

P. Fraunberger · A.K. Walli · D. Seidel

Institut für Klinische Chemie, Klinikum Großhadern, Ludwigs-Maximilians-Universität München

Zytokinanalytik

Was ist machbar – was ist sinnvoll?

Zum Thema

In Deutschland erkranken etwa 500–800.000 Patienten während ihres Krankenhausaufenthaltes an Infektionen. Eine gefürchtete Komplikation stellt die Sepsis mit einer sehr hohen Mortalität von 50% und etwa 75.000 Todesfällen in Deutschland dar. Durch eine kaskadenartigen Aktivierung der verschiedenen Immunprozesse kommt es dabei zur Entgleisung der Immunreaktion bis zum septischen Schock. Da dieser Prozess um so schlechter therapeutisch zu beeinflussen ist je weiter die Immunreaktion fortgeschritten ist, wurde nach diagnostischen Parametern gesucht, die bereits in der frühen Entwicklung des Immunprozesses nachweisbar sind.

Zytokine haben eine zentrale Bedeutung bei der Pathogenese inflammatorischer Erkrankungen. Zunächst wirken Zytokine lokal mit dem Ziel der Infektabwehr. Eine überschießende Freisetzung führt zu einer systemischen Reaktion des Organismus mit nachweisbaren Plasmaspiegeln der Zytokine. Neben der zentralen Rolle der Zytokine im pathophysiologischen Geschehen konnte die diagnostische Wertigkeit zirkulierender Zytokinspiegel sowohl als Frühmarker als auch Marker der Schwere der Erkrankung in vielen Studien gezeigt werden. Besonders das Auftreten der Zytokine vor allen anderen klinischen und klinisch-chemischen Markern erlaubt die frühe Erkennung infektiöser oder inflammatorischer Komplikationen bei Hochrisikopatienten oder Patienten auf Intensivstationen.

Experimentelle Studien zeigen, dass TNF als eines der ersten Zytokine im Plasma nachweisbar ist. Allerdings ist die Halbwertszeit von TNF sehr kurz und unter klinischen Bedingungen oft nicht mehr nachweisbar. Proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und

IL-8 sowie lösliche Zytokinerezeptoren wie TNF-R oder IL-2R verbleiben länger in der Zirkulation. Mit Verfügbarkeit von automatisierten Messmethoden können Zytokinspiegel innerhalb weniger Stunden gemessen werden. Daher können sie in klinisch-diagnostische und auch therapeutische Entscheidungen mit einbezogen werden. Die mögliche klinische Bedeutung der Bestimmung von Zytokinplasmaspiegeln im Rahmen inflammatorischer Erkrankungen soll im Folgenden dargestellt werden.

Schlüsselwörter

Zytokine · Rezeptoren · Sepsis · Infektion · Diagnostik

Bereits im 19. Jahrhundert wurden Effekte beobachtet, die heute als Zytokinwirkung interpretiert werden können. So dokumentierte William B. Coley Ende des 19. Jahrhunderts die Rückbildung von Tumoren nach bakterieller Infektion [1]. Dieser Effekt einer Inflammation auf einen Prozess an einer völlig anderen Lokalisation kann nur durch die humorale Wirkung von Substanzen hervorgerufen werden, die systemisch freigesetzt werden. In den 1940er Jahren wurde aus Granulozyten eine Fieber induzierende Substanz isoliert, die jedoch erst 1972 von Gery et al. [2] als Lymphozyten aktivierender Faktor identifiziert und später als Interleukin-1 benannt wurde. Im Jahr 1957 wurde von Isaac u. Lindeman eine antiviral wirkende Substanz entdeckt und als Interferon be-

zeichnet [3]. Carswell et al. [4] konnten 1975 aus dem Serum LPS-behandelter Mäusen eine zytotoxische Substanz isolieren, die nach Injektion in Tumoren eine Nekrose erzeugte und deshalb als Tumornekrosefaktor (TNF) bezeichnet wurde. Heute weiß man, dass dieser TNF-Faktor eine zentrale Rolle im Rahmen der Immunantwort des Organismus spielt.

In den vergangenen 25 Jahren wurden viele andere humoral wirkenden Substanzen entdeckt, die zunächst eine geringe Beachtung fanden, da ihre Entdeckung oftmals nur auf einem biologischen Effekt ohne Proteinnachweis beruhte. In jüngerer Zeit konnten jedoch verschiedene Proteine charakterisiert werden, die für die beobachteten Effekte verantwortlich waren. Als Informationsübermittler zwischen Zellen wurden sie unter dem Oberbegriff Zytokine zusammengefasst (s. Beitrag Loppnow in diesem Heft und [5]). Mit der Entwicklung moderner biochemischer und molekularbiologischer Methoden konnte dann eine Vielzahl solcher Zytokine identifiziert werden, deren Namensgebung meist auf der zuerst beobachteten, oft unspezifischen biologischen Wirkung basierte, was zu einer großen Namensverwirrung führte, die zum Teil bis heute erhalten geblieben ist [6].

Einen großen Fortschritt in der Zytokinforschung brachte die Entwicklung spezifischer Antikörper, mit deren Hilfe es nicht nur gelang, den jeweiligen biolo-

Dr. Peter Fraunberger
Institut für Klinische Chemie,
Klinikum Großhadern, Marchioninistraße 15,
81366 München

gischen Effekt spezifisch nachzuweisen, sondern auch die systemische Freisetzung zu messen und diagnostisch einzusetzen. Physiologisches Ziel der Zytokinfreisetzung ist das Anlocken von Immunzellen wie Monozyten oder Lymphozyten und die Aktivierung dieser Zellen zur spezifischen oder unspezifischen Immunabwehr. Genügt diese lokale Abwehrreaktion nicht, kommt es zu einer überschießenden Zytokinfreisetzung, die zu einer systemischen Reaktion des Organismus führt.

Klassisches Beispiel eines zytokininduzierten systemischen Effektes ist die Akutphasereaktion mit Freisetzung von CRP, Blutbildveränderungen und klinischen Zeichen wie Fieber und Hypotonie. Die Akutphasereaktion ist Folge der Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine TNF, Interleukin-1 und Interleukin-6 und folgt der Zytokinfreisetzung innerhalb 48 h, was das Übergreifen der Inflammation auf den gesamten Organismus bereits durch die Zytokin-

messung vor dem Auftreten von klinischen und klinisch-chemischen Entzündungszeichen fassbar machte.

Da Zytokine in aller Regel bereits in pikomolaren Konzentrationen hochaktiv sind, müssen Schutzmechanismen existieren, die den Organismus vor der aggressiven Wirkung der Zytokine schützen. Zu diesen Schutzmechanismen gehören

- die kurzen Halbwertszeiten der Zytokine in der Zirkulation,
- eine parakrine oder autokrine Hemmung der Zytokinproduktion durch sogenannte antiinflammatorische Zytokine,
- lösliche Zytokinrezeptoren, die das jeweilige Zytokin in der Zirkulation binden und neutralisieren können.

Sowohl antiinflammatorische Zytokine wie IL-10 oder TGF- β als auch lösliche Zytokinrezeptoren wie der IL-2-Rezeptor oder die TNF-Rezeptoren sind im Se-

rum messbar und damit ebenfalls diagnostisch verfügbar.

Physiologische Beeinflussung der Zytokindiagnostik

Der pathophysiologisch sehr komplexe Vorgang von der Auslösung der Inflammation bis zum schweren septischen Schock mit hoher Mortalität ist durch verschiedene, zum Teil noch nicht genau aufgeklärte Phasen gekennzeichnet. So wird in der Frühphase der Sepsis eine exzessive Freisetzung proinflammatorischer Zytokine beschrieben [7].

Im Tierexperiment kann noch vor dieser frühen Zytokinfreisetzung eine zelluläre Aktivierung beobachtet werden. Die Gabe von Lipopolysaccharid (LPS) im Mausmodell führt in der Leber innerhalb von 60 min zu einer Aktivierung von Nuklearfaktor- κ B (NF- κ B), einem zentralen Transkriptionsfaktor der Inflammation [8]. Im weiteren Verlauf ist eine gesteigerte zelluläre TNF-Expressi-

on nachweisbar, die auch zu erhöhten TNF-Plasmaspiegeln führt. Die Hemmung der NF- κ B-Aktivierung zum Beispiel mit Steroiden verhindert nicht nur die TNF-Freisetzung, sondern steigert im Tiermodell auch das Überleben [8].

Auch beim Mensch konnte in der Sepsis eine gesteigerte zelluläre NF- κ B-Aktivierung nachgewiesen werden, die mit der Mortalität korreliert [9, 10]. Die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren führt zur Produktion und Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren. Diese Phase der exzessiven Zytokinfreisetzung mit hohen Zytokinplasmaspiegeln wird als *Hyperinflammation* bezeichnet [7]. In ihr finden sich neben erhöhten Plasmaspiegeln von TNF und IL-6 auch andere proinflammatorischen Zytokine, allerdings bereits auch sogenannte antiinflammatorische Mediatoren wie die TNF-Rezeptoren oder der IL-1R-Antagonist (ILRA) nachweisbar, und im späteren Verlauf finden sich zusätzlich die antiinflammatorisch wir-

kenden IL-10 und IL-2R vermehrt im Plasma. Das Überwiegen der antiinflammatorischen Komponente wird als *Immundepression* bezeichnet, die durch eine verminderte zelluläre HLA-DR-Expression sowie veränderte Expression von Zytokinen in isolierten Blutzellen gekennzeichnet ist [11].

Letztlich ist noch nicht eindeutig geklärt, ob diese immunsuppressive Phase durch eine Immunparalyse mit verminderter Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren oder durch ein Überwiegen antiinflammatorischer Zytokine induziert wird. Für die diagnostische Anwendung von Zytokinpiegeln bedeutet dies, dass Art und Höhe der jeweiligen Zytokinplasmaspiegel vom aktuellen Zustand des Patienten bzw. der Phase der Inflammation abhängen.

Neben dem pro- und antiinflammatorischen Konzept wird eine veränderte Immunantwort in Abhängigkeit vom dominierenden Zelltyp postuliert. So finden sich bei Infektionserkrankungen

sowie auch bei allergischen und Autoimmunerkrankungen ein verändertes Gleichgewicht zwischen Th-1/Th-2-Helferzellen. Hierbei handelt es sich um eine Dominanz bestimmter T-Lymphozyten. Wichtig für die Bewertung der Zytokinanalytik ist, dass diese Lymphozytenpopulationen unterschiedliche Zytokine sezernieren und damit die Plasmaspiegel möglicherweise (je nach Zelltyp) verändern können.

Die Gabe von geringen Dosen von LPS beim Menschen führt beispielsweise zu einer gesteigerten Th-2-Antwort der Lymphozyten und gleichzeitig zu erhöhten Plasmaspiegeln von IL-10, einem typischen Th-2-Zytokin [12]. Im Mausmodell führt die Hemmung von IL-4, einem weiteren Th-2-Zytokin, nicht nur zu einer gesteigerten Freisetzung der Th-2-Zytokine IL-2 und IFN- γ , sondern auch zu verminderter Mortalität [13].

Die Zytokinpiegel werden auch durch das Alter und möglicherweise auch das Geschlecht beeinflusst. So fin-

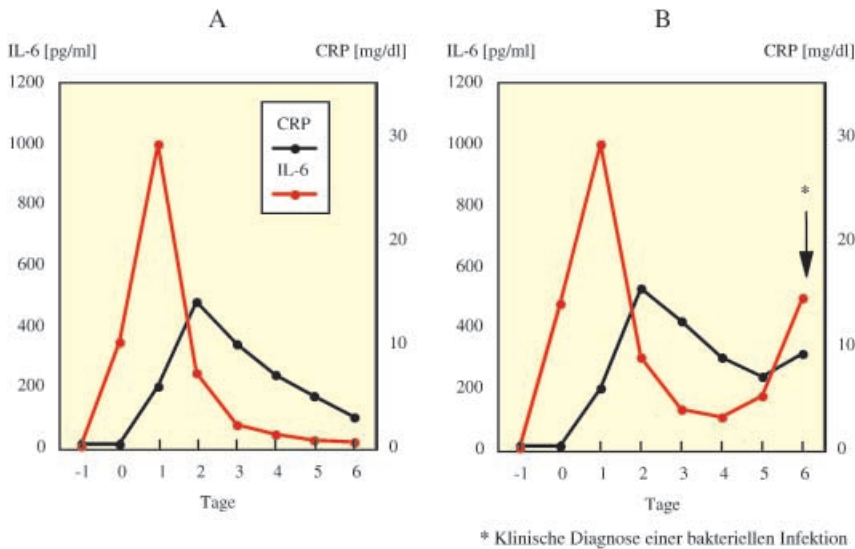


Abb. 1 ▲ IL-6 und CRP-Verlauf bei 2 pädiatrischen Patienten nach Herzoperation unter dem Schutz der Herz-Lungen-Maschine mit komplikationslosem postoperativem Verlauf (A) und mit postoperativer bakterieller Infektion (B)

den sich bei gesunden älteren Menschen bereits höhere basale Zytokinplasmaspiegel [14], wie umgekehrt pädiatrische Patienten nach Herz-Lungen-Operationen niedrigere Zytokinpiegel als Erwachsene aufweisen [15].

Der Einfluss weiblicher und männlicher Geschlechtshormone auf die Inflammation konnte im Tierversuch gezeigt werden. So sind weibliche Mäuse resistenter gegenüber Auslösern der Sepsis im Vergleich zu männlichen. Umgekehrt konnte die Gabe weiblicher Geschlechtshormone die Resistenz der Männchen steigern, wohingegen Östrogenantagonisten die Resistenz schwächten [16]. Obwohl der klinische Nachweis noch aussteht, weist die geringere Inzidenz septischer Komplikationen nach Trauma bei weiblichen Patienten auf eine protektive Funktion weiblicher Geschlechtshormone auch beim Menschen hin [17].

Methodische Aspekte

Zunächst erfolgte der Nachweis von Zytokinen im Zellüberstand oder auch im Plasma mit Hilfe von Bioassays. Hierbei werden Zelllinien verwendet, die relativ empfindlich gegenüber bestimmten Zytokinen oder Wachstumsfaktoren reagieren. Nach Inkubation mit dem Überstand oder dem Plasma wurden die Proliferation, die Vitalität oder der Einbau von Farbstoff in die Testzellen gemessen und mit Hilfe des rekombinanten Zytokins quantifiziert. Nachteile dieses Vor-

gehens sind neben der Unspezifität vor allem der große Aufwand und die lange Inkubationsdauer. Besonders das machte eine zeitgerechte Verfügbarkeit der Resultate für die klinische Routinediagnostik unmöglich.

Der Einsatz von spezifischen Antikörpern ermöglichte dann den Nachweis von Zytokinen im Gewebe mit Hilfe der Immunfluoreszenz oder der Western-Blot-Technik. Nachteil hierbei ist die notwendige Verfügbarkeit der entsprechenden Gewebe wie Leber-, Lunge-, Milz- oder auch Tumorgewebe, die normalerweise nicht gegeben ist. Daher hat sich in der klinischen Diagnostik der Nachweis von Zytokinen in Blutzellen und vor allem der Nachweis von Plasmaspiegeln durch ELISA-Techniken heute durchgesetzt.

Auch die Messung von Zytokinplasmaspiegeln mittels ELISA-Techniken auf Mikrotiterplatten stand in den vergangenen Jahren aus praktischen und Kostengründen für den klinischen Alltag nur eingeschränkt zur Verfügung. Um eine Mikrotiterplatte effizient auszunutzen zu können, war aus Kostengründen eine bestimmte Mindestprobenzahl notwendig, die in der täglichen Routine selten gegeben ist.

Mit der Entwicklung mechanisierter oder halbmechanisierter Messtechniken ist jetzt die Bestimmung einzelner Proben innerhalb kurzer Zeit möglich [18]. Heute können von geeigneten medizinischen Labors Zytokinplasmaspie-

gel zeitgerecht sowohl für klinisch-diagnostische als auch für therapeutische Entscheidungen zur Verfügung gestellt werden. Mechanisierte Messungen existieren heute für IL-6, TNF, TNF-Rezeptoren, IL-2-Rezeptor und IL-10. Die so ermittelten Werte zeichnen sich durch einen niedrigen Kosten-Nutzen-Quotienten aus, wenn sie klinisch richtig eingesetzt werden.

Klinischer Einsatz von Zytokinplasmaspiegeln

Aufgrund der vielfältigen Einflussgrößen und großen Zahl unterschiedlicher Zytokine hängt der sinnvolle klinische Einsatz von Bestimmungen der Zytokinplasmaspiegel vor allem von der diagnostischen Fragestellung ab. Die wesentlichen diagnostischen Aufgaben lauten dabei wie folgt:

1. Können Zytokine als Frühmarker inflammatorischer Ereignisse dienen?
2. Können Zytokine die Schwere einer Erkrankung erfassen oder die Mortalität voraussagen?
3. Können Zytokine zur Differentialdiagnose beitragen?

Da bei den jeweiligen Krankheitsbildern ein komplexes Netzwerk von Zytokinen beteiligt ist, welche sich gegenseitig positiv und negativ beeinflussen können, wurden in den vergangenen Jahren zunehmend die diagnostische Wertigkeit von Zytokinprofilen und den Verhältnissen der einzelnen Zytokinpiegel zueinander untersucht. Die diagnostische Wertigkeit von Zytokinplasmaspiegeln, einzeln oder in Kombination, die zur Lösung der diagnostischen Aufgaben beitragen können, sollen im Folgenden dargestellt werden. Zusätzlich werden spezielle Fragestellungen einzelner Fachdisziplinen abgehandelt.

Wertigkeit von Zytokin-Plasmakonzentrationen

Die Freisetzung von Zytokinen ist ein sehr frühes Ereignis im Rahmen der Immunantwort. Erhöhte Zytokinplasmaspiegel sind bereits nachweisbar, bevor klinische Zeichen und klassische Inflammationsmarker im Serum auftreten oder positive Blutkulturen verfügbar sind. Daher haben Zytokinplasmaspiegel im Plasma einen hohen Stellenwert im Rahmen der

Frühdiagnostik inflammatorischer und infektiöser Ereignisse. Unter experimentellen Bedingungen führt die Gabe von Endotoxin zuerst zur Freisetzung von IL-1 und TNF und mit geringer Verzögerung von IL-6. Da IL-1 und TNF in der Regel zeitlich nur als kurzer Peak im Plasma erscheinen, haben sich in der klinischen Routine vor allem die Bestimmung von IL-6- und IL-8-Plasmaspiegeln durchgesetzt.

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass sich erhöhte IL-6-Serumspiegel vor dem Auftreten klinischer Zeichen und anderen Laborparametern im Rahmen entzündlicher Erkrankungen nachweisen lassen. Bei Patienten mit durch Chemotherapie induzierter Neutropenie konnte bereits innerhalb von 48 h vor dem Fieberanstieg ein IL-6-Anstieg verzeichnet werden [19]. Auch bei Intensivpatienten konnten bei Aufnahme ermittelte erhöhte IL-6-Spiegel als Prädiktoren eine erst später nachgewiesene Bakteriämie identifiziert werden [20]. Vergleichbare Ergebnisse wurden für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose erbracht [21]. In diesen Studien waren IL-6-Spiegel anderen Infektionsmarkern wie Leukozytenanstieg, Fibrinogen, CRP oder TNF hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen. IL-8 konnte ebenso als guter Prädiktor einer Bakteriämie bei Patienten auf Intensivstationen identifiziert werden [22].

Die diesbezügliche diagnostische Überlegenheit der IL-6- und IL-8-Spiegelmessung gegenüber CRP- und Fibrinogenbestimmungen konnte zum einen durch das frühere Auftreten der Zytokine im Plasma und darüber hinaus dadurch bedingt sein, dass ihre Synthese und Freisetzung unabhängig von der Funktion der Leberparenchymzellen ist, welche bei Patienten mit Sepsis und Multiorganversagen oft eingeschränkt gefunden wird.

Eine große Wertigkeit besitzen Zytokinplasmaspiegel bei der Diagnose von Infektionen und der Sepsis bei Neugeborenen. So konnten bei Frühgeborenen bereits 1–2 Tage vor der klinischen Diagnose der Sepsis sowohl für IL-6 als auch für IL-1ra erhöhte Plasmaspiegel festgestellt werden [23, 24]. Beide Zytokine erwiesen sich somit als sehr gute Frühmarker bakterieller Infektionen sowie zur Erfassung des Risikos; eine Sepsis und ihre Bestimmung erlaubt bei mehr als der Hälfte der untersuchten

Kinder eine frühere gezielte Therapie. Auch IL-2R-Spiegel bei Neugeborenen konnten als Frühmarker der bakteriellen Infektion identifiziert werden [25].

Auch nach Operationen können erhöhte Zytokinpiegel als Frühmarker infektiöser Komplikationen dienen. Patienten mit postoperativen Infektionen weisen sehr früh erhöhte TNF- und IL-6-Plasmaspiegel auf [26]. Postoperativ ist ein deutlich erhöhter IL-6-Spiegel [27] wie auch ein verzögerter IL-6-Abfall in den folgenden Tagen mit infektiösen Komplikationen assoziiert [26].

In eigenen Untersuchungen konnten wir bei pädiatrischen Patienten nach einer Herzoperationen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine zeigen, dass die IL-6-Spiegel nach einem initialen Anstieg bei komplikationslosem Verlauf sehr schnell wieder auf Normalwerte abfallen (Abb. 1A). Im Gegensatz hierzu deutet ein Wiederanstieg der IL-6-Spiegel im weiteren Verlauf auf eine infektiöse Komplikation hin (Abb. 1B). Auch hier war der IL-6-Anstieg 1–2 Tage vor der klinischen Diagnose und dem CRP-Anstieg nachweisbar. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei Neugeborenen für IL-6- und IL-2R-Plasmaspiegel als frühe Infektionsmarker erhoben [28]. Die Kombination von TNF und IL-6 scheint in dieser Patientengruppe ein sensitiverer Sepsismarker zu sein.

Auch bei traumatisierten Patienten erwiesen sich IL-6- und TNF-Spiegel als sehr frühe Marker für den Schweregrad und die Mortalität [29]. Sowohl IL-6 als auch TNF, IL-8 und IL-1 β konnten nach neurochirurgischen Eingriffen in erhöhten Konzentrationen im Liquor nachgewiesen werden. Erhöhte IL-1 β -Spiegel weisen auf eine zusätzliche bakterielle Infektion mit einer Sensitivität von 90% (Spezifität 95%) hin [30].

Zusammenfassend können IL-6-Plasmaspiegel als Frühmarker inflammatorischer Ereignisse empfohlen werden. Durch automatisierte Messung sind diese Plasmaspiegel innerhalb weniger Stunden verfügbar und können somit in diagnostische und therapeutische Entscheidungen einfließen. Obwohl für IL-8 weniger Daten verfügbar sind, scheint die diagnostische Wertigkeit von IL-8 der von IL-6-Spiegeln vergleichbar zu sein. Auch IL-1 und TNF erscheinen im Rahmen der Inflammation frühzeitig in der Zirkulation. Auf Grund der kurzen Halbwertszeit sind die Plasmaspiegel

dieser Zytokine zum Zeitpunkt der klinischen Entscheidung oft nicht mehr nachweisbar.

Marker der Schwere einer Erkrankung, Mortalitätsmarker

IL-6, IL-8, IL-1 und TNF

Die proinflammatorischen Zytokine TNF, IL-1 und IL-6 wurden bezüglich ihrer prognostischen Wertigkeit bereits vielfältig untersucht. Eine von uns vorgenommene Wertung der Literaturdaten ergab lediglich für IL-6 eine gute Prognosewertigkeit [31]. Die prognostische Wertigkeit von IL-6 wurde dann in einer ganzen Reihe neuerer Studien bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock, bei Patienten mit Fieber und bei Patienten mit Peritonitis bestätigt [32, 33].

Nach Verbrennungen waren IL-6-Spiegel bei Patienten, die nicht überlebten, deutlich höher. Sie wiesen darüber hinaus präfinal einen IL-6-Anstieg auf, wohingegen die überlebenden Patienten im Verlauf einen IL-6-Abfall verzeichneten [34]. Chirurgische Patienten mit intraabdominalen Infektionen weisen postoperativ erhöhte IL-6- und TNF-Spiegel auf. Sowohl hohe IL-6-S als auch die Peak-TNF-Spiegel waren hier mit einer schlechten Prognose assoziiert [26]. In anderen Studien korrelierte die Höhe der IL-6-Spiegel nicht nur mit der Mortalität sondern auch mit der Schwere der Sepsiserkrankung und dem Ausmaß der Organdysfunktion im Rahmen einer Sepsis sowie mit dem Auftreten eines septischen Schocks. Auch die Unterscheidung zwischen Sepsis und einer systemischen inflammatorischen Antwort (SIRS) ist anhand der IL-6-Werte möglich [35].

Bei Hernienoperationen fanden sich signifikant höhere IL-6-Spiegel gegenüber vergleichbaren laparoskopischen Eingriffen [36]. Dies deutet darauf hin, dass die IL-6-Spiegel ein Marker für das Ausmaß des Gewebetraumas sein können. So konnte auch bei Knochenbrüchen die Schwere der Fraktur und des Weichteiltraumas anhand der IL-6- und IL-8-Spiegel abgeschätzt werden [37]. Neben IL-6 konnte IL-8 neuerdings auch als Marker zur Bewertung der Schwere der Sepsiserkrankung bei Intensivpatienten identifiziert werden [22].

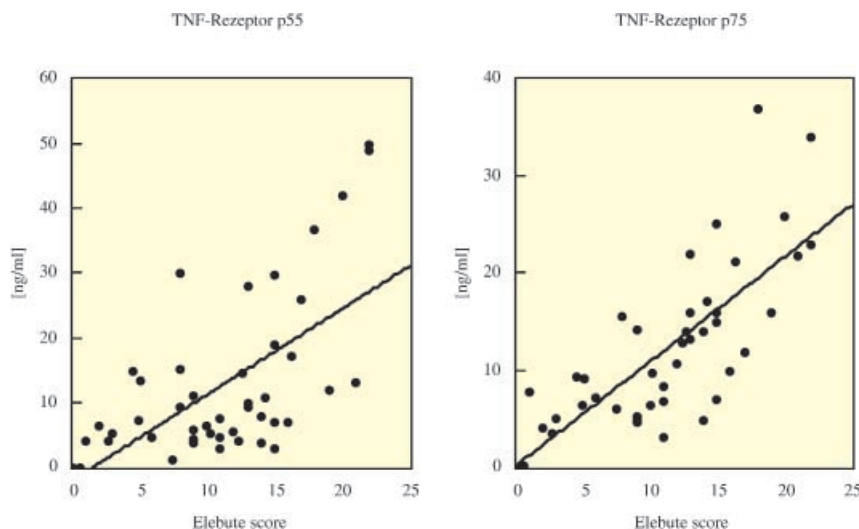


Abb. 2 ▲ Plasmaspiegel der löslichen TNF-Rezeptoren p55 und p75 in Relation zum Elebute-Score bei Patienten mit Multiorganversagen

TNF-Rezeptoren

Lösliche TNF-Rezeptoren sind im Rahmen einer Sepsis und im septischen Schock deutlich erhöht. Auf Grund der längeren Halbwertszeit im Vergleich zum TNF stellen sie Marker eines abgelaufenen TNF-Peaks dar. Die Höhe der löslichen TNF-Rezeptoren korreliert mit Mortalität und Schwere der Erkrankung [38]. In eigenen Untersuchungen konnten hohe Werte von TNF-Rezeptoren bei herzchirurgischen Patienten nach Herzlungenmaschine als Prädiktor von Sepsis und Mortalität identifiziert werden [39]. Die prognostische Wertigkeit erhöhter TNF-Rezeptorenwerte konnte bei Patienten mit Multiorganversagen bestätigt werden [40]. Darüber hinaus ergab sich in dieser Studie eine positive Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung quantifiziert mit Hilfe des Elebute-Score und den Plasmaspiegeln der TNF-Rezeptoren (Abb. 2). Die TNF-Rezeptoren können somit als gute Marker der Schwere einer Sepsiserkrankung angesehen werden.

Allerdings ist die pathophysiologische Rolle der löslichen TNF-Rezeptoren bis heute nicht eindeutig geklärt. In vitro konnte gezeigt werden, dass sie in der Lage sind, TNF zu binden. Da die Gabe rekombinanter Rezeptoren sowohl im Zell-experiment als auch im Tierversuch die Bioaktivität von TNF hemmt, wurde ihnen zunächst eine protektive Funktion zugeschrieben [41]. Allerdings zeigen einige experimentelle Untersuchungen,

dass die Bindung von TNF an lösliche TNF-Rezeptoren TNF stabilisieren und so vor Proteolyse schützen kann, was möglicherweise die schädigende TNF-Wirkung noch verstärken könnte [42]. Gegen eine protektive Funktion dieser Rezeptoren während schwerer inflammatorischer Erkrankungen sprechen auch die enttäuschenden Ergebnisse der klinischen Studien, die eine spezifische Aufhebung des TNF-Effektes bei Sepsispatienten zum Ziel hatten. Hier beeinflusste die Neutralisierung von TNF durch TNF-Rezeptoren oder Antikörper gegen TNF die Mortalität nicht [43].

Auch für andere lösliche Zytokinrezeptoren ist die neutralisierende Funktion umstritten. Löslicher IL-6-Rezeptor (gp 130) führt durch Vermittlung der Signaltransduktion sogar zu einer Verstärkung der IL-6-Wirkung [44]. Ähnliche Mechanismen werden für IL-4-Rezeptoren und für sCD14 für die LPS-Bindung diskutiert.

IL-10

Erhöhte Spiegel des antiinflammatorisch wirkenden IL-10 konnten bei Sepsis und Pankreatitis nachgewiesen werden [45]. Trotz dieser antiinflammatorischen Wirkung waren hohe IL-10-Spiegel bei Patienten mit Meningokokkensepsis [46], bakterieller Sepsis [47] sowie bei Patienten mit Fieber bei Krankenhausaufnahme [33] mit erhöhter Mortalität assoziiert.

Die Zuordnung von IL-10 zu den antiinflammatorischen Zytokinen beruht zum einen darauf, dass IL-10 im In-vitro-System in der Lage ist, die Aktivierung von NF- κ B sowie die nachfolgende Produktion proinflammatorischer Zytokine (TNF) und Chemokine (Rantes) zu hemmen [48]. Gleichzeitig wird die Freisetzung anderer antiinflammatorischer Mediatoren (TNF-Rezeptor, IL-1Ra) stimuliert [49]. Zum anderen führt im tierexperimentellen Sepsismodell die Gabe von IL-10 zu verminderter Zytokinproduktion und Mortalität [50].

Aus diesem Grund wurde in zahlreichen Studien das Verhältnis von IL-10-Plasmaspiegeln zu proinflammatorischen Zytokinen untersucht. Tatsächlich war die Prognosewertigkeit des Verhältnisses von IL-10 zu TNF denen von IL-10 und TNF alleine überlegen [33]. Besonders ausgeprägt war dies bei Patienten mit niedrigen IL-6-Spiegeln. Auch bei Patienten mit schwerer Sepsis ließ sich die prognostische Wertigkeit des TNF/IL-10-Ratio bestätigen [47]. Ein Überwiegen von IL-6 gegenüber IL-10 im Plasma konnte bei Patienten mit SIRS [51] sowie bei Patienten mit Malaria-Infektion [52] ebenfalls mit schlechterer Prognose assoziiert werden.

PCT

Neben den pro- und antiinflammatorischen Zytokinen weisen neuere Daten auf eine diagnostische Wertigkeit von PCT-Plasmaspiegel als Marker der Mortalität und der Schwere der Sepsis hin. Allerdings ist die Datenlage hierzu bisher nicht einheitlich. Während in einer Studie anhand der PCT-Spiegel eine klare Identifizierung der Patienten im septischen Schock möglich war, die nicht überleben [53], zeigen andere Daten eine Differenzierung erst 7 Tage nach Sepsisbeginn [54]. Im Gegensatz zu allen bisherigen Studien zeigte in diesen beiden Studien IL-6 keine Prognosewertigkeit. Die Gründe für diese Widersprüchlichkeit sind unklar. Eine andere Untersuchung bei Kindern im septischen Schock zeigte für PCT die gleiche prädiktive Wertigkeit wie für IL-10 und TNF [55]. In einer weiteren Studie war diese Diskriminierung sowohl durch PCT als auch durch IL-6 und Komplement 3a möglich, nicht jedoch durch CRP [56].

In eigenen Untersuchungen haben wir bei 54 Intensivpatienten mit Fieber-

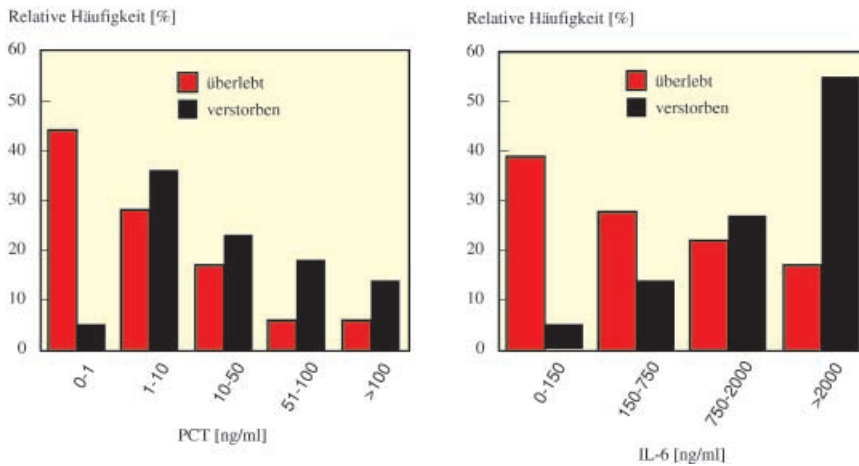


Abb. 3 ▲ Relative Überlebenshäufigkeit in Relation zu PCT und IL-6-Plasmaspiegeln bei Patienten mit Fieberanstieg auf Intensivstation

anstieg IL-6 und PCT bezüglich ihrer Mortalitätsaussage untersucht. Während höhere IL-6-Spiegel eindeutig mit höherer Mortalität assoziiert waren, zeigte sich dieser Trend für PCT erst ab sehr hohen Werten (Abb. 3).

Cholesterinspiegel

Neben den inflammatorischen Markern der Mortalität stellt das zirkulierende Cholesterin eine wichtige diagnostische Hilfe bei Sepsispatienten dar. Im Gegensatz zu allen anderen Markern repräsentieren Plasmacholesterinspiegel die metabolische Antwort des Organismus auf die inflammatorische Reaktion. Cholesterinspiegel bei Patienten mit Sepsis sind deutlich erniedrigt. Ein Gesamtcholesterinspiegel unter 50 mg/dl ist mit sehr hoher Mortalität assoziiert [40], wohingegen ein Wiederanstieg die Verbesserung der Prognose anzeigt [57]. Ursache hierfür könnte eine antiinflammatorische, protektive Funktion der zirkulierenden Lipoproteine sein [58].

In-vitro Zytokinfreisetzung

Wie bereits erwähnt, findet sich während der Sepsis trotz deutlich erhöhter Zytokinplasmaspiegel eine verminderte HLA-DR-Expression und Zytokinproduktionskapazität in zirkulierenden Immunzellen. Beispielsweise liegt postoperativ eine verminderte zelluläre Produktionskapazität von IL-6 vor, wohingegen die IL-6-Plasmaspiegel deutlich erhöht sind [59]. Von Munoz et al. [60] konnte gezeigt werden, dass Monozyten

septischer Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen deutlich weniger IL-1, TNF und IL-6 produzieren. Das Ausmaß dieser verminderten Produktionskapazität korrelierte mit dem Überleben der Patienten.

Die fehlende Korrelation der zellassozierten Zytokinproduktion mit den zirkulierenden Plasmaspiegeln dieser Zytokine deutet darauf hin, dass die zirkulierenden Monozyten nicht allein für die erhöhten Plasmaspiegel verantwortlich sind. So konnte auch schon gezeigt werden, dass die Produktionskapazität von Monozyten für IL-1 und IL-8 bei kritisch kranken Patienten nach Trauma, Operation oder Myokardinfarkt invers mit der Schwere der Erkrankung korreliert [61]. Ein Wiederanstieg der Produktionskapazität im weiteren Verlauf der Erkrankung weist dagegen auf eine Besserung des klinischen Bildes mit guter Prognose hin.

Ein therapeutischer Ansatz der Sepsis war daher der Versuch, die Zytokinproduktion der Immunzellen durch $IFN-\gamma$ zu stimulieren [62]. Dabei war der Anstieg der zellulären LPS-induzierten Zytokinproduktion nicht nur mit einer Verbesserung des klinischen Bildes sondern auch mit höheren zirkulierenden IL-6- und TNF-Spiegeln verbunden. So könnte in der Phase der Immunparalyse eine Kombination aus der Messung der Marker der Immunsuppression und der proinflammatorischer Zytokine möglicherweise die diagnostische Aussagekraft verbessern.

Neben der Zytokinfreisetzung aus isolierten Monozyten wurde auch die

LPS-induzierte Zytokinfreisetzung des gesamten Blutes untersucht. Hierzu wird das Blut 4 bzw. 24 h mit LPS inkubiert und anschließend im Überstand die Zytokinkonzentration gemessen. Diese Produktionskapazität hat wesentlichen Einfluss auf die Immunabwehr des Patienten [63]. So konnte bei septischen Patienten eine verminderte Produktion sowohl der proinflammatorischen Zytokine (TNF, IL-6 und IL-1) als auch der antiinflammatorischen Zytokine (IL-10) gezeigt werden [64]. In einer neueren Untersuchung konnte gezeigt werden, dass neben Monozyten und Vollblut Peritonealzellen bereits intraoperativ vermehrt IL-6 und MCP-1 produzieren. Ein Patient mit septischer Komplikation wies jedoch eine verminderte Zytokinproduktion auf [65].

Insgesamt scheint die Kapazität der Immunzellen, Zytokine zu produzieren, ein wichtiger Marker des Immunstatus und der Immunabwehr zu sein. Unabhängig von der pathophysiologischen Bedeutung der Blutzellen wird der klinisch-diagnostische Einsatz der Vollblutstimulation oder der Stimulation isolierten Zellen *in vitro* durch 2 wesentliche Aspekte eingeschränkt:

Zum einen stehen die Zytokinwerte nach der Stimulation nicht so schnell zur Verfügung wie im Falle der Plasmaspiegel, da eine Stimulationschritt von mehreren Stunden notwendig ist, zum anderen unterscheidet sich die Zytokinproduktion isolierter Zellen einzelner Patienten sehr stark. So konnte bereits 1997 gezeigt werden, dass unter gesunden Normalpersonen ca. 20% der Probanden nach LPS-Stimulation eine deutlich niedrigere Expression von mRNA für TNF sowie eine verminderte TNF-Produktionen in Monozyten aufweisen [66]. Zusätzlich besteht auf genetischer Ebene ein Polymorphismus des Promotors für das TNF2-Allel, der mit einer erhöhten Sepsisrate und Mortalität assoziiert ist [67]. Möglicherweise beeinflussen genetische Unterschiede die In-vitro-Zytokinproduktion und bedingen die großen interindividuellen Schwankungen. Inwieweit daher die Zytokinproduktionskapazität im Rahmen der Sepsisdiagnostik Wertvolles leistet, muss in weiteren Studien geklärt werden.

Differentialdiagnostische Wertigkeit

Zytokine stellen einen ubiquitären Mechanismus der Immunabwehr dar, der an fast allen immunologischen Prozessen beteiligt ist. Aus diesem Grund können Zytokinplasmaspiegel in der Regel zur Differentialdiagnose wenig beitragen. Allerdings konnte bereits 1994 gezeigt werden, dass sehr hohe IL-6-Spiegel bei Aufnahme auf der Intensivstation [21] und ein postoperativer Wiederanstieg der IL-6-Spiegel gehäuft mit Infektionen assoziiert sind [26]. Niedrige oder sogar normale IL-6-Spiegel schließen dagegen durch die hohe Sensitivität der Testergebnisse Infektionen weitgehend aus. Möglicherweise kann hierdurch eine Antibiotikatherapie optimiert werden [21, 29]. In einer weiteren Studie waren hohe IL-6- und TNF-Spiegel mit intraabdominellen Infektionen assoziiert [26].

Allerdings kann anhand der Zytokinpiegel nicht auf die Art der Infektion, bakteriell, viral oder fungal, rückgeschlossen werden, sondern es lässt sich lediglich die Schwere der Infektion abschätzen. In den vergangenen Jahren wurde als neuerer Marker zur Erkennung bakterieller Infektionen der PCT-Plasmaspiegel untersucht. Die Spezifität beruht auf der Induktion von PCT durch Endotoxin. Erste klinische Studien zeigen tatsächlich eine Unterscheidung bakterieller von nicht-bakteriellen Infektionen bei Kindern [68] und allgemein bei Meningitis [69].

Allerdings können auch hier falsch-positive Befunde auftreten. Eine Erklärung für solch falsch-positiven Befunde liefert möglicherweise eine neuere Untersuchung, bei der erhöhte PCT-Plasmaspiegel auch durch proinflammatorische Zytokine induzierbar waren [70]. Darüber hinaus zeigt auch eine neuere Studie zwar höhere PCT-Spiegel bei infizierten Patienten mit Bakteriämie, septischem Schock und schlechter Prognose, als Infektionsmarker waren PCT-Spiegel dem CRP-Befund jedoch nicht überlegen [71]. Auch bei Neugeborenen erwiesen sich sowohl PCT als auch IL-8 als ungeeignet, bakterielle Infektionen zu identifizieren und waren ebenfalls dem CRP nicht überlegen [72]. Bei herzchirurgischen Patienten, die mit dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden und Fieber entwickelten, erwiesen sich erhöhte PCT-Spiegel zwar als

guter Infektions- und Sepsismarker, die Erkennung einer Infektion bei vorbestehender Antibiose war allerdings nicht mehr möglich [73].

Insgesamt erscheint die Datenlage zum Wert der PCT-Bestimmung bei Inflammation und Sepsis noch nicht eindeutig, einige neuere Befunde sprechen jedoch dafür, dass in ausgewählten Patientenkollektiven die Spezifität als Hinweis auf bakterielle Infektionen deutlich höher sein könnte als bei allen anderen biochemischen Markern.

Zytokine in der Kardiologie

Patienten mit Herzinsuffizienz weisen erhöhte Zytokinplasmaspiegel auf. Vor allem erhöhte TNF- und TNF-Rezeptorspiegel konnten mit dem Grad der Herzinsuffizienz assoziiert werden. Als Ursache werden erhöhte Endotoxinkonzentrationen verantwortlich gemacht, die möglicherweise durch bakterielle Translokation im Dünndarm entstehen [74]. Die Höhe der TNF-Rezeptoren korreliert dabei mit der Schwere der Herzin-

Tabelle 1
Zytokinplasmaspiegel mit diagnostischer Aussagekraft bei Patienten mit Tumorerkrankungen

Zytokin, Wachstumsfaktor	Tumor	Aussage
TNF	Non-Hodgkin-Lymphom	Prognose
	Maligne Lymphome	Prognose, Stadium
	Nierenzellkarzinom	Prognose
	Mammakarzinom	Stadium
TNF-Rezeptoren	Magen- und kolorektales Karzinom	Prognose
	Ovarialkarzinom	Prognose, Stadium
	Maligne Lymphome	Prognose
	CLL	Progress
IL-6	Nierenzellkarzinom	Prognose
	Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome	Prognose
	Malignes Melanom	Prognose, Tumorausbreitung
	Nierenzellkarzinom	Prognose
	Hodgkin-Lymphom	Krankheitsaktivität
	CML	Prognose
	Großzelliges Lymphom	Prognose
IL-8	Multiple Myelom	Survival
	Malignes Melanom	Tumormasse?
IL-10	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	Prognose, Progression
	Kolorektales Karzinom	Prognose
	Melanom	Prognose
IL-2R	Kolorektales Karzinom und Magenkarzinom	Prognose, Lebermetastasen
	Malignes Melanom	Prognose
	Pankreasadenokarzinom	Prognose
	Nierenzellkarzinom	Prognose
	Bronchialkarzinom	Prognose
	Hodgkin-Lymphom	Krankheitsaktivität, Prognose
	B-CLL	Progression
	Non-Hodgkin-Lymphome	Survival
	ALL und Lymphome bei Kindern	Survival
VEGF	Blasenkarzinom	Prognose
	Bronchialkarzinom	Progression
	Mammakarzinom	Prognose
	HNO-Karzinome	Prognose
	B-CLL	Prognose
	HGF	Blasenkarzinom

VEGF: Vaskular-Endothel-Wachstumsfaktor; HGF: Hepatic-Wachstumsfaktor; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; CML: chronisch myeloische Leukämie; ALL: akute lymphatische Leukämie.

Tabelle 2

Diagnostische Wertigkeit inflammatorischer Parameter

	Frühmarker	Schwere der Erkrankung	Mortalitätsmarker	Differentialdiagnose
Parameter	IL-6, IL-8, IL1ra, IL-10 (TNF, IL-1)	TNF-Rezeptor, IL-6, IL-10, (PCT)	TNF-Rezeptor, IL-6, IL-10, Cholesterin	PCT (IL-6, TNF)

suffizienz, und nach erfolgreicher Therapie ist ein Abfall der Zytokinspiegel zu verzeichnen. Somit können TNF-Rezeptor-Bestimmungen als Marker und Verlaufparameter der Herzinsuffizienz Bedeutung gewinnen.

Auch Patienten im kardiogenen Schock weisen trotz fehlenden Keimnachweises ebenfalls deutlich erhöhte Spiegel von IL-6, PCT und TNF auf [75]. Auch wird eine erhöhte Darmpermeabilität für Endotoxine als Ursache vermutet [74]. So erscheint es möglich ist allerdings noch zu überprüfen, dass die Schwere des kardiogenen Schocks sowie die Mortalität anhand der Höhe der Zytokinspiegel abgeschätzt werden kann.

Bei herztransplantierten Patienten konnte der Interleukin-2-Rezeptor (IL-2R) als Marker der Endotheldysfunktion identifiziert werden [76]. Eine Abstoßungsreaktion bei diesen Patienten führt ebenfalls zu erhöhten Zytokinspiegeln. Allerdings unterscheidet sich das Zytokinprofil bei infektiösen Komplikationen von dem bei Abstoßungsreaktion [77]. Vor allem PCT-Spiegel können zur Unterscheidung zwischen Abstoßung und bakterieller Infektion bei Herz- und Lungentransplantierten beitragen [78]. Zwar wird die Wertigkeit hier durch falsch-negative Befunde eingeschränkt, deutlich erhöhte PCT-Spiegel weisen jedoch auf bakterielle Infektionen hin.

Zytokine bei Tumorpatienten

Ein wesentliches Charakteristikum entarteter Zellen ist das unkontrollierte Freisetzen von Wachstumsfaktoren. Die Freisetzung von Wachstumsfaktoren kann entweder autokrin das eigene Wachstum der Tumorzellen steigern und/oder die umliegenden Zellen modulieren und z. B. zur Gefäßneubildung stimulieren. Eine ganze Reihe von klinischen Studien konnte zeigen, dass diese Faktoren auch systemisch im Plasma nachweisbar sind.

Neben der gesteigerten Freisetzung von Wachstumsfaktoren zeichnen sich

einige Tumoren auch durch eine gesteigerte Expression von Zytokinrezeptoren aus, die in Anwesenheit der entsprechenden Zytokine ebenfalls zum Tumorstadium beitragen können. Solche Rezeptoren können von der Zelloberfläche abgesichert werden und sind dann ebenfalls in der Zirkulation nachweisbar. Zusätzlich können die im Rahmen einer Abwehrreaktion in den Tumor eingewanderten Makrophagen inflammatorische Zytokine freisetzen.

Der Nachweis sowohl tumoreigener Wachstumsfaktoren als auch der inflammatorischen Zytokine und Rezeptoren kann diagnostisch zur Abschätzung von Prognose und Verlauf der Tumorerkrankung genutzt werden. Dies gilt sowohl für solide Tumoren als auch für verschiedene hämatologische Tumorerkrankungen. In Tabelle 1 sind einige Tumorerkrankungen und die zugehörigen Zytokinplasmaspiegel mit ihrer möglichen diagnostischen Aussage zusammengefasst.

Ein weiterer diagnostischer Einsatz der Zytokinspiegel bei Tumorpatienten stellt die frühzeitige Suche nach Infektionen in der durch Chemotherapie induzierten neutropenischen Phase dar. Hohe IL-6- und IL-8-Spiegel beim Fieberanstieg einer solchen Patientengruppe waren mit bakteriellen Infektionen und nachfolgender Sepsis assoziiert [79, 80]. Es ist zu prüfen, ob die frühzeitige Erfassung des Sepsisrisikos auf der Basis von geeigneten Zytokinbestimmungen hier zu gezielterer Therapie und dadurch zu geringerer Mortalität führen kann. Hinweise dafür, dass Zytokine wie TNF und IL-10 sowie lösliche Zytokinrezeptoren wie TNF-Rezeptoren und IL-2R als Komplikation und Prognosemarker nach Knochenmarkstransplantation eingesetzt werden können, scheint es zu geben [81, 82, 83].

Insgesamt können Plasmaspiegel von Zytokinen und Wachstumsfaktoren in der Onkologie als diagnostische Marker durchaus empfohlen werden. In der Differenzialdiagnose ist jedoch zu beach-

ten, dass inflammatorische Komplikationen wie bakterielle, virale oder Pilzinfektionen ebenfalls zu erhöhten Zytokinspiegeln führen können. Die klinische Bewertung der Tumorerkrankung durch Zytokine ist also nur im infektionsfreien Intervall sinnvoll. Für den diagnostischen Einsatz der Zytokinspiegel als Inflammations- und Infektionsmarker bei Tumorerkrankungen gelten die oben beschriebenen Indikationen und Einschränkungen.

Zusammenfassung

Zytokin- und Zytokinrezeptormessungen können zu allen eingangs genannten Fragestellungen in unterschiedlichem Ausmaß beitragen. Obwohl eine Vielzahl inflammatorischer Parameter messbar sind, ist nur für einige Parameter eine diagnostische Wertigkeit gezeigt. Tabelle 2 fasst die Indikationen zur Bestimmung der wichtigsten inflammatorischen Parameter zusammen. Für den klinischen Einsatz in der Akutdiagnostik erscheinen auf Grund der besseren Verfügbarkeit Plasmaspiegel gegenüber der zellulären Expression oder der Ex-vivo-Stimulation überlegen. Durch Messung der Ex-vivo-Stimulierbarkeit kann jedoch der Immunstatus des Patienten erfasst werden und damit eine Grundlage für immunmodulatorische Therapien gegeben werden.

Zusätzlich sind neben den Zytokinen und Zytokinrezeptoren als wichtige diagnostische Hilfen das PCT als Marker bakterieller Infektionen und der Cholesterinspiegel als Prognosemarker zu nennen. Mit dem sachgerechten Einsatz der in diesem Beitrag besprochenen Kenngrößen in der Behandlung, der Diagnostik sowie der Therapieführung meist schwerkranker Patienten ist ein hoher Nutzen-Kosten-Quotient zu erreichen.

Fazit für die Praxis

In der klinischen Praxis stellen Zytokinmessungen einen wichtigen Baustein im Rahmen der Diagnostik inflammatorischer Erkrankungen dar. Auf Grund der Tatsache, dass die Plasmaspiegel zeitlich vor allen anderen klinischen und klinisch-chemischen Parametern nachweisbar sind, spielen Zytokine vor allem in der Frühdiagnostik infektiöser und inflammatorischer Komplikationen eine interessante Rolle. So können Zytokinplasmaspiegel bei Patienten auf Intensivstationen als Frühsignal einer beginnenden Komplikation angesehen werden. Auch beim postoperativen Monitoring sowohl Erwachsener als auch pädiatrischer Patienten weisen Zytokinanstiege auf das Auftreten von Komplikationen hin. Bei Hochrisikopatienten wie Tumorpatienten oder Patienten in der Neutropenie stellen Zytokinplasmaspiegel sensitive Komplikationsmarker dar. Bei Patienten mit schwerer systemischer Inflammation oder Sepsis kann die Höhe der Zytokin- und auch Zytokinrezeptorspiegel als Marker der Schwere der Erkrankung angesehen werden und als Verlaufsparameter sowie zur Prognoseabschätzung eingesetzt werden. Zusammen mit PCT- und Cholesterinspiegeln stellen Zytokinplasmaspiegel eine wichtige neue Ergänzung der inflammatorischen Diagnostik dar. Auf Grund des frühen Erscheinens einiger Zytokine kann ein tägliches Monitoring bei Risikopatienten auf Intensivstationen empfohlen werden.

Literatur

- Old LJ (1988) Der Tumor-Nekrose-Faktor. Spektrum Wissensch, S 42–51
- Gery I, Gershon RK, Waksman BH (1971) Potentiation of cultured mouse thymocyte response by factors released by peripheral leucocytes. *J Immunol* 107: 1778–1780
- Balkwill FR (1989) Interferons. *Lancet* 13: 1060–1063
- Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B (1975) An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci* 72: 3666–3670
- Cohen S (1976) Cell mediated immunity and the inflammatory system. *Hum Pathol* 7: 249–264
- Kox WJ, Volk T, Kox SN, Volk HD (2000) Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 26: S124–126
- Arnalich F, Garcia-Palmero E, Lopez J et al. (2000) Predictive value of nuclear factor kb activity and plasma cytokine levels in patients with sepsis. *Infect Immun* 68: 1942–1945
- Fukuma K, Marubayashi S, Okada K, Yamada K, Kimura A, Dohi K (1999) Effect of lazaroïd U-74389G and methylprednisolone on endotoxin-induced shock in mice. *Surgery* 125: 421–430
- Böhrer H, Qiu F, Zimmermann T et al. (1997) Role of NFκB in the mortality of sepsis. *J Clin Invest* 100: 972–985
- Paterson MB, Galley HF, Dhillon JK, Webster NR (2000) Increased nuclear factor κB activation in critically ill patients who die. *Crit Care Med* 28: 4
- Döcke WD, Reinke P, Syrbe U et al.: Immunoparalysis in sepsis – from phenomenon to treatment strategies. *Tx Med* 9: 55–65
- Zimmer S, Pollard V, Marshall GD, Garofalo RP, Traber D, Prough D, Herndon DN (1996) The 1996 Moyer Award. Effects of endotoxin on the Th1/Th2 response in humans. *J Burn Care Rehabil* 17: 491–496
- Song GY, Chung CS, Chaudry ICH, Ayala A (2000) IL-4-induced activation of the stat6 pathway contributes to the suppression of cell-mediated immunity and death in sepsis. *Surgery* 128: 133–138
- Pedersen BK, Bruunsgaard H, Ostrowski K et al. (2000) Cytokines in aging and exercise. *Int J Sports Med* 21 (Suppl): S4–9
- Watanabe T, Sakai Y, Mayumi T et al. (1998) Effect of ultrafiltration during cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *Artif Organs* 22: 1052–5
- Angele MK, Schwacha MG, Ayala A, Chaudry IH (2000) Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock. *Shock* 14: 81–90
- Oberholzer A, Keel M, Zellweger R, Steckholzer U, Trezn O, Ertel W (2000) Incidence of septic complications and multiple organ failure in severely injured patients is sex specific. *J Trauma* 48: 932–937
- Fraunberger P, Pfeiffer M, Cremer P et al. (1998) Validation of an automated enzyme immunoassay for interleukin-6 for routine clinical use. *Clin Chem Lab Med* 36: 797–801
- Steinmetz HAT, Herberth A, Bertram M, Diehl V (1995) Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. *J Infect Dis* 171: 225–228
- Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L (1994) Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 22: 1102–1107
- Le Moine O, Deviere J, Devaster JM et al. (1994) Interleukin-6: an early marker of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 20: 819–824
- Lin KJ, Lin J, Hanasawa K, Tani T, Kodama M (2000) Interleukin-8 as a predictor of the severity of bacteremia and infectious disease. *Shock* 14: 95–100
- Küster H, Weiss M, Willeitner AE et al. (1998) Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet* 352: 1271–1277
- Kallman J, Ekholm L, Eriksson M, Malmstrom B, Schollin J (1999) Contribution of interleukin-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant. *Acta Paediatr* 88: 880–884
- Silveira RC, Procianny RS (1999) Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 88: 647–650
- Tang G, Kuo C, Yen T, Kuo H, Chan K, Yien H, Lee T (1996) Perioperative plasma concentrations of tumor necrosis factor- and interleukin-6 in infected patients. *Crit Care Med* 24: 423–428
- Kraggsbjerg P, Holmberg H, Vikerfors T (1995) Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg* 161: 17–22
- Tomsic Matic M, Derganc M, Wraber B, Primozic J (2000) Interleukin-6 (IL-6) and soluble receptors for interleukin-2 (sIL-2R) in the diagnosis of early severe infection in the critically ill newborns. *Pflugers Arch* 440: R75–77
- Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Brückner U (2000) Is Interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma humans? *Arch Surg* 135: 291–295
- Lopez-Cortes LF, Marquez-Arbizu R, Jimenez-Jimenez LM et al. (2000) Cerebrospinal fluid tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, interleukin-6, and interleukin-8 as diagnostic markers of cerebrospinal fluid infection in neurosurgical patients. *Crit Care Med* 28: 215–219
- Fraunberger P, Walli AK, Seidel D (1996) Stellenwert von Zytokinen in der Sepsis-Diagnostik. *Infusionsther Transfusionsmed* 23 (Suppl): 109–116
- Martin C, Boisson CH, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL (1997) Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-α and interleukin-6) after sepsis shock, hemorrhagic shock, and trauma. *Crit Care Med* 25: 1813–1819
- Van Dissel J, van Langevelde P, Westendorp R, Kwappenberg K, Fröhlich M (1998) Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 351: 950–953
- Peteiro-Cartelle FJ, Alvarez-Jorge A (1999) Dynamic profiles of interleukin-6 and the soluble form of CD25 in burned patients. *Burns* 6: 487–491
- Rosenbloom AJ, Pinsky MR, Byrant JL, Shin A, Tran T, Whiteside T (1995) Leukocyte activation in the peripheral blood of patients with cirrhosis of the liver and SIRS. Correlation with serum interleukin-6 levels and organ dysfunction. *JAMA* 274: 58–65

36. Jess P, Schulz K, Bendtzen K, Nielson OH (2000) Systemic inflammatory responses during laparoscopic and open inguinal hernia repair: a randomised prospective study. *Eur J Surg* 166: 540–544
37. Stecker W, Gebhard F, Rager J, Bruckner UB, Steinbach G, Kinzl L (1999) Early biochemical characterization of soft-tissue trauma and fracture trauma. *J Trauma* 47: 358–364
38. Neilson D, Kavanagh J, Rao P, N. (1996) Kinetics of circulating TNF- α and TNF soluble receptors following surgery in a clinical model of sepsis. *Cytokine* 8: 938–943
39. Pilz G, Fraunberger P, Appel R, Kreuzer E, Werdan K, Walli A, Seidel D (1996) Early prediction of outcome in score-identified, postcardiac surgical patients at high risk for sepsis, using soluble tumor necrosis factor receptor-p55 concentrations. *Crit Care Med* 24: 596–600
40. Fraunberger P, Nagel D, Walli AK, Seidel D (2000) Serum cholesterol and mortality in patients with multiple organ failure. *Crit Care Med* 28: 3574–3575
41. Van Zee KJ, Kohono T, Fischer E, Rock CS, Moldawer LL, Lowery SF (1992) Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor α in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 89: 4845–4849
42. Mohler KM, Torrance DS, Smith CA et al. (1993) Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol* 151: 1548–1561
43. Abraham E (1999) Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis. *Intensive Care Med* 25: 556–566
44. Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G, Schaper F, Graeve L (1998) Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J* 334: 297–314
45. Marchant A, Deviere J, Byl B, De Groote D, Vincent JL, Goldman M (1994) Interleukin-10 production during septicaemia. *Lancet* 343: 707–708
46. Lehmann AK, Halstensen A, Sornes S, Rokke O, Waage A (1995) High levels of Interleukin 10 in serum are associated with fatality in meningococcal disease. *Infect Immun* 63: 2109–2112
47. Gogos CHA, Drosou E, Bassaris P, Skoutelis A (2000) Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 181: 176–180
48. Hu S, Chao CC, Ehrlich LC, Sheng WS, Sutton RL, Rockswold GL, Peterson PK (1999) Inhibition of microglial cell RANTES production by IL-10 and TGF- β . *J Leukoc Biol* 65: 815–821
49. Seitz M, Loetscher P, Dewald B, Tobin H, Gallati H, Baggiolini M (1995) Interleukin-10 differentially regulates cytokine inhibitor and chemokine release from blood mononuclear cells and fibroblasts. *Eur J Immunol* 25: 1129–1132
50. Nicoletti F, Mancuso G, Gilberti FA, Beninati C, Carbone M, Franco S, Cusumano V (1997) Endotoxin-induced lethality in neonatal mice is counteracted by Interleukin-10 (IL-10) and exacerbated by anti-IL-10. *Clin Diagn Lab Immunol* 4: 607–610
51. Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, Yamashita T, Suzuki S, Kurokawa A (1999) Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 27: 1262–1264
52. Day NP, Hien TT, Schollaardt T et al. (1999) The prognostic and pathophysiologic role of pro- and antiinflammatory cytokines in severe malaria. *J Infect Dis* 180: 1288–1297
53. Oberhoffer M, Vogelsang H, Rußwurm S, Hartung T, Reinhart K (1999) Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 37: 363–368
54. Herrmann W, Ecker D, Quast S, Kliesen M, Rose S, Marzi I (2000) Comparison of procalcitonin, sCD14 and interleukin-6 values in septic patients. *Clin Chem Lab Med* 38: 41–46
55. Harthill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA (2000) Procalcitonin and cytokine levels: Relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 28: 2591–2594
56. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Kohl J (2000) Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulation plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med* 28: 2793–2798
57. Fraunberger P, Pilz G, Cremer P, Werdan K, Walli AK (1998) Association of serum tumor necrosis factor levels with decrease of cholesterol during septic shock. *Shock* 10: 359–363
58. Fraunberger P, Schaefer S, Werdan K, Walli AK, Seidel D (1999) Reduction of circulating cholesterol and apolipoprotein levels during sepsis. *Clin Chem Lab Med* 37: 357–362
59. Riese J, Denzel C, Mehler C, Zowe M, Hohenberger W, Haupt W (1999) The diminished postoperative capacity of blood leukocytes to produce IL-6 is associated with high concentrations of IL-6 in the circulation. *Cytokine* 12: 531–534
60. Munoz C, Carlet J, Fitting C, Misset B, Bleriot JP, Cavillon JM (1991) Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest* 88: 1747–1754
61. Faist E, Storck M, Hültner L, Redl H, Ertl W, Walz A, Schildberg FW (1992) Functional analysis of monocyte activity through synthesis patterns of proinflammatory cytokines and neopterin in patients in surgical intensive care. *Surgery* 112: 562–572
62. Kox WJ, Bone RC, Krausch D et al. (1997) Interferon Gamma-1b in the treatment of compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Arch Intern Med* 157: 389–393
63. Hensler T, Hecker H, Heeg K et al. (1997) Distinct mechanism of immunosuppression as a consequence of major surgery. *Infect Immun* 65: 2283–2291
64. Haupt W, Zirngibl H, Stehr A, Riese J, Holzheimer RG, Hohenberger W (1999) Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-10 production in sepsis patients and the regulatory effect of plasma. *Eur J Surg* 165: 95–100
65. Riese J, Schoolmann S, Beyer A, Denzel C, Hohenberger W, Haupt W (2000) Production of IL-6 and MCP-1 by the human peritoneum in vivo during major abdominal surgery. *Shock* 14: 91–94
66. Schraut W, Wendeglass P, Calzada-Wack JC, Frankenberger M, Löms Ziegler-Heitbrock HW (1997) The gene expression in monocytes of low and high responder individuals. *Cytokine* 9: 206–211
67. Mira JP, Cariou A, Grall F et al. (1999) Association of TNF2, a TNF- α promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality. *JAMA* 282: 561–568
68. Gendrel D, Raymond J, Coste J et al. (1999) Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 18: 875–881
69. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W (2000) Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 28: 1828–1832
70. Nijsten MW, Olinga P, The TH et al. (2000) Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 28: 458–461
71. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL (1999) Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 27: 498–504
72. Bonac B, Derganc M, Wraber B, Hojker S (2000) Interleukin-8 and procalcitonin in early diagnosis of early severe bacterial infection in critically ill neonates. *Pflügers Arch* 440 (Suppl): R72–74
73. Aouifi A, Piriou V, Bastien O et al. (2000) Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 28: 3171–3176
74. Niederbauer J, Volk HD, Kemp M et al. (1999) Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 353: 1838–1842
75. Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF, Anker SD (1999) Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardigenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol* 72: 3–10

76. Weis M, Hartmann A, Scheuermann EH, Olbrich HG (1998) Soluble interleukin-2-receptor levels as a marker of coronary microvascular dysfunction after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 17: 294–298
77. Fraunberger P, Pfeiffer M, Haller M et al. (1995) Cytokine and cytokine-receptor profiles after liver and heart transplantation. *Transplant Proc* 27: 2023–2027
78. Hammer S, Meisner F, Dirschedl P et al. (1998) Proclationin: a new marker for diagnosis of acute rejection and bacterial infection in patients after heart and lung transplantation. *Transpl Immunol* 6: 235–241
79. De Bont ESJM, Vellenga E, Swaanenburg JCJM, Fidler V, Visser-van Brummen PJ, Kamps WA (1999) Plasma IL-8 and IL-6 levels can be used to define a group with low risk of septicemia among cancer patients with fever and neutropenia. *Br J Haematol* 107: 375–380
80. Lehnbecher T, Venzon D, de Haas M, Chanock SJ, Kuhl J (1999) Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 29: 414–419
81. Chasty RC, Lamb WR, Gallati H, Roberts TE, Brenchley PEC, Liu Yin JA (1993) Serum cytokine levels in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 12: 331–336
82. Kobayashi S, Imamura M, Hashino S, Tanaka J, Asaka M (1997) Clinical relevance of serum interleukin-2 receptor levels in acute and chronic graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma* 28: 159–169
83. Hempel L, Korholz D, Nussbaum P, Bonig H, Burdach S, Zintl F (1997) High interleukin-10 serum levels are associated with fatal outcome in patients after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 20: 365–368

Gastro-Liga Vorstand in neuer Besetzung

Die Mitgliederversammlung der Gastro-Liga e.V. wählte am 14.09.2000 Prof. Jürgen F. Riemann, Ludwigshafen, einvernehmlich zu ihrem neuen Vorsitzenden.

Riemann tritt die Nachfolge von Prof. Dr. Meinhard Classen, München, an, der sein Amt zur Verfügung gestellt hatte, um sich zukünftig verstärkt Aufgaben in der World Organisation of Gastroenterology zu widmen. Classen gehört dem Vorstand der Gastro-Liga e.V. an.

Riemann ist Vorstands- und Beiratsmitglied in zahlreichen weiteren Gesellschaften, darunter die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), deren Präsident für 2000/2001 er ist, sowie die Stiftung „Lebensblicke-Früherkennung Darmkrebs“.

Prof. Wolff Schmiegel, Bochum, wurde in das Amt eines stellvertretenden Vorsitzenden gewählt. Er löst Prof. Hellmuth Kleinsorge, Neustadt/W., ab. Schmiegel ist Direktor der Medizinischen Universitätsklinik und Ärztlicher Direktor des Knappschaftskrankenhauses der Ruhr-Universität-Bochum.

Neu im Amt des Geschäftsstellenleiters ist Dr. Martin Strauch, niedergelassener Gastroenterologe in München und Vorsitzender der Sektion Gastroenterologie des Berufsverbandes Deutscher Internisten (BDI) e.V. Strauch wurde ferner als Schatzmeister bestätigt, eine Funktion, die er seit 1993 im Vorstand inne hat.

Quelle: Presseerklärung der Gastro-Liga

Aktion „Alarmzeichen Sodbrennen“

Die Gastro-Liga, ein Zusammenschluss von Ärzten für Magen- und Darmerkrankungen sowie Vertretern der pharmazeutischen Industrie hat die Aktion gemeinsam mit dem Berufsverband der Allgemeinmediziner sowie Zeitschriften und dem Zweiten Deutschen Fernsehen (ZDF) gestartet.

Die Aktion „Alarmzeichen Sodbrennen“ dient der präventiven Patientenaufklärung und soll der breiten Öffentlichkeit bewusst machen, dass Sodbrennen eine Krankheit ist, die behandelt werden muss. Es wird ein Krankheitsbild angesprochen, das grundsätzlich mit verschiedenen Säureblockern und insbesondere allen Protonenpumpenhemmern behandelt werden kann. Diese sind inzwischen Mittel der Wahl bei allen Formen der Refluxerkrankung. Mit Protonenpumpenhemmern ist der Patient nach wenigen Stunden beschwerdefrei und in Abhängigkeit vom Schweregrad der Refluxkrankheit in der Regel nach 4 Wochen geheilt. Auch chirurgische Therapieformen sind möglich, insbesondere bei Patienten, die einer langzeitigen Säurehemmung bedürfen.

Weitere Informationen:

Gastro-Liga
Tel. 0641/974810
Fax: 0641/9748118
E-mail: geschaeftsstelle@gastro-liga.de
www.gastro-liga.de

Quelle: Presseerklärung der Gastro-Liga