

1 Einleitung

Immunsupprimierte Patienten können auf eine Infektion mit an sich schwach pathogenen Bakterien mit einer schweren Sepsis bis hin zum septischen Schock reagieren.

Der endotoxische Schock mit multiplen Organversagen verläuft bei mehr als 80 % der Betroffenen tödlich und ist die führende Todesursache bei Intensivpatienten. Die Inzidenz hat in den letzten 10 Jahren um über 100 % zugenommen. Es konnte keine signifikante Abnahme in Bezug auf die Morbidität und Mortalität festgestellt werden (*Kes, 1998*).

Eine Studie in den USA im Jahre 1996 zeigte, dass trotz weiterer Fortschritte in der Antibiotikatherapie die Letalität durch Sepsis von 4,2 auf 7,7 Betroffenen pro 100000 Menschen (Betrachtungszeitraum: 1980 bis 1992) angestiegen war. Das bedeutet eine Mortalitätszunahme von 83 % (*Pinner et al., 1996*).

Während den letzten 30 Jahren wurden bis zu 50 klinische Untersuchungen an über 10000 Patienten durchgeführt, ohne eine Verbesserung der Sepsisbehandlung erzielt zu haben (*Neugebauer et al., 1998*). Auch die „Anti-Mediatoren“-Strategien brachten bislang keinen Durchbruch. Unter „Anti-Mediatoren“-Strategien versteht man die Behandlung der Sepsis mit Hilfe der gezielten Blockade ihrer einzelnen Mediatoren, wie z.B. des Tumor-Nekrose-Faktor- α .

Durch zunehmende Resistenzen von Bakterien gegen viele der heute verfügbaren Antibiotika wurden die Fortschritte in der Behandlung betroffener Intensivpatienten zusätzlich erschwert (*Schoenberg et al., 1998*).

In der vorliegenden Arbeit wurden die physiologischen und pathophysiologischen Reaktionen von Schweinen auf eine bakterielle Infektion mit oder ohne Vorschädigung in Form eines hämorrhagischen Schocks untersucht.

Ziel der Untersuchung war die Entwicklung eines klinisch relevanten „two-hit“ Tiermodells, welches den Zustand eines geschwächten Patienten, der zusätzlich an einer bakteriellen Infektion erkrankt, widerspiegeln sollte. Die meisten tierexperimentellen Untersuchungen zur Pathophysiologie und Therapie der Sepsis und des septischen Schocks werden im Gegensatz dazu nur an gesunden, nicht durch Trauma und/oder Schock vorgeschädigten Tieren durchgeführt.

Mit Hilfe dieses „two-hit“ Modells wurden im 2. Teil unseres Projektes die Wirkungen eines passiven Impfstoffes gegen *Pseudomonas aeruginosa* untersucht.

2 Schrifttum

2.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa, von *Giessard* 1882 erstmals beschrieben, ist ein nicht fermentatives, gramnegatives und stäbchenförmiges Bakterium, welches sowohl aerob wie auch anaerob wächst. Aufgrund der Pigmentbildung fluoreszieren die Kolonien vieler Stämme unter UV-Licht. Sie bilden die Pigmente Pyocyanin und Pyoverdin. Pyocyanin schädigt *in vitro* das endotheliale Gewebe. Es ist ein Phenazinderivat, welches die NADH-abhängige Umwandlung von Sauerstoff zu Superoxid und Wasserstoffperoxid katalysiert.

Pseudomonas aeruginosa benötigt zum Wachstum Sauerstoff oder einen anderen anorganischen Elektronenakzeptor. Es kann sich auch unter anaeroben Bedingungen vermehren, solange Nitrat als alternativer Elektronenakzeptor für die anaerobe Respiration vorhanden ist.

Pseudomonas aeruginosa stellt als opportunistischer Erreger, welcher durch indirekten Kontakt übertragen wird, nur für immunsupprimierte Organismen ein Pathogen dar. Er besitzt die Fähigkeit zumindest vorübergehend die Haut und den Intestinaltrakt von Menschen und Tieren zu besiedeln.

Risikofaktoren für eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* sind:

- HIV-Infektion
- Zystische Fibrose
- Beatmung
- Brandverletzungen
- Großflächige Wunden

Die pulmonale Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* ist bei HIV-Patienten eigentlich nicht gewöhnlich, doch sie wird oft beim stationärem Aufenthalt im Krankenhaus erworben.

Das Bakterium konnte dann vermehrt aus der Lunge von Patienten, die an einer fortgeschrittenen HIV-Erkrankung leiden, isoliert werden (*Ali et al., 1995*).

Auch bei Patienten mit Zystischer Fibrose verursacht *Pseudomonas aeruginosa* einen fortschreitenden Lungenschaden, welcher die Todesursache für über 90 % der Patienten darstellt.

Patienten auf einer Intensivstation benötigen multiple intravasale Dauerkatheter, i.d.R. auch einen Blasenkatheter, und bei Beatmungspflicht zusätzlich noch einen endotrachealen Tubus. Alle diese invasiven Maßnahmen stellen für mikrobielle Erreger eine potentielle und

tatsächliche Eintrittspforte in den Organismus unter Umgehung der natürlichen Körperbarrieren dar.

Die Therapie einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* ist vor allem durch seine zunehmende Antibiotikaresistenz problematisch. Derzeit wirksame Antibiotika sind Fluorchinolone, Amikacin und Gentamicin, wie auch einige Breitband- β -Laktam-Antibiotika. In der folgenden Tabelle (Tab. 2.1) werden die Virulenzfaktoren von *Pseudomonas aeruginosa* kurz aufgeführt :

Tab. 2.1 Virulenzfaktoren von *Pseudomonas aeruginosa* (nach Salyers und Whitt, 1994)

Virulenzfaktor	Wirkung	Regulationsmechanismen
Adhäsine	initiale Kolonisierung der Lunge und von Wunden	Stickstoffspiegel
Neuramidase	steigert die Pili-vermittelte Adhärenz	Osmolarität
Exoenzym S	ADP-Ribosylierung der G-Proteine der Gewebszellen; vermutliche Beeinträchtigung der Phagozytenaktivität	Temperatur, Sauerstoffangebot (?)
Exotoxin A	verursacht Gewebsschaden, beeinträchtigt Phagozytenaktivität	Eisen
Elastaseaktivität	schädigt das Lungengewebe und die Blutgefäße	Bakterienkonzentration (?)
andere Proteasen	Lungen- und Gewebsschädigung	unbekannt
Alginat-Synthese	Adhärenz, Phagozytenabwehr	Osmolarität, Stickstoff
Lipopolysaccharid	septischer Schock, empfindlich auf einige Antibiotika	unbekannt
Antibiotikaresistenz	beeinflusst erfolgreiche Therapie	nicht reguliert

Zeichenerklärung:

(?): nicht erwiesen

2.2 Verschiedene „two-hit“ Modelle

Eine Sepsis, welche auf einen schweren hämorrhagischen Schock folgt, resultiert oft in einem multiplen Organdysfunktionssyndrom (MODS: „multiple organ dysfunction syndrome“) mit teilweise letalem Verlauf.

Dieses klinische Bild führte zur Etablierung der „two-hit“ Theorie:

Akute Bakteriämien alleine führen zu einer persistierenden intestinalen Vasokonstriktion und zur Hypoperfusion der Mukosa (*Garrison et al., 1998*). Erst nach einem sekundären Schaden, nach z.B. Hämorrhagien, entwickelt sich multiples Organversagen mit peripherer Vasodilatation und Azidose.

Saadia und Schein (1999) verglichen ein experimentelles „two-hit“ Modell mit einem „one-hit“ Modell, bei welchem eine initiale, massive Schädigung bereits zu einem MODS führte. Bei dem „two-hit“ Modell wurde das MODS erst durch zwei hintereinanderfolgende mildere Schädigungen verursacht.

In den verschiedenen „two-hit“ Modellen werden die Tiere zwei hintereinander folgenden Schädigungen, meistens in Form eines hämorrhagischen Schocks und einer darauffolgenden bakteriellen Infektion, ausgesetzt. Im folgenden werden einige „two-hit“ Modelle am Schwein tabellarisch aufgeführt (s. Tab. 2.2a und Tab. 2.2b)

Tab. 2.2a „Two-hit“ Modelle am Schwein mit Gabe von Lipopolysacchariden (LPS)

Autoren/ Versuchsdauer	Fragestellung	first hit	second hit
Gavin et al., 1994 <u>Versuchsdauer:</u> 4 Tage	Hämodynamische Veränderungen, systemisch sowie im Gastrointestinaltrakt	<u>1. Tag:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 40 % bis 50 %iger Blutverlust innerhalb 1 h • Anschließender Flüssigkeitsersatz und Rückgabe der Hälfte des entzogenen Blutes 	<u>4. Tag:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Infusion von LPS (<i>E. coli</i>, Difco O111:B4, 150µg/kg) über 30 min
Fabian et al., 1994 <u>Versuchsdauer:</u> 3 Tage, Ende 180 min nach LPS-Gabe	Neutrophile CD18-Expression nach Trauma und Sepsis	<u>1. Tag:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Weichteilverletzung • 35 %iger Blutverlust über 30 min • Flüssigkeitsersatz durch Ringer-Laktat-Lösung und Blutretrotransfusion 	<u>3. Tag:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Infusion von LPS (<i>E. coli</i> Difco O111:B4, 5 µg/kg) über 30 min
Fabian et al., 1995 <u>Versuchsdauer:</u> s.o.	TNF-α-Produktion in endotoxinhaltigem Blut nach Trauma	<ul style="list-style-type: none"> • s.o. • Parallel Blutgewinnung von gesunden wie auch traumatisierten Menschen 	<ul style="list-style-type: none"> • s.o. • Parallel 4-stündige Inkubation des menschlichen Blutes mit 0 oder 5 µg/kg LPS (<i>E. coli</i>, Difco O111:B4)
Turnbull et al., 1995 <u>Versuchsdauer:</u> 5 Tage	Hämodynamische Änderungen und Funktion der Darmschranke	<u>1. Tag:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aufrechterhaltung MAP von 40 mmHg über 4 Stunden • Anschließend Blutretrotransfusion 	<u>3. Tag:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Infusion von LPS (<i>E. coli</i>, Serotyp O111:B4, 25 µg/kg) über 30 min
Stewart et al., 1995 <u>Versuchsdauer:</u> 3 Tage, Ende 180 min nach LPS-Gabe	Ranitidingabe während der posttraumatischen Sepsis	<u>1. Tag:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Weichteilverletzung • 35 %iger Blutverlust über 30 min • Flüssigkeitsersatz durch Ringer-Laktat-Lösung und Blutretrotransfusion 	<u>3. Tag:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Infusion von LPS (<i>E. coli</i> Difco O111:B4, 15 µg/kg) über 30 min

Tab. 2.2b „Two-hit“ Modelle am Schwein mit Zäkumligation und -punktion

<i>Autoren/ Versuchsdauer</i>	<i>Fragestellung</i>	<i>first hit</i>	<i>second hit</i>
<i>Lyden et al., 1998</i> <u>Versuchsdauer:</u> 3-7 Tage	Blockade der CD 18-abhängigen Leukozytenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> • Zäkumligation mit anschließender Inzision 	<u>direkt anschließend:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Verlust von 35 % des gesamten Blutvolumens • Blutretrotransfusion • Zusätzlicher Flüssigkeitsersatz
<i>Patton et al., 1998</i> <u>Versuchsdauer:</u> 4 Tage	G-CSF-Gabe	<ul style="list-style-type: none"> • Zäkumligation mit anschließender Inzision 	<u>direkt anschließend:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 35 %iger Blutverlust • Teilweise Gabe von G-CSF • Blutretrotransfusion • 40 ml/kg KGW Ringer-Laktat- Lösung
<i>Melton et al., 1999</i> <u>Versuchsdauer:</u> 2 Tage	Acadesinegabe während des Flüssigkeitsersatzes	<ul style="list-style-type: none"> • Zäkumligation mit anschließender Punktion 	<ul style="list-style-type: none"> • 45 %- 47 %iger Blutverlust • Blutretrotransfusion
<i>Davis et al., 1999</i> <u>Versuchsdauer:</u> 3 Tage nach Schocktherapie	Wirkung von G-CSF und neutrophilen Granulozyten	<ul style="list-style-type: none"> • Zäkumligation mit anschließender Inzision 	<u>30 min später:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 35 %iger Blutverlust • Teilweise Gabe von G-CSF • Blutretrotransfusion • Gabe kristalloider Flüssigkeit

2.2.1 Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks

Definitionen:

Sabiston (1997) definiert den Schock als ein Syndrom, welches in einer inadäquaten Gewebsperfusion resultiert, wodurch metabolische Bedürfnisse des Gewebes nicht mehr erfüllt werden. Die Folgen sind zelluläre Dysfunktionen, vermehrte Freisetzung von Entzündungsparametern und Zellschaden. Die Irreversibilität des Schocks ist abhängig von der Verbreitung des Zellschadens und der metabolischen Fehlfunktionen. Das Schocksyndrom kann als Fortsetzung von subklinischen Perfusionsdefiziten bis zum MODS angesehen werden.

Sabiston (1997) bezeichnet das MODS als Organfunktionsveränderungen bei einem akut erkrankten Patienten, dessen Homöostase nicht ohne medizinischen Eingriff aufrechterhalten werden kann.

Pathophysiologie:

Der Verlauf des hämorrhagischen Schockgeschehens kann vereinfacht wie folgt zusammenfasst werden:

Generelle Hypotonie Zentralisation des Blutkreislaufes mikrovaskuläre Autoregulation
 teilweise Kompensation präkapilläre Vasodilatation Zellhypoxie und
 Mikrozirkulationsstörungen metabolische Azidose Disseminierte intravasale Gerinnung
 (DIC) Zellödeme Dekompensation irreversible Zellschädigungen Organschäden
 Exitus

In Folge des akuten Blutvolumenverlustes ist der venöse Rückstrom zum Herzen vermindert, und das Herzzeitvolumen verringert sich. Der fortschreitende Blutverlust bewirkt Tachykardie und generelle Hypotonie. Auf den Blutdruckabfall reagieren die Barorezeptoren im Aortenbogen und im Carotissinus mit einer reduzierten Stimulation des vasomotorischen Zentrums in der Medulla oblongata. Der Sympathikus wird stimuliert, welches eine Vasokonstriktion zur Folge hat. Somit steigt der systemische Gefäßwiderstand. Der venöse Blutrückstrom zum Herzen nimmt zu. Der Abfall des Herzzeitvolumens bzw. die akute Kreislaufinsuffizienz wird so kompensiert. Von der arteriellen Vasokonstriktion sind vor allem Haut, Skelettmuskulatur, Niere und Darm betroffen, während die Durchblutung des Herzens, des Gehirns und der Nebennieren zunächst aufrechterhalten wird. Das ist durch das unterschiedliche Verteilungsmuster der α - und β -Rezeptoren bedingt. Der Splanchnikus

sowie Nieren, Haut und Muskulatur haben eine hohe Dichte an α -Rezeptoren und sind so zuerst und am stärksten von der verminderten Blutversorgung betroffen. Dagegen werden Herz, Gehirn und Nebennieren weiterhin ausreichend durchblutet, weil sie überwiegend β -Rezeptoren aufweisen, die eine geringere Affinität zu Noradrenalin und Adrenalin besitzen. Diese Phase wird als **Zentralisation** des Blutkreislaufes bezeichnet.

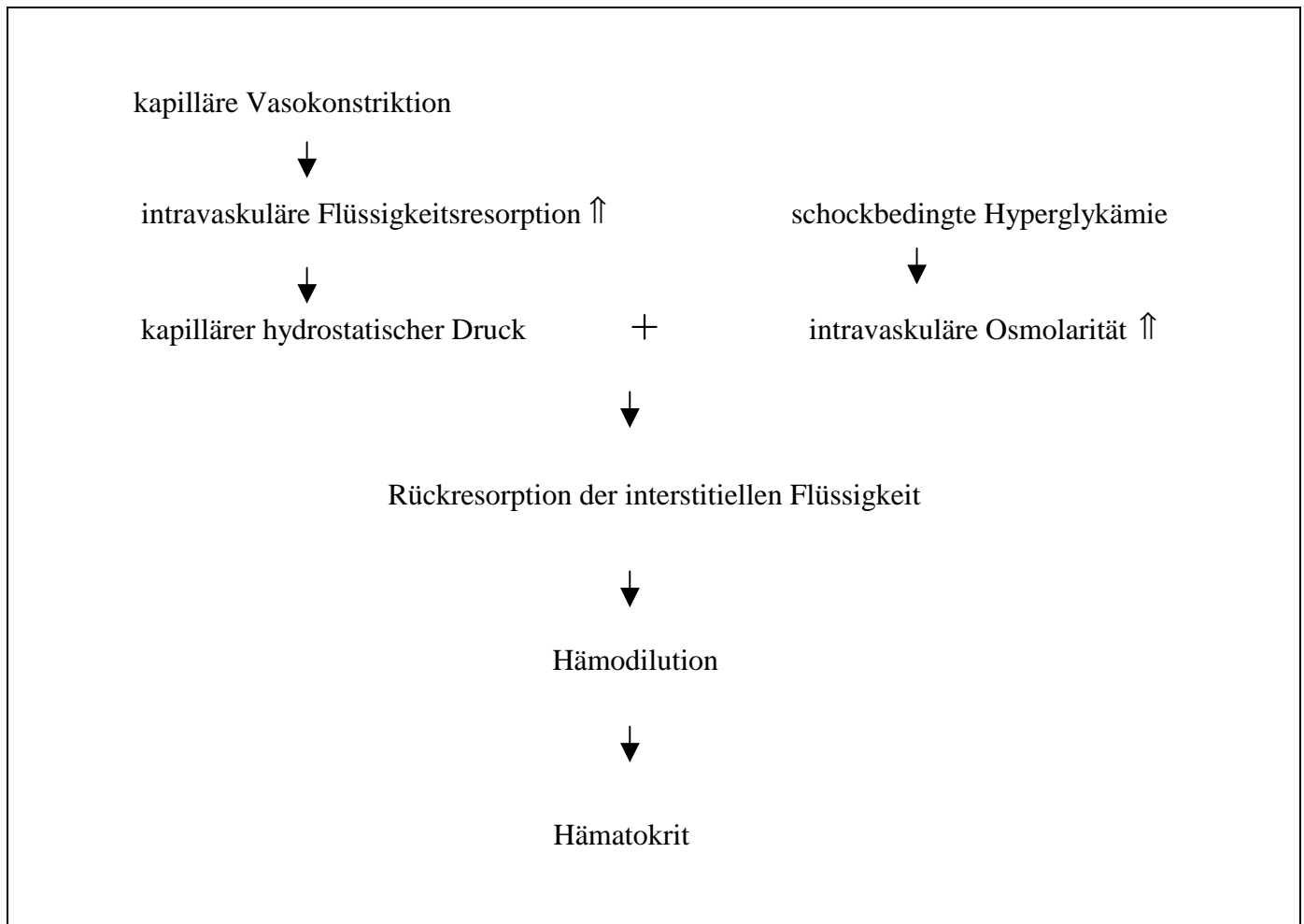
Ab einem mittleren arteriellen Druck von 50 mmHg besteht die Gefahr der zerebralen Ischämie. Auf die anhaltende Stimulation des Sympathikus folgt eine vermehrte Vasokonstriktion sowie eine gesteigerte Herzkontraktion und Herzfrequenz.

Die bestehende Hypovolämie führt zur Freisetzung von Adiuretin, welches die Wasserresorption im distalen Tubulus der Niere fördert. Durch die Minderperfusion der Niere infolge der Zentralisierung des Blutkreislaufes wird auch die Renin-Sekretion im juxtaglomerulären Bereich am Vas afferens gesteigert. Die erhöhte Renin-Sekretion wiederum bewirkt, dass das Angiotensin I (Leber) zum Angiotensin II (Lunge) umgewandelt wird, welches die periphere Vasokonstriktion weiter verstärkt. Bei direkter Wirkung auf den Herzmuskel hat Angiotensin II zudem einen positiv inotropen Effekt.

In der Phase der zumindest teilweisen Kompensation des Blutdruckabfalls bewirkt die mikrovaskuläre Autoregulation (Abb. 2.2.1a) eine prä- und postkapilläre Vasokonstriktion. Die intravaskuläre Flüssigkeitsresorption wird gesteigert, wodurch der kapilläre hydrostatische Druck sinkt. Zusammen mit der erhöhten intravaskulären Osmolarität, resultierend aus der schockbedingten Hyperglykämie, erfolgt eine Rückresorption der interstitiellen Flüssigkeit aus dem Gewebe in die Gefäße.

Die so mögliche Hämodilution, die zumindest vorübergehend eine Erhöhung des Stromzeitvolumens gewährleistet, hat den Abfall des Hämatokrits zur Folge.

Persistiert die prä- und postkapilläre Vasokonstriktion, wird der positive Effekt der intrakapillären Hämodilution durch die negativen Folgen der sich entwickelnden Gewebshypoxie und Azidose überdeckt. Die Katecholaminwirkung auf die präkapillären Sphinkter nimmt ab, worauf diese dilatieren, während die Konstriktion der postkapillären Sphinkter bestehen bleibt. Das Blut versackt in der Peripherie.

Abb. 2.2.1a Mikrovaskuläre Autoregulation**Zeichenerklärung:**

: Abnahme, ↑ : Zunahme

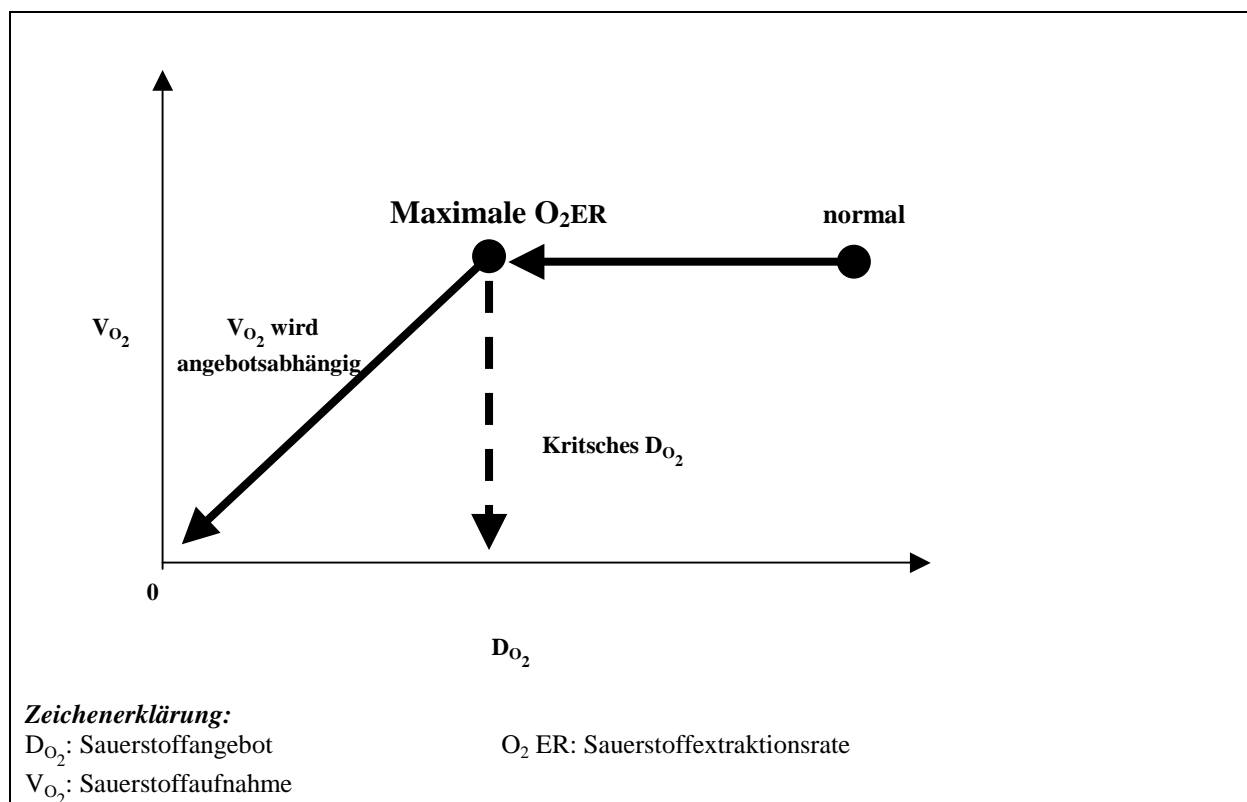
Die Minderung der Blutfließgeschwindigkeit führt zur Zunahme der Blutviskosität und des peripheren Widerstandes. Schließlich bleibt die Blutsäule in den Gefäßen stehen, welches neben der Venolenkonstriktion zusätzlich den kapillären Ausstrom behindert. Es entsteht das „sludge-Phänomen“. Durch diesen sogenannten „Low-flow-Zustand“ kommt es zur Entmischung des Blutes (Plasmascimming). Die Thrombozytenaggregationen („weißer Sludge“) setzen Gerinnungsfaktoren frei und leiten die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) ein. Neben dem sympathoadrenergen System bestimmen lokale Faktoren wie CO_2 , Laktat, Adenosin, Histamin, Prostaglandin und Kinine die schockspezifische Vasomotorik der Endstrombahn. Durch die Vasokonstriktion, die Blutstase und die Strömungsbeeinträchtigung im Endstromgebiet ist sowohl die Gewebsversorgung durch die Erythrozyten wie auch der Abtransport von Metaboliten nicht mehr gewährleistet. Die Anhäufung von sauren Metaboliten und der Energiemangel haben Zellmembranschädigungen zur Folge, welches

sich u.a. durch einen vermehrten Natriumeinstrom in die Zelle und einen gesteigerten Kaliumausstrom äußert. Eine Hyperkaliämie kann nachgewiesen werden.

Die angelieferte Sauerstoffmenge liegt normalerweise um das ca. dreifache höher als der Sauerstoffverbrauch des Gewebes. Kommt es zu einem höherem Verbrauch an Sauerstoff bzw. steht er nicht mehr in ausreichender Menge zur Verfügung, ist dies anhand der Blutgasanalyse nachweisbar. Solange das Gewebe noch die Möglichkeit hat, genügend Sauerstoff aufzunehmen, um den aeroben Metabolismus aufrechtzuerhalten, bleibt der Sauerstoffverbrauch konstant und unabhängig von seiner Anlieferung. Die Abbildung 2.2.1b beschreibt die Beziehung zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffaufnahme.

Die Sauerstoffaufnahme (V_{O_2}) in der Endstrombahn ist eine Funktion des Herzzeitminutenvolumens und der Differenz des Sauerstoffgehaltes im arteriellen und gemischt-venösen Blut. Das Sauerstoffangebot (D_{O_2}) ist das Produkt aus Herzzeitvolumen und dem arteriellen Sauerstoffgehalt.

Abb. 2.2.1b Die Beziehung zwischen Sauerstoffangebot und -aufnahme



(nach Marino, 1999)

Die Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) gibt das Verhältnis von O_2 -Aufnahme zum Sauerstoffangebot wieder. Sie verkörpert den Anteil des transportierten Sauerstoffs, der vom

Gewebe aufgenommen wird. Den D_{O_2} -Wert, ab dem die V_{O_2} angebotsabhängig wird, nennt man kritisches Sauerstoffangebot. Bei dessen Überschreitung setzt der anaerobe Metabolismus ein, wodurch weniger Adenosintriphosphat (ATP) von der Zelle produziert werden kann.

Damit wäre die irreversible Schockphase erreicht. Die Phase der **Dekompensation** zeichnet sich durch Herzinsuffizienz, Gefäßhypotonie, Abfall des Herzzeitvolumens auf ein Minimum, Hypoxidose, Azidose und Verbrauchskoagulopathie aus. Nach Funktionsausfall und Zelltod folgt schnell der Tod des Organismus.

In der Abbildung 2.2.1c ist das Schockgeschehen mit seinen Auswirkungen nach *Sabiston (1997)* zusammenfassend aufgezeigt. Die beeinträchtigte Gewebespersion führt zur Gewebshypoxie, zum anaeroben Metabolismus, zur Organischämie und zellulären Dysfunktion. Die Entzündungsmediatoren spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung des Schocks, welche letztendlich zum „Systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS), Sepsis und MODS führen.

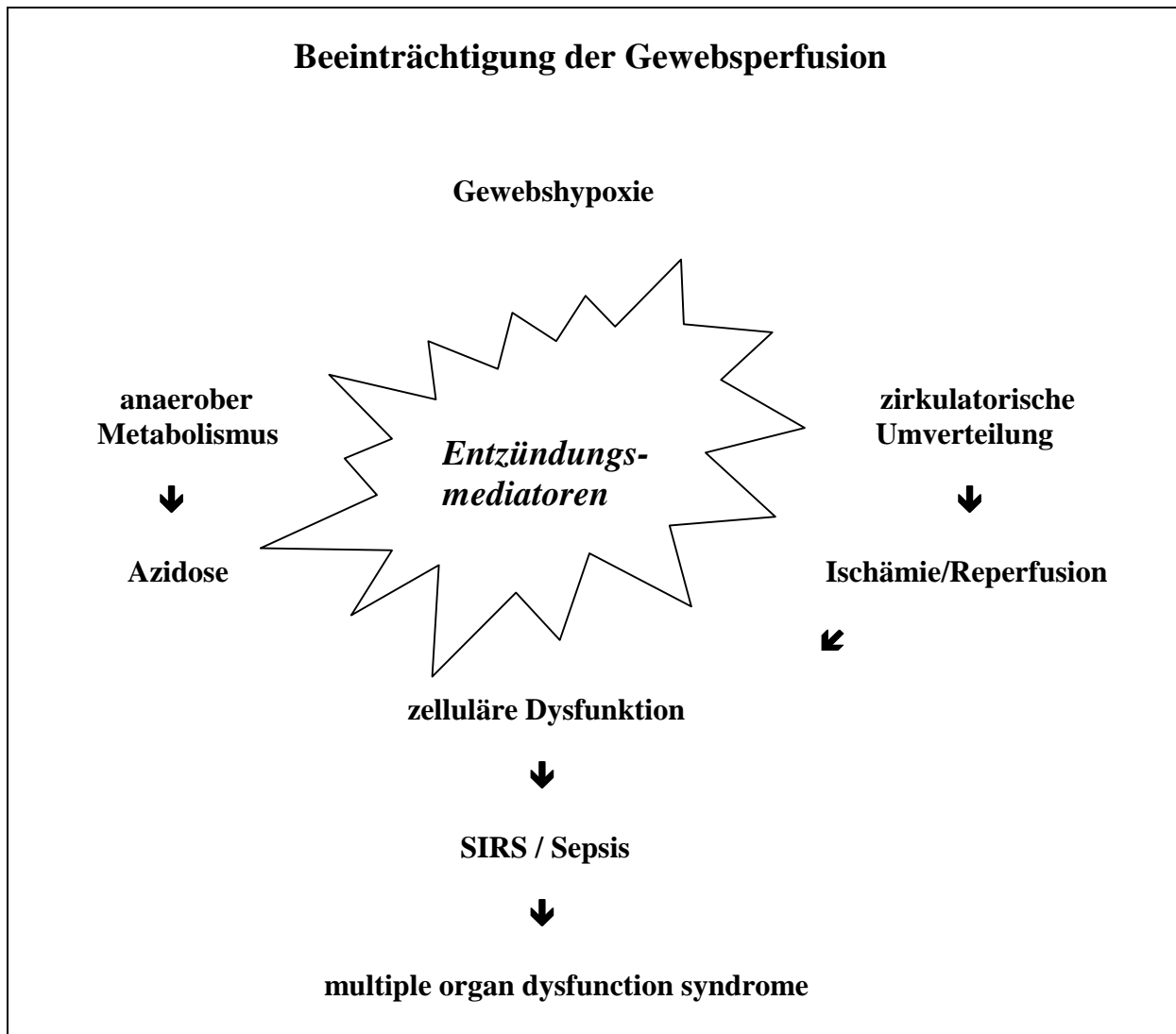
Das MODS ist charakterisiert durch den Funktionsverlust folgender Organe:

Lunge \Rightarrow Leber \Rightarrow Magen-Darm-Trakt \Rightarrow Niere

In der Lunge treten bereits im frühen Stadium des MODS Funktionsstörungen auf. Beim „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) handelt es sich um einen diffusen Entzündungsprozess, welcher durch eine systemische Aktivierung zirkulierender neutrophiler Granulozyten zustande kommt. Die aktivierten, adhärenen neutrophilen Granulozyten sezernieren proteolytische Enzyme und toxische Sauerstoffmetaboliten, die das Endothel schädigen. Es folgt eine Exsudation in das Lungenparenchym. Demzufolge handelt es sich beim ARDS um einen Entzündungsvorgang (*Marino, 1999*).

Initial kommt es zum Abfall des arteriellen Sauerstoff-Partialdrucks (PaO_2) und einer mäßigen Hypoxämie. Im weiteren Verlauf der respiratorischen Insuffizienz entwickelt sich eine Hyperkarbie mit konsekutiver respiratorischer Azidose. Das Ventilationsvolumen der Lunge ist eingeschränkt. Die Lungen-Compliance wie auch das Residualvolumen sind verringert.

Abb. 2.2.1c Das Schockgeschehen



Die Funktionsstörungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes sind sowohl Folge des Schocks als auch Ursache für die Schockaufrechterhaltung. Physiologischer Weise stellen 15 % bis 20 % des Herzzeitvolumens die Blutzirkulation des Splanchnikus sicher. Als Folge der Mangel durchblutung findet man an Magen und Anfangsteilen des Dünndarmes relativ frühzeitig Ödeme, petechiale Blutungen, Ulzera und Schleimhautnekrosen mit Austritt von Blut und Gewebsflüssigkeit in das Lumen.

Die gesteigerte Durchlässigkeit der Darmwand infolge der schockbedingten Minderperfusion kann zur Translokation der Darmflora über das Lymphsystem bzw. die Portalvene führen und so zur Verstärkung der Schocksymptomatik beitragen.

Neben dem hämorrhagischen Schock führt die Reperfusion von geschädigten, ischämischen Bezirken zu weiteren Gewebsläsionen, welches in Abbildung 2.2.1 schematisch dargestellt

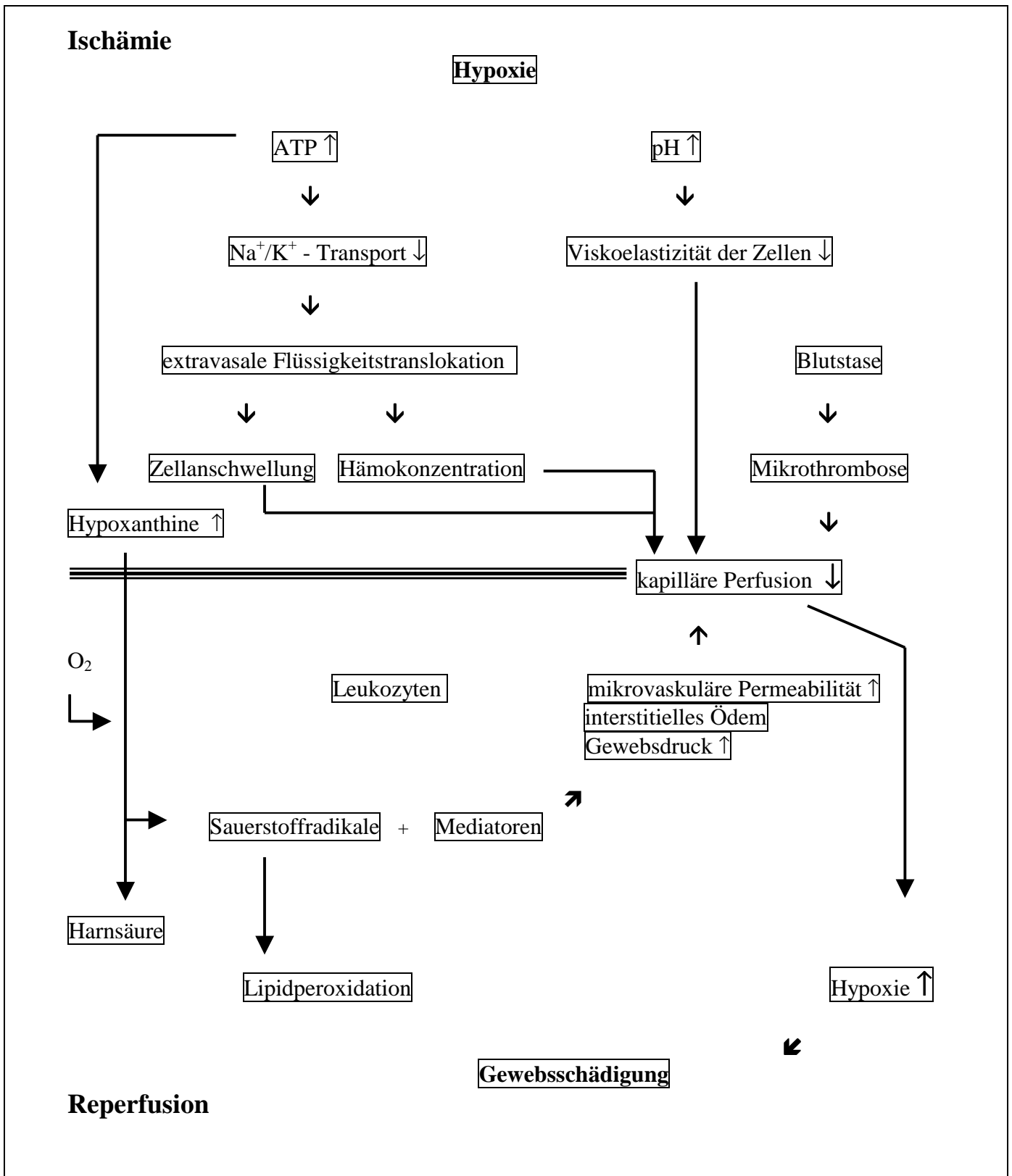
wird. Bei der Reperfusion katalysiert das Enzym Xanthin-Oxidase die Produktion des Superoxid-Anions ($O_2\cdot^-$) und indirekt des hochreaktiven Hydroxylradikals ($OH\cdot$). Die Umwandlung der Xanthin-Dehydrogenase zur Xanthin-Oxidase dauert im intestinalen Gewebe nur 10 Sekunden, während dieser Vorgang im Herzmuskel 8 Minuten und ungefähr 30 Minuten in Leber, Milz, Niere und Lunge beansprucht.

Dies erklärt die unterschiedliche Reperfusionsschäden der verschiedenen Organe (*Deitch, 1992*).

Die gebildeten Sauerstoffradikale aktivieren die Leukozyten, welche Oxidantien und Mediatoren (PAF, Leukotriene u.a.) freisetzen, die den Zusammenschluss der Endothelzellen beeinträchtigen. Es kommt zur interstitiellen Ödembildung.

Abb. 2.2.1d Die Gewebsschädigung infolge Ischämie und Reperfusion

(modifiziert nach Land und Messmer, 1996)



Klinik

Der klinische Verlauf des hämorrhagischen Schocks ist abhängig vom Ausmaß des Blutverlustes (s. Tab. 2.2.1a). Ab einem Volumenverlust von ca. 15 % sinkt der Pulsdruck. Ab einem Blutverlust von 30 % des Gesamtvolumens reagiert der Körper mit Tachykardie und Hypotonie. Mit weiterem Volumenverlust nimmt auch die Atemfrequenz zu. Durch die Zentralisation der Blutversorgung steigt die Körpertemperatur an. Der Pulsdruck ist nur noch schwach zu palpieren. Die kapilläre Füllungszeit ist deutlich verzögert. Der Urinabsatz ist zunächst reduziert bis er dann ab einem Blutverlust von mehr als 40 % fast vollständig stagniert.

Tab.2.2.1a: Klinische Symptome des hämorrhagischen Schocks

(nach Sabiston, 1997)

Blutverlust (%)	Pulsfrequenz (Schläge/min)	systolischer Druck (mmHg)	Pulsdruck	kapilläre Rückfüllungszeit	Atmung (Züge/min)	zentral-nervöse System	Urinabsatz (ml/h)
> 15 %	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
15 %-30 %	> 100	normal	sinkend	verlangsamt	leichte Tachypnoe	beunruhigt	20-30 ml/h
30 %-40 %	> 120	sinkend	sinkend	verlangsamt	deutliche Tachypnoe	verwirrt	20 ml/h
> 40 %	> 140	deutlich gesunken	deutlich gesunken	nicht feststellbar	deutliche Tachypnoe	lethargisch	kaum Absatz

Ab einer bestimmten Grenze geht eine Reduktion des HZV mit einer proportional reduzierten Sauerstoffaufnahme (V_{O_2}) einher. Eine Sauerstoffextraktionsrate (O_2 ER) von mehr als 30 % ist Zeichen einer signifikanten Hypovolämie. Eine Sauerstoffextraktionsrate von mehr als 50 % spricht bereits für einen hypovolämischen Schock. Anhand der arteriellen und gemischt-venösen Sauerstoffsättigung kann die Extraktionsrate ermittelt und damit letztlich der klinische Zustand des Patienten beurteilt werden (s. Tab. 2.2.1b).

Tab.2.2.1.b Blutgasveränderungen in Abhängigkeit vom klinischen Zustand*(nach Marino, 1999)*

	Sa_O₂	Sv_O₂	Sa_O₂ - Sv_O₂
Normalwerte	> 95 %	> 65 %	20-30 %
Hypovolämie	> 95 %	50-65 %	30-50 %
Hypovol. Schock	> 95 %	< 50 %	> 50 %

Zeichenerklärung:Sa_O₂: arterielle Sauerstoffsättigung, Sv_O₂: venöse Sauerstoffsättigung**Hämorrhagische Schockmodelle**

Die in der Literatur beschriebenen hämorrhagischen Schockmodelle lassen sich in 4 Typen unterteilen:

1. **„Fixed-volume“ Modell:** Entnahme eines festgelegten Blutvolumens; der Blutdruck ist nicht konstant (s. Tab. 2.2.1c)
2. **„Fixed-pressure“ Modell oder Wiggers preparation:** Entnahme eines Blutvolumens bis zu einem festgelegten arteriellen Mitteldruck (MAP) (s. Tab. 2.2.1d)
3. **„Uncontrolled- hemorrhage“ Modell:** Unkontrollierte, kontinuierliche Blutung (s. Tab. 2.2.1e).
4. **„Fixed-cardiac Index (festgelegter Herzindex)“ Modell:** Blutentzug bis zu einem festgelegten Herzzeitvolumen

(modifiziert nach Deitch, 1998)

In den folgenden Tabellen werden einige Schockmodelle am Schwein und deren Zielsetzung vorgestellt.

Tab.2.2.1c „Fixed-volume“ Schockmodelle am Schwein

<i>Autoren</i>	<i>Blutentzugs- volumen</i>	<i>Zusätzliche Versuchskriterien</i>	<i>Untersuchung</i>
Gelfand et al., 1991	• 40 %	<ul style="list-style-type: none"> • Blutentzug über 30 min • Aufrechterhaltung des Zustandes nach Blutentzug über 6 Stunden 	<ul style="list-style-type: none"> • Bakterielle Translokation
Errando et al., 1998	• 30 %		<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Effekte intravenöser Anästhetikagabe
Friedlander et al., 1998	• 20 %		<ul style="list-style-type: none"> • Schockwirkung auf arteriellen, mesenterialen Blutfluss bei gesteigerten intraabdominalen Drücken
Noone et al., 1998	• 30 %	<ul style="list-style-type: none"> • Blutentzug über 60 min 	<ul style="list-style-type: none"> • Auswirkungen zweier Hämoglobin-Lösungen auf den Blutfluss
Rhee et al., 1998	• 40 %	<ul style="list-style-type: none"> • Blutentzug über 15 min 	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkung des hämorrhagischen Schocks und des anschließenden Flüssigkeitsersatzes in Form von Ringer-Laktat-Lösung auf die Neutrophilenaktivierung
Wladis et al., 1998	• 50 %	<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Hypothermie über 4 Stunden nach Blutentzug 	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolische und endokrine Effekte der Hypothermie
Zink et al., 1998	• 30 ml/kg KGW	<ul style="list-style-type: none"> • Blutentzug über 30 min • Zusätzliche traumatische Gehirnverletzung und Ethanolgabe in den Magen 	<ul style="list-style-type: none"> • Auswirkungen von Ethanol auf die traumatische Gehirnverletzung mit/ohne hämorrhagischen Schock
Manley et al., 1999	• 70 %		<ul style="list-style-type: none"> • Sauerstoffversorgung des Gehirngewebes während Schock, Flüssigkeitsersatz und Änderungen bei der Ventilation
Moomey et al., 1999	• 40 % bis 60 %	<ul style="list-style-type: none"> • Vor Blutentzug penetrierende Verletzung durch zusätzlichen Bolzenschuss 	<ul style="list-style-type: none"> • Laktatgehalt, Basendefizit und sauerstoffabhängige Variablen im Blut
Sinaasappel et al., 1999	• 40 % oder 50 %	<ul style="list-style-type: none"> • Teilweise Flüssigkeitsersatz 	<ul style="list-style-type: none"> • Mikrovaskuläre und venöse Sauerstoffdruck im Intestinum

Tab.2.2.1d „Fixed-pressure“ Schockmodelle am Schwein

<i>Autoren</i>	<i>Zielwerte beim Blutentzug</i>	<i>Zusätzliche Versuchs-kriterien</i>	<i>Untersuchung</i>
Nordin et al., 1998 (1)	<ul style="list-style-type: none"> • 40 bis 50 mmHg MAP • 70 %ige Reduktion des Herzzeitvolumens (HZV) 	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sauerstoffversorgung • Flüssigkeitsersatz mit Ringer-Laktat-Lösung 	<ul style="list-style-type: none"> • Effekte der Therapie mit Pentoxifylline
Nordin et al., 1998 (2)	<ul style="list-style-type: none"> • 40 bis 50 mmHg MAP • 70 %ige Reduktion des Herzzeitvolumens (HZV) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kristalloider Volumenersatz • Teilweise Applikation vasoaktiver Medikamente während Flüssigkeitssubstitution 	<ul style="list-style-type: none"> • Intramukosalen pH-Wert des Darmes zur Erfassung von Medikamentenwirkungen
Puyana et al., 1999	<ul style="list-style-type: none"> • 45 mmHg mittlerer arterieller Druck (MAP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Retransfusion des entzogenen Blutes und Flüssigkeitsersatz mit Ringer-Laktat-Lösung 	<ul style="list-style-type: none"> • pH-Wert im Darm
Krause et al., 2000	<ul style="list-style-type: none"> • 30 mmHg mittlerer arterieller Druck (MAP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nach Erreichen des MAP-Zielwertes, weiterer Blutverlust mit gleichzeitiger Durchführung kristalloiden Volumenersatzes • Anschließend Blutretrotransfusion • Teilweise Induktion einer Hypothermie 	<ul style="list-style-type: none"> • Effekte der Hypothermie auf hämodynamische, metabolische und koagulatorische Parameter

Tab.2.2.1e „Uncontrolled-hemorrhage“ Schockmodelle am Schwein

<i>Autor</i>	<i>Auslösung der unkontrollierten Blutung</i>	<i>Zusätzliche Versuchs-kriterien</i>	<i>Untersuchung</i>
Doucet und Hall, 1999	<ul style="list-style-type: none"> • Inzision der Aorta abdominalis 	<ul style="list-style-type: none"> • Blutentzug von 25 ml/kg KGW aus A. femoralis • MAP: 30 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> • Verschiedene Flüssigkeitstherapien
Novak et al., 1999	<ul style="list-style-type: none"> • Punktion der A. femoralis und A. axillaris 	<ul style="list-style-type: none"> • Hirntrauma • Untersuchung bis 70 min nach beiden Traumata 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardisierte und alternative Therapiemaßnahmen
Alspaugh et al., 2000	<ul style="list-style-type: none"> • Anschnitt der Milz 	<ul style="list-style-type: none"> • Kryogenetisches Hirntrauma 	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkung von Phenylephrin als erste Therapiemaßnahme
Manning et al., 2000	<ul style="list-style-type: none"> • Anschnitte der Leber 	<ul style="list-style-type: none"> • Erste Therapiemaßnahme 9 min nach Blutungsbeginn • Verletzung der Leber führt zur unkontrollierten, letalen Blutungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkung von HBOC-201 (bovine hemoglobin-based oxygen carrier)

2.2.2 Pathophysiologie der bakteriellen Sepsis

Definitionen

Unter dem septischen Syndrom (Sepsis: griech. Fäulnis) versteht man eine systemische Entzündungsantwort („Systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS)), die ursächlich auf eine Infektion zurückzuführen ist. Der Infektionsnachweis wird in Form positiver Blutkulturen geführt (*Sabiston, 1997*).

Das SIRS ist gekennzeichnet durch das Auftreten von mindestens zwei oder mehreren der folgenden Zustände (*Bone et al., 1992*):

- Körpertemperatur $> 38\text{ °C}$ oder $< 36\text{ °C}$
- Herzfrequenz > 90 Schläge/min
- Atemfrequenz > 20 Züge/min bzw. arterieller Kohlendioxid-Partialdruck (PaCO_2) < 32 mmHg
- Leukozytenzahl $> 12 \times 10^9 / \text{l}$ bzw. $< 4 \times 10^9 / \text{l}$ oder $> 10\%$ unreife neutrophile Granulozyten

Pathophysiologie

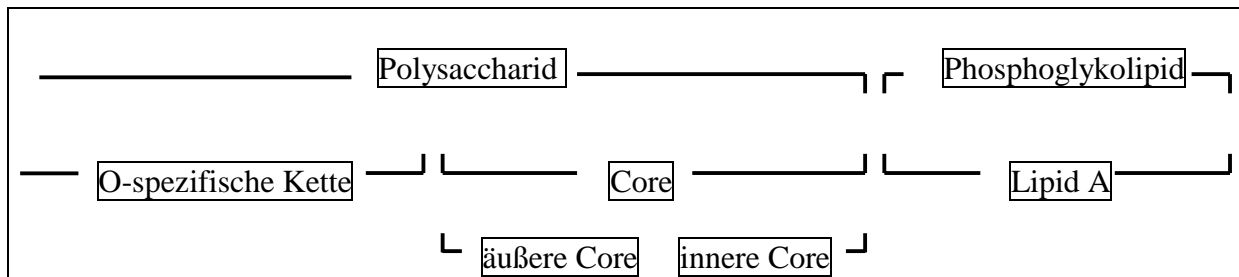
Die Symptome und der Verlauf einer Sepsis sind von folgenden Faktoren abhängig :

- Pathogenität des Erregers
- Humorale und zelluläre Abwehrmechanismen des Organismus
- Allgemeine Resistenz des Organismus

Eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Sepsis spielt das durch Bakteriolyse und in geringen Mengen während der Bakterienteilung freigesetzte Lipopolysaccharid (LPS), welches ein Zellwandbestandteil der gramnegativen Bakterien ist. Es zählt zu den potentesten Mediatoren in der Entwicklung des septischen Schocks.

LPS ist ein Endotoxin und besteht aus drei Hauptstrukturen (s. Abb. 2.2.2a) :

- O-Antigen
- Core-Region
- Lipid A

Abb. 2.2.2a Aufbau eines Lipopolysaccharids

Das O-Antigen ist eine nach außen ragende, langkettige und strukturell hochvariable Polysaccharidkette und definiert den O-Serotyp gramnegativer Bakterien. Die Region des Kernes setzt sich aus einem inneren und äußeren Core zusammen.

Die inflammatorisch aktive Komponente von LPS ist das Lipid A. Es ist tief in der äußeren Zellwand verankert und gegen Angriffe seitens des Immunsystems so geschützt. Die Gewebeantwort auf das Endotoxin (s. Abb. 2.2.2b) beinhaltet v.a. die Aktivierung der Makrophagen, des Komplement- und Gerinnungssystems und wird von folgenden Mediatoren vermittelt:

- Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α)
- Plättchen-aktivierender Faktor
- Interleukine
- Prostaglandine
- Sauerstoffradikale
- Thromboxane
- Komplementfaktoren
- Nitritoxiden

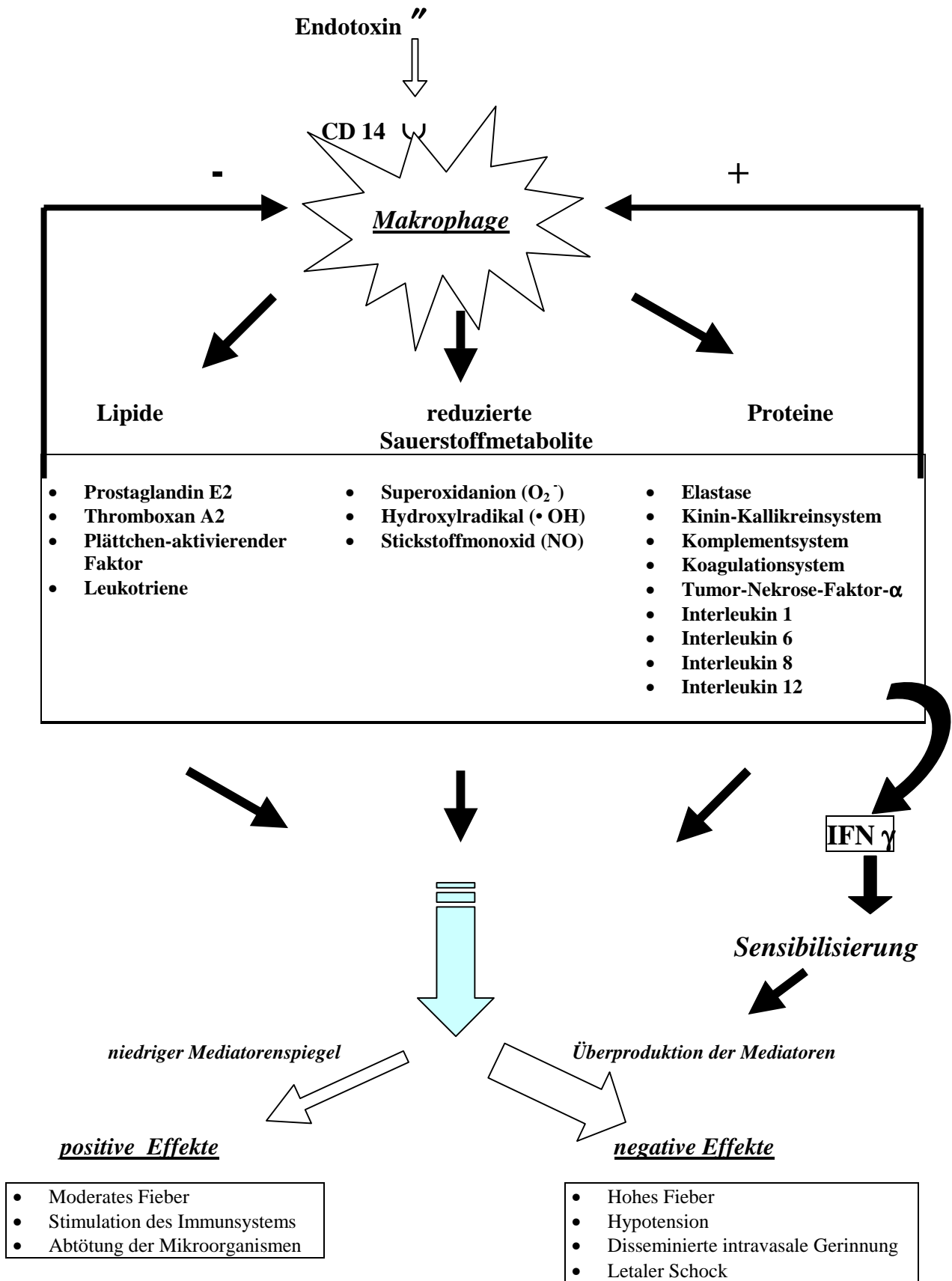
Ein wesentliches Rezeptormolekül für LPS ist das membranständige CD14 (CD = cluster of differentiation) monozytärer Zellen. Dabei handelt es sich um ein Oberflächenglykoprotein. Die Affinität zum Rezeptor wird durch das LPS-bindende Protein (LBP) erhöht. Dieses Serumprotein wird in der Leber gebildet und ins Blut sezerniert. Endothelzellen und glatte Muskelzellen besitzen kein membranständiges CD14, doch sie können durch einen Komplex aus löslichen CD14 (sCD14) und Endotoxin aktiviert werden. Es existieren zwei verschiedene Formen eines löslichen CD14, die in hoher Konzentration im Blut vorkommen (*Müller-Werdan et al., 1997*).

LBP ist ein 60 kDa Glykoprotein, dessen Blutkonzentration von 5-10 µl/ml auf 200 µl/ml während einer aktiven Entzündungsantwort ansteigt. LBP katalysiert auch den Transfer von LPS zu high-density lipoproteins (HDL), einem Detoxifikationsweg von LPS.

Soweit die Endotoxine nicht durch die humoralen oder zellulären Abwehrmechanismen beseitigt werden, reagieren diese mit dem LBP oder mit dem Rezeptor sCD14. Das LBP bindet sich daraufhin an CD14-positive Zellen (Monozyten, Makrophagen), und es kommt zur Signaltransduktion. Der Rezeptor sCD14 kann sich auch an eine CD14-negative Zelle (Endothelzelle) heften, welches auch eine Signalübermittlung bewirkt. Die aktivierten monozytären Zellen zeigen vermehrte Phagozytose, Chemotaxis und gesteigerte Sekretionsaktivität. Bei den aktivierten Endothelzellen kommt es zur Expression der Adhäsionsmoleküle.

Bei einer höheren LPS-Konzentration werden CD14-unabhängige pathologische Prozesse in Gang gesetzt. Neben CD14 kann auch der CD11c/CD18-Komplex LPS binden.

Abb. 2.2.2d Die Wirkungsweise des Endotoxins



Zeichenerklärung:

+: positive Rückkopplung, -: negative Rückkopplung, IFN- γ : Interferon- γ , CD14: „cluster of differentiation“, LPS-Erkennungsmolekül

Das Lipopolysaccharid wirkt direkt über das Komplementsystem oder indirekt über den Hagemann-Faktor (Faktor XII) auf die Blutgerinnungskaskade. Die Störung des Gleichgewichtes zwischen Gerinnung und Fibrinolyse führt zur disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).

Desweiteren werden neutrophile Granulozyten durch LBP-gekoppeltes LPS direkt über CD14 aktiviert. Neben der Aktivierung des Komplementsystems durch Antikörper (klassischer Weg) können Endotoxine das Komplementsystem auch auf einen anderen Weg anregen und zur Bildung der auf die neutrophilen Granulozyten stark stimulierenden löslichen Chemotaxine C3a und C5a sowie von Opsoninen (C3b und C3bi) führen. Die Opsonine werden auf der äußeren Zellwand von Bakterien abgelagert und steigern durch Immunadhärenz die Phagozytose der Mikroorganismen. Zu den anderen Aktivatoren der neutrophilen Granulozyten zählen u.a. Kinine, Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-8 (IL-8) und TNF- α .

Auf ihre Aktivierung reagieren die neutrophilen Granulozyten wie folgt :

- Ausbildung von Adhäsionsmolekülen (CD11/CD18)
- Bildung und Freisetzung reaktiver Sauerstoffmetaboliten
- Steigerung der Phagozytoserate

Klinik

Das typische Anzeichen eines systemischen Entzündungsgeschehen ist zunächst Fieber. Es wird durch zytokin-vermittelte Freisetzung von Prostaglandinen im Hypothalamus ausgelöst.

Die Herz- wie auch die Atemfrequenz sind erhöht. Die Organmanifestation der systemischen Entzündungsreaktion wird meistens durch deutliche Atemgeräusche, Vomitus und Oligurie angezeigt. Oft ist auch das Bewusstsein eingeschränkt. Die Hyperventilation führt zu einer respiratorischen Alkalose, während es in den Organen aufgrund einer verminderten Durchblutung zur metabolischen Azidose kommt.

Zu den frühen klinischen Symptomen eines ARDS zählen Tachypnoe und progressive Hypoxämie.

Infektions- und Sepsismodelle

Infektions- und Sepsismodelle werden wie folgt eingeteilt (*nach Deitch, 1998*):

I Infektionsmodelle:

Peritonitismodelle:

1. Zäkumligation und Perforation (CLP)
2. Fäkale Peritonitis
3. Infektion des Weichteilgewebes

II Modelle mit intravaskulärer Bakterieninfusion

III Endotoxikosemodelle:

1. Modelle mit subletaler Lipopolysaccharid (LPS)-Dosis
2. Modelle mit kontinuierlicher LPS-Infusion
3. Modelle mit intraperitonealer LPS-Injektion
4. Modelle mit aggressiver intravaskulärer Flüssigkeitssubstitution

Im Folgenden werden ein paar Beispiele für Sepsis- und Infektionsmodelle am Schwein vorgestellt:

Greif und Forse (1998) verabreichten intravenös LPS von *E. coli* (O111:B4) in einer Dosierung von 50 µg/kg KGW über 30 min und führten zusätzlich eine abdominale Laparoskopie oder eine konventionelle Laparotomie durch. Ziel war der Vergleich der hämodynamischen Effekte zwischen diesen beiden Eingriffen in einem endotoxischen Schockmodell am Schwein.

Magder und Rastepagarnah (1998) applizierten intravenös 10 µg/kg KGW Endotoxin (*E. coli*) über 2 Stunden. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Bedeutung pathologisch-neurosympathischer Wege in der vaskulären Antwort auf eine Sepsis.

Haberstroh et al. (1998) untersuchten die Wirkung des rekombinanten humanen Granulozyten Kolonie-Stimulierenden Faktors (G-CSF) auf septische, nicht neutropenische Schweine. Sie verabreichten dem wachen Schwein *Pseudomonas aeruginosa* in einer Dosis von 8×10^7 CFU/kg KGW/h über 120 Stunden. Ein Teil der Tiere erhielt zusätzlich täglich G-CSF (5 µg/kg KGW/d).

Bathe et al. (1996) verabreichten Schweinen eine Endotoxindosis (LPS von *E. coli* O111:B4) von 50 mg/kg intravenös über eine Stunde. Ziel dieser Studie war die Untersuchung, inwieweit der Darm eine Zytokinquelle darstellt.

2.2.3 Mediatoren des hämorrhagischen Schocks und der bakteriellen Sepsis

Bei den **Zytokinen** handelt es sich um kleine Polypeptide oder Glykoproteine, welche von verschiedenen Zellen synthetisiert und ausgeschüttet werden. Ihre Freisetzung geschieht in Antwort auf eine Verletzung oder Infektion. Beim SIRS, Schock, Sepsis und MODS spielen die Zytokine eine entscheidende Rolle. Durch Addition ihrer direkten Wirkung auf ihre Zielzellen können die Mediatoren sich gegenseitig beeinflussen, ihre Effekte potenzieren und eine verstärkte Entzündungsantwort verursachen.

Zu den Zytokinen gehören :

- Interleukine (Il)
- TNF
- Kolonien-stimulierende Faktoren
- Interferone

Als Antwort auf Endotoxin wird initial **Interleukin-1** (Il-1) ausgeschüttet. Es verursacht u.a. Fieber, die Produktion und Freisetzung des Akut-Phase-Proteins, die Stimulation der T- und B-Zellen, die Potenzierung der anderen Entzündungsmediatoren und die Förderung der endothelialen Zellkoagulation. Zusätzlich scheint Il-1 die Proteolyse der Skelettmuskulatur bei Patienten mit Sepsis oder schweren Verletzungen zu regulieren. Exzessive Il-1-Produktion führt direkt zur Entwicklung von Hypotension, Schock, MODS und Tod (*Pruitt et al., 1995*).

Interleukin-2 (Il-2) wird von den T-Lymphozyten produziert und stimuliert die Proliferation und Funktionen der T-Zellen. Interleukin-6 (Il-6) regt die Synthese des Akut-Phase-Proteins in der Leber an. Es fördert auch die Aktivierung der T- und B-Zellen und die Fieberentstehung. Nach Trauma oder Sepsis ist ein deutlich erhöhter Il-6-Spiegel im Blut nachweisbar.

Die Interleukine Il-4, Il-10 und Il-13 sind antiinflammatorische Zytokine. Sie unterdrücken die Genexpression und Synthese von Il-1, TNF- α und anderen Zytokinen. Il-10 wird als möglicher Supressor der Entzündungsmediatoren bei bestimmten Erkrankungen in Betracht gezogen. Zusätzlich steigern Il-4 und Il-13 die Produktion des Rezeptorantagonisten Il-1ra, welcher die Aktivität von Il-1 spezifisch hemmt. Er wurde im Golgi-Apparat nachgewiesen und wird aus den Monozyten und Makrophagen sezerniert.

TNF- α spielt eine zentrale Rolle beim Entzündungsgeschehen und wird vorwiegend durch Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten und Kupffer'schen-Zellen freigesetzt. Das Herz

produziert auch TNF- α . Diese lokale Produktion führt direkt zur Unterdrückung der Myokardkontraktion, zur Induktion des myokardialen Zelltodes und zur Entstehung der kardialen Hypertrophie (*Meldrum et al., 1997*).

TNF- α -Rezeptoren (p55, p75) befinden sich auf fast allen Zellen mit Ausnahme der roten Blutkörperchen. TNF- α verursacht Hypotension, Fieber, Laktatazidose, DIC, erhöhte systemische und pulmonale Gefäßpermeabilität sowie die Freisetzung von Stresshormonen (Katecholamine), Glukagon und Kortison. *Hebertson et al. (1995)* wiesen nach, dass TNF- α auch zur Abnahme der linken Ventrikelkontraktion führt. Viele Effekte von TNF- α werden durch die Freisetzung von Oxidantien und die Produktion von Eikosanoiden bewirkt. TNF- α scheint der entscheidende Mediator bei Sepsis und MODS zu sein. Nach einer systemischen invasiven Infektion ist zuerst der TNF- α -Spiegel im Blut erhöht.

Die Verabreichung von TNF- α an gesunde Probanden ruft ähnliche Symptome wie bei septischen Patienten hervor.

TNF- α ist ein Regulator der Leukozyten- und Endothelzellenaktivität und ihrer Funktionen.

Die Vorbehandlung mit Antikörpern gegen TNF- α reduziert die Entzündungsantwort in tierexperimentellen Modellen, während der Einsatz von Anti-TNF in der Humanmedizin erfolglos blieb (*Griffin, 1998*).

Die **Kolonien-stimulierende Faktoren** regen das Knochenmark zur Produktion und Bildung von verschiedenen Zelllinien an. Der „Granulocyte colony stimulating factor“ (G-CSF) stimuliert das Wachstum der Granulozyten während der „Granulocyte-macrophage colony stimulating factor“ (GM-CSF) sowohl die Entwicklung und die Aktivität der Granulozyten wie auch die der Makrophagen reguliert.

Das **Interferon- γ** wird von T-Zellen und Makrophagen produziert und verstärkt die Aktivität anderer Zytokine, insbesondere des TNF- α . Bei Probanden konnte nach intravenöser LPS-Gabe allerdings kein Interferon- γ nachgewiesen werden.

Die **Eikosanoide** entstehen aus dem Abbau der Arachidonsäure, welcher bei einer Gewebsverletzung oder Sepsis durch die Reaktion des Phospholipids der Zellmembran mit dem Enzym Phospholipase ausgelöst wird.

Die Arachidonsäure wird entweder über den Cyclooxygenaseweg zu Prostaglandinen oder über den Lipoxygenaseweg zu Thromboxan A₂ abgebaut. Die Prostaglandine PGD₂, PGE₂

und $\text{PGF}_{2\alpha}$ werden schnell wieder metabolisiert und wirken vorwiegend lokal. Prostazyklin bewirkt eine Vaso- und Bronchodilatation und die Inhibition der Plättchenaggregation. Thromboxan A_2 wirkt vaso- und bronchokonstriktorisch und fördert die Aggregation der Plättchen. Thromboxan A_2 und Prostazyklin agieren also kontrovers. Eine übermäßige Produktion von Thromboxan A_2 führt zu einer Ischämie im betroffenen Gewebe. PGE_2 ist ein Vaso- und Bronchodilatator, welches auch Fieber verursacht.

Zu den weiteren Mediatoren zählen die **Leukotriene**, die **Nitritoxide**, der **Plättchen-aktivierende Faktor (PAF)**, die **Oxidantien**, die **kardiodepressiver Faktoren**, das **Procalcitonin**, das **C-reaktive Protein (CRP)** und die **neuroendokrinen Mediatoren**.