliferation und Differenzierung zu Plasmazellen welche Antikörper produzieren.

Die Immunglobuline werden von Plasmazellen produziert, die sich als Vorläufer-B-Lymphozyten entwickelt haben. Die verschiedenen Klassen von Immunglobulinen (Tabelle 6) unterscheiden sich voneinander in ihrer Größe, Zusammensetzung der Aminosäuren, des Kohlehydratanteils sowie ihrer Konzentration.

IMMUNGLOBULIN IgA

Vorkommen: Gastrointestinaltrakt, sowie an den Stellen, an denen der Organismus mit der Umwelt in Kontakt kommt wie Speichel und Tränenflüssigkeit, Lungensekret, Schweiß.

Funktion: Schutz der Schleimhautoberfläche vor Infektionen. In Anwesenheit von Lysozym wirkt IgA bakterizid auf gramnegative Bakterien. Keine Fähigkeit zur Komplementaktivierung.

IMMUNGLOBULIN IgG

Vorkommen: Kommt in der größten Konzentration im Plasma vor

Funktion: IgG besitzt zwei Antigenbindungsstellen und kann korpuskuläre Antigene quervernetzen, d.h. agglutinieren und präzipitieren. Diese Quervernetzung erleichtert auch die Phagozytose. IgG bindet von Bakterien gebildete im Plasma vorkommende Toxine als auch Mikroorganismen. Somit kann IgG als Antiserum für Toxine verwendet werden, da es diese bindet und neutralisiert. Es aktiviert das Komplementsystem. IgG passiert als einziges Immunglobulin die Plazentaschranke. IgG ist für die humorale Sekundärantwort zuständig.

IMMUNGLOBULIN IgM

IgM ist eine Pentamer, bei dem fünf IgG-ähnliche Strukturen durch eine J-Kette (Joining-Peptid) mit Disulfidbrücken verbunden sind. Aufgrund dieser Struktur kann sich IgM gut mit multivalenten Antigenen verbinden.

IgM ist der erste Antikörper, der auf einen erstmaligen Antigenkontakt hin gebildet wird (Primärantwort) sowie der stärkste Aktivator des Komplementsystems.

IgM kann die Plazentaschranke nicht durchdringen, jedoch kann der Fötus ab dem 5ten Entwicklungsmonat IgM selbst bilden.

IMMUNGLOBULIN IgE

Spielt eine bedeutende Rolle bei allergischen Reaktionen. IgE binden an einen spezifischen Rezeptor der Mastzellen und bewirken nach Kontakt mit dem Antigen die Freigabe von Mediatorsubstanzen wie Histamin und anderen.

LITERATUR

- Assaly R, Olson D, Hammersley J, Fan PS, Liu J, Shapiro JL, Kahaleh MB, Initial evidence of endothelial cell apoptosis as a mechanism of systemic capillary leak syndrome. *Chest* 120: 1301–1308: 2001
- Bruce A, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, Molekularbiologie der Zelle, 4. Auflage. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2004
- Carraway MS, Welty-Wolf KE, Miller DL, Ortel TL, Idell S, Ghio AJ, Peterson LC, Piantadosi CA, Blockade of tissue factor. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 1200–1209: 2003
- Chernoff AE, Granowitz EV, Shapiro L, Vannier E, Lonnemann G, Angel JB, Kennedy JS, Rabson R, Wolff SM, Dinarello CA, Inhibition of inflammatory cytokine production and immune responses. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans. *The Journal of Immunology* 154: 5492–5499: 1995
- Cohen J, The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* Vol 420: 885–891: Dezember 2002
- Elliot WH, Elliot DC, Biochemistry and molecular biology, 3rd edn. Oxford University Press: 2004
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine* 9 (6): 669–676: 2003
- Haziot A, Rong GW, Lin XY et al, Recombinant soluble CD14 prevents mortality in mice treated with endotoxin (lipopolysaccharide). *J Immunol* 154: 6529–6532: 1995
- Henn V, Slupsky JR, Gräfe M, Anagnostopoulos I, Förster R, Müller-Berghaus G, Kroczeck RA, CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 391: 591–594: 1998
- Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Karl IE, Endothelial cell apoptosis in sepsis. *Crit Care Med* 30 (5) [Suppl]: 225–228: 2002
- Kluge S, Kreyman G, Lit. Validation of C1-esterase inhibitor therapy in severe capillary leak syndrome by monitoring of extravascular lung water. *Intensive Care Med* 30 (4): 731: Apr 2004
- Manxiang L, Georgakopoulos D, Lu G, Hester L, Kass DA, Hasday J, Wang Y, Kinase mediates inflammatory cytokine induction in cardiomyocytes and extracellular matrix remodelling in heart. *Circulation* 111: 2494–2502: 2005, p38 MAP
- Marra NN, Thornton MB, Snable JL, et al, Endotoxin binding and neutralizing properties of recombinant bactericidal/permeability-increasing protein and monoclonal antibodies HA-1A. *Crit Care Med* 22: 559–565: 1994

- Nurnberger W, Heying R, Burdach S, Gobel U, C1 esterase inhibitor concentrate for capillary leakage syndrome following bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 75: 95–101: 1997
- Nys M, Preiser JC, Deby-Dupont G, Habraken Y, Mathy-Hartert M, Fams P, Lamy M, Nitric oxide-related products and myeloperoxidase in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ALI activate NF-kappa B in alveolar cells and monocytes. *Vascul Pharmacol* 43 (6): 425–433: 2005
- Nys M, Deby-Dupont G, Habraken Y, Legrand-Poels S, Kohnen S, Ledoux D, Canivet JL, Damay P, Lamy M, Bronchoalveolar lavage fluids of ventilated patients with acute lung injury activate NF-kappaB in alveolar epithelial cell line: role of reactive oxygen/nitrogen species and cytokines. *Nitric Oxide* 9 (1): 33–43: 2003
- Ozturk H, Ozturk H, Buyukbayram H, Tuncer MC, The effects of exogenous interleukin-4 on hypoxia-induced lung injury. *Pediatr Surg Int* 20: 1–5: Jan 2006
- Presnell JJ, Harris T, Stewart AG, Cade JF, Wilson JW, A randomized phase II trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in severe sepsis with respiratory dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 138–143: 2002
- Puneet P, Sh. Mochhala, M. Bhatia, Chemokines in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 288: L3–L15: 2005
- Rosengart MR, Nathens AB, Arbabi S, Neff MJ, Garcia I, Martin TR, Maier V, Mitogen-activated protein kinases in the intensive care unit: prognostic potential. *Annals of Surgery* 237: 94–100: 2003
- Seeger R, Krebs EG, The MAPK signaling cascade. *FASEB J* 9: 726–735: 1995
- Stephens DP, Fisher DA, Currie BJ. An audit of the use of granulocyte colony stimulating factor in septic shock. *Intern Med J* 32 (4): 143–148: 2002
- Tassani P, Kunkel R, Richter JA, Oechsler H, Lorenz HP, Braun SL, Eising GP, Haas F, Paek Su, Bauernschmitt R, Jochum M, Lange R. Effect of C1-esterase-inhibitor on capillary leak and inflammatory response syndrome during arterial switch operations in neonates. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15 (4): 469–473: 2001
- Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, Zhou H, Ross L, Croll SD, Glazer N, Holash J, McDonald CM, Yancopoulos GD, Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. *Nat Med* 6 (4): 460–3: April 2000
- Tomoko S, Moraes TJ, Vachon E, Ginzberg HH, Huang TT, Matthay MA, Hollenberg MD, Marshall J, McCulloch CAG, Herrera Abreu MT, Chow CW, Downey GP, Proteinase-activated receptor-1 mediates elastase-induced apoptosis of human lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 33: 231–247: 2005
- Van der Flier M, van Leeuwen HJ, van Kessel KP, Kimpen JL, Hoepelman AI, Geelen SP, Plasma vascular endothelial growth factor in severe sepsis. *Shock* 23 (1): 35–38: January 2005
- Wang SB, Yao YM, Dong N, Yu Y, Tao GC, Role of Janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathway in mediating mRNA expression of high mobility group box 1 protein in the liver in septic rats. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 15 (3) 147–149: 2003