

Funktionelle Bedeutung von ACTH und β -Endorphin für die Proopiomelanocortin- und Immunantwort bei Stress*

Functional significance of ACTH and β -endorphin for the proopiomelanocortin and immune response to stress

H. Harbach¹, G. Hempelmann¹, R. Matejec¹, T.W. Langefeld¹, A. Menzebach² und I. D. Welters³

¹ Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann)

² Klinik und Poliklinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Rostock (Direktorin: Prof. Dr. G. Nöldge-Schomburg)

³ Academic Unit of Critical Care Medicine, University Department of Anaesthesia, Liverpool, UK (Head of Department: Prof. Dr. M. Leuwer)

► **Zusammenfassung:** Das hypophysäre Proopiomelanocortin-System wird unter körperlichen sowie emotionalen Stresssituationen aktiviert. Dies führt zur systemischen Freisetzung von Proopiomelanocortin-Derivaten: Endorphine, adrenocorticotropes Hormon (ACTH), α -Melanozyten-Stimulierendes Hormon und β -Lipotropin. Als Aktivatoren des Proopiomelanocortin-Systems konnten körperliche Anstrengung und systemische Entzündungsreaktionen, wie z.B. Sepsis, definiert werden. Die Fragmente des Proopiomelanocortins gelten als Bestandteile eines körpereigenen Stress-Adaptations-Systems, mit dem der Organismus versucht, sich pathophysiologischen Situationen anzupassen. Konsekutiv werden weitere Organfunktionen wie Immunantwort oder Sekretion der Nebennierenrinde beeinflusst. Trotz zahlreicher Untersuchungen sind die Regulationsmechanismen des Proopiomelanocortin-Systems bislang unzureichend geklärt. Diese Übersichtsarbeit stellt den gegenwärtigen Wissenstand unter besonderer Berücksichtigung der Proopiomelanocortin-Derivate ACTH und β -Endorphin für die Stressadaptation bei körperlicher Belastung und septischen Krankheitsbildern dar.

► **Schlüsselwörter:** Proopiomelanocortin – ACTH – Endorphin – MSH – Stress – Sepsis.

► **Summary:** The proopiomelanocortin system is activated by different stressors such as physical exercise or systemic inflammation. Proopiomelanocortin serves as a multihormonal precursor for corticotropin (ACTH), lipotropins (β - and γ -LPH), melanotropins (α -, β - and γ -MSH) and endorphins. Proopiomelanocortin derivatives are considered to be part of the body's adaptive response to stress. As a consequence, several organ systems, such as immune response or adrenocortical secretion can be affected by proopiomelanocortin derivatives. Despite numerous studies to determine the localisation, bio-

synthesis and regulation of proopiomelanocortin - derived peptides, their function is not completely understood yet. In this review, proopiomelanocortin activation as part of the adaptive response to physical exercise and septic diseases is described. Special consideration has been given to the role of ACTH and endorphins and their relation to stress response and immune function.

► **Keywords:** Proopiomelanocortin – ACTH – Endorphin – MSH – Stress – Sepsis.

Einleitung

In dieser Übersichtsarbeit soll die Rolle des Proopiomelanocortin-(POMC)-Systems mit seinen bekanntesten Produkten, dem adrenocorticotropen Hormon (ACTH) sowie β -Endorphin, in typischen Stresssituationen des menschlichen Organismus dargestellt werden. Dazu wurden exemplarisch zwei unterschiedliche pathophysiologische Zustandsbilder, zum einen die intensive körperliche Belastung („Exercise“), zum anderen die Sepsis als wichtiges intensivmedizinisches Krankheitsbild ausgewählt. Besonders berücksichtigt wurde der Einfluss der POMC-Derivate auf das Immunsystem.

Das hypophysäre POMC-System wird unter physischen und psychischen Stressoren aktiviert, die die Freisetzung seiner Derivate in die Zirkulation induzieren. Körperliche Belastung, chirurgische Traumata oder intensivmedizinische Erkrankungen können gleichermaßen als Stressoren bezeichnet werden, die immunologische Reaktionen im Organismus provozieren bzw. modulieren und dadurch ebenfalls das hypophysäre POMC-System aktivieren. Es wird vermutet, dass der im Rahmen extremer körperlicher Belastung auftretende Stress mit konsekutiver POMC-Aktivierung als Modell einer temporären Immunsuppression [1] angesehen werden kann, wie

* Rechte vorbehalten

► sie auch nach anderen schweren körperlichen Belastungssituationen wie z. B. Trauma [2,3] oder generalisierten Entzündungen beobachtet wird. Das Opioid-Peptid β -Endorphin wird ebenso wie das ACTH aus dem Vorläuferprotein POMC abgespalten, das von der Hypophyse sezerniert wird. Auch Immunzellen produzieren POMC-Opioid-Peptide [4,5]. Endorphin und seine Derivate gelten im Organismus als Stresshormone und sind an der Kontrolle von Schmerz und Emotionen, Bewegung und Bewusstsein beteiligt. Daneben besitzen sie aber auch neuroendokrine und immunologische Funktionen [6].

Da ACTH sowie β -Endorphin in körperlichen Belastungssituationen intensiv und dauerhaft freigesetzt werden, wurden sie unter diesen Bedingungen auch am umfangreichsten untersucht. Hier ist der Übergang von physiologischer körperlicher Belastung zu einer unphysiologischen Überbeanspruchung berechenbar. In klinischen Stresssituationen, z.B. ausgelöst durch chirurgische Stimuli im Rahmen von Operationen oder bei lebensbedrohlichen Erkrankungen, etwa im Rahmen der Sepsistherapie, liegt jedoch immer eine pathophysiologische Belastungssituation vor. Seit vielen Jahren werden Parallelen zwischen extremer körperlicher Belastung und septischen Krankheitsbildern diskutiert [7-10]. Dieser Vergleich beruht darauf, dass extreme körperliche Belastung mit einer Endotoxinämie und konsekutiv mit einer proinflammatorischen Reaktion, die als systemic inflammatory response syndrome (SIRS) interpretiert werden kann, einhergeht [10,11]. Ergänzend kann dann diskutiert werden, ob SIRS eine Form der okkulten Endotoxinämie darstellt [12]. Ungeachtet zahlreicher Untersuchungen ist jedoch zur Zeit noch ungeklärt, zu welchem Zweck diese POMC-Derivate aus der Hypophyse ins Blut freigesetzt werden. Dies muss

betont werden. Denn meist wird vorausgesetzt, dass die Funktion der POMC-Derivate im wesentlichen in der ‚Stressanpassung‘ liegt. Die genauen Mechanismen, die für die stressinduzierten Anstiege von β -Endorphin, ACTH und Kortisol verantwortlich sind, sind jedoch bislang nicht aufgeklärt [13].

Bedeutung der einzelnen POMC-Derivate unter besonderer Berücksichtigung von ACTH und β -Endorphin

POMC besteht aus 267 Aminosäuren und ist der Vorläufer einer Reihe biologisch aktiver Peptide (Abb. 1): Pro- γ -Melanozyten-stimulierendes Hormon (pro- γ -MSH) (auch N-POMC genannt), Joining Peptid (JP), ACTH und β -Lipotropin (β -LPH). Pro- γ -MSH wird zum N-terminalen Peptid (N-POMC₁₋₄₉) gespalten, ACTH zu α -MSH und Corticotropin-like-Intermediate Protein (CLIP). β -LPH wird schließlich zu β -Endorphin und γ -LPH gespalten. ►

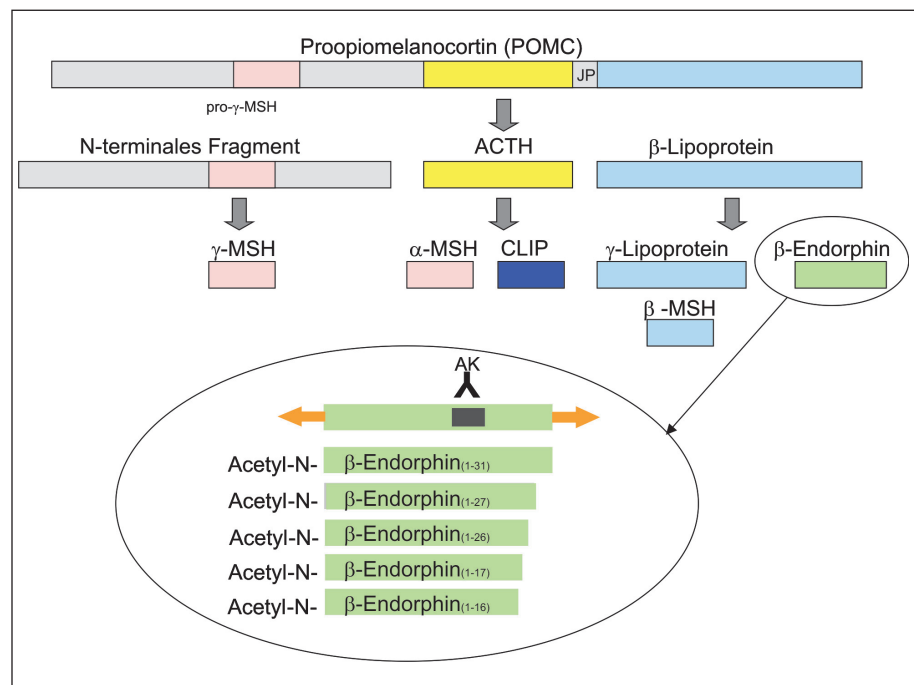


Abb. 1: Schematische Darstellung der bekannten enzymatischen Prozessierungsprodukte von Proopiomelanocortin (POMC).

Der oberste Balken stellt das Vorläuferpeptid POMC dar: Dieses wird proteolytisch in mehrere Fragmente zerlegt: N-terminales Fragment mit γ -Melanotropin (MSH), dem Joining Peptide (JP) sowie ACTH, das das α -MSH und das Corticotropin-like-intermediate-lobe Peptid (CLIP) enthält. Ein weiteres Fragment stellt β -Lipotropin (β -LPH) dar. Daraus werden γ -LPH und die β -Endorphin-Derivate abgespalten. Neben β -Endorphin₍₁₋₃₁₎ existieren 9 weitere Derivate: β -Endorphin₍₁₋₂₇₎; β -Endorphin₍₁₋₂₆₎; β -Endorphin₍₁₋₁₇₎; β -Endorphin₍₁₋₁₆₎; Acetyl-N- β -Endorphin₍₁₋₃₁₎; Acetyl-N- β -Endorphin₍₁₋₂₇₎; Acetyl-N- β -Endorphin₍₁₋₂₆₎; Acetyl-N- β -Endorphin₍₁₋₁₇₎ und Acetyl-N- β -Endorphin₍₁₋₁₆₎. Der polyklonale Antikörper (AK) des „One-Site“ RIA erkennt eine Aminosäuresequenz innerhalb des β -Endorphin-Moleküls, die nicht für authentisches β -Endorphin (β -Endorphin₍₁₋₃₁₎) spezifisch ist, sondern in sämtlichen β -Endorphin-Derivaten sowie in Präcursor-Peptiden (durch horizontale Pfeile repräsentiert) vorliegt. So wird zum Beispiel β -LPH im „One-site“ RIA teilweise miterfasst.

► Im Hypophysenvorderlappen wird die Freisetzung von ACTH nach Aktivierung des POMC-Systems durch Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) als Antwort auf Stressoren induziert (Abb. 2). Eine solche ACTH-Freisetzung bewirkt eine vermehrte Glukokortikoidsynthese in der Nebennierenrinde. Im Sinne eines klassischen negativen Feedback-Mechanismus hemmt Kortisol die Freisetzung von CRH. Der Nachweis des ACTH im Plasma geht unmittelbar im Zusammenhang mit der Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(HPA)-Achse einher. So gilt ACTH unter Stress-Bedingungen als Hauptrepräsentant des POMC und neben Adrenalin und Kortisol auch als validester Parameter der endokrinen Stressantwort [14].

Die Bedeutung von β -Endorphin ist dagegen schwieriger einzuordnen. Seit der Isolierung der ersten endogenen Opioide 1975 wurde das Interesse bezüglich der Opioide zwar ganz auf das β -Endorphin fokussiert, aber seine funktionelle Rolle konnte bis heute nicht schlüssig aufgeklärt werden. Eine Ursache für diese Problematik dürfte darin liegen, dass dieses Peptid im Gegensatz zu ACTH nicht so eindeutig nachzuweisen ist. Neben β -Endorphin⁽¹⁻³¹⁾,

dem eine euphorisierende und analgetische Wirkung zugeschrieben wird, existieren mindestens 9 weitere β -Endorphinderivate (Abb. 1): β -Endorphin⁽¹⁻²⁷⁾, β -Endorphin⁽¹⁻²⁶⁾, β -Endorphin⁽¹⁻¹⁷⁾ und β -Endorphin⁽¹⁻¹⁶⁾ sowie ihre N-acetylierten Formen, dazu kommt Acetyl-N- β -Endorphin⁽¹⁻³¹⁾.

Nachweise erfolgten bisher vielfach mittels unspezifischer Nachweismethoden, sog. One-Site-Radioimmunoassays (RIA). Diese RIAs sind jeweils gegen eine bestimmte Aminosäuresequenz des β -Endorphins gerichtet. Jedes Peptid, das die gleiche Aminosäuresequenz trägt, gegen die der Antikörper gerichtet ist, kann daher in einer Plasmaprobe β -Endorphin aus der Antikörperbindung verdrängen. Nicht nur β -Endorphin, sondern z. B. auch alle N-acetylierten Derivate oder weitere POMC-Derivate sowie andere Peptide, die chemisch nicht mit β -Endorphin verwandt sind, könnten daher eine Antikörperbindung eingehen. Alle Peptide mit identischer Aminosäureteilsequenz können in konventionellen Bestimmungen miterfasst werden und erscheinen als 'immunoreaktives β -Endorphin-Material' (IRM), ohne notwendigerweise β -Endorphin⁽¹⁻³¹⁾ zu sein (Abb. 1). So konnte in Studien, in denen β -LPH im Vergleich zu ACTH oder β -Endorphin IRM

bestimmt und β -LPH spezifische Bestimmungsmethoden benutzt wurden, gezeigt werden, dass β -Endorphin IRM eher β -LPH als β -Endorphin darstellt [15,16]. In Ergänzung hierzu zeigten weitere Studien mit selektiven oder sogar hochspezifischen Assays für authentisches β -Endorphin, dass die Plasmakonzentrationen von β -Endorphin⁽¹⁻³¹⁾ im Vergleich zu ACTH oder β -LPH unter Belastungsbedingungen sehr niedrig [17] oder sogar minimal [18,19] sind. β -Endorphin wurde mit verschiedenen psychologischen und physiologischen Veränderungen in Verbindung gebracht, insbesondere mit dem sogenannten 'runner's high', einer belastungsinduzierten Euphorie. Jedoch auch negative Stimmungsveränderungen, Appetitlosigkeit und reproduktive Dysfunktion wurden mit β -Endorphin korreliert [20-23].

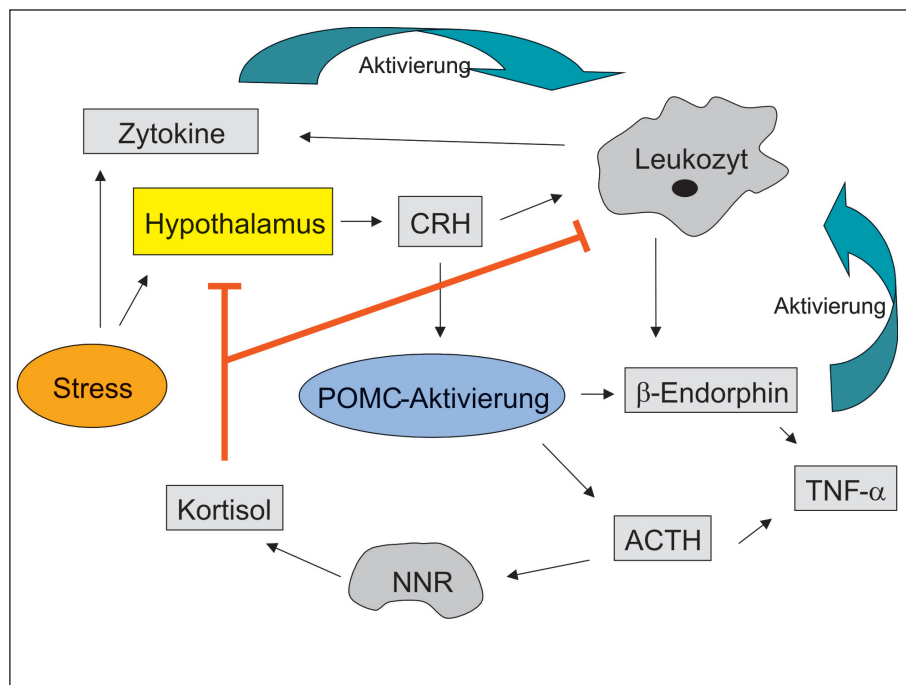


Abb. 2: Aktivierung des POMC-Systems durch Stress.

Stressoren wie körperliche Belastung, Infektion oder Trauma bewirken im Hypothalamus die Freisetzung von CRH mit nachfolgender Aktivierung des POMC-Systems. Spaltprodukte des POMC, β -Endorphin und ACTH, induzieren sowohl eine direkte als auch eine Mediatoren-vermittelte Aktivierung von Leukozyten. Diese wiederum synthetisieren lokal weitere Opioidpeptide. Darüber hinaus verstärkt die Stress-induzierte Zytokinsynthese die Leukozytenaktivierung. ACTH führt in der Nebennierenrinde (NNR) zur vermehrten Synthese von Kortisol. Im Sinne eines klassischen negativen Feedback-Mechanismus hemmt Kortisol die Produktion von CRH im Hypothalamus und die Leukozytenfunktion.

► β -Endorphin kann nicht nur im Zentralnervensystem, sondern auch in Immunozyten nachgewiesen werden [5,24]. Unter Stressbedingungen oder als Antwort auf entsprechende Stimulatoren wie Noradrenalin, Chemokine oder Corticotropin-Releasing Factor (CRF) synthetisieren und sezernieren Leukozyten Opioidpeptide. Dabei finden sich β -Endorphin, POMC und die zur POMC-Spaltung notwendigen Enzyme in Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten/Makrophagen sowohl im zirkulierenden Blut als auch im entzündeten Gewebe [24]. Hierdurch können sowohl Blut- als auch Gewebespiegel von β -Endorphin in Stresssituationen oder im Zusammenhang mit Entzündungsprozessen erklärt werden. In jüngerer Zeit wurde somit die Rolle von Opioidpeptiden, insbesondere von β -Endorphin bei der peripheren Analgesie im Rahmen von Entzündungsprozessen neu definiert [25].

POMC-Lokalisation im menschlichen Organismus

Das POMC-Gen wird in der Hypophyse und dort in den kortikotropen Zellen des Vorderlappens sowie den melanotropen Zellen des Mittellappens exprimiert. Der Mittellappen als Herkunftsort bei geringer entwickelten Spezies ist in der menschlichen Hypophyse zurückgebildet. Somit fehlt dem menschlichen Organismus ein genau definierter Mittellappen, der melanotrope Zellen enthält. Die POMC-exprimierenden kortikotropen und melanotropen Zellen des Vorderlappens allein prozessieren deshalb POMC beim Menschen. Außerhalb des ZNS wurden in nahezu allen Organen und Geweben ebenfalls POMC-Transkripte gefunden. Auch Zellen des Immunsystems sind seit 20 Jahren als Syntheseort für POMC-Derivate, ACTH und Endorphin bekannt [26]. Durch die Verwendung dieser gemeinsamen Mediatoren und ihrer entsprechenden Rezeptoren unterhalten das Immunsystem und das neuroendokrine System Regelkreise, die die Antwort des Körpers auf Stresssituationen bestimmen. Inflammatorische Stimuli wie z. B. LPS, aber auch neuroendokrine Mediatoren wie CRH induzieren in diesem Zusammenhang die Produktion von β -Endorphin und ACTH in Immunozyten [27]. Dabei induziert CRH überwiegend die Synthese von ACTH₁₋₃₉ und β -Endorphin, während LPS die Produktion von ACTH₁₋₂₂, ACTH₁₋₂₆ und β -Endorphin₁₋₁₆ als Substanzen, die dem Immunsystem zugeordnet werden, anregt [27]. Sowohl ACTH als auch β -Endorphin induzieren ihrerseits die Synthese von TNF- α als einen der bedeutendsten proinflammatorischen Mediatoren, der unter anderem die Produktion von β -Endorphin und ACTH im ZNS reguliert [28].

Bedeutung des POMC-Systems für Belastungs- und Überbelastungssituationen

Da die Aktivierung der HPA-Achse zu den wichtigsten endogenen Adaptationsmechanismen des Organismus an eine Stressbelastung zählt, gehen wir davon aus, dass neben der Nebennierenrindenfunktion auch übergeordnete Systeme durch die Stress-Adaptation unter körperlicher Belastung sowie im septischen Schock essentiell beeinflusst werden. Die Fragmente des POMC sind offenbar Teile dieses „Stress-Adaptations-Systems“, mit dem der Organismus versucht, adäquat auf Belastungssituationen zu reagieren.

ACTH und β -Endorphin steigen unter aerober Belastung (endurance exercise) an und gelten als ‚Marker‘ für eine nicht mehr kompensierte Überbeanspruchung. Die Dauer der Erholungszeit zwischen den körperlichen Belastungsphasen ist dabei maßgebend für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts. Bei anaeroben Aktivitäten (resistance exercise) kommt es erst bei negativer Energiebilanz bzw. unter Erschöpfungsbedingungen aufgrund einer metabolischen Azidose zum Anstieg von ACTH und β -Endorphin [29]. Daten von Wittert et al. zeigten, dass intensives physisches Training zu adaptiven Veränderungen der HPA-Achse mit verstärkter hypophysärer ACTH-Sekretion, aber auch einer abgeschwächten Kortisol-Antwort führt [30]. Erhöhte basale Konzentrationen von ACTH sowie von β -Endorphin bei Trainierten werden ebenso von anderen Autoren beschrieben [30,31]. Allerdings ist die Literatur nicht eindeutig; so wird auch eine hormonelle Adaptation an Stress bei Trainierten aufgrund verminderter β -Endorphin-Konzentrationen angenommen: [17,32-37]. Während Phasen einer nicht kompensierten Überbeanspruchung (Overtraining) lassen die Ergebnisse der meisten Studien auf eine verminderte adrenale Antwort schließen, die über eine verstärkte hypophysäre ACTH-Freisetzung kompensiert und von einer verminderten intrinsischen sympathischen Aktivität bzw. Empfindlichkeit der Zielorgane gegenüber Katecholaminen begleitet wird [38,39].

Im prolongiert verlaufenden septischen Schock treten ähnliche Regulationsstörungen der HPA-Achse wie beim Overtraining auf, indem das pulsatile Sekretionsverhalten des Kortisols und dessen negativer Feedback-Mechanismus verloren gehen [40]. So werden bei Patienten im septischen Schock ohne bestehende Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) niedrige ACTH- und hohe Kortisol-Plasmakonzentrationen beobachtet [41].

In der Sepsis bzw. im septischen Schock wurde über die Freisetzung von ACTH [42-45] sowie von β - ►

► Endorphin [42,46] und α -MSH berichtet [47,48]. Eine durch körperliche Überlastung oder durch Sepsis induzierte Freisetzung weiterer POMC-Derivate wie JP, CLIP, β -MSH, γ -MSH sowie Acetyl-N- β -Endorphin ist in der Literatur bisher nicht beschrieben worden, ebenso wenig eine sepsisinduzierte Freisetzung von β -LPH.

Einfluss von ACTH sowie Opioidpeptiden auf das Immunsystem

Endogene Opioidpeptide und ihre Rezeptoren bilden ein neuromodulatorisches System, das eine Reihe physiologischer Prozesse kontrolliert. Dazu gehören die Kontrolle von Schmerz und Emotionen, Reaktionen auf Stress, Bewegung und Bewusstsein. Immunsystem und neuroendokrine Systeme kommunizieren über gemeinsame Signalmoleküle, besonders über ACTH und Endorphine [27]. In vitro kann durch LPS die Synthese von β -Endorphin induziert werden. Durch Injektion dieses in B-Lymphozyten synthetisierten Endorphins in Mäuse werden Veränderungen in der Körpertemperatur und der Atemfrequenz ausgelöst [27]. Endorphine und Enkephaline besitzen daher vermutlich regulatorische Aufgaben bei Entzündungsprozessen sowie in der Sepsis als generalisiertem Krankheitsbild mit einer systemischen Aktivierung von Mediatoren wie TNF- α und Interleukinen [49,50].

Bei Entzündungen und Schmerzzuständen agieren in Leukozyten produzierte endogene Opiode nicht nur als Mediatoren, sondern auch als lokal analgetisch wirksame Substanzen [5,51]. Im lokal entzündeten Gewebe kann eine Akkumulation von lymphozytär synthetisiertem β -Endorphin und Met-Enkephalin beobachtet werden [5,52]. Endorphin-produzierende Lymphozyten migrieren in entzündetes Gewebe, sezernieren β -Endorphin und wandern dann zurück in lokale Lymphknoten [5]. Damit verbunden ist im Tierversuch eine deutliche Abnahme der Antwort auf einen definierten Schmerzreiz [25,53,54]. Im Rahmen dieses Entzündungsmodells erhöhen CRH und IL-1 in Lymphozyten signifikant die Expression von POMC-mRNA als Vorläufermolekül endogener Opiode und bestätigen die Rolle von POMC-Derivaten bei Entzündungsprozessen. Vor kurzem konnte demonstriert werden, dass nicht nur Lymphozyten, sondern vor allem auch Monozyten bzw. Makrophagen an der immunozytären Opioidpeptid-Synthese maßgeblich beteiligt sind [55].

Neuere Ergebnisse, die nach Torniquet-induzierter Ischämie eine erhöhte Produktion von β -Endorphin-IRM in der ischämischen Extremität belegen [56], sprechen ebenfalls für die stressinduzierte Produktion von Opioidpeptiden außerhalb des ZNS.

Allerdings scheint die Expression von Opioidrezeptoren in peripheren Nervenendigungen das Ausmaß der peripheren Analgesie durch immunozytär sezernierte Opioidpeptide zumindest zu Beginn des Entzündungsgeschehens zu limitieren [57]. Chirurgische Stimuli erhöhen die Plasmakonzentrationen von β -Endorphin [58], wobei Leukozyten als möglicher Syntheseort von Bedeutung sein könnten. So wurden bei orthopädischen Eingriffen unter Spinalanästhesie vor der Operation bzw. postoperativ in Korrelation mit der Schmerzintensität erhöhte Konzentrationen an β -Endorphin-IRM gemessen [59]. Ebenso wurden erhöhte β -Endorphin-Konzentrationen nach Akupunkturbehandlung in Monozyten und T-Zellen gefunden [60]. Ob nun Endorphine als endogene Analgetika oder als ‚Responder‘ im Zusammenhang mit dem unter Schmerz auftretenden Stress agieren, ist bislang ungeklärt. Diese Ergebnisse untermauern jedoch den engen Zusammenhang zwischen den Stressoren Schmerz und Entzündung einerseits und endogenen Opioiden als stressinduzierte Mediatoren andererseits. Die endogenen Liganden der Opioidrezeptoren entstehen hauptsächlich aus den Vorläufermolekülen Proopiomelanocortin, Pro-Enkephalin, Pro-Dynorphin und Pro-Nociceptin/Orphanin. Bis auf das Nociceptin besitzen alle anderen Opioidpeptide die N-terminale Pentapeptidsequenz Tyr-Gly-Gly-Phe-Met/Leu, die an Opioid-Rezeptoren binden und analgetische Wirkungen vermitteln kann [61].

Mehrere Studien zeigten, dass nicht nur lymphozytäre [62], sondern auch granulozytäre und monozytäre Funktionen wie Chemotaxis und Phagozytose durch Opioidpeptide beeinflusst werden [63-65]. Sacerdote et al. untersuchten an Monozyten die chemotaktischen Wirkungen verschiedener β -Endorphin-Fragmente [66]. Nur die Fragmente mit intaktem N-Terminus wiesen Naloxon-reversible chemotaktische Effekte auf, während das C-terminale Fragment allein keine opioidrezeptorspezifischen Effekte besaß. Met-Enkephalin als N-terminales β -Endorphin-Fragment wirkt daher über Opioidrezeptoren stimulierend auf Monozyten.

In einer jüngeren Untersuchung konnte gezeigt werden, dass β -Endorphin und Met-Enkephalin konzentrationsabhängig die Expression von Oberflächenrezeptoren auf neutrophilen Granulozyten stimulierten [63]. Diese Effekte waren Naloxon-reversibel, was im Einklang mit Vorergebnissen anderer Gruppen steht [64,67]. β -Endorphin₂₇₋₃₁ zeigte keinen immunmodulatorischen Effekt, jedoch wurden Naloxon-reversible Effekte des Gesamtpeptids β -Endorphin₁₋₃₁ gefunden [63]: β -Endorphin₁₋₃₁ steigert konzentrationsabhängig die Expression von granulozytären Markern mit einem maximalen Effekt bei 10^{-7} M. Die Ober- ►

▶ flächenrezeptoren CD 11b und CD 35 besitzen chemotaktische Eigenschaften und vermitteln die Migration neutrophiler Granulozyten bei inflammatorischen Prozessen. Die durch β -Endorphin¹⁻³¹ signifikant erhöhte Expression dieser Moleküle steht in Einklang mit Untersuchungen, bei denen die FMLP-stimulierte granulozytäre Chemotaxis durch Inkubation mit 10^{-9} M maximal gesteigert wurde [67]. Der Opioid-Antagonist Naloxon inhibierte diese Wirkung [67,68]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass β -Endorphin¹⁻³¹ seine Wirkung auf neutrophile Granulozyten über einen Opioidrezeptor-gekoppelten Mechanismus vermittelt [69,70]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Phagozytose-Aktivität und der Oxidative Burst im Bereich von 10^{-7} bis 10^{-12} M konzentrationsabhängig stimuliert werden [63], was ebenfalls im Einklang mit früheren Studien steht [64,71].

Opioidpeptide variieren in ihrer Affinität für die μ -, δ - und κ -Opioidrezeptoren, aber kein endogenes Opioidpeptid bindet ausschließlich an einen Rezeptortyp. β -Endorphin wirkt im ZNS etwa mit gleicher Affinität am μ - und δ -Rezeptor, aber wesentlich geringer am κ -Rezeptor [72]. Für das Immunsystem hingegen gilt dies nicht, hier besitzt β -Endorphin offensichtlich eine Präferenz für δ -Opioidrezeptoren [73]. Stefano et al. beschrieben die Existenz eines δ -Opioidrezeptor-Subtyps auf Granulozyten, der als δ_2 -Rezeptor klassifiziert wurde [74]. Über diesen Opioidpeptid-sensitiven Rezeptor werden stimulatorische Effekte auf Granulozyten vermittelt [74,75]. Die Inkubation von Granulozyten mit 10^{-11} M Met-Enkephalin bzw. DAMA (D-Ala², D-Met⁵-Enkephalinamid) führte zur Adhärenz und zur Konformationsänderung der Immunozyten als Zeichen einer gesteigerten Aktivität [74]. Opioidpeptide differieren in ihrer Affinität für den granulozytären δ_2 -Rezeptor, wobei DAMA und Met-Enkephalin am stärksten binden. Die Vorinkubation mit Naloxon antagonisierte diese Effekte und bestätigt die Bedeutung von Opioidrezeptoren. Bindungsstudien belegen die hoch spezifische Affinität des δ_2 -Rezeptors für Enkephaline und Endorphine, während μ - und κ -Agonisten keine Wirkung am δ_2 -Rezeptor zeigten [74]. Die stimulatorischen Effekte von Endorphinen und Enkephalinen auf neutrophile Granulozyten weisen darauf hin, dass der granulozytäre δ_2 -Rezeptor Opioidpeptid-sensitiv ist, aber andere Opiode, wie z. B. das inhibierend wirkende Morphin [76], nicht bindet.

POMC-Derivate bei septischen Krankheitsbildern

Schwere Infektionen, insbesondere generalisierte Entzündungssyndrome wie Sepsis oder SIRS und

auch Störungen der Organfunktionen, stellen eine häufige Komplikation von schweren Traumata oder ausgedehnten chirurgischen Eingriffen dar. Unter diesen pathophysiologischen Bedingungen ist die immunologische Homöostase des Organismus gestört [50]. Zu den multiplen Mechanismen dieser Entzündungsreaktionen gehören u.a. auch die Kaskaden des Komplementsystems, die Aktivierung von Granulozyten, die Produktion endogener Opioidpeptide und die Interaktion von Botenstoffen wie NO mit Endothelien. Diese Mediatoren sind eng verzahnt, und die immunoregulatorischen Mechanismen nicht ausreichend geklärt, so dass therapeutische Ansätze mit Modulation der Immunkaskaden bislang erfolglos verliefen [77].

Bei Patienten im septischen Schock ohne bestehende Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) sind sowohl erhöhte [42], erniedrigte [45] als auch unveränderte [44] ACTH-Plasmakonzentrationen beschrieben worden. Ursächlich dafür ist die Entkopplung der HPA-Achse, indem Zytokine, z.B. IL-6, aus der Nebennierenrinde (NNR) die Freisetzung von Kortisol stimulieren [44,78], welches wiederum die Freisetzung von ACTH supprimiert. Im prolongiert verlaufenden septischen Schock treten ähnliche Regulationsstörungen der HPA-Achse wie beim Overtraining auf, indem das pulsatile Sekretionsverhalten des Kortisols und dessen negativer Feedback-Mechanismus verloren gehen [40]. Bei Kindern, die an einer Meningokokken-sepsis erkrankt waren, konnte gezeigt werden, dass das Maß der Entkopplung (niedrige Plasmakonzentrationen von Kortisol in Kombination mit hohen Plasmakonzentrationen von ACTH) mit einer schlechteren Überlebensrate verbunden ist [79]. Eine prä-existente oder eine im Rahmen eines septischen Schocks entstandene NNRI erhöht die Letalität des septischen Schocks signifikant [80]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Kortikosteroid-Substitution in der schweren Sepsis und im septischen Schock wurde in einer Metaanalyse untersucht, die zeigte, dass durch die Therapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison die Schockphase signifikant verkürzt und die 28-Tage-, Intensivstations- und Krankenhaus-Letalität signifikant reduziert werden konnten, ohne dass die Inzidenz von Nebenwirkungen zunahm [81]. Daraus folgernd wird derzeit eine Therapie des septischen Schocks mit Hydrokortison (200 bis 300 mg pro Tag) zur Kreislaufstabilisation und Einsparung von Katecholaminen empfohlen, wenn mit einem ACTH-Test eine relative NNRI gesichert ist [82,83]. Im Gegensatz zu den Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign [84] wird in den deutschen Leitlinien (S2-Leitlinie Diagnose und Therapie der Sepsis) jedoch der ACTH-Stimulationstest vor Einleitung der Behandlung mit niedrig dosiertem Hydrokortison ▶

► nicht empfohlen, da unklar ist, welche Plasma-Kortisol-Schwellenwerte für die Diagnose einer relativen NNRI bei Patienten mit septischem Schock tatsächlich Gültigkeit haben [85].

Aktuelle Ergebnisse im Rahmen der retrospektiven CORTICUS-Studie zeigen höhere Kortisol-Basalspiegel bei nicht überlebenden Patienten mit schwerer Sepsis verglichen mit den Überlebenden. Unter ACTH-Stimulation traten jedoch vergleichbare Kortisol-Spitzenpiegel bei beiden Patientengruppen auf. Rückschlüsse auf die Dauer des septischen Schocks bzw. die Überlebenszeit wurden mittels der Differenz zwischen Kortisol-Spitzen- und Basalspiegel gezogen. Zusammenfassend sind jedoch weitere Studien nötig, um die Diagnose der NNRI bei schwerer Sepsis zu optimieren [86].

Über eine Funktion des ACTH außerhalb der NNR ist wenig bekannt: Sowohl in Tierversuchen [87,88] als auch in nicht-kontrollierten klinischen Studien an Patienten [89-91] konnte bei Patienten im hämorrhagischen Schock nach einer intravenösen Bolusinjektion von 5 mg ACTH₁₋₂₄ eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz, des arteriellen Mitteldrucks und des Herz-Zeitvolumens nachgewiesen werden [90,91].

Im Vergleich zum Normalkollektiv wurden bei Patienten mit Sepsis bzw. im septischen Schock in den bisherigen klinischen Studien erhöhte Plasmakonzentrationen von β -Endorphin-IRM gemessen [42,46]. Die Ursachen dieser erhöhten Plasmakonzentrationen von β -Endorphin-IRM sind nicht bekannt. Diskutiert wird eine bakterieninduzierte bzw. immunzelleninduzierte Freisetzung, da in Tierversuchen gezeigt werden konnte, dass eine intravenöse Verabreichung von Bakterien (*Escherichia coli*) [92] oder Lipopolysaccharid [27,93] β -Endorphin-IRM in den Blutstrom freisetzt. Über die Funktion des β -Endorphins kann nur gemutmaßt werden:

- a) Stimulation der Migration neutrophiler Granulozyten durch das Endothel in das Gewebe hinein [94].
- b) β -Endorphin als Mediator des Immunsystems mit Aufgaben als Neurotransmitter oder Hormon, dessen Freisetzung durch bakterielles Endotoxin (LPS) induziert wird [27,93].
- c) In mehreren Studien konnten bei Patienten im kardiogenen Schock eine positive Korrelation zwischen der Plasmakonzentration des β -Endorphins und der Überlebensrate der Patienten gezeigt werden [95-97].
- d) Signifikant höhere β -Endorphinkonzentrationen im Blutplasma wurden in Tierversuchen während eines hämorrhagischen Schocks beobachtet [93], wobei die Freisetzung von β -Endorphin als Vaso-

konstriktor während eines septischen Schocks [98] als Gegenregulation des Körpers betrachtet werden kann [99]. Die Versuche, endogene Opioide wie z.B. das β -Endorphin, welches für eine Verschlechterung der Kreislaufverhältnisse während einer Sepsis verantwortlich gemacht wurde [100,101], mit einer Dauerinfusion von Naloxon zu therapieren, schlugen jedoch fehl.

α -MSH entspricht ACTH₁₋₁₃ und entsteht durch Spaltung von ACTH₁₋₂₄. Es besitzt eine starke antiinflammatorische Potenz [102], indem es konzentrationsabhängig via Melanokortinrezeptoren die Produktion und die Freisetzung inflammatorischer Zytokine (TNF- α und IL-1 β , IL-6, IL-8) in vivo und in vitro hemmt [103-105]. Außerdem konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass α -MSH konzentrationsabhängig die Freisetzung von NO hemmt [47]. α -MSH besitzt neben einer peripheren Wirkung auf Immunzellen wie Makrophagen, Monozyten [106], neutrophile Granulozyten [107] auch eine zentrale antipyretische Wirkung im ZNS [108]. Bei Patienten im septischen Schock wurden signifikant erniedrigte α -MSH-Plasmakonzentrationen gemessen, welche sich aber nach Besserung der klinischen Symptomatik (Simplified Acute Physiology Score II [SAPS II]) wieder erholten, wobei in der Regel eine inverse Korrelation zwischen den Konzentrationen von α -MSH und TNF- α beobachtet wurde [48]. In LPS stimulierten Vollblutproben septischer Patienten, denen α -MSH zugesetzt wurde, konnte eine Hemmung der TNF- α - und IL-1- β -Produktion gezeigt werden. In klinischen Studien an septischen Patienten kam α -MSH zur Therapie der Sepsis bislang noch nicht zum Einsatz.

In eigenen klinischen Studien wurde die Freisetzung von α -MSH in die Zirkulation durch CRH stimuliert. Hierbei muss eine Hypophysenfunktion des kortikotropen Systems (Freisetzung kortikotroper POMC-Fragmente wie ACTH, β -LPH und β -Endorphin) von einer Hypophysenfunktion des melanotropen Systems (Freisetzung melanotroper POMC-Fragmente wie α -MSH und N-acetylierter POMC-Derivate) unterschieden werden, wobei der Hypophysenfunktion des melanotropen Systems eine erhebliche Bedeutung zukommt: In einer eigenen bisher noch nicht veröffentlichten Studie mit Patienten im septischen Schock korreliert der SAPS-II-Score der Patienten mit den Plasmakonzentrationen von α -MSH und Acetyl-N- β -Endorphin; wir gehen deshalb davon aus, dass das melanotrope POMC-System Teil eines durch Immunzellen vermittelten „Stress-Adaptations-Systems“ ist, mit dem der Organismus den pathophysiologischen Verhältnissen einer Sepsis gegensteuert. ►

► Schlussfolgerung

Stressreaktionen des Körpers bei physischer Belastung, aber auch bei kritischen Erkrankungen oder schweren Infektionen führen zu einer Aktivierung des POMC-Systems und konsekutiv zur Entstehung der Spaltprodukte ACTH, β -Endorphin und α -MSH. Diese Spaltprodukte modulieren die Funktion von Immunozyten und endokrinen Regulationskreisen wie die der HPA-Achse in unterschiedlicher Weise. Die Bedeutung kleinerer POMC-Spaltprodukte wie JP, CLIP, β -MSH und γ -MSH sowie der acetylierten β -Endorphinfragmente für die Interaktion zwischen Immunsystem und POMC-Aktivierung ist bislang völlig unbekannt.

In dieser Übersichtsarbeit wurden Parallelen in der Aktivierung des POMC-Systems und den daraus resultierenden Immunveränderungen bei physischer Belastung und bei septischen Krankheitsbildern beschrieben. Allerdings darf nicht vergessen werden, dass dieser Vergleich Limitationen aufweist: Während bei septischen Krankheitsbildern eine infektiöse Ursache mit Beteiligung sämtlicher Organsysteme im Vordergrund steht, bleibt bei physischer Belastung die direkte Ursache für eine POMC-Aktivierung und die damit verbundene Immunmodulation unklar. Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass die Aktivierung von POMC-Genen zu uneinheitlichen und zum Teil sogar gegensätzlichen Effekten im Organismus führen kann, die durch die unterschiedlichen Spaltprodukte vermittelt werden und bislang nur unzureichend bekannt sind.

Literatur

1. Wolach B, Gavrieli R, Ben Dror SG, Zigel L, Eliakim A, Falk B. Transient decrease of neutrophil chemotaxis following aerobic exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:949-954.
2. Nerlich ML, Holch M, Stalp M, Dwenger A, Fauler J. Neuropeptide levels early after trauma: immunomodulatory effects? *J Trauma* 1994;37:759-768.
3. Matejec R, Schulz A, Muhling J, et al. Preoperative concentration of beta-lipotropin immunoreactive material in cerebrospinal fluid: A predictor of postoperative pain? *Neuropeptides* 2006;40:11-21.
4. Harbour DV, Smith EM, Blalock JE. Splenic lymphocyte production of an endorphin during endotoxic shock. *Brain Behav Immun* 1987;1:123-133.
5. Cabot PJ, Carter L, Gaiddon C, et al. Immune cell-derived beta-endorphin. Production, release, and control of inflammatory pain in rats. *J Clin Invest* 1997;100:142-148.
6. Berczi I, Chalmers IM, Nagy E, Warrington RJ. The immune effects of neuropeptides. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996;10:227-257.
7. Ashton T, Young IS, Davison GW, et al. Exercise-induced endotoxemia: the effect of ascorbic acid supplementation. *Free Radic Biol Med* 2003;35:284-291.
8. Camus G, Nys M, Poortmans JR, et al. Endotoxaemia, production of tumour necrosis factor alpha and polymorphonuclear neutrophil activation following strenuous exercise in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998;79:62-68.
9. Northoff H, Berg A, Weinstock C. Similarities and differences of the immune response to exercise and trauma: the IFN-gamma concept. *Can J Physiol Pharmacol* 1998;76:497-504.
10. Bosenberg AT, Brock-Utne JG, Gaffin SL, Wells MT, Blake GT. Strenuous exercise causes systemic endotoxemia. *J Appl Physiol* 1988;65:106-108.
11. Camus G, Poortmans J, Nys M, et al. Mild endotoxaemia and the inflammatory response induced by a marathon race. *Clin Sci (Lond)* 1997;92:415-422.
12. Carcillo JA. Searching for the etiology of systemic inflammatory response syndrome: Is SIRS occult endotoxemia? *Intensive Care Med* 2006;32:181-184.
13. Teschemacher H. Proopiomelanocortin. Welche Rolle spielt dieser ACTH- und Endorphin-Präkursor für die Streß-Adaptation? *Internist Prax* 2003;43:605-615.
14. Adams HA, Hempelmann G. Die endokrine Stressantwort in Anästhesie und Chirurgie-Ursprung und Bedeutung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1991;26:294-305.
15. Oleshansky MA, Zoltick JM, Herman RH, Mougey EH, Meyerhoff JL. The influence of fitness on neuroendocrine responses to exhaustive treadmill exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990;59:405-410.
16. Petraglia F, Barletta C, Facchinetti F, et al. Response of circulating adrenocorticotropin, beta-endorphin, beta-lipotropin and cortisol to athletic competition. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988;118:332-336.
17. Engfred K, Kjaer M, Secher NH, et al. Hypoxia and training-induced adaptation of hormonal responses to exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 1994;68:303-309.
18. Harbach H, Hell K, Gramsch C, Katz N, Hempelmann G, Teschemacher H. Beta-endorphin₍₁₋₃₁₎ in the plasma of male volunteers undergoing physical exercise. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25:551-562.
19. Schulz A, Harbach H, Katz N, Geiger L, Teschemacher H. beta-Endorphin immunoreactive material and authentic beta-endorphin in the plasma of males undergoing anaerobic exercise on a rowing ergometer. *Int J Sports Med* 2000;21:513-517.
20. Holtt V. Regulation of opioid peptide gene expression. In: Herz A, Akil H, Simon EJ (eds.). *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin: Springer; 1993:307-346.
21. Bertagna X. Proopiomelanocortin-Derived Peptides. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:467-485.
22. Teschemacher H, Koch G, Kramer D, Wiedemann K. beta-endorphin immunoreactive material in the plasma: What does it mean? In: Distler W, Beck L (eds.). *Endorphins in Reproduction and Stress*. Berlin: Springer; 1990:93-98.
23. Young E, Bronstein D, Akil H. Proopiomelanocortin biosynthesis, processing and secretion: Functional implications. In: Herz A, Akil H, Simon EJ (eds.). *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin: Springer; 1993:393-421.
24. Mousa SA, Shakibaei M, Sitte N, Schafer M, Stein C. Subcellular pathways of beta-endorphin synthesis, processing, and release from immunocytes in inflammatory pain. *Endocrinology* 2004;145:1331-1341.
25. Rittner HL, Machelska H, Stein C. Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. *J Leukoc Biol* 2005;??
26. Blalock JE. Proopiomelanocortin-derived peptides in the immune system. *Clin Endocrinol Oxf* 1985;22:823-827.
27. Harbour DV, Galin FS, Hughes TK, Smith EM, Blalock JE. Role of leukocyte-derived pro-opiomelanocortin peptides in endotoxic shock. *Circ Shock* 1991;35:181-191.
28. Sacerdote P, Brini AT, Locatelli L, Radulovic J, Panerai AE. Tumor necrosis factor alpha differentially regulates beta-endorphin concentrations and proopiomelanocortin RNA in the anterior and neurointermediate pituitary in vivo. *Neuroimmunomodulation* 1994;1:357-360.
29. Luger A, Deuster PA, Gold PW, Loriaux DL, Chrousos GP. Hormonal responses to the stress of exercise. *Adv Exp Med Biol* 1988;245:273-280.
30. Wittert GA, Livesey JH, Espiner EA, Donald RA. Adaptation of the hypothalamopituitary adrenal axis to chronic exercise stress in humans. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:1015-1019.
31. Luger A, Deuster PA, Kyle SB, et al. Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiologic adaptations to physical training. *N Engl J Med* 1987;316:1309-1315.

- **32. Diego Acosta AM, Garcia JC, Fernandez-Pastor VJ, Peran S, Ruiz M, Guirado F.** Influence of fitness on the integrated neuroendocrine response to aerobic exercise until exhaustion. *J Physiol Biochem* 2001;57:313-320.
- 33. Heitkamp HC, Schmid K, Scheib K.** Beta-endorphin and adrenocorticotrophic hormone production during marathon and incremental exercise. *Eur J Appl Physiol* 1993;66:269-274.
- 34. Heitkamp HC, Schulz H, Rucker K, Dickhuth HH.** Endurance training in females: changes in beta-endorphin and ACTH. *Int J Sports Med* 1998;19:260-264.
- 35. Pestell RG, Hurley DM, Vandongen R.** Biochemical and hormonal changes during a 1000 km ultramarathon. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1989;16:353-361.
- 36. Urhausen A, Gabriel H, Kindermann W.** Blood hormones as markers of training stress and overtraining. *Sports Med* 1995;20:251-276.
- 37. Viru A, Tendzegolskis Z.** Plasma endorphin species during dynamic exercise in humans. *Clin Physiol* 1995;15:73-79.
- 38. Lehmann M, Foster C, Dickhuth HH, Gastmann U.** Autonomic imbalance hypothesis and overtraining syndrome. *Med Sci Sports Exercise* 1998;30:1140-1145.
- 39. Harbach H, Hempelmann G.** Proopiomelanocortin and Exercise. In: Kraemer W, Rogol AD (eds.). *The Endocrine System in Sports and Exercise*. London: Blackwell Publishers; 2005:134-155.
- 40. Perrot D, Bonneton A, Dechaud H, Motin J, Pugeat M.** Hypercortisolism in septic shock is not suppressible by dexamethasone infusion. *Crit Care Med* 1993;21:396-401.
- 41. Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM, Haanen C.** Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1238-1242.
- 42. Legakis I, Saramantis A, Voros D, Chalevelakis G, Tolis G.** Dissociation of ACTH, beta-endorphin and cortisol in graded sepsis. *Horm Metab Res* 1998;30:570-574.
- 43. Schroeder S, Wichers M, Klingmüller D, et al.** The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: altered response to corticotropin-releasing hormone. *Crit Care Med* 2001;29:310-316.
- 44. Marx C, Petros S, Bornstein SR, et al.** Adrenocortical hormones in survivors and nonsurvivors of severe sepsis: diverse time course of dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone-sulfate, and cortisol. *Crit Care Med* 2003;31:1382-1388.
- 45. Soliman A, Taman K, Rizk M, Nasr I, Alrimawy H, Hamido M.** Circulating adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol concentrations in normal, appropriate-for-gestational-age newborns versus those with sepsis and respiratory distress: Cortisol response to low-dose and standard-dose ACTH tests. *Metabolism* 2004;53:209-214.
- 46. Okur H, Bozkurt A, Kucukaydin M, Muhtaroglu S.** Effects of naloxone on beta-endorphin and cortisol release in sepsis. *Res Exp Med (Berl)* 1996;196:247-250.
- 47. Catania A, Delgado R, Airaghi L, et al.** alpha-MSH in systemic inflammation. Central and peripheral actions. *Ann N Y Acad Sci* 1999;885:183-187.
- 48. Catania A, Cutuli M, Garofalo L, et al.** Plasma concentrations and anti-L-cytokine effects of alpha-melanocyte stimulating hormone in septic patients. *Crit Care Med* 2000;28:1403-1407. ►

- **49. Barron RL.** Pathophysiology of septic shock and implications for therapy. *Clin Pharm* 1993;12:829-845.
- 50. Bone RC.** The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457-469.
- 51. Jessop DS.** Beta-endorphin in the immune system-mediator of pain and stress? *Lancet* 1998;351:1828-1829.
- 52. Hassan AH, Pzewlocki R, Herz A, Stein C.** Dynorphin, a preferential ligand for kappa-opioid receptors, is present in nerve fibers and immune cells within inflamed tissue of the rat. *Neurosci Lett* 1992;140:85-88.
- 53. Stein C.** Neuro-immune interactions in pain. *Crit Care Med* 1993;21:S357-S358.
- 54. Czlankowski A, Stein C, Herz A.** Peripheral mechanisms of opioid antinociception in inflammation: involvement of cytokines. *Eur J Pharmacol* 1993;242:229-235.
- 55. Brack A, Labuz D, Schiltz A, et al.** Tissue monocytes/macrophages in inflammation: hyperalgesia versus opioid-mediated peripheral antinociception. *Anesthesiology* 2004;101:204-211.
- 56. Matejec R, Schulz A, Harbach HW, Uhlich H, Hempelmann G, Teschemacher H.** Effects of tourniquet-induced ischemia on the release of proopiomelanocortin derivatives determined in peripheral blood plasma. *J Appl Physiol* 2004;97:1040-1045.
- 57. Brack A, Rittner HL, Machelska H, et al.** Endogenous peripheral antinociception in early inflammation is not limited by the number of opioid-containing leukocytes but by opioid receptor expression. *Pain* 2004;108:67-75.
- 58. Kokubu M, Shimada M, Suzuki N, Kubota Y, Shinya N.** General anesthesia and surgical stress increase plasma immunoreactive beta-endorphin-like substances. *Bull Tokyo Med Dent Univ* 1985;32:49-55.
- 59. Matejec R, Ruwoldt R, Bodeker RH, Hempelmann G, Teschemacher H.** Release of beta-endorphin immunoreactive material under perioperative conditions into blood or cerebrospinal fluid: significance for postoperative pain? *Anesth Analg* 2003;96:481-486, table.
- 60. Bianchi M, Jotti E, Sacerdote P, Panerai AE.** Traditional acupuncture increases the content of beta-endorphin in immune cells and influences mitogen induced proliferation. *Am J Chin Med* 1991;19:101-104.
- 61. Suh HH, Tseng LF.** Different types of opioid receptors mediating analgesia induced by morphine, DAMGO, DPDPE, DADLE and beta-endorphin in mice. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1990;342:67-71.
- 62. Ientile R, Ginoprelli T, Cannavo G, Picerno I, Piedimonte G.** Effect of beta-endorphin on cell growth and cell death in human peripheral blood lymphocytes. *J Neuroimmunol* 1997;80:87-92.
- 63. Menzebach A, Hirsch J, Hempelmann G, Welters ID.** Effects of endogenous and synthetic opioid peptides on neutrophil function in vitro. *Br J Anaesth* 2003;91:546-550.
- 64. Sharp BM, Keane WF, Suh HJ, Gekker G, Tsukayama D, Peterson PK.** Opioid peptides rapidly stimulate superoxide production by human polymorphonuclear leukocytes and macrophages. *Endocrinology* 1985;117:793-795.
- 65. Pasnik J, Tchorzewski H, Baj Z, Luciak M, Tchorzewski M.** Priming effect of met-enkephalin and beta-endorphin on chemiluminescence, chemotaxis and CD11b molecule expression on human neutrophils in vitro. *Immunol Lett* 1999;67:77-83.
- 66. Sacerdote P, Panerai AE.** Analysis of the beta-endorphin structure-related activity on human monocyte chemotaxis: importance of the N- and C-terminal. *Peptides* 1989;10:565-569.
- 67. Simpkins CO, Dickey CA, Fink MP.** Human neutrophil migration is enhanced by beta-endorphin. *Life Sci* 1984;34:2251-2255.
- 68. Van Epps DE, Kutvirt SL.** Modulation of human neutrophil adherence by beta-endorphin and met-enkephalin. *J Neuroimmunol* 1987;15:219-228.
- 69. Stefano GB, Casares F, Liu U.** Naltrindole sensitive delta 2 opioid receptor mediates invertebrate immunocyte activation. *Acta Biol Hung* 1995;46:321-327.
- 70. Kazmi SM, Mishra RK.** Opioid receptors in human neuroblastoma SH-SY5Y cells: evidence for distinct morphine (mu) and enkephalin (delta) binding sites. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;137:813-820.
- 71. Sharp BM, Tsukayama DT, Gekker G, Keane WF, Peterson PK.** Beta-endorphin stimulates human polymorphonuclear leukocyte superoxide production via a stereoselective opiate receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;242:579-582.
- 72. Shook JE, Kazmierski W, Wire WS, Lemcke PK, Hruby VJ, Burks TF.** Opioid receptor selectivity of beta-endorphin in vitro and in vivo: mu, delta and epsilon receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;246:1018-1025.
- 73. Stefano GB, Digenis A, Spector S, et al.** Opiate-like substances in an invertebrate, an opiate receptor on invertebrate and human immunocytes, and a role in immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:11099-11103.
- 74. Stefano GB, Melchiorri P, Negri L, Hughes TK, Jr., Scharrer B.** [D-Ala²]deltorphin I binding and pharmacological evidence for a special subtype of delta opioid receptor on human and invertebrate immune cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:9316-9320.
- 75. Stefano GB, Cadet P, Scharrer B.** Stimulatory effects of opioid neuropeptides on locomotory activity and conformational changes in invertebrate and human immunocytes: evidence for a subtype of delta receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:6307-6311.
- 76. Welters ID, Menzebach A, Goumon Y, et al.** Morphine suppresses complement receptor expression, phagocytosis, and respiratory burst in neutrophils by a nitric oxide and μ 3 opiate receptor-dependent mechanism. *J Neuroimmunol* 2000;111:139-145.
- 77. Remick DG.** Applied molecular biology of sepsis. *J Crit Care* 1995;10:198-212.
- 78. Bornstein SR, Chrousos GP.** Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1729-1736.
- 79. De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, et al.** Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:330-336.
- 80. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al.** Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-871.
- 81. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y.** Corticosteroids for treating severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002243.
- 82. Annane D, Cavaillon JM.** Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside? *Shock* 2003;20:197-207.
- 83. Gonzalez H, Nardi O, Annane D.** Relative adrenal failure in the ICU: an identifiable problem requiring treatment. *Crit Care Clin* 2006;22:105-118, vii.
- 84. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al.** Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-873.
- 85. Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, et al.** Diagnose und Therapie der Sepsis. S-2 Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Internist* 2006;47:356-373, passim.
- 86. Lipiner-Friedman D, Sprung CL, Laterre PF, et al.** Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study. *Crit Care Med* 2007;35:1012-1018.
- 87. Van Bergen P, Kleijne JA, De Wildt DJ, Versteeg DH.** Different cardiovascular profiles of three melanocortins in conscious rats; evidence for antagonism between gamma 2-MSH and ACTH-(1-24). *Br J Pharmacol* 1997;120:1561-1567.
- 88. Van Bergen P, Vleeming W, Van Heijst BG, Versteeg DH, De Wildt DJ.** A study on possible modulating and direct effects of gamma2-MSH and ACTH-(1-24) on the cardiovascular system of the rat. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1998;358:220-229.
- 89. Bertolini A, Guarini S, Ferrari W, Noera G, Massini C, Di Tizio S.** ACTH-(1-24) restores blood pressure in acute hypovolaemia and haemorrhagic shock in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32:537-538.
- 90. Noera G, Pensa P, Guelfi P, Biagi B, Curcio C, Bentini B.** ACTH-(1-24) and hemorrhagic shock: preliminary clinical results. *Resuscitation* 1989;18:145-147.
- 91. Pinelli G, Chesi G, Di Donato C, Reverzani A, Marani L.** ►

- Preliminary data on the use of ACTH-(1-24) in human shock conditions. *Resuscitation* 1989;18:149-150.
- 92. Rees M, Payne JG, Bowen JC.** Naloxone reverses tissue effects of live *Escherichia coli* sepsis. *Surgery* 1982;91:81-86.
- 93. Molina PE.** Stress-specific opioid modulation of haemodynamic counter-regulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29:248-253.
- 94. Wiedermann CJ, Schratzberger P, Kahler CM.** Migration of neutrophils across endothelial monolayers is stimulated by treatment of the monolayers with beta-endorphin. *Brain Behav Immun* 1994;8:270-277.
- 95. Bensousan TA, Garo B, Renault A, Vincent F, Morin JF, Boles JM.** Serum endogenous opioid peptides: mortality predictive value in acutely ill patients. *Lancet* 1994;344:693.
- 96. Oldroyd KG, Gray CE, Carter R, et al.** Activation and inhibition of the endogenous opioid system in human heart failure. *Br Heart J* 1995;73:41-48.
- 97. Guieu R, Paganelli F, Martin C, et al.** beta-Endorphin and blood pressure in multiple trauma victims. *Endocr Res* 1995;21:769-776.
- 98. Doty S, Traber L, Herndon D, et al.** Beta endorphin, a vasoconstrictor during septic shock. *J Trauma* 1988;28:131-139.
- 99. van den Berg MH, van Giersbergen PL, Cox-van Put J, de Jong W.** Endogenous opioid peptides and blood pressure regulation during controlled, stepwise hemorrhagic hypotension. *Circ Shock* 1991;35:102-108.
- 100. Peters WP, Johnson MW, Friedman PA, Mitch WE.** Pressor effect of naloxone in septic shock. *Lancet* 1981;317:529-532.
- 101. Rock P, Silverman H, Plump D, et al.** Efficacy and safety of naloxone in septic shock. *Crit Care Med* 1985;13:28-33.
- 102. Lipton JM, Ceriani G, Macaluso A, et al.** Antiinflammatory effects of the neuropeptide alpha-MSH in acute, chronic, and systemic inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 1994;741:137-148.
- 103. Catania A, Garofalo L, Cutuli M, Gringeri A, Santagostino E, Lipton JM.** Melanocortin peptides inhibit production of proinflammatory cytokines in blood of HIV-infected patients. *Peptides* 1998;19:1099-1104.
- 104. Catania A, Lipton JM.** alpha-Melanocyte stimulating hormone in the modulation of host reactions. *Endocr Rev* 1993;14:564-576.
- 105. Lipton JM, Catania A.** Anti-inflammatory actions of the neuroimmunomodulator alpha-MSH. *Immunol Today* 1997;18:140-145.
- 106. Rajora N, Ceriani G, Catania A, Star RA, Murphy MT, Lipton JM.** alpha-MSH production, receptors, and influence on neopterin in a human monocyte/macrophage cell line. *J Leukoc Biol* 1996;59:248-253.
- 107. Catania A, Rajora N, Capsoni F, Minonzio F, Star RA, Lipton JM.** The neuropeptide alpha-MSH has specific receptors on neutrophils and reduces chemotaxis in vitro. *Peptides* 1996;17:675-679.
- 108. Delgado HR, Demitri MT, Carlin A, et al.** Inhibition of systemic inflammation by central action of the neuropeptide alpha-melanocyte-stimulating hormone. *Neuroimmunomodulation* 1999;6:187-192.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Ingeborg Welters
University Department of Anaesthesia
School of Clinical Science
The Duncan Building
Daulby Street
L69 3GA
Liverpool, UK
Tel.: +44 151 706 4003, Fax: +44 151 706
E-mail: I.Welters@liv.ac.uk