

Immunmodulatorische Therapieansätze bei systemischer Inflammation und akuter Lungenschädigung*

Immunomodulatory therapeutic approaches in relation to systemic inflammation and acute lung injury

A. R. Heller

Klinik und Poliklinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus an der Technischen Universität Dresden (Komm. Direktorin: Prof. Dr. T. Koch)

Zusammenfassung: Inadäquat stimulierte neutrophile Granulozyten sind als wesentlicher pathogenetischer Faktor für die Entwicklung von septischen Gewebeschäden und dem Auftreten des akuten Lungenversagens identifiziert worden. Nachdem erfolgreiche anti-inflammatorische tierexperimentelle Untersuchungen zu klinischen Studien ermutigt hatten, enttäuschten deren Ergebnisse bezogen auf verbesserte Überlebensraten. Die genauen Gründe für das Versagen verschiedener Interventionen sind jedoch unklar. In diesem Zusammenhang kann die therapeutische Blockade immunologischer Effektorsysteme wie die der granulozytären Sauerstoffradikalbildung zwar oxidativen Gewebeschaden reduzieren, andererseits jedoch auch mit einer Beeinträchtigung der Erregerabwehr des Organismus einhergehen. Folgerichtig könnten demgegenüber immunstimulierende Therapieansätze vermehrt Organschäden verursachen.

In dieser Arbeit wurden neue und innovative Therapieverfahren mit immunmodulatorischen Wirkungen bei Sepsis, systemischer Inflammation (SIRS) und akutem Lungenversagen (ALI/ARDS) dargestellt. Dabei wurde besonderer Wert darauf gelegt, nicht eine monokausale Inflammationshypothese zu verfolgen, sondern vielmehr vor dem Hintergrund gleichzeitig ablaufender pro- und anti-inflammatorischer Reaktionen der Frage nachzugehen: „Wie viel Inflammation braucht der Organismus?“ Diese Frage hat grundlegende Bedeutung, wenn man sich vor Augen führt, dass eine effektive Elimination eingedrungener Mikroorganismen für die erfolgreiche Individualitätswahrung des Organismus eine eminente Stellung einnimmt.

Neben Immunmodulatoren wie Immunglobulin G, Hydrocortison, Omega-3-Fettsäuren oder Komplementfaktoren werden neu entdeckte Akutphase-Proteine wie Clusterin oder Pankreatitis-assoziiertes Protein als potenzielle Therapeutika bei systemischer Inflammation und Endotoxämie untersucht. Ferner werden therapeutische Anti-Mediator-Strategien mit N-Acetylcystein, Pentoxifyllin, Endothelin-Rezeptorantagonisten und NO-Synthaseinhibitoren auf ihren therapeutischen Nutzen hin evaluiert.

Im Hinblick auf eine therapeutische Anwendung bei kritisch kranken Patienten wurden benefizielle Effekte und potenziell unerwünschte immunmodulierende Wirkungen aufgezeigt und kritisch diskutiert. Die erhobenen Befunde erklären teilweise die enttäuschenden Ergebnisse klinischer Studien mit verschiedenen Substanzen bei kritisch Kranken und tragen zu einem besseren Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge bei Sepsis und ARDS bei.

Summary: Overstimulated neutrophils have been identified as a key mechanism in the development of tissue injury in the course of sepsis and ARDS. The encouraging success of a vast array of experimental studies investigating anti-inflammatory strategies was followed by a disappointing outcome in large-scale clinical trials. To a great extent, however, the exact reasons for the failure of these interventions remained unclear. In this regard, the therapeutic blockade of inflammatory cascade systems e.g. neutrophil oxygen radical production and therefore the reduction of oxidative tissue injury may, on the other hand, also impede organism host defence. Vice versa, the use of immunostimulating therapies may cause organ damage to an increased extent.

The present paper describes new and innovative immunomodulatory therapeutic strategies for sepsis, systemic inflammation and acute lung injury (ALI/ARDS). In this context, special care was taken not to adhere rigidly to a monocausal hypothesis of inflammation. Rather, on the basis of simultaneous pro- and anti-inflammatory reactions the question was raised: “How much inflammation does the organism need?” This question is of particular significance considering the fact that effective elimination of intruding microorganisms is crucial for successful preservation of organism integrity.

Aside from immunomodulators such as immunoglobulin G, hydrocortisone, omega-3 fatty acids and complement factors, newly discovered acute-phase proteins such as clusterin or pancreatitis-associated protein are investigated as potential therapeutic strategies in relation to systemic inflammation and endotoxaemia. In addition, antimediator strategies, such as n-acetylcysteine, pentoxifylline, endothelin-receptor antagonists and NO-synthase inhibitors are evaluated with respect to their potential therapeutic impact.

Not only beneficial, but also potentially undesirable side-effects are described and discussed regarding therapeutic use in critically ill patients. The current data partially explain the disappointing results of clinical trials in critically ill patients and contribute to a better understanding of the complex pathophysiological relationships in sepsis and ARDS.

Schlüsselwörter: Sepsis – ARDS – Lungenschaden – Inflammation – Neutrophile Granulozyten – Immunmodulatoren

Keywords: Sepsis – ARDS – Lung Injury – Inflammation – Neutrophils – Immunomodulators.

* Zusammenfassung der gleichnamigen Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi für Anästhesiologie und Intensivmedizin an der Technischen Universität Dresden.

Einleitung

SIRS, Sepsis und ARDS bleiben seit ihrer jeweiligen Erstbeschreibung oder Definition eine stetige Herausforderung für die Intensivmedizin. Dabei liegt die jährliche Sepsisinidenz in den USA bei etwa 500.000 Fällen mit einer Mortalität von mindestens 55 - 60% [1-3]. Trotz großer Aufwendungen, neuer antibiotischer und anti-inflammatorischer Pharmaka, neuer Therapieziele, die auf verschiedenste Aspekte inflammatorischer Kaskadensysteme fokussierten, sowie einer Verbesserung supportiver Maßnahmen wurde bis vor Kurzem ein vergleichsweise geringer Fortschritt in der Behandlung der Sepsis erzielt. Erfreuliche Perspektiven könnten sich jedoch eröffnen, wenn sich neueste Ansätze mit der Anwendung von Kortikoiden in Substitutionsdosen, aktiviertem Protein C, intensivierter Insulintherapie und konsequent algorithmenorientierte Therapiestrategien im breiten Einsatz bei Sepsis bewähren [4].

Wir befinden uns gegenwärtig in der paradoxen Situation, in der ein enormer Zuwachs an Einsichten in pathophysiologische Abhängigkeiten einhergeht mit gleichbleibend hohen Mortalitätsraten bei Sepsis und ARDS. Vor diesem Hintergrund werden sogar Stimmen laut, die ein Moratorium von Sepsisstudien am Menschen aus ethischen Gründen fordern [2]. Die zentrale Frage ist, warum eine Vielzahl von Anti-Endotoxin- oder Anti-Zytokinstrategien, die aus dem neu akquirierten Wissen heraus entwickelt wurden [5], scheiterten. Nach genauer Analyse konnten verschiedene Gründe (Tab. 1) für diese enttäuschenden Ergebnisse verantwortlich gemacht werden.

Mit der Aufdeckung dieser Ursachen für den ungleich ungünstigeren Ausgang von klinischen Studien im Vergleich zu vorherigen ermutigenden, experimentellen Untersuchungen ist konsequenterweise ein Handlungsalgorithmus für künftige Studien vorgegeben. Neben einer Anzahl biomedizinischer Unzulänglichkeiten, die sich auf vermeidbaren Studienbias zurückführen lassen, scheint noch immer ein Defizit an theoretisch-pathophysiologischem Hintergrundwissen zu bestehen. Daneben darf bei einem derart multikausalen „Krankheitsbild“ wie der Sepsis nicht erwartet werden, dass die Therapie mit einem einzigen „Wundermedikament“ für alle Patienten gleich hilfreich sein kann. Wichtige Weichenstellungen für eine rationale patientenadaptierte Sepsistherapie erfolgten kürzlich durch die Definition des PIRO-Konzeptes [1]. Nach diesem Konzept sollen in den nächsten Jahren individuelle Therapiestrategien bei Sepsis auf der Basis der präexistierenden Erkrankungen (P), spezifischer Parameter der vorhandenen Infektion (I), der Reaktion des Organismus (R) und der Art der Organdysfunktionen (O) entwickelt werden. Vorbild für die Entwicklung des PIRO-Konzeptes war die TNM-Klassifikation, auf deren Basis seit vielen Jahren die differenzierte und abgestufte Therapie von Karzinomen auf der Basis von individuellen Erkrankungsparametern (Tumorgröße (T), Lymphknotenbefall (N), Metastasen (M)) erfolgreich durchgeführt wird.

Pathophysiologie

Zur Ausübung ihrer Schutzfunktion verfügt die körpereigene Erregerabwehr nicht nur über ein Arsenal chemisch hochreaktiver Stoffe [6], die lokal begrenzte Auseinandersetzungen

Tabelle 1: Mögliche Gründe für das Scheitern klinischer Studien mit anti-inflammatorischem Therapieansatz (1).

- Fehlerhafte Arbeitshypothese
- Große Streubreiten wegen geringem Verhältnis von Signal zu Hintergrundrauschen
 - Interindividuelle Unterschiede (Komorbidität, Erkrankungsschwere, Genotyp, Erreger, betroffenes Organsystem)
 - Standardtherapie, variabel und nicht kontrolliert
 - Studienzentren: Unterschiede in Land, Kultur, zeitlicher Einschluss nach Sepsisbeginn
- Zu geringe Fallzahlen relativ zur erwarteten Wirkung der Therapie
- Fehlende Übertragbarkeit spezifischer tierexperimenteller Befunde
- Einschlusskriterien zu sensitiv, aber unspezifisch: → Klarer definierte Studienpopulation mit beeinflussbarer Physiologie sollte untersucht werden
- Intervention ineffektiv
 - Dosis ? Intervall ? Pharmakaqualität ↓ bei Serienproduktion ?
- Studienendpunkt 28-Tage-Mortalität zu rigide. → Outcome-Ersatzparameter ?
- Klinische Studie verfrüht, weil Pathomechanismen noch nicht verstanden
- Folgestudien, die auf falschen Annahmen aus *Post-hoc*-Analysen beruhen
- Gewählte Erkrankungsschwere inadäquat
- Unzureichende Qualitätskontrolle der Studienzentren
 - Pro-Kopf-Vergütung ermutigt zum Einschluss ungeeigneter Patienten.

gen mit Antigenen beherrschen können, sondern auch über entsprechende Abwehrstrategien, die sich entwicklungsge-schichtlich etabliert haben. Dazu gehört eine erste „Verteidigungswelle“ mit humoralen Effektoren wie Komplement, das selbständig einen Membranangriff bei Zielzellen ausführt [7], bis eine zunächst unspezifische, später spezifische zelluläre Erregerelimination in einer zweiten und dritten Verteidigungswelle durchgeführt werden kann. Zur Koordination der einzelnen Effektormechanismen dient ein komplexes Zytokinnetzwerk, das einerseits die pro-inflammato-rische Aktivierung durch selektive positive Rückkopp-lungen, andererseits aber auch die zeitgerechte Beendigung der lokalen inflammatorischen Reaktion durch entspre-chende negative Feed-back-Mechanismen bewirkt und par-allel dazu reparative Mechanismen in Gang setzt. Am Ende der erfolgreich abgelaufenen Reaktion stehen wieder eine Homöostase und die Restitutio ad integrum.

Ist der Organismus hingegen nicht in der Lage, diese Homö-ostase aufrechtzuerhalten bzw. wiederherzustellen, folgt eine systemische, möglicherweise überschießende Zytokinfrei-setzung [3] mit konsekutiver ungezielter Aktivierung im-munologischer Effektormechanismen (Abb. 1). In dieser Si-tuation kommt es zu Gewebeschädigungen und vaskulärer Leckage mit der Folge von Volumenfehlverteilung sowie Gewebshypoxie. Gelingt es dem Organismus nicht, diese systemische Inflammation wieder unter Kontrolle zu brin-gen, kommt es zum Multiorganversagen, das in einem hohen Prozentsatz letal endet [3].

Verfolgt man den Weg eines inflammatorischen Reizes über dessen Signal- und Effektor-Kette hinweg (Abb. 2), so steht am Anfang ein auslösendes Agens. Zu dessen Beseitigung werden am Ende der Kaskade schließlich zytotoxische Substanzen als finale Mediatoren freigesetzt. Bei unkontrollierter Aktivierung dieser Kaskade werden inflammatorische Signale nicht linear auf die jeweils nächste Effektorebene übertragen, sondern es kommt auf jeder Stufe zur Amplifizierung sowohl der Signalintensität (Serumkonzentrationen) als auch der Signalbreite (unterschiedliche Mediatoren). Folglich entsteht ein „Schneeball-effekt“, der von einigen Autoren als „cytokine storm“ bezeichnet wurde. Damit ergeben sich am Ende dieser Signalkette massive Konzentrationen einer Vielzahl zytotoxischer Substanzen (C5b-9, O₂-Radikale, Proteinase, NO etc.). Demnach erscheint es sinnvoll, möglichst frühzeitig in die beschriebene Reaktionssequenz modulierend einzugreifen.

1. Experimentelle Therapieansätze

Die vorliegende Arbeit berücksichtigt sowohl eigene Untersuchungen aus der grundlagenorientierten als auch aus der klinisch angewandten Forschung. Dabei wurde besonderer Wert darauf gelegt, nicht eine monokausale Inflammationshypothese zu verfolgen, sondern vielmehr vor dem Hintergrund gleichzeitig ablaufender pro- und anti-inflammatorischer Reaktionen [3] der Frage nachzugehen: „Wie viel Inflammation braucht der Organismus?“ (Abb. 2). Diese Frage hat grundlegende Bedeutung, führt man sich vor Augen, dass eine effektive Elimination eingedrungener Mikroorganismen für die erfolgreiche Individualitätswahrung des Organismus eine eminente Stellung einnimmt.

Aufgrund des begrenzten Umfangs dieser Publikation werden Methodikdetails nicht behandelt. Hier darf ich auf die entsprechenden Originalpublikationen [8 - 18] verweisen. Wesentlicher erschien es, relevante Ergebnisse und entsprechende Schlussfolgerungen darzulegen. Neben Immunmodulatoren wie Immunglobulin G, Hydrocortison, Omega-3-Fettsäuren oder Komplementfaktoren werden Untersuchungen zu neu entdeckten Akutphase-Proteinen wie Clusterin oder Pankreatitis-assoziiertem Protein als potenzielle Therapeutika bei systemischer Inflammation und Endotoxinämie dargestellt. Ferner werden therapeutische Anti-Mediator-Strategien mit N-Acetylcystein, Pentoxifyllin, Endothelin-Rezeptorantagonisten¹⁾ und NO-Synthaseinhibitoren¹⁾ auf ihren therapeutischen Nutzen hin evaluiert.

1.1 Immunmodulation

1.1.1 Immunglobuline

Entgegen enttäuschender Ergebnisse mit monoklonalen Antikörpern gegen LPS zur Bekämpfung des septischen Schocks konnte ein aktuelles Cochrane-Review signifikant verbesserte Überlebensraten nach polyvalenten i.v.-Immunglobulinen der Klasse G (IvIG) bei Sepsis zeigen. Eine groß angelegte Untersuchung mit 653 Patienten fand demgegenüber jedoch keinen Effekt auf das Outcome bei Sepsis [19]. Diese kontroverse Datenlage ermutigte zu differenzierten Untersuchungen der Wirkmechanismen von IvIG unter Endotoxinämie. Dazu wurden Effekte von IvIG auf die Bakterien-Clearance und Granulozytenfunktion im Kaninchen-Endotoxinämie-Modell getestet [8].

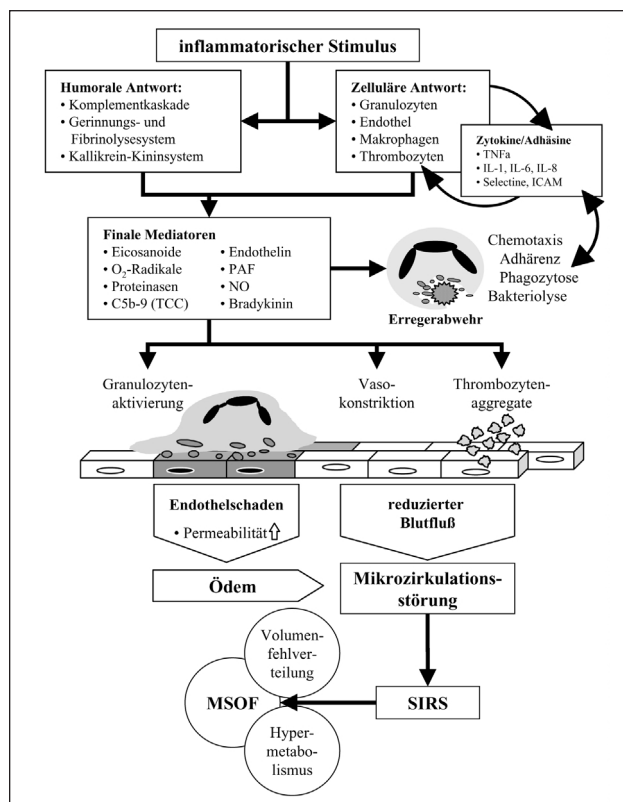


Abbildung 1: Ablauf einer zunächst lokalen Entzündungsreaktion, die nach protrahierter Aktivierung unterschiedlicher Mediatorsysteme in eine systemisch inflammatorische Reaktion übergeht. TNF: Tumornekrosefaktor, IL: Inter-leukin, ICAM: Interzelluläre Adhäsionsmoleküle, C5b-9: Terminaler Komplementkomplex, PAF: Plättchen-aktivierender Faktor, NO: Stickstoffmonoxid, SIRS: Systemic inflammatory response syndrome, MSOF: Multiorganversagen.

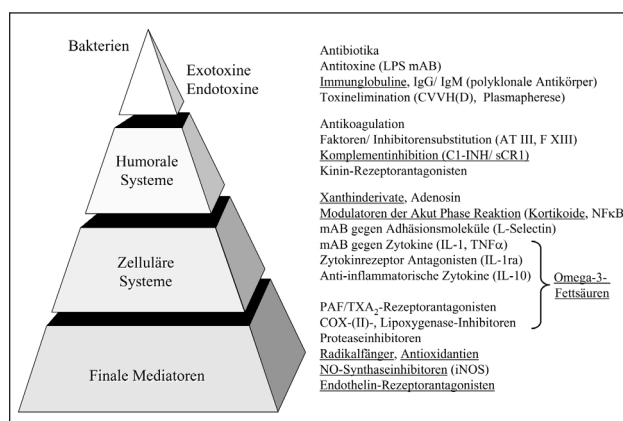
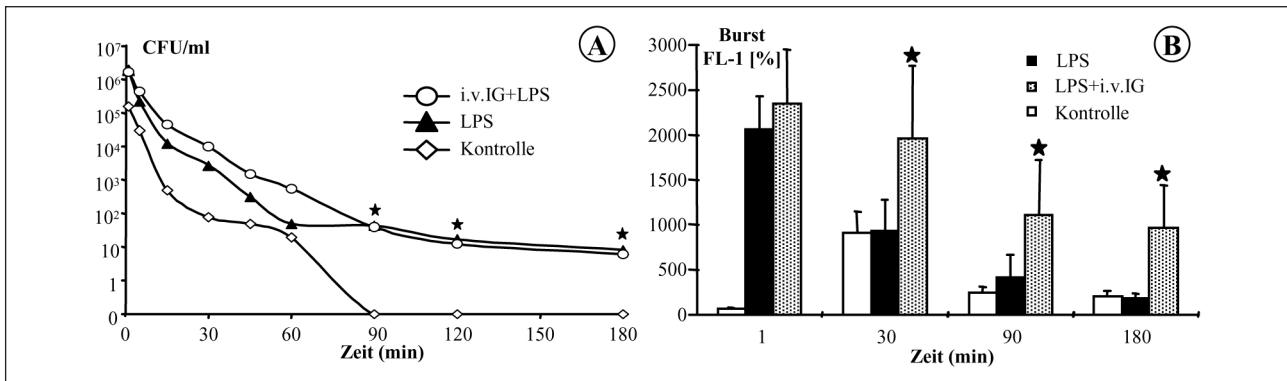


Abbildung 2: Anti-inflammatorische Interventionsmöglichkeiten auf unterschiedlichen Ebenen der inflammatorischen Kaskade. Unterstrichen: im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Mechanismen. LPS: Endotoxin, mAB: Monoklonale Antikörper, CVVH(D): Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration/Dialyse, COX: Cyclooxygenase, PAF: Plättchenaktivierender Faktor, iNOS: induzierbare NO-Synthase.

Die Applikation von IvIG (500 mg/kg) führte zu einer beschleunigten Endotoxin-Clearance und einer geringeren bakteriellen Besiedlung der Lunge und Niere nach exogen induzierter Bakteriämie (Abb. 3). Die im Rahmen der

¹⁾ aus Platzgründen nicht dargestellt.

**Abbildung 3:**

- A) Bakterien-Clearance aus dem Blut nach intravenöser Injektion von *E. coli* ($1,3 \times 10^8$ CFU) in Gegenwart oder Abwesenheit von i.v. Immunglobulinen (ivIG) 0,5 g/kgKG. Semilogarithmische Darstellung der Mittelwerte koloniebildender Einheiten (CFU) im Blut aufgetragen gegen die Zeit in den verschiedenen Gruppen (* $p < 0,05$ vs. Kontrolle).
- B) PMN-Burst Aktivität nach *E. coli*-Stimulation. Aufgetragen ist die prozentuale Fluoreszenzintensität (Mittelwert \pm SEM) bezogen auf den Ausgangswert (-60 Minuten) als Parameter für die respiratorische Burst-Aktivität nach *E. coli*-Stimulation zu verschiedenen Zeitpunkten (* $p < 0,05$ vs. Kontrolle und LPS-Gruppe).

Endotoxinämie nachgewiesene Granulozytensequestration in der Lunge und in geringerem Ausmaß auch in der Niere resultiert in einem erhöhten Potenzial phagozytierender Zellen in diesen Organen. Darüber hinaus steigerte ivIG die PMN-abhängige Bakterizidie durch eine verbesserte Leukozytenphagozytose und eine erhöhte Burst-Aktivität, die möglicherweise zu der geringeren Besiedlung von Lunge und Niere beigetragen hat. Die beschleunigte LPS-Clearance ist klinisch von besonderem Interesse, da Endotoxinämien in der Frühphase nach schwerem Polytrauma ein häufiges Phänomen darstellen und den LPS-Konzentrationen ein prognostischer Wert hinsichtlich der Überlebensrate beigemessen wird.

Die dargestellten günstigen ivIG-Effekte auf die LPS- und Bakterien-Elimination gingen mit einer verstärkten Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies einher. Damit wird zwar einerseits die Möglichkeit eröffnet, die Mechanismen der Erregerabwehr effektiv zu unterstützen. Inwiefern andererseits eine solche „Immunaugmentation“ jedoch im Wirtsorganismus zu Lipidperoxidation mit Endothelzellschaden und nachfolgender Ödembildung beiträgt, kann aus den Daten dieser Untersuchung nicht abgeleitet werden. Zusammenfassend können die kontroversen Effekte von polyklonalem Immunglobulin G bei Patienten mit Sepsis [19] zumindest teilweise aus den Ergebnissen dieser Studie erklärt werden. Besondere Bedeutung könnte demnach die durch ivIG induzierte Immunaugmentation besitzen, die anhand der beschleunigten Endotoxin-Clearance und der verbesserten Granulozytenfunktion gezeigt wurde. Der Möglichkeit des verstärkten Auftretens von Granulozyten-induziertem Gewebeschaden muss jedoch berücksichtigt werden.

1.1.2 Hydrokortison

Untersuchungen der letzten zwei Jahrzehnte konnten weder beim ARDS noch bei der Sepsis eine Verbesserung des Outcomes durch eine Steroid-Hochdosistherapie zeigen. Neue Untersuchungen wiesen nichtsdestoweniger auf eine relative Kortisoldefizienz bei Sepsis auf dem Boden einer Nebennierenrindeninsuffizienz und peripherer Kortikoidresistenz hin [20, 21]. Hier übte Hydrokortison in hochphysiologischen Dosierungen (Stressdosen) günstige Effekte auf die pro-inflammatorische Reaktion und den klinischen Verlauf

bei Sepsis aus [20, 22], insbesondere bei einer Einschränkung der endogenen Kortisolfreisetzung [21].

Im gewählten Tiermodell [15] führte die Behandlung mit Hydrokortison in beiden untersuchten Dosen (1,4 mg/kg Bolus + 0,18 mg/kg/h sowie 14 mg/kg Bolus + 0,18 mg/kg/h) unter physiologischen Bedingungen zur Verzögerung der Elimination standardisiert i.v. injizierter *E. coli* aus der systemischen Zirkulation, ohne direkten Einfluss auf die Phagozytose- oder Burstaktivität der Granulozyten [15]. Unter Endotoxinämie hingegen suppressierte Hydrokortison die granulozytäre Burstaktivität (Abb. 4a), nicht jedoch die Bakterienelimination aus dem Blut. Dies wurde als Sättigungseffekt der Burst-abhängigen Abtötungsfunktion interpretiert, bei dem die Zunahme der Sauerstoffradikalkonzentration die Erregerabtötung nicht mehr verbessern kann. Hieraus ergibt sich ein gewebe protektiver Hydrokortison-effekt, der den granulozytenvermittelten Gewebeschaden durch eine Dämpfung überschießender Phagozytenaktivierung reduziert. Diese Ökonomisierung der zellulären Abwehrfunktion könnte zu der nach Hydrokortison und Endotoxinämie geringeren Organkolonisierung von Leber und Lunge beigetragen haben (Abb. 4b), die auch in einer beschleunigten Endotoxin- und Laktat-Clearance aus dem Blut resultierte. Außerdem weisen die geringeren Laktat Spiegel unter den gleichfalls erhöhten Blutdrücken auf eine verbesserte Leberoxygenierung unter Hydrokortison hin. Zusammenfassend erscheinen die Wirkungen von Hydrokortison am verwendeten Modell zweischneidig. Einerseits folgt aus den anti-inflammatorischen Effekten von Hydrokortison beim gesunden Organismus eine verzögerte Erregerelimination aus dem Blut. Andererseits übt Hydrokortison unter Endotoxinämie durch eine Modulation der pro-inflammatorischen Reaktion insbesondere auf die Leber einen organprotektiven Effekt aus. Diese Befunde zeigen, dass Hydrokortison bereits in hochphysiologischen Dosierungen immunmodulierende Effekte hat. Versucht man diese experimentellen Daten (mit den entsprechenden Einschränkungen) auf die klinische Situation in der Sepsis zu übertragen, erscheint der Einsatz von Hydrokortison erst nach Manifestation eines hyperinflammatorisch-septischen Geschehens (Endotoxinämie) indiziert zu sein. Wesentlich dürfte in diesem Zusammenhang auch wieder der recht-

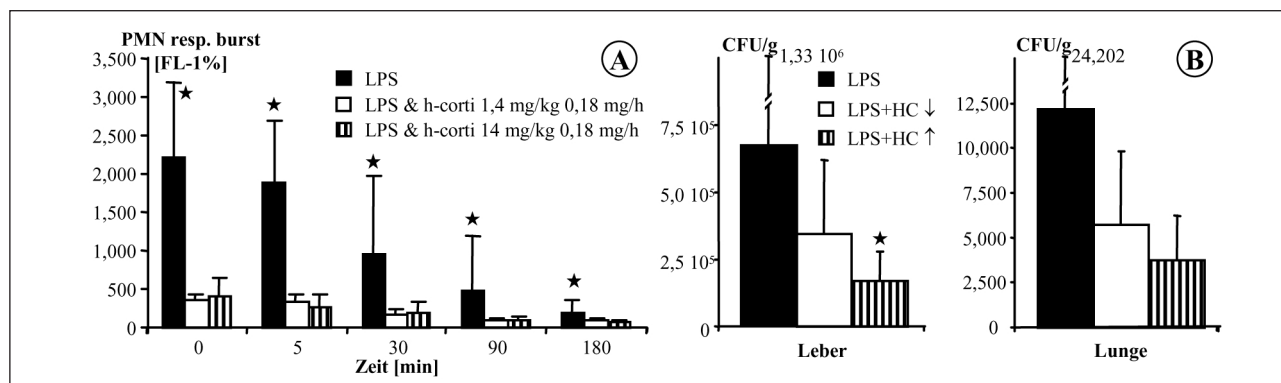


Abbildung 4:

- A) Respiratorischer Burst \pm SD nach Hydrokortisonboli 60 Minuten vor i.v.-Injektion von 10^8 CFU *E. coli* und nachfolgender kontinuierlicher Hydrokortisoninfusion von 0,18 mg/kg/h bis zum Versuchsende. Alle Tiere erhielten LPS 40 μ g/kg/h, beginnend 60 Minuten vor Bakterienapplikation bis zum Versuchsende. Kontrolltiere erhielten kein Hydrokortison. ($p < 0,05$ vs. hohe und niedrige Dosis GLM). Dargestellt sind Fluoreszenz (FL-1)-Prozentwerte im Verhältnis zum Zeitpunkt -60 (vor Intervention).
- B) Organbesiedlung 180 Minuten nach i.v.-Injektion von 10^8 koloniebildenden Einheiten (CFU \pm SD) *E. coli* unter Endotoxinämie nach Hydrokortisonboli von 14 mg/kg (LPS HC \uparrow) bzw. 1,4 mg/kg (LPS HC \downarrow) 60 Minuten vor Bakteriengabe und anschließender kontinuierlicher Hydrokortisoninfusion von 0,18 mg/kg/h bis zum Versuchsende. Alle Tiere erhielten LPS 40 μ g/kg/h, beginnend 60 Minuten vor Bakterienapplikation bis zum Versuchsende. Kontrolltiere (LPS) erhielten kein Hydrokortison (* $p < 0,05$ vs. LPS ANOVA).

zeitige Rückzug aus der Kortikoidsstitution sein. Die prophylaktische Hydrokortisonapplikation im nicht-septischen Organismus (At-risk-Gruppen) könnte hingegen die Mehrzahl der Patienten einer Infektionsgefahr aussetzen.

1.1.3 Komplement

1.1.3.1 C1-Esteraseinhibitor und löslicher Komplementrezeptor 1 reduzieren den komplementinduzierten Lungenschaden

Zu den Versuchen, die Aktivierung der Komplementkaskade zu supprimieren, zählt einerseits die Applikation endogener Komplementinhibitoren, z.B. des C1-Inhibitors (C1-INH), oder rekombinanter Komplementrezeptoren, wie des löslichen Komplementrezeptors 1 (rsCR1). Andererseits stellt die Gabe von Antikörpern gegen Schlüsselproteine (C3 oder C5), deren Aktivierungsprodukte (C5a) oder gegen die Komplementrezeptor 3 (CR3, CD18/11b)-medierte Adhäsion von Entzündungszellen an das vaskuläre Endothel effektive Möglichkeiten der Komplementmodulation dar. Darüber hinaus wird derzeit zur Vermeidung komplementvermittelter Abstoßungsreaktionen bei Xenotransplantationen der Einbau von membranständigen Komplementregulatoren in das Spenderorgan (DAF-CD55, MCP-CD46 oder CD59) untersucht. In einer Vielzahl von tierexperimentellen Modellen, aber auch schon in ersten klinischen Studien bei Trauma, Sepsis, Ischämie-/Reperfusionsschaden, ARDS und kapillärem Leck wurden gewebeprotective Effekte gezeigt [23]. Eigene Untersuchungen zu den Mechanismen des komplementinduzierten Lungenschadens beim experimentellen ARDS [11] zeigten, dass die Komplementregulatoren C1-INH (1 U/ml) und sCR1 (2 U/ml) in der Lage waren, die pulmonale Druckantwort und die Ödembildung signifikant durch Blockade der Freisetzung von TXA₂ und terminalem Komplementkomplex zu unterdrücken. (Abb. 5).

Als Regulator der C3- und C5-Aktivierung übt sCR1 seine inhibitorischen Effekte an der gemeinsamen Komplementsequenz unabhängig vom Aktivierungsweg aus. In dieser Untersuchung folgte daraus eine verminderte Bildung von terminalem Komplementkomplex und Reduktion von nachfolgendem Gewebeschaden. Verglichen mit den regulatori-

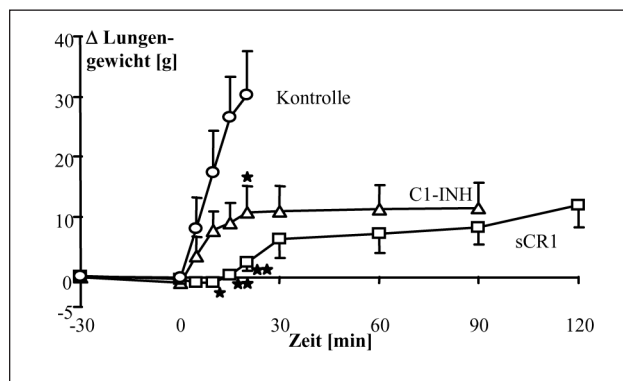


Abbildung 5: Lungenödembildung (Mittelwerte \pm SEM) über den Beobachtungszeitraum in isoliert perfundierten und ventilierten Kaninchenlungen nach Komplementaktivierung ohne (Kontrollen; $n = 6$) und mit Komplementmodulation durch C1-Inhibitor (C1-INH; 1,0 U/ml; $n = 6$) oder löslichem Komplementrezeptor 1 (sCR1; 2,0 μ g/ml; $n = 6$). * $p < 0,05$ vs. Kontrolle, ** $p < 0,01$ vs. Kontrolle.

schen Eigenschaften von sCR1 moduliert C1-INH durch die Inhibition von aktiviertem C1s und C1r lediglich die frühe klassische Komplementsequenz, ohne in die Aktivierung über den alternativen Weg eingreifen zu können, womit sich die geringere ödemprotektive Wirkung erklärt.

1.1.3.2 Bedeutung des Komplementfaktors C5b-9 für die Erregerabwehr

Neben den beobachteten gewebeprotectiven Effekten einer Komplementmodulation bei überschießender Freisetzung von Membranangriffskomplex (C5b-9) könnte eine Blockade dieses Kaskadensystems gleichwohl eine relative Immundefizienz des Wirtsorganismus verursachen. In diesem Zusammenhang führte das Unvermögen genetisch C6-defizienter Tiere, terminalen Komplementkomplex zu formieren, bei intakter Opsonierungsfunktion und Anaphylatoxinfreisetzung zu einer signifikant verzögerten Bakterienelimination aus dem Blut und verstärkter bakterieller Kolonisierung von Leber, Milz und Lunge (Abb. 6a [24]). Für diese Befunde scheint neben den fehlenden direkten zytolytischen Wirkungen von C5b-9 in erster Linie eine verringerte Granulozyten-Burstaktivität der C6-defizienten

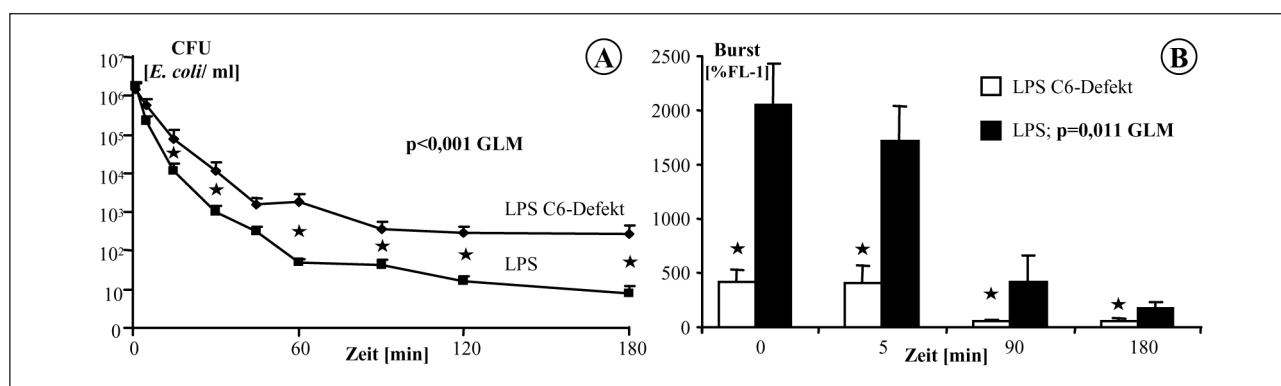


Abbildung 6:

A) Anzahl koloniebildender Einheiten (CFU; Mittelwerte \pm SEM) von *Escherichia* (*E.*) *coli* im Blut (CFU/ml) nach Injektion von 10^8 CFU *E. coli* in C6-defekten Tieren ($n = 7$) und in Kontrolltieren ohne C6-Defekt ($n = 7$). C6-Defekt vs. Kontrolle: $p_{\text{gesamt}} < 0,001$ GLM

B) Respiratorische Burstaktivität von Neutrophilen \pm SEM in % des Ausgangswertes (-60 Minuten) im gleichen Versuchsansatz ($p_{\text{gesamt}} = 0,011$ GLM).

Tiere (Abb. 6b) bei vergleichbarer Phagozytoseaktivität verantwortlich zu sein. Der terminale Komplementkomplex hat damit nicht nur Bedeutung für die direkte Zytolyse der Zielzellen, sondern besitzt auch eine direkte oder indirekte Kofaktorfunktion für die Burstreaktion neutrophiler Granulozyten.

Zusammenfassend war es möglich, mit C1-INH und sCR1 das komplementinduziert akut aufgetretene vaskuläre Leck in der Lunge zu reduzieren. Andererseits scheint jedoch der terminale Komplementkomplex auch wesentlich an der Erregerabwehr beteiligt zu sein. In der Synopsis mit bereits vorliegenden klinischen Daten könnten sich durch die Modulation des Komplementsystems mit körpereigenen Regulatoren wie C1-Inhibitor oder sCR1 therapeutische Optionen bei überschießenden Entzündungsvorgängen mit kapillärem Leck beispielsweise im septischen Schock oder beim ARDS ergeben. Bisher stehen aber noch immer placebokontrollierte Untersuchungen der Effekte einer Komplementmodulation beim septischen Schock oder beim ARDS aus. Der möglichen Einschränkung der Erregerabwehr muss durch die Wahl geeigneter, gleichermaßen sensibler und spezifischer Einschlusskriterien ebenso Rechnung getragen werden wie durch ein zeitnahes Studienprotokoll und die Verwendung empfindlicher Leckageparameter, wie beispielsweise des extravaskulären Lungenwassers.

1.2 Akutphasen-Reaktion

Systemisch inflammatorische Reaktionen und akuter Lungenschaden zählen zu den schwersten Komplikationen einer Pankreatitis. Dabei scheinen Zytokine und finale Mediatoren aus aktivierten Granulozyten eine pathogenetisch führende Rolle zu spielen. Nichtsdestoweniger laufen neben den pro-inflammatorischen Aktivierungsvorgängen im Pankreas gleichzeitig protektive Stressgenprogramme an, wie die Produktion von Pankreatitis-assoziiertem Protein [25] oder Clusterin [26], die innerhalb von 6 - 48 Stunden organprotektive Serumspiegel induzieren können [25].

1.2.1 Pankreatitis-assoziiertes Protein (PAP-1)

Schwere Pankreatitiden können von akutem Lungenschaden begleitet sein, bis hin zur Entwicklung eines ARDS [27]. Ein wesentliches Bindeglied scheint hier die systemische Zytokin- und Leukozytenaktivierung zu sein [28].

Spezifische anti-inflammatorische Akutphasenproteine werden jedoch vom entzündeten Pankreas ebenfalls in die systemische Zirkulation sezerniert. Dabei korreliert die Expression von Pankreatitis-assoziiertem Protein (PAP-1) mit der Schwere der Erkrankung [29]. Jedoch waren es gerade erhöhte PAP-1-Spiegel, die in einem Pankreatitismodell an der Ratte vor letaler Pankreatitis schützten [25]. Vor dem Hintergrund des postulierten leukozytenabhängigen Pathomechanismus Pankreatitis-assoziiierter Lungenschädigung wurden mögliche protektive Effekte von PAP-1 in der isolierten Lunge bei in situ Granulozytenaktivierung untersucht [9]. Ein "respiratory burst" der Granulozyten in der pulmonalen Zirkulation wurde mit N-formyl-Met-Leu-Phe ausgelöst. Dabei zeigte sich, dass PAP-1 in Konzentrationen, die bei schweren Pankreatitiden auftreten [29], die Lungen vor granulozyteninduziertem pulmonalen Hypertonus und Lungenödem schützten (Abb. 7 [9]). Ursache hierfür war unter anderem die Reduktion der Freisetzung von Thromboxan A_2 .

1.2.2 Clusterin

Ähnliche Befunde an der Lunge (signifikant verlängerte globale Organintegrität, verminderter pulmonaler arterieller Druck und reduzierte Ödembildung) konnten nach Clusterin erhoben werden (Abb. 8, [14]). Clusterin ist ein 75 - 80 kDa Glycoprotein, das bei zellulärem Stress heraufreguliert wird und ähnlich wie Pankreatitis-assoziiertes Protein (vgl. 1.2.1) eine Abwehrreaktion bei lokalem Zellschaden darstellt [26]. Dabei werden als mögliche protektive Mechanismen neben einer antiapoptotischen Wirkung die Blockade des terminalen Komplementkomplexes (C5b-9) [30] und ein Schutz vor oxidativem Stress [31] diskutiert. Neuere Untersuchungen zeigen, dass Clusterin als sezerniertes Chaperone-Molekül ähnlich kleinen Hitzeschockproteinen wirkt und durch Bindung an hydrophobe Anteile unentfalteter Proteine deren Denaturierung unter Stressbedingungen verhindert [32].

Während antioxidative Wirkungen von Clusterin im verwendeten Modell vergleichbar mit der von Katalase waren, ließen sich die zusätzlichen protektiven Effekte von Clusterin auf die Lungenstrombahn überwiegend durch Blockade des Komplement- Membranangriffskomplexes C5b-9 mit nachfolgend verminderter Lipidmediatorfreisetzung erklären [14].

Zusammenfassend muss die während einer Pankreatitis bis zu 1.000-fach verstärkte Expression von PAP-1 und Clusterin als kompensatorische anti-inflammatorische Reaktion (CARS [3]) eingestuft werden. Dabei sind die protektiven Wirkmechanismen effektiv und reichen von der Blockade finaler Mediatoren über Apoptoseschutz bis hin zur Proteinstabilisierung. Entsprechend könnten diese Mechanismen in verschiedenen Organsystemen oder in Abhängigkeit vom Zeitverlauf unterschiedliche Wertigkeiten besitzen und differenziert in das inflammatorische Geschehen eingreifen. Obgleich es zum jetzigen Zeitpunkt noch verfrüht erscheint, auf diese Gruppe von Proteinen ein therapeutisches Konzept aufzubauen, könnten sie wertvolle Marker bei der Beurteilung des inflammatorischen Status des Patienten sein, um eine an den individuellen Inflamationsstatus angepasste Therapie durchzuführen. Damit könnten solche Proteine angesichts des kürzlich definierten PIRO-Konzeptes [1] bei systemischer Inflammation und Sepsis unter diagnostischen oder therapeutischen Aspekten einen interessanten Beitrag leisten.

1.3 Mediatorstrategien

Im Rahmen der systemisch-inflammatorischen Reaktion sind gerade die finalen Mediatoren für Gewebeschäden oder die hämodynamische Dysregulation verantwortlich. Obgleich Eingriffe in die inflammatorische Signal- und Effektorstruktur umso mehr therapiestrategischen Sinn machen, je früher sie erfolgen (Abb. 2), wurden in der Vergangenheit eine Vielzahl therapeutischer Interventionen untersucht, die gegen finale Mediatoren gerichtet waren.

Zahlreiche experimentelle und klinische Studien haben die Aktivierung des Lipidmediatorensystems als einen zentralen Mechanismus zur Vermittlung und/oder Amplifikation der inflammatorischen Reaktion identifiziert [7]. Interessant im Hinblick auf therapeutische Möglichkeiten bei SIRS/ARDS sind vor allem die Wirkungen auf die Mikrozirkulation wie die Erhöhung des Gefäßtonus und der Permeabilität sowie die Effekte auf die zellulären Interaktionen (Chemotaxis, PMN-Aktivierung, Thrombozytenaggregation). Nachdem in älteren Untersuchungen eine Reduktion der ARDS-Mortalitätsrate nach Applikation des Thromboxan-Synthase-Inhibitors Ketoconazol gezeigt wurde [33], konnte dies in einer aktuellen ARDS-Net-Studie nicht bestätigt werden [34]. Auch durch die Applikation von Rezeptorantagonisten für den plättchenaktivierenden Faktor war keine Verringerung der Mortalität bei Sepsis zu erreichen. Typisches Merkmal dieser Art von Untersuchungen ist der Versuch durch rein anti-inflammatorische Maßnahmen den Verlauf der Sepsis günstig zu beeinflussen. Spätestens seit das kompensatorische anti-inflammatorische Reaktionssyndrom (CARS) als „physiologische“ Reaktion des septischen Organismus beschrieben wurde [3], müssen solche einseitigen therapeutischen Beeinflussungen der Balance des Organismus zwischen Pro- und Anti-Inflammation eher zurückhaltend beurteilt werden.

1.3.1 Omega-3-Fettsäuren

Erfolg versprechender erscheint demgegenüber eine immunmodulatorische Intervention auf der Ebene der Synthese zahlreicher Lipidmediatoren durch die Applikation von Omega-3-Fettsäuren wie Eicosapentaensäure oder Docosahexaensäure [35]. In vorausgegangenen tierexperi-

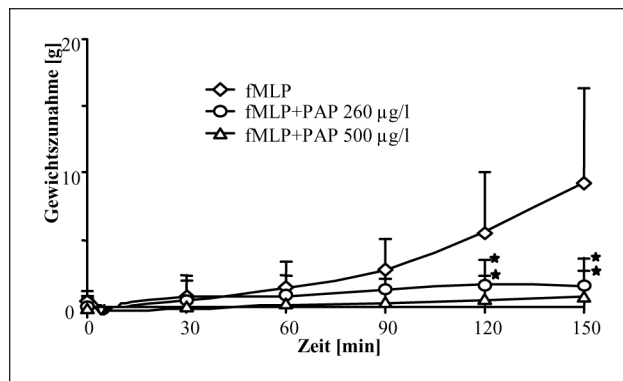


Abbildung 7: Lungenödementwicklung (g) \pm SD von isoliert perfundierten Kaninchenlungen, in denen eine Leukozytenaktivierung mit 10^{-8} M N-formyl-Met-Leu-Phe (fMLP) in Abwesenheit ($n = 6$) oder Gegenwart verschiedener Konzentrationen von Pankreatitis-assoziiertem Protein (PAP 260 μ g/l; $n = 9$, 500 μ g/l; $n = 6$) durchgeführt wurde. * $p < 0,05$ vs. fMLP, ** $p < 0,01$ vs. fMLP ANOVA..

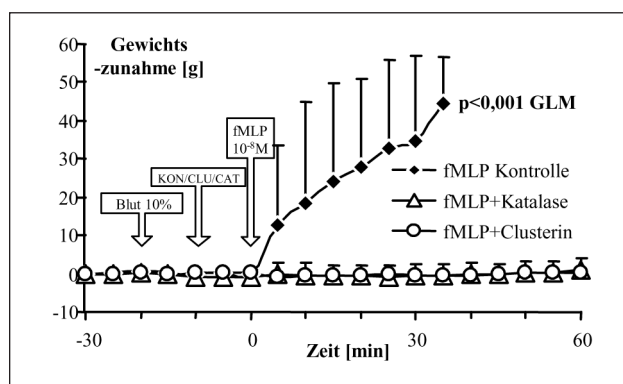
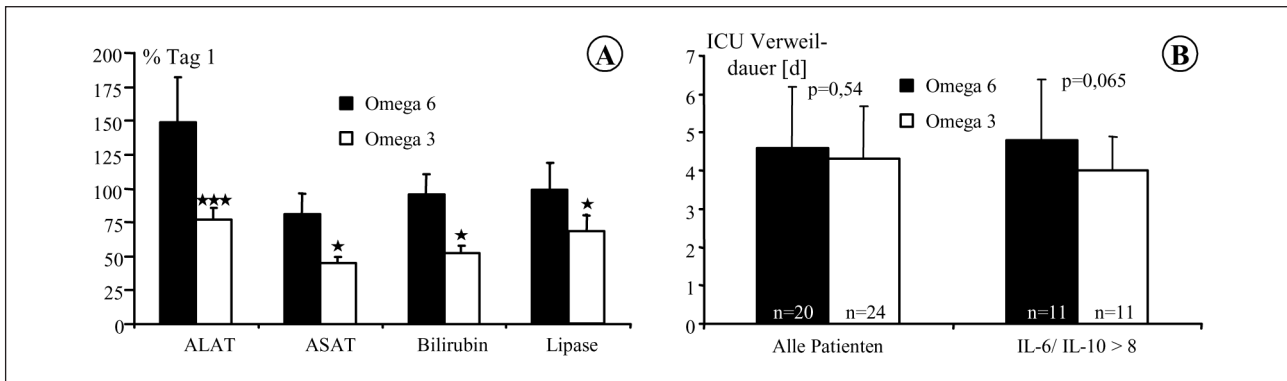


Abbildung 8: Lungenödementwicklung \pm SD (g) von isoliert perfundierten Kaninchenlungen, in denen eine Leukozytenaktivierung mit 10^{-8} M N-formyl-Met-Leu-Phe (fMLP) in Abwesenheit ($n = 6$) oder Gegenwart von Clusterin (CLU 2,5 μ g/ml) oder Katalase (KAT 5000 U/ml; $n = 6$) durchgeführt wurde.

mentellen Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnte die reduzierte Lungenödembildung [36] nach Omega-3-Fettsäuren auf einen schnellen Einbau und die Verstoffwechselung der Fettsäuren mit konsekutiver Verminderung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und der kapillären Permeabilität [37] zurückgeführt werden. Diese ermutigenden Befunde wurden kürzlich in einer Studie an 146 Patienten mit ARDS bestätigt [38].

Nach größeren abdominalen Eingriffen (Ösophagusresektionen, Gastrektomien, Whipple-OP) erhielten 44 Patienten postoperativ für fünf Tage eine parenterale Ernährung (Glucose 2 g/kg/d, Aminosäuren 1,2 g/kg/d, Fett 1 g/kg/d). Während in einer Gruppe die Fettkomponente aus reinem Sojabohnenöl (Omega-6-Fettsäuren) bestand, wurden in der Therapiegruppe 20% des Fettanteils durch Omega-3-Fettsäuren (aus Fischöl, Omegaven-Fresenius) ersetzt. Diese Gruppe zeigte gegenüber den Patienten, die lediglich Omega-6-Fettsäuren erhielten, postoperativ eine signifikante Reduktion der Serumspiegel von ASAT und ALAT (Abb. 9a) sowie von Bilirubin und Lipase. Die Fischölsupplementierung scheint damit leber- und pankreasprotektive Effekte ausgeübt zu haben. Diese Ergebnisse stehen mit tierexperimentellen Befunden im Einklang, die eine verbesserte Splanchnikusperfusion nach Omega-3-Fettsäuren zeigen

**Abbildung 9:**

A) Aspartataminotransferase (ASAT), Alaninaminotransferase (ALAT), Bilirubin und Lipase am postoperativen Tag 5 relativ zum Ausgangswert (MW ± SEM) nach parenteraler Ernährung mit Sojabohnenölemulsion oder Fischölemulsion FO ***p < 0,001, *p < 0,05 t-Test.

B) Intensivverweildauer nach großen abdominalen und thorakalen Eingriffen; links: alle Patienten, rechts: Patienten mit IL-6/IL-10 Verhältnis > 8.

konnten [39]. Parallel dazu wurde unter der Behandlung mit der Fischölemulsion eine Immunaugmentation durch Intensivierung der „positiven hepatischen Akutphasen-Antwort“ erreicht, die durch die Steigerung der Neutrophilenzahl und des Verhältnisses von T-Helferzellen zu T-Suppressorzellen unterstützt wurde. Nachdem bei Patienten mit SIRS bei niedrigeren IL-6/IL-10-Verhältnissen eine geringere Mortalität beobachtet wurde [40], könnten Omega-3-Fettsäuren gerade bei dieser at risk-Gruppe günstige Effekte haben. Entsprechend war der Intensivstationsaufenthalt nach Fischölsubstitution bei den Patienten, die am ersten postoperativen Tag eine IL-6/IL-10-Ratio von mehr als acht aufwiesen, nach der Fischölsubstitution um 0,8 Tage tendenziell verkürzt (Abb. 9b).

Die in frühen epidemiologischen Studien gefundenen kardioprotektiven Fischöl-Wirkungen wurden einer Veränderung der Thrombozytenaggregation und einer verlängerten Blutungszeit zugeschrieben. Das operative Trauma beim Studienkollektiv induzierte eine Gerinnungsaktivierung überwiegend über den Tissue-Factor-abhängigen extrinsischen Weg [13]. Unter den verwendeten zugelassenen intravenösen Höchstmengen von Omega-3-PUFA ergab sich jedoch weder gemessen an den thrombozytären noch an den klassischen plasmatischen Gerinnungsparametern oder den aktivierten Faktoren VII und XII ein erhöhtes Blutungsrisiko in Vergleich zur Omega-6-Gruppe.

Damit wirken Omega-3-Fettsäuren in einem überwiegend pro-inflammatorisch geprägten postoperativen Zustand immunmodulierend, jedoch mit kombiniertem pro- und anti-inflammatorischem Effekt. Günstige Effekte auf die Leber und das Pankreas waren assoziiert mit einer tendenziell verkürzten Intensivstations- oder Krankenhausverweildauer bei bestimmten Risikosubpopulationen und dem Ausbleiben des in der Omega-6-Gruppe beobachteten Gewichtsverlustes. Damit sind Omega-3-Fettsäuren effektiv Substrate der Immunonutrition, mit denen durch einfache Umstellung der Fettsäurezusammensetzung in der Ernährung günstige Effekte bei postoperativen Patienten erzielt werden könnten.

1.3.2 Bedeutung von Pentoxifyllin für die Bakterien-Clearance

Seit einiger Zeit wird der Einsatz von Xanthinderivaten wie Pentoxifyllin (POF) als adjuvante Therapiemöglichkeit bei

Sepsis diskutiert. In einer Vielzahl tierexperimenteller Untersuchungen und ersten klinischen Studien an insgesamt 194 Patienten im septischen Schock konnte gezeigt werden, dass Pentoxifyllin in der Lage ist, die Zytokinspiegel von TNFα zu vermindern, die Gewebeoxygenierung zu verbessern und die Überlebensrate zu steigern. Dabei kann die verbesserte Gewebeoxygenierung sowohl auf eine gesteigerte pulmonale Oxygenierungsfunktion als auch auf eine verbesserte Mikrozirkulation zurückgeführt werden. Die Beeinflussung der IL-6-Freisetzung wird jedoch unterschiedlich beurteilt. Die benefiziellen Effekte von POF werden vor allem auf die Hemmung der endotoxininduzierten überschießenden Freisetzung von TNFα aus Makrophagen und polymorphkernigen Leukozyten und gleichzeitiger Verminderung der leukozytären Adhäsionsmoleküle CD11a, CD11b und CD11c zurückgeführt. Dabei ist interessant, dass POF die endogene TNFα-Antwort nicht komplett supprimiert, sondern lediglich deren Ausmaß reduziert. Hierdurch bleibt eine physiologische pro-inflammatorische TNFα-Antwort erhalten. Entsprechend hat die komplette Elimination von TNFα bis heute in multizentrischen Studien keine Verbesserung der Überlebensrate zeigen können [41], möglicherweise wegen der zu ausgeprägten immunsuppressiven Wirkung dieser Art von Intervention. Dessen ungeachtet hat auch die Applikation von Lisofyllin, einem POF-Derivat, in einer bisher unveröffentlichten randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie an ALI/ARDS-Patienten keinen protektiven Effekt gehabt. Wegen fehlender Effektivität wurde diese Untersuchung bereits nach dem Einschluss von 235 Patienten gestoppt [42].

Zur Überprüfung der postulierten günstigen Eigenschaften von POF wurde analgosedierten Kaninchen mit und ohne POF-Behandlung eine definierte Anzahl von 10⁷ E. coli injiziert und die Eliminationskinetik der Bakterien aus dem Blut sowohl unter Hämorrhagie als auch unter Endotoxinämie überwacht. Daneben erfolgte ein Monitoring der Granulozyten-Burstfunktion. In der durchgeführten Untersuchung [10] war die Klärfähigkeit für Bakterien unter Hämorrhagie und Endotoxinämie systemisch und organspezifisch deutlich beeinträchtigt (Abb. 10). Obwohl POF den oxidativen Burst der Granulozyten tendenziell verminderte, wurde die bakterielle Organbesiedlung sowohl unter Hämorrhagie als auch unter Endotoxinämie reduziert. Damit wurde ähnlich wie in der beschriebenen Hydrokorti-

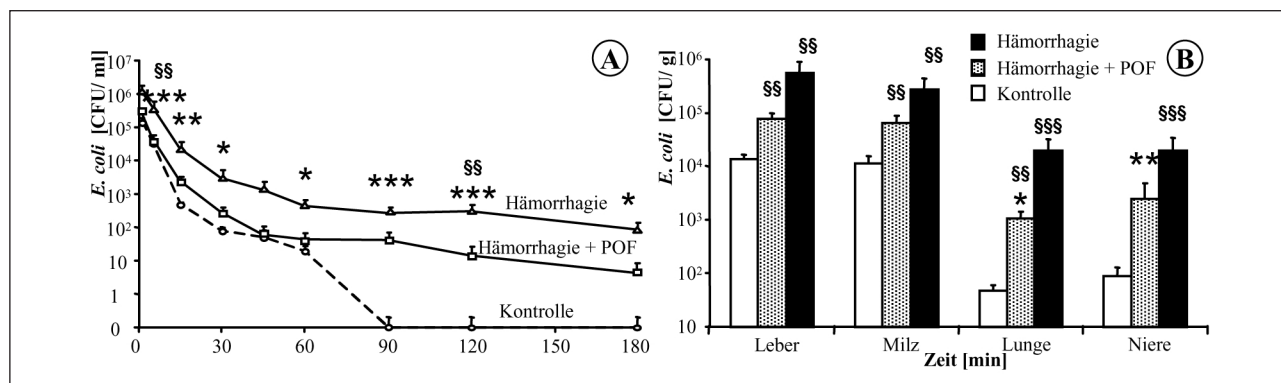


Abbildung 10:

- A) Elimination von *E. coli* aus dem Blut von Kontrolltieren und unter Häorrhagie mit und ohne Pentoxifyllin (POF)-Behandlung. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ vs. Kontrolle, §§ $p < 0,01$ vs. Häorrhagie + POF ANOVA.
- B) Bakterienzahlen pro Gramm Gewebe (CFU/g) in unterschiedlichen Organen (MW \pm SD) 3 Stunden nach Injektion von 107 CFU *E. coli* bei Kontrolltieren und unter Häorrhagie mit und ohne Pentoxifyllin (POF). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ vs. Häorrhagie, §§ $p < 0,01$; §§§ $p < 0,001$ vs. Kontrolle. ANOVA.

sonuntersuchung (Abschnitt 1.1.2 [15]) bei erhaltener Erregerelimination eine überschießende PMN-Antwort unterdrückt. Zudem könnte dieser Mechanismus zur Verminderung des durch Granulozytenüberaktivierung ausgelösten Gewebeschadens beigetragen haben, der die Mikrozirkulation beeinträchtigt, eine Gewebshypoxie verstärkt und in einem Multiorganversagen resultieren kann. Zugrunde liegende Mechanismen könnten unter POF-Einfluss reduzierte TNF α -Synthese, verbunden mit verminderter Leukozytenadhäsion und erhöhten intrazellulären cAMP-Spiegeln sein. Ob dabei die nach POF-Gabe beschleunigte Endotoxin-Clearance unter Häorrhagie ein Korrelat einer verbesserten Leberperfusion ist, kann nur vermutet werden.

1.3.3 N-Acetylcystein in der Therapie der Sepsis

In der Pathogenese des Organschadens bei ARDS, SIRS und MSOF spielt oxidativer Stress eine wesentliche Rolle [3]. Dabei wird der Gewebeschaden durch Interaktionen von reaktiven Sauerstoffradikalen mit Proteinen, Lipiden und DNA hervorgerufen. Diesem Effektorsystem, das sich im Rahmen der Erregerabwehr gegen eindringende Mikroorganismen richtet, steht ein körpereigenes gewebeprotectives antioxidatives Arsenal aus Superoxiddismutase, Katalase, Glutathion sowie den Vitaminen C und E gegenüber. Oxidativer Gewebeschaden tritt dann auf, wenn diese Me-

chanismen nicht mehr in der Lage sind, den Anfall toxischer Sauerstoffspezies zu kompensieren. In einer Reihe von experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass N-Acetylcystein in der Lage ist, oxidativen Gewebeschaden einzudämmen. Vier klinische Studien mit insgesamt 217 ARDS-Patienten konnten jedoch keine Verbesserung der Überlebensrate durch antioxidative Maßnahmen wie NAC oder Procystein nachweisen [43]. Ferner wurde die erste größere Phase-III-Studie, die die Effekte von Procystein beim ARDS untersuchte, nach 213 Patienten wegen erhöhter Mortalität in der Verumgruppe abgebrochen [44]. In einer vorangegangenen tierexperimentellen Arbeit unserer Arbeitsgruppe konnte in vitro unter NAC eine verzögerte Bakterienelimination bei reduziertem PMN-Burst gezeigt werden [45]. Weil die Produktion von ROS ein wesentlicher Mechanismus der phagozytären Erregerabtötung ist, liegt der Verdacht nahe, dass NAC eine suffiziente Erregerabwehr durch die Interferenz mit der leukozytären Sauerstoffradikalbildung behindern könnte. Um die Hintergründe der kontroversen Daten zu überprüfen wurde bei 30 Patienten, die die Kriterien des septischen Schocks erfüllten [1], der Effekt von NAC bis zu 18 g/d (Dosierungsprotokoll lt. Abb. 11) auf die abwehrrelevanten Granulozytenfunktionen "respiratory burst" und Phagozytose untersucht [12]. Das Kontrollkollektiv erhielt NAC 3 x 300 mg pro Tag

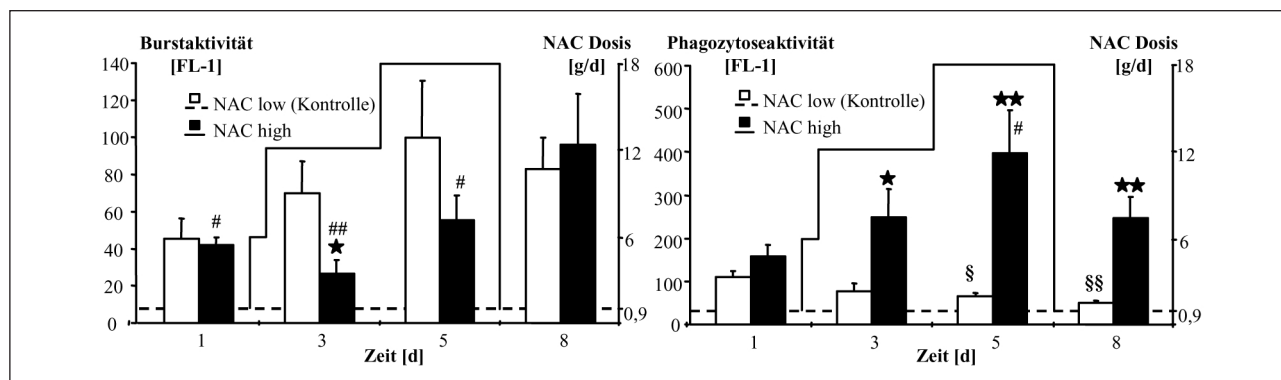


Abbildung 11:

Burstaktivität (Säulen links) und Phagozytoseaktivität (Säulen rechts) von Granulozyten aus Patienten im septischen Schock (MW \pm SEM), die mit N-Acetylcystein (NAC) 0,9 mg/d oder mit bis zu 18 g/d behandelt wurden (Dosen entsprechend Linien). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; vs. Kontrolle, § $p < 0,05$; §§ $p < 0,01$ vs. Tag 1, # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ vs. Tag 8, t-Test.

als mukolytische Basisdosis. Wie Abbildung 11 zeigt, war die oxidative Burstaktivität von Granulozyten in Dosisbereichen, in denen NAC septischen Gewebeschaden eindämmen soll, reduziert und erreichte den Ausgangsbereich erst nach Beendigung der antioxidativen Therapie wieder. Möglicherweise als kompensatorische Reaktion wurde eine gesteigerte Granulozytenphagozytose beobachtet. Folglich könnten Einschränkungen der Abwehrfunktion die von Molnar gezeigte Steigerung der Mortalität kritisch Kranker unter NAC-Hochdosistherapie [46] erklären.

2. Klinische Perspektiven

Ein enormer Erkenntniszugewinn sowie apparative Entwicklungen der letzten 20 Jahre haben die Intensivmedizin zu einem komplexen Arbeitsfeld mit einer Fülle von therapeutischen Optionen und neuen differenzierten Zielsetzungen gemacht. Dabei hat jedoch die Fähigkeit, Funktionen vitaler Organe maschinell zu ersetzen, die Natur akuter lebensbedrohlicher Zustände auf Intensivstationen grundlegend verändert. Während noch vor 20 Jahren die Mortalität kritisch Kranker direkt ihrer primären Aufnahmediagnose zugeordnet werden konnte, tritt zu Beginn des 21. Jahrhunderts der ursprüngliche Krankheitsprozess aufgrund technischer, medizinischer und pharmakologischer Möglichkeiten in den Hintergrund und ist nur noch mittelbare Todesursache. Die Mortalität auf Intensivstationen wird heute durch die sekundäre Entwicklung eines Multiorganversagens bestimmt. Dabei ist die Letalität abhängig von der Anzahl der beteiligten Organsysteme und steigt auf bis zu 98% beim Versagen von mehr als drei Organen [1]. Dieses sekundäre, zum Teil der Aufnahmediagnose nicht mehr unmittelbar zuzuordnende Multiorganversagen ist gekennzeichnet durch die Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion in den Endstrombahnen der betroffenen Organe auf dem Boden eines verminderten Vasotonus und Erhöhung der Kapillarpermeabilität (Abb. 1).

Beim systemischen Inflammationssyndrom (SIRS) und beim akuten Lungenversagen (ALI/ARDS) kommt es zur Aktivierung einer Vielzahl humoraler und zellulärer Kaskadensysteme mit der Synthese und Freisetzung pro-inflammatorischer Mediatoren, die nicht nur lokale Gewebsschäden induzieren, sondern auch durch den Übertritt in die systemische Zirkulation die Funktion entfernter Organe beeinträchtigen können.

Zytokine, Chemokine und Sauerstoffradikale sind die bestuntersuchten Moleküle, die endotheliale Dysfunktion und damit systemische Inflammation und Multiorganversagen auslösen und im Sinne eines Circulus vitiosus verstärken können (Abb. 1).

Entsprechend gelangte man in den letzten Jahren zu der Einsicht, dass die Blockade einzelner Mediatoren oder Mediatorkaskaden nicht notwendigerweise das Behandlungsergebnis der Patienten quo ad vitam verbessert und dass vor dem Hintergrund gleichzeitiger pro- und anti-inflammatorischer Reaktionen sowie genetischer Dispositionen einzelne Zytokinkonzentrationen weder mit der Erkrankungsschwere noch mit dem Outcome korrelieren müssen. Insbesondere die Redundanz des Zytokinnetzwerks mit simultanen physiologischen Effekten unterschiedlicher Mediatoren erschwert die Suche nach einem einzelnen ursächlichen Faktor, der – mit dem Ziel das Überleben zu verbessern –

gezielt beeinflussbar ist. Folglich muss berücksichtigt werden, dass extrazelluläre Zytokine frühe Mediatoren sind und insbesondere nachgeordnete intrazelluläre Signaltransduktionsvorgänge wesentliche immunmodulatorische Ansatzpunkte bieten könnten. Eines der möglichen Zielmoleküle solcher Interventionen könnte der nukleäre Transkriptionsfaktor NFκB sein, der eine zentrale pro-inflammatorische Bedeutung besitzt. In jedem Fall muss jedoch berücksichtigt werden, dass eine an den jeweiligen Zustand angepasste pro-inflammatorische Abwehrreaktion des Organismus erhalten bleiben muss und keine komplette Immunblockade erfolgt.

2.1 Kortikoide

Kortikoide blockieren NFκB durch die Inhibition der Proteolyse von IκB und könnten daher gezielt zur Kontrolle der vielschichtigen NFκB-modulierten pro-inflammatorischen Reaktionen verwendet werden. Hochdosierte Kortikoidtherapie wurde sowohl in der Therapie der Sepsis als auch des ARDS vielfach untersucht und erbrachte keine Verbesserungen der Überlebensraten. Substitutionsdosen von Hydrokortison haben jedoch in jüngeren Studien organprotektive Effekte im septischen Schock gezeigt [20 - 22]. Nichtsdestoweniger werden selbst durch Substitutionsdosen von Hydrokortison Mechanismen der Erregerelimination beeinflusst. Folglich rechtfertigt erst das Bestehen eines hyperinflammatorisch-septischen Geschehens den zeitlich limitierten Einsatz von Hydrokortison in Substitutionsdosen [15]. Konkrete individuelle Dosierungsrichtlinien können jedoch auch aus gemessenen Serumkortisolkonzentrationen nicht abgeleitet werden, weil selbst bei „normwertigen“ Kortisolspiegeln in der Sepsis von einer relativen Defizienz ausgegangen werden muss. Der von Annane gewählte Ansatz, Patienten nur dann zu substituieren, wenn die Autoregulation (gemessen an einem Kortikotropintest) insuffizient ist, erscheint hier richtungsweisend [21]. Ebenso könnten die von Meduri beobachteten antiproliferativen Wirkungen von Methylprednisolon beim etablierten ARDS einen fibrotischen Umbau des Lungenparenchyms in der Spätphase verhindern und die Mortalität reduzieren. Ob hingegen die prophylaktische Kortikoidapplikation bei At-risk-Gruppen günstig ist oder aber die Patienten einer unangemessenen Infektionsgefährdung aussetzt, muss in klinischen Studien insbesondere im Licht der Ergebnisse von Annane (Corticotropin Responder vs. Non-responder) [21] untersucht werden.

2.2 Polyvalentes Immunglobulin G

Bei Patienten mit Sepsis war die Therapie mit monoklonalen Zytokin- oder Endotoxinantikörpern nicht in der Lage, das Outcome günstig zu beeinflussen, obwohl über 6.300 Patienten in diese Untersuchungen einbezogen wurden. Hingegen löste eine Cochrane-Analyse von 413 Patienten, die bei einer Sepsis mit polyklonalem Immunglobulin G behandelt worden waren, eine vorübergehende Euphorie aus [47]. Unter der Behandlung war ein signifikant reduziertes relatives Mortalitätsrisiko mit 0,60 (CI_{95%} 0,47 - 0,76) gezeigt worden. Eine groß angelegte Folgeuntersuchung mit 653 Patienten fand demgegenüber keinen positiven Effekt [19]. In der Zusammenschau mit den von uns erhobenen Daten könnten polyvalente Immunglobuline zwar auf der einen Seite aufgrund der intensivierten Antigen-Antikörper-

Reaktion und vermehrt freigesetzter finaler Mediatoren die Erregerabwehr augmentieren, andererseits aber auch gewebschädigende Effekte ausüben. Daher sollte diese Therapieoption zum jetzigen Zeitpunkt eher zurückhaltend beurteilt werden.

2.3 Komplementmodulation

Ein weiterer Therapieansatz mit dem Ziel, mediatorinduziertes Organversagen gerade im Zusammenhang mit Organtransplantationen zu verhindern, ist die Modulation der Komplementkaskade. Während kardiopulmonalem Bypass reduzierten C5- oder C5a-Antikörper die Komplementaktivierung, und Anti-C5a erhöhte Überlebensraten beim ARDS. Untersuchungen mit Antikörpern gegen die Komplementrezeptoren CR3 und CR4 (CD18/CD11b,c), die die Adhäsion von Leukozyten am vaskulären Endothel vermitteln, zeigen eine erhöhte Überlebensrate bei experimenteller Enzephalitis und myokardialen Reperfusionsschaden. Derzeit laufende Studien beschäftigen sich mit den Effekten von C1-Esteraseinhibitor oder dem löslichen Komplementrezeptor 1 beim ARDS, Sepsis- oder Ischämie/Reperfusion-induzierten kapillären Leck. Hieraus könnten sich therapeutische Optionen durch die Modulation überschießender Entzündungsvorgänge mit physiologischen Regulatoren ergeben [7]. Dessen ungeachtet muss im Hinblick auf die Bedeutung des terminalen Komplementkomplexes für eine suffiziente Erregerabwehr der Einsatz von Komplementinhibitoren kritisch abgewogen werden. Trotz positiver Befunde einiger kleiner Studien an insgesamt etwa 100 Patienten stehen noch immer placebokontrollierte Untersuchungen der Effekte einer Komplementmodulation beim septischen Schock oder beim ARDS mit prospektivem doppelblindem Studiendesign aus.

2.4 Akutphasen-Proteine

Therapeutische Einflussnahmen auf Akutphasen-Reaktionen bedeuteten in der Vergangenheit überwiegend die Blockade dieser Reaktion, wenn sie als überschießend und gewebschädigend eingestuft wurde. Mit der Erkenntnis, dass pro- und anti-inflammatorische Reaktionen (MARS) [3] nebeneinander ablaufen und in eine balancierte Homöostase übergehen können, entwickelten sich Konzepte der Applikation endogener anti-inflammatorischer Zytokine wie IL-1-Rezeptorantagonist oder TNF α -Antikörper, die jedoch in großen septischen Patientenkollektiven enttäuschende Ergebnisse zeigten. Ermutigende Resultate erbrachte dagegen die Applikation von aktiviertem Protein C, das in einer aktuellen multizentrischen Studie die Mortalität bei 1.690 Patienten mit schwerer Sepsis um 6,1% senken konnte (RR 0,8; CI_{95%} 0,69 - 0,94). Damit erscheint derzeit die Intervention mit 24 μ g/kg/h aktiviertem Protein C als attraktive Therapieoption insbesondere bei älteren Patienten mit schwerer Sepsis.

Andere, erst in den letzten Jahren identifizierte Akutphasen-Proteine wie Pankreatitis-assoziiertes Protein (PAP) und Clusterin zeigten in ersten Experimenten organprotektive Effekte. Als zugrunde liegende Mechanismen wurden endothelialer Apoptoseschutz, antioxidative Wirkungen [31], Blockade von C5b-9 [30] mit nachfolgend verminderter Lipidmediatorfreisetzung identifiziert. Ferner könnten der Hitzeschockantwort ähnliche, proteinstabilisierende Chaperone-Funktionen [32] von Bedeutung sein. Diese Mecha-

nismen besitzen in verschiedenen Organsystemen und in Abhängigkeit vom Zeitverlauf unterschiedliche Wertigkeiten und greifen in das inflammatorische Geschehen ein. Obgleich es zum jetzigen Zeitpunkt noch verfrüht erscheint, auf diese Gruppe von Proteinen ein therapeutisches Konzept aufzubauen, könnten sie wertvolle Marker bei der Beurteilung des inflammatorischen Status des individuellen Patienten sein, nicht nur, um eine an den individuellen Inflamationsstatus angepasste Immunmodulation zu erreichen, sondern auch für die Zuordnung von Patienten zu entsprechenden Behandlungen oder zur Prognoseabschätzung. Gerade im Hinblick auf das in Zukunft zu evaluierende PIRO-Konzept [1] könnten solche Akutphasen-Proteine interessante Marker für die Art und das Ausmaß der Immunantwort des Patienten sein.

2.5 Omega-3-Fettsäuren

Zur Optimierung der parenteralen Ernährung stehen seit wenigen Jahren Fettemulsionen mit erhöhtem Gehalt an Omega-3-Fettsäuren zur Verfügung. In einem Konsensuspapier der National Institutes of Health, der American Society for Parenteral and Enteral Nutrition und der American Society for Clinical Nutrition wurde der therapeutische Nutzen von Omega-3-Fettsäuren bei unterschiedlichen Erkrankungen dokumentiert und gefordert, die Forschungsaktivitäten in dieser Richtung voranzutreiben [48]. Ziel einer patientenadaptierten Ernährungstherapie muss es sein, den Anteil langkettiger Omega-6-Fettsäuren auf ihr essentielles Maß zu begrenzen. Als Ersatzsubstanzen sollten neben Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl mittellange und strukturierte Triglyceride verwendet werden.

Der Nutzen eines solchen Ernährungskonzeptes wurde kürzlich in einer Studie an 146 Patienten mit ARDS bestätigt [38], die nach enteraler Applikation von Omega-3-Fettsäuren eine bessere pulmonale Oxygenierungsfunktion, geringere Beatmungszeiten und einen kürzeren Intensivstationsaufenthalt zeigten. Immunmodulierende Wirkungen mit kombinierten pro- und anti-inflammatorischen Aspekten wurden in einer eigenen Studie an 44 Patienten nach größeren abdominalen oder thorakalen Operationen beobachtet. Die Reaktion einer immunologisch wirksamen Effektorzelle ist nicht bestimmt von der Konzentration eines einzelnen Zytokins, sondern vom Konzert vieler einzelner Mediatoren an deren Rezeptoren. Gerade vor dem Hintergrund, dass rein immunstimulierende Therapieansätze mit der Gefahr einer zusätzlichen Gewebeschädigung assoziiert sind, andererseits anti-inflammatorische Interventionen die Erregerabwehr negativ beeinflussen, könnten Omega-3-Fettsäuren eine Immunmodulation herbeiführen, die die effektive Erregerabwehr verbessert, ohne einen hyperinflammatorischen Status zu induzieren. Damit sind Omega-3-Fettsäuren ein effektives Substrat der Immunonutrition, mit dem durch einfache Umstellung der Fettsäurezusammensetzung in der Ernährung günstige Effekte bei kritisch Kranken erzielt werden könnten. Um klare Therapieempfehlungen und Indikationen festlegen zu können, muss jedoch die Effektivität dieser Intervention an größeren Patientenkollektiven und prospektiv definierten Subgruppen, insbesondere auch bei kritisch Kranken, evaluiert werden.

2.6 Stickstoffmonoxid und NO-Synthaseinhibitoren

Die systemische Blockade der endogenen NO-Produktion

zur Behandlung der septischen Vasodilatation scheint ein therapeutisch außerordentlich schwer angebares Ziel zu sein. Die Ursachen hierfür dürften einerseits in der Multifunktionalität dieses Moleküls liegen, das sowohl als Signaltransduktor der Vasoregulation als auch als zytotoxisches Effektormolekül der Erregerabwehr dient. Andererseits stellt die präzise justierte lokale Balance von NO auf der Mikrozirkulationsebene ein wesentliches Hindernis für die therapeutische Steuerung dar, da dieses lokale Gleichgewicht nicht durch eine globale Modulation von Stickstoffmonoxid ersetzt werden kann. In entsprechenden Studien führte die Inhibition der NO-Synthase an Patienten mit septischem Schock trotz Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes zu einem Abfall des HZV und der DO_2 , bei gleichzeitigem Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstands. Nachdem eine Phase-II-Studie mit 312 Patienten nach 72 Stunden eine bessere Erholung vom septischen Schock unter NO-Synthaseinhibition zeigte, musste die anschließende Phase-III-Studie nach 797 Patienten wegen erhöhter Mortalitätsraten unterbrochen werden [49]. Obwohl eine unangemessen hohe NO-Freisetzung bei Sepsis evident ist, hat die exogene, direkte Blockade des generierenden Enzymsystems damit negative Auswirkungen auf das Outcome gezeigt.

2.7 Leukozyten-Endothel-Interaktionen

Abhängig von den verwendeten Experimentalmodellen und Patientenpopulationen ergeben sich bei gleicher Intervention auf der Ebene der Leukozyten- Endothel- Interaktion unterschiedliche Effekte. Während die Leukozytenaktivierung im traumatischen Schock selbst Teil des Pathomechanismus ist, kann bei Sepsis auf ein bestimmtes Maß an Leukozytenaktivierung für die Abwehr eingedrungener Erreger, die hier den primären Pathomechanismus ausmachen, nicht verzichtet werden. Wird die Phagozytenaktivierung therapeutisch blockiert, so besteht ein schmaler Grat zwischen dem Schutz vor Gewebeschaden und der Hemmung einer suffizienten Erregerabwehr.

Pentoxifyllin, das die granulozytäre Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine, insbesondere von $\text{TNF}\alpha$, supprimiert ohne die physiologische pro-inflammatorische $\text{TNF}\alpha$ -Antwort komplett aufzuheben, reduziert hyperinflammatorischen Gewebeschaden durch Hemmung der O_2 -Radikalproduktion und der Freisetzung lysosomaler Enzyme. In einer bisher unveröffentlichten NIH-Studie mit Lisofyllin, einem POF-Derivat, konnte jedoch kein protektiver Effekt bei ALI/ARDS nachgewiesen werden [42].

Ein weiterer anti-inflammatorischer Ansatz mit N-Acetylcystein richtet sich direkt gegen Sauerstoffradikale. Nach ermutigenden tierexperimentellen Befunden verfehlten jedoch zwei klinische Studien den Nachweis einer Prognoseverbesserung bei ARDS durch NAC oder Procytein. Weil die Produktion von ROS ein wesentlicher Mechanismus der phagozytären Erregerabtötung ist liegt der Verdacht nahe, dass NAC eine suffiziente Erregerabwehr durch die Blockade von Sauerstoffradikalen behindert. Umgekehrt scheint es damit ohne Kenntnis der oxidativen Balance des Organismus nicht möglich zu sein, die gewebeschädigende Überproduktion von toxischen Sauerstoffspezies mit NAC einzudämmen, ohne deren essenzielle physiologische Funktion zu beeinträchtigen. Dementsprechend kann eine unge-

zielte antioxidative Therapie mit NAC bei ARDS oder Sepsis augenblicklich nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

3. Schlussfolgerungen

Obwohl eine Vielzahl experimenteller und klinischer Studien Licht in pathophysiologische Mechanismen und molekulare und genetische Grundlagen von ARDS, MSOF und Sepsis gebracht hat, ist das Verständnis fundamentaler Vorgänge, die letztendlich das individuelle Outcome bestimmen, noch lückenhaft. Angesichts eines septischen Patienten muss auch der Kliniker auf der Schwelle des 21. Jahrhunderts zunächst symptomatisch therapieren. Ein multimodales Therapiekonzept umfasst frühe Identifikation der septischen Situation, Herdsanierung, antibiotische Therapie, algorithmorientierte zielgerichtete Flüssigkeits- und Katecholamintherapie, adjuvante Therapie von Organdysfunktionen, frühe enterale Ernährung, Stressulkus- und Thromboseprophylaxe. Dabei müssen potenzielle therapie-immanente Sekundärschäden, wie z.B. Ventilator-assoziiierter Lungenschaden, Hyperglykämien oder Kortisoldefizienzen, vermieden werden [4]. Dass alleine ein protektives Beatmungsregime das Outcome verbessern kann, wurde eindrucksvoll dokumentiert [50]. Zur Früherkennung und zum Verlaufsmontoring septischer Krankheitsbilder stehen zunehmend mehr klinisch-chemische Parameter zur Verfügung. Darüber hinaus müssen die Kriterien für SIRS und Sepsis zur individuellen Therapieplanung stringenter eingesetzt bzw. modifiziert angewendet werden.

Entsprechend dem PIRO-Konzept [1] sollten zur patientenadaptierten Therapie zukünftig ein Immunbasis- und Immunverlaufsmonitoring zur Verfügung stehen. Das Immunbasismonitoring umfasst sepsisrelevante genetische Marker und sollte innerhalb der ersten 24 Stunden vorliegen. Daneben sollte das Verlaufsmontoring Parameter wie IL-1b, IL-6, IL-10, $\text{TNF}\alpha$, GM-CSF, Leukozyten-Subpopulationen wie HLADR+ oder CD14 + FcR + und Adhäsionsmoleküle wie sL-Selectin, sICAM-1 oder sVCAM-1 zeitnah (2 ± 1 Stunde) zur Verfügung stellen. Die diskutierten immunaugmentierenden oder -suppressiven Interventionen könnten dann auf der Basis der erhobenen Daten gezielt patientenindividuell eingesetzt werden.

Danksagung

Die dargestellten Untersuchungen wurden unterstützt vom Forschungsverbund der Medizinischen Fakultät Carl-Gustav-Carus, Universitätsklinikum Dresden, Forschungsfonds der Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Deutsche Forschungsgemeinschaft (KO1814/2-1, BO1416/2-1), sowie aus Haushaltsmitteln der Kliniken für Anästhesiologie UKD, KLIMA. Diese klinisch orientierte Grundlagenarbeit zur Identifikation und Evaluation von Therapiestrategien bei Sepsis, SIRS und ARDS wäre nicht ohne die effektive interdisziplinäre und internationale Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, Technikern und medizinisch technischem Assistenzpersonal möglich gewesen, für deren Kooperation ich mich an dieser Stelle herzlich bedanken möchte.

Literatur

- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31(4):1250-6.
- Nasraway SA. Sepsis research: we must change course. *Crit Care Med* 1999; 27(2): 427-430.
- Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24(7):1125-1128.
- Sablotzki A, Klöss T, Radke J, Grond S. Aktuelle Konzepte zur Reduktion der Mortalität bei schwerer Sepsis und Multiorganversagen. *Anästhesiol und Intensivmedizin* 2003; 44: 263-272.
- Koch T, Heller S. Sepsis / SIRS: Pathomechanismen und therapeutische Ansätze. *Anästhesiol und Intensivmedizin* 7/8 (37), 386-403, 1996.
- Heller A, Koch T, Schmeck J, Van Ackern K. Lipid mediators in inflammatory disorders. *Drugs* 1998; 55(4): 487-496.
- Heller A, Koch T. Das Komplementsystem: Alter Hut oder Ziel neuer Therapieansätze? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000; 35: 207-213.
- Koch T, Heller S, Weber K, Heller A, Urbaschek R. Effekte von humanem i.v. Immunglobulin auf die Bakterien-Clearance und Granulozytenfunktion bei Endo-toxinämie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997; 32: 420-425.
- Heller A, Fiedler F, Schmeck J, Lück V, Iovanna JL, Koch T. Pancreatitis-associated protein develops protective properties on leukocyte induced vas-cular damage in the lung. *Anesthesiology* 1999; 91(5): 1408-1414.
- Heller S, Weber K, Heller A, Urbaschek R, Koch T. Pentoxifylline improves bacterial-clearance in hemorrhage and endotoxemia. *Crit Care Med* 1999; 27 (4): 756-763.
- Heller A, Kunz M, Samakas A, Haase M, Kirschfink M, Koch T. The complement regulators C1 esterase inhibitor and soluble complement receptor 1 attenuate acute lung injury in rabbits. *Shock* 2000; 13 (4): 285-290.
- Heller AR, Groth G, Heller SC, Breitreutz R, Nebe T, Quintel M, et al. N-Acetylcysteine reduces respiratory burst but augments neutrophil phagocytosis in ICU patients. *Crit Care Med* 2001; 29(2): 272-276.
- Heller AR, Rössel T, Gottschlich B, Tiebel O, Menschikowski M, Litz RJ, Zimmermann T, Koch T: Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *International Journal of Cancer* 2004 (im Druck).
- Heller AR, Fiedler F, Braun P, Stehr SN, Bödeker H, Koch T. Clusterin protects the lung from leukocyte-induced injury. *Shock* 2003; 20(2): 166-170.
- Heller AR, Heller SC, Borkenstein A, Stehr SN, Koch T. Modulation of host defense by hydrocortisone in stress doses during endotoxemia. *Intensive Care Med* 2003; 28: 1456-1463.
- Heller A, Ragaller M, Flüth H, Schmeck J, Müller M, Albrecht DM, et al. Role of NO and Endothelin in hemoglobin-induced pulmonary vasoconstriction. *Shock* 1998; 10(6): 401-406.
- Heller A, Schmeck J, Heller S, Phan H, Nebe T, Urbaschek R, et al. Endothelin-1 impairs PMN-respiratory burst and elimination of *E. coli* in rabbits. *Crit Care Med* 2000; 28(5): 1515-1521.
- Stehr SN, Weber S, Heller S, Weikel J, Hübner M, Koch T, Heller AR: L-NAME effects on PMN function and bacterial clearance. *Shock* 2004 (im Druck).
- Werdan K. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis and therapy of sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2001 Oct;7(5):354-61.
- Briegleb J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27(4): 723-732.
- Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288(7):862-71.
- Keh D, Boehnke T, Weber-Carstens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunological and hemodynamic effects of 'low-dose' hydrocortisone in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 15;167(4): 512-20.
- Kirschfink M, Nürnberger W. C1 inhibitor in antiinflammatory therapy: from animal experiment to clinical application. *Molec Immunol* 1999; 36: 225-232.
- Heller A, Koch T, Kirschfink M. Significance of the terminal complement complex, C5b-9, in bacterial clearance and neutrophil function. *Immunobiology* 1999; 200 (3-5): 627.
- Fiedler F, Croissant N, Rehbein C, Iovanna JL, Dagorn JC, Van Ackern K, et al. Acute-phase response of the rat pancreas protects against further aggression with severe necrotizing pancreatitis. *Crit Care Med* 1998; 26: 887-894.
- Calvo EL, Mallo GV, Fiedler F, Malka D, Vaccaro, MI, Keim V, et al. Clusterin overexpression in rat pancreas during the acute phase of pancreatitis and pancreatic development. *Eur J Biochem* 1998; 254: 282-289.
- Ranson JH, Roses DF, Fink SD. Early respiratory insufficiency in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1973; 178: 75-79.
- Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, Walz A, Robertson CR, Carter DC, et al. Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups. *Lancet* 1993; 341(8846): 643-647.
- Iovanna JL, Keim V, Nordback I, Montalto G, Camarena J, Letoublon C, et al. Serum levels of pancreatitis-associated protein as indicators of the course of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 728-734.
- Hochgrebe TT, Humphreys D, Wilson MR, Easterbrook-Smith SB. A re-examination of the role of clusterin as a complement regulator. *Exp Cell Res* 1999; 249, 13-21.
- Schwochau GB, Nath KA, Rosenberg ME. Clusterin protects against oxidative stress in vitro through aggregative and nonaggregative properties. *Kidney Int* 1998; 53, 1647-1653.
- Poon S, Easterbrook-Smith SB, Rybchyn MS, Carver JA, Wilson MR. Clusterin is an ATP- independent chaperone with very broad substrate specificity that stabilizes stressed proteins in a folding-competent state. *Biochemistry* 2000; 39(51): 15953-15960.
- Yu M, Tomasa G. A double-blind, prospective, randomized trial of ketoconazole, a thromboxane synthetase inhibitor, in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1993; 21: 1635-1642.
- The ARDS Network Authors for the ARDS Network. Ketocozazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2000; 283(15): 1995-2002.
- Heller AR, Theilen HJ, Koch T. Fish or Chips? News in Physiological Sciences 2003; 18: 50-54.
- Koch T, Duncker H-P, Klein A, Schlotzer E, Peskar BM, Van Ackern K, et al. Modulation of pulmonary vascular resistance and edema formation by short term infusion of a 10% fish oil emulsion. *Infusions Ther Transfus Med* 1993; 20: 291-300.
- Koch T, Heller A, Breil I, Van Ackern K, Neuhof H. Alterations of pulmonary capillary filtration and leukotriene synthesis due to infusion of a lipid emulsion enriched with Omega-3-fatty acids. *Clin Intens Care* 1995; 6: 112-120.
- Gadeck JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Alberston TE, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, g-linolenic acid and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27(8): 1409-1420.
- Pscheidt E, Schywalsky M, Tschaikowsky K, Böke-Pröls T. Fish oil-supplemented parenteral diets normalize splanchnic blood flow and improve killing of translocated bacteria in a low dose endotoxin rat model. *Crit Care Med* 2000; 28(5): 1489-1496.
- Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, Yamashita T, Suzuki S, Kurokawa A. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27(7): 1262-1264.
- Abraham E, Laterre PF, Garbino J, Pingleton S, Butler T, Dugernier T, et al., for the Lenercept study group. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Crit Care Med* 2001; 29(3): 503-510.
- The National Heart, Lung, and Blood Institute, The National Institutes of Health. A phase II/III randomized, double blind placebo-controlled trial of lisofylline in patients with acute lung injury and adult respiratory distress syndrome. <http://www.ardsnet.org>
- Domenighetti G, Suter PM, Schaller MD. Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *J Crit Care* 1997; 12: 177-182.
- McIntyre RC, Pulido EJ, Bensard DD, Shames BD, Abraham E. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28(9): 3314-3331.
- Koch T, Heller S, Heissler S, Breil I, Van Ackern K, Neuhof H.

- Effects of N-acetylcysteine on bacterial clearance. Eur J Clin Invest 1996; 26: 884-892.
46. Molnar Z, Shearer E, Lowe D. N-Acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Crit Care Med 1999; 27(6): 1100-1104.
 47. Alejandria MM, Lansang MA, Mantaring JBV. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Oxford 2000; 3: Update Software.
 48. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, et al. Nutrition support in clinical practice: Review of published data and recommendations for future research directions. JPEN 1997; 21: 133-156.
 49. Anzueto A, Beale R, Holzapfel L. Multicentre, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88 in patients with septic shock: effects on resolution of shock and survival. Intensive Care Med 1997; 23: S57 (Abstract).
 50. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. The ARDS Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342 (18): 3101-1308.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. *Axel R. Heller* D.E.A.A.
Klinik und Poliklinik für Anaesthesiologie
und Intensivtherapie
Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus Dresden
Fetscherstraße 74
D-01307 Dresden
Tel.: 0351 / 458 2785
Fax.: 0351 / 458 4336
E-Mail: axel.heller@uniklinikum-dresden.de