

Die Rolle der CXC-Chemokine in der Pathogenese des ARDS*

Role of CXC-chemokines in the pathogenesis of the acute respiratory distress syndrome

G. Beck und D. von Zabern

Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. van Ackern)

Zusammenfassung: Das Rekrutment von Leukozyten in das Inflammationsgewebe ist entscheidend für den Verlauf von Entzündungsreaktionen. Gemeinsam mit Adhäsionsmolekülen, Cytokinen und Proteasen sind vor allem die Chemokine, welche bei definierten Leukozytenpopulationen ein chemotaktisches Verhalten auslösen, für dieses Rekrutment verantwortlich. In der Pathogenese des „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) spielen polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMN) eine entscheidende Rolle. Diese sind nach ihrer Aktivierung in der Lage, Schäden an der alveolo-kapillären Membran zu verursachen und die Entstehung eines interstitiellen Ödems zu begünstigen. Aus diesem Grund sind besonders die CXC-Chemokine, eine Chemokinklasse mit speziellen chemotaktischen Wirkungen zu PMN, in der Frühphase für die Entwicklung des ARDS von Bedeutung. Diese Zusammenfassung soll die bisherigen Erkenntnisse über die Rolle dieser Chemokingruppe beim ARDS und deren Regulation darstellen.

Einleitung

Das „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS), erstmals 1967 durch *Ashbaugh* beschrieben, kann durch eine Vielzahl von Grunderkrankungen, sowohl infektiöse wie auch nicht infektiöse, ausgelöst werden. Charakteristisch für dieses Krankheitsbild ist aber, daß unabhängig von der primären Ursache ein einheitliches Schädigungsmuster des Lungenparenchyms zu finden ist (3, 20, 52, 53, 55).

Als Grundpathomechanismus des ARDS liegt eine Perfusionsstörung vor, welche durch inflammatorische Mediatoren der Endothelzellen, Monozyten/Makrophagen, PMN, den Alveolarepithelien und durch aktivierte Komplement in gegenseitiger Beeinflussung ausgelöst und perpetuiert wird. Die Stimulation der koagulativen und fibrinolytischen Anteile der Gerinnungskaskade führt zur Einschwemmung von polymerisierten Fibrinmonomeren und Mikrothromben aus der Peripherie. Daraus resultierende pulmonale Mikroembolien lösen Mikrozirkulationsstörungen aus, und bei protrahiertem Verlauf entstehen hyaline Membranen durch die Extravasation von Fibrinmonomeren (20, 45, 52, 55).

In der Pathogenese des ARDS wurde als herausragendes Charakteristikum eine frühe Margination poly-

morphkerniger neutrophiler Granulozyten (PMN) an den Lungenkapillaren sowie deren Extravasation in das Interstitium und die Alveolen beobachtet. PMN haben unter physiologischen Bedingungen eine Abwehrfunktion gegenüber eindringenden Mikroorganismen, unter pathologischen Bedingungen bzw. bei überschießender Aktivierung aber führen sie durch die Produktion einer Reihe proinflammatorischer Mediatoren, darunter toxische Sauerstoffradikale und proteolytische Enzyme, zur Schädigung des pulmonalen Parenchyms (59, 13, 29).

Die Auswanderung der PMN aus dem Intravasalraum in das Interstitium ist von einer komplexen Serie an Regulationsmechanismen abhängig. Dazu zählen die schnelle Freisetzung von Zytokinen wie Interleukin-1 (IL-1) oder Tumor-Nekrose-Faktor (TNF α), welche zur Aktivierung von Endothelzellen und Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle führen; die Produktion von Chemotaxie auslösenden Zytokinen (Chemokine), welche zur Anlockung von PMN führen; die Anheftung der PMN an das Endothel; die Aktivierung der PMN mit Expression neutrophiler Adhäsionsmoleküle und letztendlich die Diapedese der PMN durch die Gefäßbarriere. Die feste Anheftung von PMN am Endothel ist somit Voraussetzung für das erfolgreiche Eindringen der PMN in das Lungengewebe. Diese wird primär durch die TNF- α , IL-1 oder Endotoxin induzierte Interaktion endothelialer E- und P-Selektine und konstitutiv anwesendem ICAM-1 (intrazelluläres Adhäsionsmolekül) mit LFA-1 (lymphozytenfunktion-assoziiertes Antigen) und dem Sialyl-Lewis-Antigen der PMN realisiert. Die spätere feste Adhäsion erfolgt durch das unter diesen Bedingungen vermehrt synthetisierte ICAM-1 und dessen Bindung mit den Liganden CD11b/CD18 und L-Selektin der PMN (9, 66, 67, 75). Diese Verbindung ermöglicht die gegen die Scherkräfte des strömenden Blutes gerichtete feste Adhäsion und die nachfolgende Diapedese (Abb. 1).

Auf Grund ihrer Fähigkeit, unter Stimulationsbedingungen multiple proinflammatorische Mediatoren freizusetzen, wird den PMN eine wichtige Rolle bei den pathophysiologischen Veränderungen im Rahmen der Entwicklung des ARDS zugeschrieben. Somit

* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Klaus van Ackern zum 60. Geburtstag

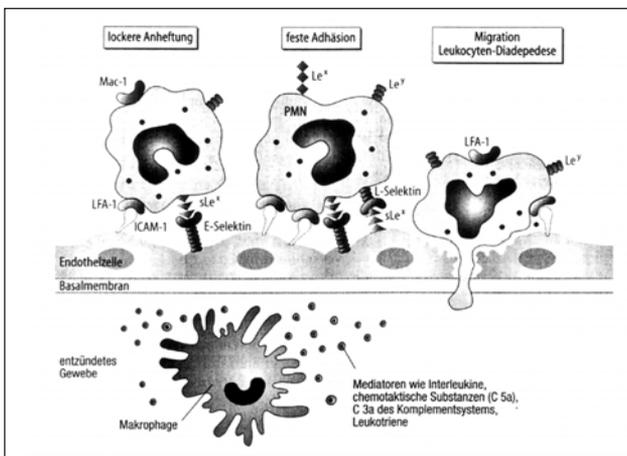


Abbildung 1: Die Prozesse der Adhäsion und Diapedese von PMN. (med. nach 78).

Zu Beginn sind PMN über ihre Liganden LFA-1 (Lymphozytenfunktion-assoziiertes Antigen) und sLE^x (Sialyl-Lewis-Antigen) mit den endothelialen Adhäsionsmolekülen E-Selektin und dem konstitutiv anwesenden ICAM-1 locker verbunden.

Die feste Adhäsion erfolgt durch das unter diesen Bedingungen vermehrt synthetisierte ICAM-1 und dessen Bindung an die Liganden CD11b/CD18 und L-Selektin der PMN. Diese Verbindung ermöglicht die nachfolgende Diapedese. Die von Makrophagen freigesetzten Mediatoren fördern die gerichtete Bewegung der in das Interstitium eingewanderten PMN.

gewinnen auch Substanzen, welche die PMN zum Inflammationsort dirigieren, zunehmend an Bedeutung. Chemotaktische Wirkungen auf Leukozyten im allgemeinen werden Thrombin, LeukotrienB₄, Plättchen-aktivierendem-Faktor (PAF) und dem Komplementfaktor C5a zugeschrieben. All diese Substanzen verfügen jedoch nicht über eine Selektivität gegenüber definierten Leukozytenpopulationen und somit sind es die einzelnen Chemokinklassen, welche die Inflammationskaskade entscheidend beeinflussen können (5, 19, 22, 35, 42, 44).

Das Ziel der vorliegenden Zusammenfassung ist es, die Bedeutung der Chemokine für die Entwicklung des ARDS auf der Grundlage neuer zellphysiologischer, tierexperimenteller und klinischer Studien zu bewerten. Dies soll letztendlich auch im Hinblick auf mögliche neue therapeutische Ansätze diskutiert werden.

Die Familie der Chemokine

Chemokine sind eine Familie von strukturell ähnlichen Zytokinen mit einem Molekulargewicht von 8 - 10 kDa, welche ein chemotaktisches Verhalten bei unterschiedlichen Leukozytenpopulationen hervorrufen können. Derzeit sind über 40 Chemokine bekannt, wobei die meisten von ihnen erst in den letzten Jahren entdeckt worden sind und noch wenig über sie bekannt ist (5, 14, 44, 45, 54, 56, 60, 70).

Die Chemokin-Superfamilie (Abb. 2, Tab. 1) wurde ursprünglich in eine CC- und eine CXC-Klasse unterteilt. Bis auf eine Ausnahme enthalten diese klas-

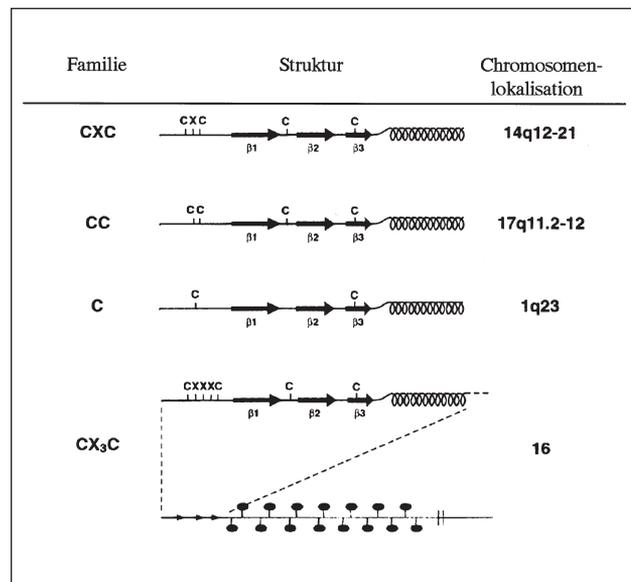


Abbildung 2: Die Chemokin-Familien.

Chemokine werden entsprechend ihrer Genetik und Struktur in 4 Familien eingeteilt.

Alle Chemokine haben 3 gleiche gefaltete Untereinheiten (β₁ - 3) und eine C-terminale α-Helix. Sie bestehen aus 4 Cysteinen, wobei die ersten zwei Cysteine in der CXC- und in der CX₃C-Familie durch Aminosäuren getrennt sind.

sischen Chemokine vier Cysteinbausteine. Bei den CC-Chemokinen liegen die ersten beiden dieser Cysteinbausteine eng aneinander. Die Zielzellen dieser CC-Chemokine sind Monozyten, T-Zellen und Natural-Killer-Zellen. Bei den CXC-Chemokinen dagegen ist eine Aminosäure (X) zwischen diesen Cysteinen eingebaut. Die Aminosäuresequenzen, die am N-terminalen Ende vor der CC- oder CXC-Sequenz stehen, sind von entscheidender Bedeutung für die Funktion dieser Proteine. Die CXC-Gruppe kann daraufhin in zwei Untergruppen unterteilt werden. Die erste enthält an ihrem N-terminalen Ende die Aminosäuresequenz Glutamin-Leucin-Arginin und induziert eine selektive Chemotaxie bei PMN. Der zweiten Gruppe fehlt diese Sequenz am N-terminalen Ende, wodurch diese ein chemotaktisches Verhalten bei Lymphozyten bewirkt.

Neben den beiden Hauptklassen ist eine weitere Klasse, die C-Chemokine mit nur einem Vertreter, dem Lymphotactin, beschrieben. Lymphotactin besitzt nur zwei Cysteinbausteine, welchen keine Aminosäure zwischengelagert ist. Diese Struktur bewirkt ebenfalls ein chemotaktisches Verhalten bei T-Lymphozyten (40).

Erst kürzlich wurde eine vierte Chemokinklasse beschrieben, welche drei Aminosäuren zwischen den beiden Cysteinen besitzt (CXXXC) und eine Chemotaxie bei verschiedenen Lymphozyten und Natural-Killer-Zellen auslöst. Die Einzigartigkeit dieses Chemokines besteht darin, daß es sowohl als Chemokin synthetisiert, wie auch als Adhäsionsmolekül an der Zelloberfläche präsentiert wird (7, 26).

Tabelle 1: Chemokine, wichtigste Quellen und Effektorzellen, Rezeptoren.

CC-Chemokine	Quellen	Rezeptoren	Zielzellen
I-309/TCA-3	TZ, MZ	CCR8	M
MCP-1	M, L, F, EP, EZ	CCR2, CCR4	M, T-L-GZ, B, NK, HV?, DZ?
MIP-1 α	M, L, N, E, F, MZ	CCR1, CCR4-5	M, TZ, NK, B, E, DZ, HV
MIP1b	M, L, N, F, MZ	CCR5, CCR8	M, TZ, NK, DZ, HV
RANTES	TZ, M, F, ME	CCR1, CCR3-5	T-L-GZ, E, B, NK, DZ
C10/MPR-1(murin)	M, E, Gehirn	?	M, Mikroglia?
MCP-3	Thr, M, MZ, F	CCR1-3	M, T-L-GZ, E, B, NK, DZ
MCP-2	PBMC, F	CCR2-2	M, TZ
MIP-1g/MPR-2/CCF18 (murin)	M, DZ	?	Ruhende und akt. TL
Eotaxin-1	EP, EZ, E, Lunge	CCR3	E
MCP-5(murin)	M, LN, Lunge	CCR2	M, TZ, E
MCP-4	Lunge, Darm	CCR2-3	M, TZ, E
HCC-1	KM, Milz, Leber	CCR1	M, HV
HCC-2/MIP-1d/LKN-1	Darm, Leber, Lunge	CCR1, CCR3	?
HCC-4/LEC	M, Leber	CCR1, CCR8	?
TARC	Thymus	CCR4, CCR8	TZ
PARC/DC-CK1	Lunge, LN, Thymus	?	?
MIP-3b/ELC/Exodus-3	Thymus, LN	CCR7	?
MIP-3 α /LARC/Exodus-1	Leber, Lunge	CCR6	?
SLC/TCA-4/6CKine/Exodus-2	LN, Dünndarm, Milz	CCR7	?
MDC/STCP-1/ABCD-1	DZ, M, TZ	CCR4, CCR8	?
MPIF-1	DZ	CCR1	?
Eotaxin-2/MPIF-2	M, TZ	CCR3	E
TECK	DZ, Thymus, Dünndarm	CCR9	?
Eotaxin-3	EZ	CCR3	E
CXC-Chemokine			
GRO α /MGSA	M, EZ, Tumorzellen	CXCR2	N, EZ?, MelZ
GRO β /MIP-2 α	MZ, CM, MEZ	CXCR2	N, EZ?
GRO γ /MIP2- β	MZ, CM, MEZ	CXCR2	N, EZ?
PF4	Thr	?	F, EZ
ENA-78	EZ, Thr	CXCR2	N
GCP-2	Osteosarkomzellen	CXCR1, CXCR2	F
NAP-2	Thr	CXCR2	N, B
CTAP III	Thr	?	F, N
β -Thromboglobulin	Thr	?	F, N
IL-8	M, TZ, N, F, EP, EZ	CXCR1, CXCR2	N, EZ?, TZ, B, Angiogenese
MIG	M, N	CXCR3	Akt. TZ, ti-L
IP-10/CRG-2	M, N, F, EZ	CXCR3	Akt. TZ, ti-L, EZ?, NK-Zellen?
I-TAC	Astrozyten, M, N	CXCR3	?
SDF-1	Stromazellen	CXCR4	TZ, CD34+ Vorläufer, B-L?
BCA-1	Leber, Milz, LN	CXCR5	?
C-Chemokine			
Lymphotaktin/SCM-1	Akt. TZ, NK	XCR1	?
CX3C-Chemokine			
Fraktalkine/Neurotaktin	EZ, DZ, TZ, Gehirn	CX3CR1	?

Abkürzungen Zellen: Akt. T-Zellen: aktivierte T-Zellen, B: Basophile, B-L: B-Lymphozyten, CM: Cardiale Monozyten, DC: dendritische Zellen, E: Eosinophile, EZ: Endothelzellen, EP: Epithelzellen, F: Fibroblasten, HV: hämatopoetische Vorläufer, KM: Knochenmark, L: Lymphozyten, LN: Lymphknoten, M: Monozyten/Makrophagen, MZ: Mastzellen, MelZ: Melanomzellen, MEZ: Mesangiumzellen, N: Neutrophile, NK: Natural-Killer-Zellen, Thr: Thrombozyten, TL-GZ: T-Lymphozyten-Gedächtniszellen, TZ: T-Zellen

Abkürzungen CC-Chemokine: ABCD: clustered mouse chemokines 1-4, MPR: macrophage inflammatory protein related protein, CRG: cytokine response gene, DC-CK1: dendritic cell chemokine 1, ELC: Epstein-Barr-virus induced moleküle 1 ligand chemokine, HCC: human CC-chemokine, LARC: liver and activation related chemokine, LEC: liver expressed chemokine, LKN-1: leukotaktin-1, MCP: monocyte chemotactic protein, MDC: macrophage-derived chemokine, MIP: macrophage inflammatory protein, MPIF: myeloid progenitor inhibitor factor, PARC: pulmonary and activation related chemokine, RANTES: regulated on activation normal T cell expressed and secreted, SLC: secondary lymphoid organ chemokine, STCP-1: stimulated T cell chemoattractant protein-1, TARC: thymus and activation related chemokine, TCA-4: thymus-derived chemotactic agent-4, TECK: epithelial thymus expressed chemokine

Abkürzungen CXC-Chemokine: BCA-1: B cell attracting chemokine-1, CTAP-III: connective-tissue-activating-protein-III, ENA-78: epithelial neutrophil-activating-protein-78, GCP-2: granulocyte chemotactic protein-2, GRO α /b/g: growth-related-oncogene- α /b/g, IL-8: Interleukin-8, IP-10: gamma-interferon-inducible-protein, I-TAC: beta-R1 interferon-induced T cell alpha chemokine, MIG: monokine induced by gamma-interferon, MGSA: melanoma growth-stimulating activity, NAP-2: neutrophil-activating-protein-2, PBP: platelet-basic-protein, PF-4: platelet-factor-4, SDF-1: stroma cell-derived factor-1, Abkürzung C-Chemokine: SCM: single cystein motif.

Dieses sog. CX3C-Chemokin, Fraktalkine, ist auf Chromosom 16 und Lymphotactin auf Chromosom 1 codiert. CXC-Chemokine finden sich mit Ausnahme von SDF-1, das sich auf Chromosom 10 befindet, alle auf Chromosom 4. Die CC-Chemokine liegen auf Chromosom 17, mit Ausnahme von MDC auf Chromosom 16, MIP3- α auf Chromosom 2 und MIP3- β auf Chromosom 9 (67).

Neben der Vermittlung eines gerichteten Rekrutmentes von Entzündungszellen werden den Chemokinen noch weitere Funktionen zugeschrieben. Zum einen sind sie an der Regulation der Leukozytenzirkulation durch die verschiedenen Gewebe beteiligt. Diese kontinuierliche und organisierte Rezirkulation von z.B. Lymphozyten durch Blut, Gewebe und lymphatische Organe schwemmt neue Lymphozyten in die Lymphknoten, wo sie mit Antigenen in Kontakt kommen, zu Gedächtniszellen werden und später im Bedarfsfall eine ausreichende Immunität gewährleisten (44). Zum anderen können Chemokine, in Abhängigkeit von ihrem Subtyp und der synthetisierten Menge, Induktoren oder Inhibitoren angiogenetischer Effekte sein sowie das Wachstum von Tumoren begünstigen, aber auch verhindern. Weitere mögliche Effekte der Chemokine auf Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose oder Psoriasis werden diskutiert (39).

Chemokine werden bei inflammatorischen Prozessen in fast allen Gewebearten gefunden und von fast allen Zellen in erhöhten Konzentrationen produziert. Dies führt dazu, daß es eine große Anzahl von Zellen gibt, welche unter einem geeigneten Stimulus in der Lage sind, ein breites Spektrum an Chemokinen zu produzieren. Die Hauptstimuli für die Chemokinproduktion sind proinflammatorische Zytokine, wie IL-1 und TNF- α , Interferon- γ oder Interleukin-4, Endotoxine gram-negativer und gram-positiver Bakterien, aber auch virale Infektionen (31, 44, 67).

Chemokinrezeptoren und Signalübertragung

Chemokine induzieren eine Zellwanderung und -aktivierung, indem sie an spezifische G-Protein-gebundene Oberflächenrezeptoren auf ihren Zielzellen binden. Bisher wurden vier humane CXC- (CXCR1 bis 4), acht CC- (CCR1 bis 8) und je ein CX3C- (CX3CR1) und C-(CR1)-Chemokinrezeptor(en) identifiziert, deren Regulation zelltyp- und rezeptortyp-spezifisch ist. Obwohl die meisten Chemokinrezeptoren mehr als ein Chemokin der entsprechenden Klasse binden können, sind CC-Rezeptoren immer für CC-Chemokine und CXC-Rezeptoren für CXC-Chemokine spezifisch (5, 18, 51, 56).

Ein Rezeptor kann gleichzeitig auf verschiedenen Zelltypen exprimiert sein (z.B. CCR2 auf Monozyten, T-Zellen, Killerzellen, dendritischen Zellen und Basophilen). Weiterhin werden Chemokinrezeptoren von manchen Zellen konstitutiv (z.B. CCR1 und 2 auf

Monozyten), von anderen nur nach Stimulationsreiz (z.B. CCR1 und 2 auf Lymphozyten nur nach Interleukin-2-Stimulation) oder nur in einer definierten Aktivierungs- und Differenzierungsphase exprimiert. So wird CXCR3 auf aktivierten T-Lymphozyten des T-Helfer-Typs I exprimiert, während CCR3, zusätzlich zu seiner Expression auf Eosinophilen und Basophilen, auch auf aktivierten Lymphozyten des T-Helfer-Typs II exprimiert wird. Auf diese Weise ist durch eine vorübergehende Erhöhung der Anzahl von Chemokinrezeptoren auf Leukozyten die selektive Verstärkung entweder von einer T-Helfer-Typ I-vermittelten Immunantwort oder einer T-Helfer-Typ II-vermittelten allergischen Antwort auf einen Reiz hin möglich (44). Eine Sonderfunktion hat der CX3C-Rezeptor, welcher neben der leukozytären Migration auch die Adhäsion dieser Zellen vermitteln kann (34).

Alle Chemokinrezeptoren werden, wie auch andere Vertreter der G-Protein-gebundenen Rezeptoren, über G-Proteine funktionell an Phospholipasen gebunden. Die Tatsache, daß Bordetella-Pertussis-Toxin viele chemokininduzierte Signalprozesse hemmt, gibt einen Hinweis darauf, daß die Chemokinrezeptoren an G-Proteine der G1-Klasse gebunden sind. In die Signaltransduktion der CXC-Chemokine durch CXCR1 und CXCR2 sind G-Proteine involviert, welche Phospholipase C (PLC) aktivieren. PLC wiederum induziert Inositoltriphosphat (IP₃) und Diacylglycerol (DAG) aus Phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphat. IP₃ diffundiert in das Zytosol und induziert eine Ca²⁺-Freisetzung aus intrazellulären Vesikeln. DAG wiederum aktiviert Protein-Kinase C. Zusätzlich können beide CXC-Rezeptoren intra- oder extrazelluläre Kinasen aktivieren, welche wiederum die Aktivierung weiterer Transkriptionsfaktoren wie „nuclear-factor- κ B“ (NF- κ B), „6/cis-regulator-protein-1“ (C/EBP β) oder „activating protein-1“ (AP-1), Phospholipase A₂ und anderer Enzyme induzieren (35, 43, 44, 51, 61).

Chemokine interagieren weiterhin mit zwei Arten von Molekülen, die nicht der Signalübertragung dienen. Zum einen zeigen sie Wechselwirkungen mit dem Erythrozyten-Chemokinrezeptor DARC (Duffy-Antigen-Rezeptor für Chemokine). An diesen Rezeptor binden G-Protein-unabhängig sowohl CC- als auch CXC-Chemokine. Die Funktion dieses Chemokinrezeptors ist noch unklar. Möglicherweise vermittelt er die Entsorgung zirkulierender Chemokine. Zum anderen können die Chemokine mit einer Gruppe von Heparansulfat-Proteoglykanen interagieren. Chemokine sind basische Proteine und binden fest an negativ geladenes Heparin und Heparansulfat. Heparansulfat hält die basischen Chemokine in der extrazellulären Matrix und präsentiert sie auf der Oberfläche von Zellen. Diese Adhäsion führt zum Aufbau eines lokalen Konzentrationsgradienten vom Syntheseort der Chemokine zum Umgebungsgewebe. Chemokinrezeptoren wurden ebenfalls auf den Zelloberflächen von Neuronen, Astrozyten, Epithelien und Endothelzellen gefunden. Dies bedeutet, daß Chemokine neben der Auslösung chemotaktischer Bewegungen verschiedener Leukozytenpopulationen noch weitere, bisher unbekannte Funktionen haben können (44). Die

Interaktionen von Chemokinen mit ihren Rezeptoren sind bisher nur unvollständig analysiert. Die meisten Rezeptoren wurden erst kürzlich definiert oder ihre Existenz ist noch spekulativ.

Synthese von CXC-Chemokinen in Lungenzellen

Die Extravasation der Leukozyten vom Blut in das umgebende Lungengewebe ist ein Prozeß, welcher durch koordinierte Interaktionen zwischen Leukozyten und Endothelzellen ermöglicht wird und für deren Vermittlung Chemokine eine Schlüsselrolle zu spielen scheinen.

Ein frühes Kennzeichen pulmonaler Inflammationsreaktionen im Rahmen eines ARDS ist die Migration von PMN in die pulmonale Strombahn. Erst in späteren Stadien gewinnen Monozyten als dominierende Zellpopulation an Bedeutung. Diese dynamische Leukozytenzusammensetzung wird u.a. durch die Synthese zellspezifischer Chemokine in den unterschiedlichen Phasen der Inflammation ermöglicht und begründet das große Spektrum an Chemokinen, welches in der geschädigten Lunge zu finden ist. (5, 17, 20, 56, 66, 67, 70).

Für das Rekrutment der PMN in die Lunge existiert eine ganze Gruppe von Chemokinen, die CXC-Chemokine, welche von Monozyten, alveolären Makrophagen, PMN, Thrombozyten, Eosinophilen, Mastzellen, T-Lymphozyten, Killerzellen, Fibroblasten, glatten Muskelzellen und Endothelzellen synthetisiert werden können. Die Tatsache, daß CXC-Chemokine von immunkompetenten wie auch von nichtimmunkompetenten Zellen produziert werden, unterstreicht die Vermutung, daß sie eine entscheidende Rolle bei der Koordination verschiedener Phasen einer pulmonalen inflammatorischen Reaktion spielen (44, 47, 56).

Die Mehrheit der CXC-Chemokine besitzt die Sequenz Glutamin-Leucin-Arginin, das sog. ELR-Motiv, das vor dem ersten Cystein der Primärstruktur dieser Chemokine steht (67). Die Vertreter mit ELR-Motiv (ELR+) haben somit spezifisch starke Bindungskapazitäten für PMN, können aber auch Degranulierungsprozesse und die Erhöhung intrazellulärer Ca^{2+} -Konzentrationen induzieren sowie angiogenetisch wirksam sein (39, 67). Zur ELR+ Gruppe gehören Interleukin-8 (IL-8), epitheliales-Neutrophile-aktivierendes-Protein-78 (ENA-78), wachstumsbezogene Gene (growth-related-oncogenes [Gro- α , - β und - γ]), Granulozytenchemotaktisches-Protein-2 (GCP-2) und basisches Thrombozytenprotein (PBP) (67, 71, 72). Vergleicht man die ELR+ CXC-Chemokine in Hinsicht auf ihre Fähigkeit, chemotaktische Bewegungen von PMN auszulösen, so wirkt IL-8 am effektivsten. Es ist bisher am besten charakterisiert und wird häufig als Prototyp der CXC-Chemokine beschrieben. Zwei verschiedene IL-8-Formen werden differenziert, wobei die längere mit 77 gegenüber der kürzeren mit 72 Aminosäuren wiederum die potentere Form ist (68, 77). IL-8 ist bekannt dafür, daß es neben der Chemotaxie gleichfalls oxidative Prozesse, wie die Freisetzung von Sauer-

stoff-Radikalen, und die Expression von Adhäsionsmolekülen bei PMN verstärkt und deren Interaktion mit dem Endothel, mit Fibrinogen und mit der extrazellulären Matrix fördert. IL-8 wird von fast allen pulmonalen Zellen nach multifaktorieller Stimulation (z.B. Zytokine, LeukotrienB₄, C5a, Endotoxin oder Streßfaktoren) synthetisiert. (4, 8, 12, 21, 38, 67, 69, 71). Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß Anoxie/Hyperoxie in einem Modell zur Untersuchung von Ischämie und Reperfusion ebenfalls zu einer Induktion der IL-8-Genexpression mit signifikanter Erhöhung der IL-8-Produktion durch mononukleäre und Endothelzellen führte (38). Diese IL-8-Geninduktion war mit einer erhöhten Aktivierung von NF- κ B in hypoxischen Endothelzellen assoziiert (38, 47).

Gro- α wurde ursprünglich als endogener Wachstumsfaktor für Melanomzellen entdeckt und scheint ähnlich wirksam zu sein wie IL-8. Es sind noch zwei weitere verwandte Proteine (Gro- β und - γ) mit eigenen zellelektiven Wirkungen beschrieben (30). Heute weiß man, daß Gro- α nach LPS-, IL-1- oder TNF- α -Stimulation von Monozyten, Endothelzellen und Fibroblasten synthetisiert wird (4, 8, 36, 69).

ENA-78 wurde primär nur bei Epithel- und erst viel später auch bei Endothelzellen nach proinflammatorischer Stimulation nachgewiesen (15, 39). Entsprechend seiner Aminosäure-Sequenz ist ENA-78 eng mit Gro- α verwandt (35, 72).

GCP-2 wurde, wie auch IL-8, zuerst im Medium von Osteosarkomzellen entdeckt, besitzt aber eine 5 - 10-fach geringere Fähigkeit, PMN anzulocken (57, 72). Neben den bisher genannten gehören auch Chemokine ohne NH₂-Ende in die ELR+Gruppe. Dazu zählen bindegewebsaktivierendes-Protein-III (CTAP-III), beta-Thromboglobulin und neutrophileaktivierendes Protein-2 (NAP-2) (56). Ihre chemotaktischen Wirkungen gegenüber PMN sind nur sehr gering.

Erst kürzlich konnte ein völlig neues ELR+ CXC-Chemokin, Lungkin, entdeckt werden. Es wird ausschließlich von Lungenepithelzellen produziert und erhöht die Zahl der in der Lunge entdeckten Chemokine weiter (62).

Die CXC-Chemokine, die das ELR-Motiv nicht enthalten, (ELR-), induzieren chemotaktisches Verhalten bei mononukleären Zellen und sind potente Inhibitoren der Angiogenese. Zur ELR-Gruppe gehören Thrombozytenfaktor-4 (PF4), Interferon- γ -induziertes Monokin (MIG), Interferon- γ -induzierbares Protein (IP-10), „stromal cell-derived-factor“ (SDF-1) und beta-R1-Interferon-induziertes T-Zell alpha-Chemokin (I-TAC). Die Synthese von beta-R1/I-TAC und MIG ist nur durch Interferon- β und - γ induzierbar, wogegen IP-10 durch alle drei Interferone induziert werden kann. Interferon- γ induziert die Produktion von ELR- Chemokinen (z.B. IP-10 und MIG), verhindert aber gleichzeitig die Synthese der ELR+ Moleküle IL-8, Gro- α und ENA-78. Der gegensätzliche Einfluß auf die Produktion der ELR+ und ELR-CXC-Chemokine legt nahe, daß Interferon- γ eine wichtige Rolle bei der differenzierten Regulierung dieser Chemokine zu spielen scheint (67).

Die vorgestellten verschiedenen CXC-Chemokine werden abhängig vom auslösenden Stimulus in unterschiedlichen Konzentrationen produziert. IL-8 und Gro- α wurden in hohen Konzentrationen, Gro- β , GCP-2 oder ENA-78 dagegen in hundertfach geringeren Mengen nachgewiesen (2, 8, 12, 21, 35, 38, 71, 72). In der frühen Phase des ARDS kommt der Aktivierung von Endothelzellen und der damit verbundenen endothelialen CXC-Chemokinproduktion eine dominierende Rolle zu, da diese auf Grund der exponierten Lage der Zellen zum strömenden Blut und auf Grund ihrer großen Zellzahl ausgeprägte lokale Effekte induzieren können. Besonders mikrovasculäre Lungenendothelzellen produzieren bereits 4-6 Stunden nach proinflammatorischer Stimulation große Mengen an IL-8 und Gro- α , aber auch die Synthese von ENA-78, NAP-2 und GCP-2 wurde bei diesen Zellen deutlich erhöht im Vergleich zu makrovasculären Zellen nachgewiesen (8, 12, 32).

Die CXC-Chemokine sind somit ein fester Bestandteil der zellulären Immunantwort beim ARDS und ermöglichen, daß aktivierte PMN ihre toxischen Wirkungen effektiv und lokal konzentriert entfalten können.

Die Regulation der Synthese der CXC-Chemokine in vivo

Eine Reihe experimenteller und klinischer Untersuchungen unterstreichen eine kausale Funktion der PMN für die Entwicklung des ARDS (73, 74, 6). Daraus schlußfolgernd ergibt sich auch die bedeutende Rolle, welche die CXC-Chemokine für das selektive Rekrutment dieser Zellen spielen. Die Regulation dieser Chemokingruppe wurde in verschiedenen In-vivo-Modellen untersucht.

Tiermodell

Es konnte gezeigt werden, daß bereits 30 Minuten nach einem akuten Ereignis wie Trauma oder Aspiration ein wahrscheinlich primär durch Makrophagen produzierter, signifikant erhöhter IL-8-Spiegel in der Lunge von Ratten nachweisbar war (25).

Durch Therapie mit Antikörpern gegen IL-8 konnte sowohl die Invasion der PMN in die Lunge als auch der nachfolgend durch aktivierte PMN induzierte, pulmonale Gewebsschaden verhindert werden (46). In einem Ischämie-/Reperusionsmodell am Kaninchen konnte nachgewiesen werden, daß IL-8 über das selektive Rekrutment von PMN bedeutend zum Reperusionslungenschaden beiträgt. Die Reperfusion der ischämischen Lunge resultierte in einer maximal gesteigerten pulmonalen PMN-Infiltration. Passive Immunisierung der Tiere mit anti-IL-8-Antikörpern vor der Reperfusion der ischämischen Lunge verhinderte wiederum die PMN-Extravasation und nachfolgend auch den Gewebeschaden (64).

Diese protektiven Effekte mit Anti-IL-8-Antikörpern konnten auch in einem durch Endotoxin induzierten ARDS-Modell bestätigt werden (50, 76). Bei der Untersuchung hepatischer Ischämie/Reperfusion zeigten Colletti et al., daß die hepatische TNF- α Produktion in

einer pulmonalen ENA-78 Sekretion resultieren kann. Auch dieser Nachweis von pulmonalem ENA-78 korrelierte mit dem durch PMN verursachten Lungengewebsschaden. Eine passive Immunisierung mit Anti-ENA-78-Antikörpern resultierte wiederum in einer signifikanten Reduktion dieses Gewebeschadens (15, 16, 67). Frevert et al. führten eine passive Immunisierung von Ratten mit neutralisierenden KC-Antikörper (Ratten-Antikörper mit Homologie zum humanen GRO- α) vor einer intratrachealen Gabe von Endotoxin durch und fanden eine über 70%-ige Reduktion der PMN-Migration in das Lungengewebe (23, 24). In Versuchen von Boylan et al. (10) sowie Broaddus et al. (11) zeigte sich gleichfalls nach passiver Immunisierung mit neutralisierenden IL-8-Antikörpern eine über 70%-ige Reduktion der endotoxin-induzierten PMN-Migration in die Pleura. Weiterhin konnte auch nach säureinduziertem ARDS mittels Anti-IL-8-Antikörpertherapie ein Schutz gegenüber Beeinträchtigungen der alveolo-kapillären Schrankenfunktion gezeigt werden (49). Standiford et al. (65) fanden in einem Mausmodell mit Klebsiellapneumonie nach Neutralisierung von MIP-2 (Mausanalog des menschlichen GRO- β/γ) eine Reduktion sowohl der PMN-Migration als auch der Bakterienclearance. Diese Forschungsgruppe konnte zusätzlich belegen, daß die transgene Expression von KC die Resistenz gegenüber Klebsiella erhöht und die Überlebensrate der Tiere verbessert. Diese und weitere In-vivo-Versuche mit unterschiedlichen Konzepten belegen, daß CXC-Chemokine eine wesentliche Rolle bei der bakteriell induzierten Schädigung des Lungenparenchyms spielen.

Klinische Studien

Es ist aus vielen klinischen Untersuchungen bekannt, daß Patienten mit manifestem ARDS eine signifikante Erhöhung der Konzentration von PMN in der Lunge aufweisen und daß der Schweregrad des ARDS mit der Konzentration der freigesetzten Mediatoren der PMN, wie LeukotrienB4 oder Sauerstoffradikale, korreliert (2). In der Literatur wurde bereits häufiger auch die Parallelität der CXC-Chemokinspiegel in der Bronchioalveolar-Lavage (BAL) Flüssigkeit mit der Entwicklung und Mortalität des ARDS dokumentiert. Mehrere Autoren fanden eine Korrelation zwischen einer erhöhten IL-8-Konzentration in der BAL-Flüssigkeit bei ARDS-gefährdeten Patienten mit der späteren Entwicklung eines ARDS (1, 2, 21, 28, 37, 48). Dabei konnte gezeigt werden, daß unter anderem alveoläre Makrophagen wichtige Produzenten von IL-8 sind und daß diese IL-8-Synthese der eigentlichen PMN-Migration zeitlich deutlich vorangeht. In der BAL-Flüssigkeit von Traumapatienten fand man erhöhte Konzentrationen an IL-8, zum Teil schon eine Stunde nach dem Ereignis und lange vor einer signifikant nachweisbaren Migration von PMN. Patienten, die im Laufe ihrer Krankheit ein ARDS entwickelten, hatten signifikant höhere Konzentrationen von IL-8 in der BAL-Flüssigkeit als Patienten, welche kein ARDS entwickelten (28, 48). In einigen weiteren Studien wurden ebenfalls ähnliche Korrelationen zwischen IL-8-Konzentrationen und dem Outcome nach

ARDS dokumentiert (33, 41) und man fand auch, daß die IL-8-Spiegel beim ARDS mit beginnendem interstitiellen Ödem deutlich erhöht gegenüber denen bei einem hydrostatischen Lungenödem waren (48).

Es sind aber ebenfalls Studien publiziert, die diese Parallelen nicht bestätigen konnten. So wurde postuliert, daß die IL-8-Konzentration in der BAL-Flüssigkeit zwar mit der Zahl der PMN korreliert, nicht aber mit dem Schweregrad des ARDS (27). Diese Parallelen gab es nur mit der BAL-IL-8-Konzentration, wogegen in gleichzeitigen Serumanalysen IL-8 nicht erhöht nachgewiesen werden konnte (21). Dagegen konnte TNF- α gleichzeitig in hohen Konzentrationen in der BAL-Flüssigkeit und auch im Serum nachgewiesen werden. Miller et al. begründeten diese unterschiedliche Regulation damit, daß IL-8 primär in der Lunge produziert wird und die Serumspiegel erst sekundär ansteigen (48).

All diese Untersuchungen unterstreichen die wichtige Rolle von IL-8 als Prototyp der CXC-Chemokine für die Entwicklung des ARDS. Es gibt aber kaum Studien, welche mögliche Funktionen anderer CXC-Chemokine im klinischen Verlauf des ARDS untersuchen. Da jedoch die CXC-Chemokine in ihrer Gesamtheit offensichtlich eine wichtige Rolle in der Steuerung der PMN-Migration spielen und, wie in den Tiermodellen gezeigt, Chemokine ein wichtiger Angriffspunkt im Rahmen der ARDS-Therapie sein könnten, ist die Durchführung weiterer Studien essentiell.

Schlußfolgerung

Die pathophysiologischen Veränderungen im Rahmen des ARDS sind zu einem großen Teil durch die frühe Migration und die Aktivierung von PMN in die Lunge abhängig, ein Prozeß, welcher nur durch das komplexe Zusammenspiel von Zytokinen, Adhäsionsmolekülen und Chemokinen realisierbar ist. Die CXC-Chemokine haben die Fähigkeit, das Rekrutment dieser PMN zellspezifisch zu initiieren und somit die gewebeschädigenden Effekte der PMN zu vermitteln.

Es gibt heute vermehrt Hinweise, daß die Neutralisierung der Chemokinaktivität oder die Inhibition der Chemokinproduktion therapeutische Konsequenzen für die Entwicklung des ARDS haben könnte und somit bleibt die dringende Konsequenz, die exakten Eigenschaften und die Regulation der CXC-Chemokine in der Pathogenese von ARDS und anderen pulmonalen Erkrankungen intensiver zu untersuchen.

Summary: The recruitment of leukocytes is a hallmark during an inflammatory response in the lung. Chemokines, together with adhesion molecules, cytokines, and proteases, are essential for this directed migration into the inflamed tissue. Over 40 different chemokines have been characterized and classed in to four subfamilies. Each chemokine causes chemotactic behaviour in specific subpopulations of inflammatory cells. In the pathogenesis of the acute respiratory distress syndrome (ARDS), the polymorphonuclear leukocytes (PMN) seem to play a crucial role. After their acti-

vation, they damage the alveolo-capillary membrane via adherence to the stimulated endothelium and alteration of the endothelial permeability. A synopsis of structure, biology and pathobiology of the CXC-chemokine-family, especially chemoattractant for PMN, and their role in the pathogenesis of ARDS is the topic of this mini-review.

Key-words:

Respiratory distress syndrome;

Adult;

Neutrophiles;

Chemotactic factors.

Literatur

1. Aggarwal A, Baker CS, Evans TW, Haslam PL: G-CSF and IL-8 but not GM-CSF correlate with the severity of pulmonary neutrophilic respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 15 (2000) 895
2. Amat M, Barcons M, Mancebo J, Mateo J, Oliver A, Mayoral JF, Fontcuberta J, Vila L: Evolution of leukotriene B₄, peptide leukotrienes, and interleukin-8 plasma concentrations in patients at risk of acute respiratory distress syndrome and with acute respiratory distress syndrome: mortality prognostic study. *Crit Care Med* 28 (2000) 57
3. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE: Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 288 (1967) 319
4. Avontuur JA, Stam TC, Jongen-Lavrencic M, van Amsterdam JG, Eggermont AM, Bruining HA: Effect of L-NAME, an inhibitor of nitric oxide synthesis, on plasma levels of IL-6, IL-8, TNF alpha and nitrite/nitrate in human septic shock. *Intensive Care Med* 24 (1998) 673
5. Baggiolini M, Dewald B, Moser B: Human chemokines: an update. *Annu Rev Immunol* 15 (1997) 675
6. Baldwin SR, Simon RH, Grum CM, Ketai LH, Boxer LA, Devall LJ: Oxidant activity in expired breath of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* I(8471)(1986) 11
7. Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G: A new class of membrane bound chemokine with a CX3C motif. *Nature* 385 (1997) 640
8. Beck GC, Yard B, Breedijk AJ, van Ackern K, van der Woude FJ: Release of CXC-chemokines by human lung microvascular endothelial cells (LMVEC) compared with macrovascular umbilical vein endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 118 (1999) 298
9. Bevilacqua MP, Stengelin S, Gimbrone MA, Jr: Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* 243 (1989) 1160
10. Boylan AM, Herbert CA, Sadick M: Interleukin-8 is a major component of pleural liquid chemotactic activity in a rabbit model of endotoxin pleurisy. *Am J Physiol* 267 (1994) L137
11. Broaddus VC, Boylan AM, Hoeffel JM: Neutralization of IL-8 inhibits neutrophil influx in a rabbit model of endotoxin-induced pleuritis. *J Immunol* 152 (1994) 2960
12. Brown Z, Gerritson ME, Carley WW, Strieter RM, Kunkel SL, Westwick J: Chemokine gene expression and secretion by cytokine-activated human microvascular endothelial cells. Differential regulation of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in response to interferon-gamma. *Am J Pathol* 145 (1994) 913

13. Cheson BD, Curnutte JT, Babior BM: The oxidative killing mechanisms of the neutrophil. In: Robert S. Schwartz MD. Progress in clinical immunology, Grune & Stratton, New York (1992) 1
14. Cohen AB, Stevens MD, Miller EJ, Atkinson MAL, Mullenbach G, Maunder RJ, Martin TR, Wiener-Kronish JP, Matthay MA: Neutrophil-activating peptide-2 in patients with pulmonary edema from congestive heart failure or ARDS. *Am J Physiol* 264 (1993) L490
15. Colletti LM, Kunkel SL, Green M: Post-ischemic shunt following hepatic ischemia/Reperfusion does not affect tissue chemokine levels of tissue injury. *Shock* 5 (1996) 371
16. Colletti LM, Kunkel SL, Walz A: The role of cytokine networks in the local liver injury following hepatic ischemia/reperfusion in the rat. *Hepatology* 23 (1996) 506
17. Connely KG, Repine JE: Markers for predicting the development of acute respiratory distress syndrome. *Annu Rev Med* 48 (1997) 429
18. Curfs JHAJ, Meis, JFGM, Hoogkamp-Korstanje JAA: A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev* 10 (1997) 742
19. Davis JM, Meyer JD, Barie PS: Elevated production of neutrophil leukotriene B4 precedes pulmonary failure in critically ill surgical patients. *Surgery* 170 (1990) 495
20. Demling RH: The modern version of adult respiratory distress syndrome. *Annu Rev Med* 46 (1995) 193
21. Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, Walz A, Robertson CR, Carter DC, Grant IS, Pollock AJ, Haslett C: Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups. *Lancet* 341 (1993) 643
22. Dunican A, Grutkoski P, Leuenroth S, Ayala A, Simms HH: Neutrophils regulate their own apoptosis via preservation of CXC receptor. *J Surg Res* 90 (2000) 32
23. Frevert CW, Farone A, Danae H: Functional characterization of the rat chemokine macrophage inflammatory protein-2. *Inflammation* 19 (1995) 133
24. Frevert CW, Huang S, Danace H: Functional characterization of the rat chemokine KC and its importance in neutrophil recruitment in a rat model of pulmonary inflammation. *J Immunol* 154 (1995) 335
25. Folkesson HG, Matthew MA, Herbert CA, Broaddus VC: Acid aspiration-induced lung injury in rabbits is mediated by interleukin-8 dependent mechanisms. *J Clin Invest* 96 (1995) 107
26. Fong AM, Robinson LA, Steeber DA, Tedder TF, Yoshie O, Imai T, Patel DD: Fractalkine and CX3CR1 mediate a novel mechanism of leukocyte capture, firm adhesion, and activation under physiologic flow. *JEM* 188 (1998) 1413
27. Goodman RB, Strieter RM, Steinberg KP: Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 154 (1996) 602
28. Hack CE, Hart M, Strack-van Schijndel RJM: Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. *Infect Immunol* 60 (1992) 2835
29. Harlan JM: Neutrophil mediated vascular injury. *Acta Med Scand* 715 (1987) 128
30. Haskill S, Peace A, Morris J, Sporn SA, Anisowicz A, Lee SW, Smith T, Martin G, Ralph P, Sager R: Identification of three related human Gro genes encoding cytokine functions. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 (1990) 7732
31. Hasleton PS, Roberts TE: Adult respiratory distress syndrome - an update. *Histopathology* 34 (1999) 285
32. Hauser CJ, Fekete Z, Livingston DH, Goodman ER, Deitch EA: Integrated stimulation by CXC chemokines enhances PMN (Ca²⁺)_i signalling in trauma and adult respiratory distress syndrome. *Surgery* 126 (1999) 208
33. Ikuta N, Taniguchi H, Kondoh Y, Takagi K, Hayakawa T: Sustained high levels in circulatory interleukin-8 are associated with poor outcome in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intern Med* 35 (1996) 855
34. Imai T, Hieshima K, Haskell C: Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* 91 (1997) 137
35. Imaizumi T, Albertine KH, Jicha DL, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmermann GA: Human endothelial cells synthesize ENA-78: relationship to IL-8 and to signaling of PMN adhesion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17 (1997) 181
36. Jinquan T, Frydenberg J, Mukaida N, Bonde J, Larsen CG, Matsushima K, Thestrup-Pedersen K: Recombinant human growth-regulated oncogene-a induces T-lymphocyte chemotaxis. *J Immunol* 155 (1995) 5359
37. Jorens PG, VanDame J, DeBecker W: Interleukin-8 in the bronchoalveolar lavage fluid from patients with the adult respiratory distress syndrome (ARDS) and patients at risk of ARDS. *Cytokine* 4 (1992) 592
38. Karakurum M, Shreenivas R, Chen J, Pinsky D, Yan SD, Anderson M, Suouchi K, Major J, Hamilton T, Kuwabara K, Rot A, Nowygrod R, Stern D: Hypoxic induction of interleukin-8 gene expression in human endothelial cells. *J Clin Invest* 93 (1994) 1564
39. Keane MP, Wilke CA, Burdick MD, Morris SB, Glass MC, Strieter RM: CXC chemokines regulate angiogenic activity in acute lung injury. *Chest* 116 (1999) 93S
40. Kelner GS, Kennedy J, Bacon KB: Lymphotactin: A cytokine that represents a new class of chemokines. *Science* 266 (1994) 1395
41. Kiehl MG, Ostermann H, Thomas M, Muller C, Cassens U, Kienast J: Inflammatory mediators in bronchoalveolar lavage fluid and plasma in leukocytopenic patients with septic shock-induced acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 26 (1998) 1194
42. Kinoshita M, Mochizuki H, Ono S: Pulmonary neutrophil accumulation following human endotoxemia. *Chest* 116 (1999) 1709
43. Kyriakis JM, Avruch J: Protein kinase cascades activated by stress and inflammatory cytokines. *Bioessays* 18 (2000) 567
44. Luster AD: Chemokines - chemotactic cytokines that mediate inflammation. *NEJM* 338 (1998) 436
45. Martin TR: Lung cytokines and ARDS. *Chest* 116 (1999) 2S
46. Matsumoto T, Yokoi K, Mukaida N, Harada A, Yamashita J, Watanabe Y, Matsushima K: Pivotal role of interleukin-8 in the acute respiratory distress syndrome and cerebral reperfusion injury. *J Leukoc Biol* 62 (1997) 581
47. Metinko AP, Kunkel SL, Standiford TJ, Strieter RM: Anoxia-hyperoxia induces monocyte derived interleukin-8. *J Clin Invest* 90 (1992) 791
48. Miller EJ, Cohen AB, Matthay MA: Increased interleukin-8 concentrations in the pulmonary edema fluid of patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 24 (1996) 1448
49. Modelska K, Pittet JF, Folkesson HG, Broaddus VC, Matthay MA: Acid-induced lung injury. Protective effect of anti-interleukin-8 pretreatment on an epithelial barrier function in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 160 (1999) 1450
50. Mukaida N, Matsumoto T, Yokoi K, Harada A, Matsushima K: Inhibition of neutrophil-mediated acute lung injury by an antibody against IL-8. *Inflamm Res* 47 (1998) 151
51. Murphy PM: The molecular biology of leukocyte chemoattractant receptors. *Annu Rev Immunol* 12 (1994) 593
52. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138 (1988) 720
53. Petty TL: ARDS: refinement of concept and redefinition. *Am Rev Respir Dis* 138 (1988) 724

54. Prieschl EE, Kulmburg PA, Baumruker T: The nomenclature of chemokines. *Int Arch All Immunol* 107 (1995) 475
55. Redl H, Schlag G: Adult respiratory distress syndrome: mediators of inflammation. *Curr Opin Anaesthesiol* 7 (1994) 146
56. Proost P, Wuyst A, Van Damme J: The role of chemokines in inflammation. *Int J Clin Lab Res* 26 (1996) 211
57. Proost P, De Wolf-Peters C, Conongs R, Opdenakker G, Billiau A, Van Damme J: Identification of a novel granulocyte chemotactic protein (GCP-2) from human tumor cells. In vitro and in vivo comparison with natural forms of Gro, IP-10 and IL-8. *J Immunol* 150 (1993) 1000
58. Proost P, Wuyst A, Conongs R, Lenaerts JP, Billiau A, Openakker G, Van Damme J: Human and bovine granulocyte chemotactic protein-2: Complete amino-acid sequence and functional characterization as chemokines. *Biochemistry* 32 (1993) 10170
59. Richter J: Effect of adenosine analogues and cAMP-raising agents on TNF-, GM-CSF, and chemotactic peptide-induced degranulation in single adherent neutrophils. *J Leukocyte Biol* 51 (1992) 270
60. Ricou B: Acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS): mediator network. *Intensivmedizin* 35 (1998) 10
61. Roebuck KA: Oxidant stress regulation of IL-8 and ICAM-1 gene expression: differential activation and binding of the transcription factors AP-1 and NF-kB. *Int J Mol Med* 4 (1999) 223
62. Rossi DL: Lungkine: a novel CXC-chemokine, specifically expressed by lung bronchoepithelial cells. *J Immunol* 162 (1999) 5490
63. Roten R, Markert M, Feihl F: Plasma levels of tumor necrosis factor in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 143 (1991) 590
64. Sekido N, Mukaida N, Harada A, Nakanishi I, Watanabe Y, Matsushima K: Prevention of lung reperfusion injury in rabbits by a monoclonal antibody against interleukin-8. *Nature* 365 (1993) 654
65. Standiford TJ, Kunkel SL, Greenberger MJ: Expression and regulation of chemokines in bacterial pneumonia. *J Leukoc Biol* 59 (1996) 24
66. Strieter RM, Kunkel SL: Chemokines, The lung. Edited by Crystal RG, West JB. Philadelphia, Lippincott - Raven Publishers, 1997, pp 155-186
67. Strieter RM, Kunkel SL, Keane MP, Standiford TJ: Chemokines in lung injury. *Chest* 116 (1999) 103S
68. Van Damme J, Van Beeumen J, Conings R, Decock B, Billiau A: Purification of granulocyte chemotactic peptide/interleukin 8 reveals N-terminal sequence heterogeneity similar to that of beta-thromboglobulin. *Eur J Biochem* 181 (1989) 337
69. Villard J, Dayer-Pastore F, Hamacher J, Aubert JD, Schlegel-Haueter S, Nicod LP: GRO alpha and interleukin-8 in pneumocystis carinii or bacterial pneumonia and adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 152 (1995) 1549
70. Ward PA: Role of complement, chemokines, and regulatory cytokines in acute lung injury. *Ann NY Acad Sci* 96 (1996) 104
71. Walz A, Burgener R, Car B, Baggiolini M, Kunkel SL, Strieter RM: Structure and neutrophil-activating properties of a novel inflammatory peptide (ENA-78) with homology to interleukin 8. *J Exp Med* 174 (1991) 1355
72. Walz A, Schmutz P, Mueller C, Schnyder-Candrian S: Regulation and function of the CXC chemokine ENA-78 in monocytes and its role in disease. *J Leukoc Biol* 62 (1997) 604
73. Worthen GS, Haslett C, Rees AJ, Gumbay RS, Hensen JE, Henson PM: Neutrophil-mediated pulmonary vascular injury. *Am Rev Respir Dis* 136 (1987) 19
74. Worthen GS, Haslett C, Smedley LA: Lung vascular injury induced by chemotactic factors: enhancement by bacterial endotoxins. *Fed Proc* 45 (1986) 7
75. Yoder MC, Checkley LL, Giger U, Hanson WL, Kirk KR, Capen RL: Pulmonary microvasculature kinetics of neutrophils deficient in leukocyte adhesion promoting glycoproteins. *J Appl Physiol* 69 (1990) 207
76. Yokoi K, Mukaida N, Harada A, Watanabe Y, Matsushima K: Prevention of endotoxemia-induced acute respiratory distress syndrome-like lung injury in rabbits by a monoclonal antibody to IL-8. *Lab Invest* 76 (1997) 375
77. Yoshimura T, Robinson EA, Appella E, Matsushima K, Showalter SD, Skeel A, Leonard EJ: Three forms of monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF) distinguished by different lengths of the amino-terminal sequence. *Mol Immunol* 26 (1989) 87
78. Löffler G, Petrides P.: Biochemie und pathobiochemie. Spinger Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1990).

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Grietje Beck
 Institut für Anästhesiologie und
 Operative Intensivmedizin
 Universitätsklinikum Mannheim
 Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3
 D-68167 Mannheim.

DPC
 B I E R M A N N

**Früherkennung der Sepsis
 Differentialdiagnostik
 Therapiemonitoring**

ZYTOKINDIAGNOSTIK
 Wegweisend in der Intensivmedizin

WWW.ICU-SEPSIS.DE



I M M U L I T E®

61231 Bad Nauheim
 Hohe Straße 4-8
 Tel.: 06032 994-00
 Fax: 06032 994-200
 www.dpc-biermann.de

- ▶ vollautomatisiert
- ▶ schnelle Ergebnisse
- ▶ zuverlässige Werte
- ▶ patientenorientiert
- ▶ über 120 Parameter