

P. Fraunberger
A.K. Walli
D. Seidel

Stellenwert von Zytokinen in der Sepsis-Diagnostik

Institut für Klinische Chemie, Klinikum
Großhadern der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Schlüsselwörter

Zytokine · Sepsis · Interleukin-6 · TNF · TNF-Rezeptoren

Key Words

Cytokines · Sepsis · Interleukin-6 · TNF · TNF-receptors

Zusammenfassung

Eine Vielzahl von experimentellen und klinischen Studien zeigt, daß Zytokine eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Sepsis spielen. Im Rahmen von Entzündungsreaktionen werden Zytokine freigesetzt, die als Signaltransmitter die verschiedenen Komponenten des Immunsystems zu einer zielgerichteten Immunantwort koordinieren. Obwohl an der komplexen Entstehung der Sepsis viele Zytokine beteiligt sind, können im Serum septischer Patienten nur wenige Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF) sowie neuerdings auch Interleukin-8 (IL-8) und Interleukin-10 (IL-10) verlässlich bestimmt werden. Darüber hinaus wurden für einige Zytokinantagonisten – wie lösliche TNF-Rezeptoren und der IL-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1RA) – ebenfalls meßbare Serumspiegel gefunden. Die höchste prognostische Aussagekraft in der Beurteilung der Sepsis ergibt sich für IL-6-Serumspiegel, die darüber hinaus mit dem Schweregrad der Organdysfunktion korrelieren. Die klinische Wertigkeit von TNF-Messungen im Serum septischer Patienten ist eingeschränkt, da die TNF-Serumspiegel relativ große Variationen aufweisen. Neuere Befunde zeigen aber, daß lösliche TNF-Rezeptoren auf Grund ihrer längeren biologischen Halbwertszeit besser zur Prognose-Beurteilung (Letalitäts-Risiko) geeignet sind. Sowohl für die TNF-Rezeptoren als auch für einige andere Zytokine stehen heute automatisierte Testsysteme zur Verfügung, die eine Messung innerhalb weniger Stunden ermöglichen und somit klinisch anwendbar sind.

Summary

Both clinical and experimental studies show that cytokines play a central role in sepsis. Inflammatory conditions lead to release of cytokines which coordinate various components of the immune system. Even though several cytokines are involved in the complex process of the development of sepsis, only interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF), interleukin 8 (IL-8) and interleukin 10 (IL-10) can be measured accurately with the facilities available in clinical laboratories. Certain cytokine antagonists such as soluble TNF receptors and interleukin 1 receptor antagonist are also found in measurable amounts in serum. Serum levels of IL-6 appear to correlate with the organ dysfunction and have high prognostic value. Even though TNF plays a central role in sepsis, the serum levels show considerable variation owing to its short biological half life and therefore render this parameter less suitable for the follow-up of sepsis. Recent studies show the usefulness of the measurement of TNF receptors in sepsis. These receptors have a longer biological half life than TNF and can be measured within a few hours by automated methods in a routine clinical chemistry laboratory.

Einleitung

Sepsis und septischer Schock gehören zu den häufigsten Komplikationen auf Intensivstationen. Trotz moderner Antibiotikatherapie, früher Operationsindikationen und konsequenter Intensivtherapie stellt die hohe Letalität der Sepsis ein bis heute ungelöstes Problem dar. Ursachen dafür sind unter anderem

häufigere und längere Krankenhausaufenthalte mit höherer Wahrscheinlichkeit, infektiöse Komplikationen zu entwickeln, zunehmender Einsatz von Immunsuppressiva, zum Beispiel nach Organtransplantationen oder im Rahmen von Tumortherapien, und der verstärkte Einsatz von hochentwickelten Operationstechniken sowie neuer Therapieansätze, der das Überleben von Hochrisikopatienten ermöglicht. Obwohl die zugrun-

deliegende Pathophysiologie des septischen Schocks noch nicht vollständig geklärt ist, wird eine grundlegende Störung des Gleichgewichtes von aggressiven und schützenden Mechanismen als wesentliche Ursache vermutet. Charakteristischerweise kommt es während der Entwicklung einer Sepsis zu einer kaskadenartigen Aktivierung der verschiedenen Immunprozesse, die schließlich zur Entgleisung und zum septischen Schock führen. Nach Anstoßen dieser Immunkaskade läßt sich der klinische Verlauf um so schlechter therapeutisch beeinflussen, je weiter die Immunreaktion mit nachfolgendem Organversagen fortgeschritten ist. Aus diesem Grund scheint es wichtig, neue diagnostische Hinweise zu finden, die bereits in der Frühphase der Immunreaktion nachweisbar sind.

Im Rahmen einer Entzündungsreaktion kommt es zur Freisetzung von Botenstoffen, sogenannten Zytokinen, die durch parakrine und autokrine Effekte die angrenzenden bzw. eingewanderten Zellen zu einer lokal begrenzten, entzündlichen Abwehrreaktion induzieren. Zytokine sind Glykopeptide, die über Körperflüssigkeiten des Organismus als Signaltransmitter wirken. Sie werden vor allem von immunkompetenten Zellen wie Makrophagen oder Lymphozyten, aber auch von Endothelzellen und mesenchymalen Zellen synthetisiert und sezerniert. Sowohl durch Anlocken und Aktivierung von Abwehrzellen als auch durch direkte toxische Effekte spielen Zytokine eine wichtige Rolle in der Krankheitsbekämpfung. Allerdings sind viele Zytokine hochaktiv und bereits in geringen Konzentrationen wirksam. Um das Übergreifen eines lokalen Entzündungsprozesses auf umgebendes gesundes Gewebe zu vermeiden, sind körpereigene Regulationsmechanismen für die Zytokinwirkung vorhanden. Dazu gehören die kurze Halbwertszeit von Zytokinen, die Induktion der Kortisonbildung mit nachfolgender Hemmwirkung auf die Zytokinproduktion und die Freisetzung oder Aktivierung von Zytokinen mit immunsuppressiver Wirkung, wie TGF- β und Interleukin-10. Charakteristischerweise können Zytokine autokrin ihre eigene Produktion und auch die Produktion anderer Zytokine stimulieren, so daß es innerhalb kurzer Zeit zu einer massiven Freisetzung von hochaktiven Zytokinen kommt, die sich dann gegen körpereigenes Gewebe richten können [1]. Kann der Krankheitsherd durch die Immunreaktion nicht beseitigt werden, kommt es zu einer stark gesteigerten Zytokinproduktion und -freisetzung mit systemischer Wirkung. Dies führt zunächst zur Akutphasereaktion mit Fieber, Leukozytose und der Freisetzung von Akutphase-Proteinen. In Tierversuchen führt die Infusion von Zytokinen in hohen Konzentrationen zu einer kaskadenartigen Aktivierung von Immunmechanismen mit gleichzeitiger Entgleisung des Gerinnungssystems und des Stoffwechsels. Im weiteren Verlauf kommt es zur Zerstörung körpereigener Zellen und Organsysteme und zum Multiorganversagen im septischen Schock [2].

Die systemische Freisetzung von Zytokinen, die zu den auslösenden Mechanismen der Sepsiserkrankung gehört, ist die erste nachweisbare Reaktion des Organismus bei entzündlichen Reaktionen. In der pathophysiologischen Kaskade ist die Zyto-

kinfreisetzung vor den klinischen Zeichen und vor den gängigen Immunmarkern angesiedelt. Aus diesem Grund wurde die Wertigkeit von Zytokinserumspiegeln zur Früherkennung und zur frühen Beurteilung des Schweregrades der Sepsis untersucht. Obwohl in einigen Studien für eine ganze Reihe von Zytokinserumspiegeln bereits eindeutige Indikationen gezeigt wurden, hat sich die Messung von Zytokinen im Serum oder Plasma im klinischen Alltag nicht durchgesetzt. Ursachen dafür sind unter anderem die unterschiedliche Spezifität der Testsysteme, die lange Dauer bis zur Verfügbarkeit der Meßwerte und die hohen Kosten. Einige methodische Neuentwicklungen ermöglichen jedoch neuerdings den Einsatz von Zytokinmessungen in der Laborroutine. Zur Bestimmung der Zytokin-Serum- oder -Plasmaspiegel können immunologische Assays (EIA, ELISA), radioimmunologische Assays (RIA) oder auch Bioassays verwendet werden. Bioassays beruhen auf der Messung der biologischen Aktivität von Zytokinen und deren Hemmung durch spezifische Antikörper in Zellsystemen. Da im Serum oder Plasma jedoch auch natürliche Inhibitoren wie beispielsweise lösliche Rezeptoren enthalten sind, entspricht die im Bioassay gemessene Konzentration in der Regel nicht der tatsächlichen, sondern nur der oft wesentlich geringeren, biologisch aktiven Konzentration [3]. Auch immunologische Assays, die mit einem fixierten Fängerantikörper und einem farbmarkierten Detektorantikörper im Sinne einer Sandwich-Technik funktionieren, können durch diese physiologischen Inhibitoren beeinflusst werden. Mit Immunoassays tritt diese Interferenz vor allem dann auf, wenn Fänger- oder Detektorantikörper das biologisch aktive Epitop des Zytokins erkennen. Dieses aktive Epitop kann beispielsweise durch lösliche Zytokinrezeptoren maskiert sein. Aus diesem Grund werden in einigen Immunoassays mehrere monoklonale Fängerantikörper verwendet, um das gesamte Zytokin, freies und gebundenes, zu erfassen. Die große Variation der in der Literatur beschriebenen Serumspiegel beruht unter anderem darauf, daß unterschiedliche Testhersteller Antikörper mit unterschiedlichen Affinitäten verwenden. Um eine Vergleichbarkeit für verschiedene Tests zu erhalten, werden viele Immunoassays heute bereits an einem internationalen Standard kalibriert [4]. Ein weiterer Vorteil der Immunoassays gegenüber dem Bioassay ist die schnellere Verfügbarkeit der Ergebnisse. Vor allem bei der Sepsiserkrankung ist die diagnostische Aussage eines Serumspiegels nur hilfreich, wenn dieser Serumspiegel innerhalb weniger Stunden zur Verfügung steht, da diagnostische Entscheidungen oft kurzfristig getroffen werden müssen. Während der Bioassay üblicherweise über mehrere Tage angesetzt wird, können mit Hilfe von Immunoassays Serumspiegel wesentlich schneller ermittelt werden. Die automatisierte Abarbeitung von Immunoassays ermöglicht für einige Zytokine bereits eine Ermittlung von Serumspiegeln in «real time», also innerhalb weniger Stunden.

Obwohl am Pathomechanismus zahlreiche Zytokine beteiligt sind, können unter klinischen Bedingungen nur einige Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und Tumor-

Nekrose-Faktor-alpha (TNF) sowie neuerdings auch Interleukin-8 (IL-8) und Interleukin-10 (IL-10) während der Sepsiserkrankung nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurden für einige Zytokinantagonisten – wie lösliche TNF-Rezeptoren und der IL-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1RA) – ebenfalls meßbare Serumspiegel gefunden. Die diagnostische Wertigkeit der wichtigsten Zytokine und Zytokinantagonisten soll im folgenden dargestellt werden.

Zytokine mit diagnostischer Bedeutung

Tumor-Nekrose-Faktor

Carswell et al. berichteten 1975 erstmals von der Tumorzerstörenden Wirkung des Serums von Ratten, Mäusen und Kaninchen, die vorher mit *Mycobacterium novis* infiziert waren [5]. Nach dieser Wirkung wurde die 1985 charakterisierte Substanz Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) benannt [6]. In den darauffolgenden Jahren hat das Wissen über TNF stark zugenommen, und viele Befunde sprechen für eine zentrale Rolle von TNF bei der Entstehung der Sepsis und deren Folgeerkrankungen. So führt beispielsweise im experimentellen Tiermodell die Gabe von TNF zum Vollbild des septischen Schocks [7]. Die postmortale Untersuchung zeigte die Sepsis-typischen Veränderungen, wie Mikrothrombosen, interstitielle Leukozytenansammlung in vielen Vitalorganen, sowie akute, tubuläre Nekrosen in der Niere. Subletale TNF-Dosen induzieren immunologische, hämodynamische und hämostaseologische Veränderungen, wie sie auch bei der Sepsis beobachtet werden [8]. Für die zentrale Rolle von TNF spricht auch, daß im Tiermodell ein Endotoxin-induzierter Schock in Kaninchen durch TNF-Antikörper verhindert werden konnte [9].

Neben diesen pathophysiologischen Befunden konnte sowohl in experimentellen Tiermodellen als auch an gesunden Freiwilligen gezeigt werden, daß während einer experimentell induzierten Sepsis bereits in der Frühphase (innerhalb von 45 bis 60 min) meßbare TNF-Spiegel im Serum nachweisbar sind [10, 11]. Die diagnostische Bedeutung dieser systemischen TNF-Freisetzung bei der Sepsis, die in den vergangenen Jahren ebenfalls vielfältig untersucht wurde, wird allerdings unterschiedlich beurteilt. Erwartungsgemäß konnten bei der Sepsis [12] und beim septischen Schock [13] erhöhte TNF-Spiegel nachgewiesen werden. Zusätzlich korrelieren erhöhte TNF-Spiegel in einigen Studien nicht nur mit einer ungünstigen Prognose [14–22], sondern auch mit dem Schweregrad der Erkrankung [11, 23–25]. In einigen Studien zeigte sich jedoch keine Korrelation zwischen den TNF-Werten und der Letalität [26–29] (Tab. 1). Darüber hinaus ist die Variation der gemessenen TNF-Werte in all diesen Studien relativ groß, so daß aufgrund der großen Überlappungsbereiche TNF-Mittelwerte ungeeignet erscheinen, um zwischen Überleben und Nichtüberleben bei Sepsis zu diskriminieren.

Eine mögliche Erklärung für die große Variabilität von TNF-Werten ist die relativ kurze biologische Halbwertszeit des TNF.

Tab. 1. Serumspiegel von TNF, Interleukin-1 und Interleukin-6 von Patienten, die eine Sepsis überlebt haben und Patienten, die an der Sepsis verstorben sind.

Cytokin	überlebt	verstorben	Quellen
TNF, pg/ml	19–180	55–330	13, 17, 20, 29
IL-1, pg/ml	153–300	93–1630	11, 15, 17
IL-6 pg/ml	39–1434	1491–6598	27, 51, 55, 57

So führt zwar die Endotoxininfusion bei gesunden Freiwilligen zu einem schnellen Anstieg des TNF. Nach einem Gipfel, der nach ca. 120 min erreicht ist, fallen die TNF-Serumspiegel jedoch innerhalb von 2 bis 3 h wieder auf Normalwerte ab [30]. Die mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist eine gegenregulatorische Kortisonproduktion, die die weitere TNF-Produktion unterdrückt [31]. Dies wird unterstützt durch den Befund, daß bei hypophysectomierten Ratten die TNF-Antwort auf Endotoxingaben deutlich stärker ausfällt [32]. Auch immunologische Reaktionen beim Menschen sind durch einen solchen initialen TNF-Peak gekennzeichnet, wie in Abbildung 1 am Beispiel einer Transplantatabstoßung nach Lebertransplanta-

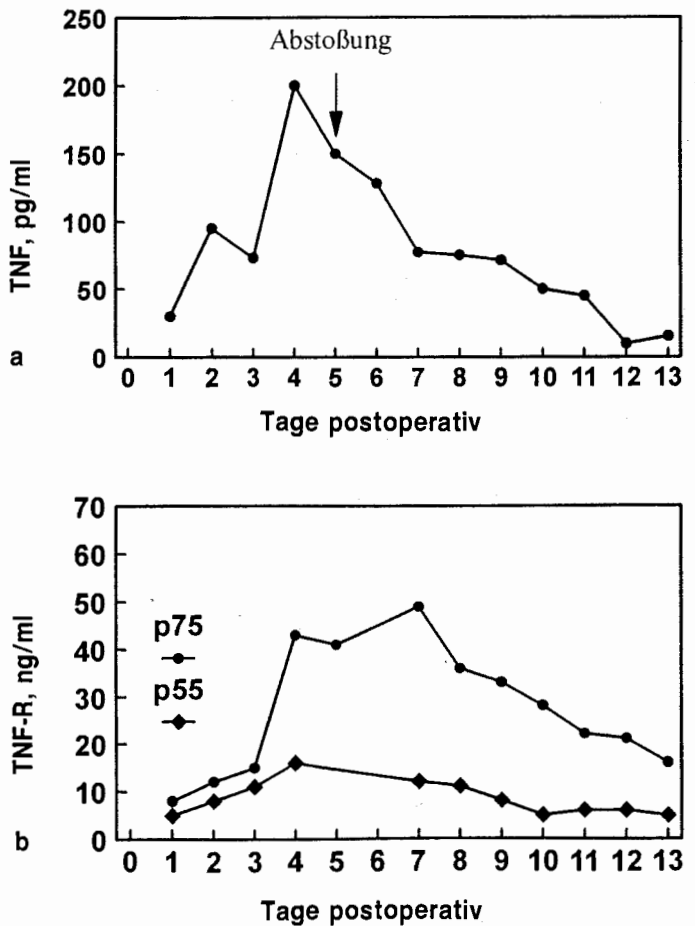


Abb. 1. Verlauf der (a) TNF- und (b) TNF-Rezeptorspiegel (p55 und p75) nach Lebertransplantation. Am 5. postoperativen Tag wurde durch Leberbiopsie eine akute Abstoßungsreaktion festgestellt, die mit erhöhten TNF- und TNF-Rezeptorspiegeln einherging. Obwohl die TNF-Spiegel sich nach wenigen Tagen normalisierten, bleiben die TNF-Rezeptor-Serumspiegel deutlich länger nachweisbar.

tion gezeigt. Allerdings kann in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt dieser Peak unter klinischen Bedingungen nicht immer erfaßt werden [33]. Die gemessenen TNF-Werte zeigen demzufolge je nach Meßzeitpunkt eine große Variabilität und sind damit in ihrer diagnostischen Wertigkeit eingeschränkt.

Lösliche TNF-Rezeptoren

Die zelluläre Wirkung von TNF wird durch zwei verschiedene Rezeptoren, den TNF-R p55 (Typ 1) und den TNF-R p75 (Typ 2), vermittelt. Beide Rezeptoren besitzen eine intra- und eine extrazelluläre Domäne, von denen lediglich die extrazellulären Domänen eine geringe Homologie von 28% aufweisen, die intrazellulären Domänen zeigen keine Homologie. Beide Rezeptoren binden TNF, die Affinität des Rezeptors Typ 2 ist deutlich höher. Intrazellulär scheinen die beiden Rezeptoren für unterschiedliche TNF-Effekte verantwortlich zu sein. TNF-R p55 vermittelt vor allem zytotoxische, TNF-R p75 vor allem proliferative Effekte. Darüber hinaus werden die beiden Rezeptoren von verschiedenen Zellen in unterschiedlichem Ausmaß exprimiert, so daß verschiedene Gewebearten unterschiedlich auf TNF reagieren können [Übersicht in 34].

Für die extrazelluläre Domäne beider Rezeptoren wurden im Serum oder Urin lösliche Formen beschrieben, die durch Proteolyse oder «shedding» entstehen [35, 36]. Vor allem während Immunreaktionen, die mit der Freisetzung von Zytokinen verbunden sind, lassen sich erhöhte Rezeptorspiegel nachweisen. Da die lösliche Form beider Rezeptoren die TNF-Wirkung in vivo und in vitro hemmen kann [37], stellt sie wahrscheinlich einen physiologischen Regulationsmechanismus für eine überschießende, gegen den Organismus gerichtete TNF-Wirkung im Rahmen von starken Entzündungen dar. Andererseits zeigen In-vitro-Befunde, daß die TNF/TNF-Rezeptor-Bindung die biologische Halbwertszeit von TNF verlängern kann. Eine langsame Dissoziation aus diesem TNF/Rezeptor-Komplex führt zu einer langsameren TNF-Freisetzung und damit zu einem niedrigeren biologischen TNF-Spiegel [38]. Lösliche TNF-Rezeptoren stellen also einen physiologischen Regulationsmechanismus dar, und erst eine Störung dieses Gleichgewichts führt zu den pathologischen Wirkungen von TNF.

Die Höhe der Serum-TNF-Rezeptorspiegel korreliert mit der TNF-Freisetzung, so daß die TNF-Rezeptorspiegel als Marker für eine vorausgegangene TNF-Freisetzung angesehen werden können. Bei gesunden Freiwilligen induziert eine Endotoxin-Bolusinjektion neben einem kurzen TNF-Peak auch die Freisetzung der löslichen TNF-Rezeptoren, die wesentlich länger im Serum nachweisbar sind [30]. Unter klinischen Bedingungen kann eine ähnliche zeitliche Abfolge der TNF- und Rezeptor-Serumspiegel nachgewiesen werden (Abb. 1). Tägliche Messungen von TNF und TNF-Rezeptoren nach Lebertransplantation zeigen im Zusammenhang mit einer Abstoßungsreaktion ebenfalls einen kurzen TNF-Anstieg, der nach wenigen Tagen wieder abgeklungen ist. Die TNF-Rezeptorspiegel bleiben dagegen mehr als 8 Tage erhöht. Ursache für die deutlich

längere Verweildauer der Rezeptoren ist möglicherweise ein unterschiedlicher Ausscheidungsmechanismus. Einige Befunde zeigen eine enge Korrelation zwischen den TNF-Rezeptorspiegeln und den Kreatininspiegeln im Serum [39, 40]. Bei der Beurteilung der Rezeptorspiegel sollte also auch die Nierenfunktion berücksichtigt werden. Obwohl ein gemessener Spiegel neben der während der Immunreaktion freigesetzten auch die von der Niere zurückgehaltene Rezeptormenge erfaßt, korrelieren die TNF-Rezeptorspiegel mit der TNF-Freisetzung [37, 47]. Die TNF-Rezeptorspiegel können also als Marker für eine vorausgegangene TNF-Freisetzung und damit für die Stärke der Immunreaktion angesehen werden.

Zahlreiche Untersuchungen zeigen erhöhte TNF-Rezeptorspiegel sowohl bei inflammatorischen als auch nichtinflammatorischen Erkrankungen [41]. Darüber hinaus weisen erhöhte TNF-Rezeptorspiegel auf eine ungünstige Prognose bei HIV-infizierten Patienten [42], Tumorerkrankungen [43–46] und Trauma-Patienten [46] hin. TNF-Rezeptorspiegel haben eine wichtige Bedeutung bei der Diagnose und Beurteilung der Sepsiserkrankung. Sowohl bei experimentell induzierter als auch bei klinisch diagnostizierter Sepsis sind die TNF-Rezeptorspiegel deutlich erhöht [37, 39, 47]. Obwohl die löslichen TNF-Rezeptoren im Tierversuch protektive Funktionen haben [48], konnten signifikant höhere TNF-Rezeptorspiegel mit einer ungünstigen Prognose von Patienten mit Sepsis-Syndrom assoziiert werden [27]. Die Wertigkeit von TNF-Rezeptorspiegeln zur Beurteilung der 30-Tage-Letalität lag in dieser Studie deutlich über der der TNF-Serumspiegel. Die höchste Signifikanz zur Beurteilung der Prognose erreicht in dieser Studie der TNF-Rezeptor-p55-Spiegel.

In eigenen Untersuchungen konnte darüber hinaus die Wertigkeit von erhöhten TNF-Rezeptoren als postoperative Prognosemarker nach herzchirurgischen Eingriffen prospektiv gezeigt werden [25]. In einer Patientengruppe, die mit Hilfe des Apache-II-Scores als Hochrisikogruppe für die Entwicklung einer Sepsis eingestuft wurde, konnte anhand der erhöhten TNF-Rezeptoren am ersten postoperativen Tag eine Subgruppe mit einer 28-Tage-Letalität von 40% identifiziert werden. Patienten mit niedrigen TNF-Rezeptorspiegeln wiesen dagegen eine Sterblichkeit von 0% auf. Innerhalb der Hochrisikogruppe zeigten sowohl TNF als auch beide TNF-Rezeptoren erhöhte Werte am ersten postoperativen Tag (Tab. 2). Das höhere Signifikanzniveau für die beiden TNF-Rezeptoren gegenüber TNF unterstreicht auch hier die bessere Aussagekraft der TNF-Rezeptoren zur Prognose. Insgesamt erscheinen also

Tab. 2. Basale TNF und lösliche TNF-Rezeptorspiegel bei Patienten mit hohem Sepsisrisiko in Abhängigkeit von der Prognose.

Parameter	Überlebt (n = 19)	Verstorben (n = 8)	p
TNF, pg/ml	21 (12–31)	44 (20–69)	<0,05
TNF-R p55, ng/ml	7 (4–11)	14 (10–17)	<0,005
TNF-R p75, ng/ml	7 (5–10)	14 (10–18)	<0,005

die TNF-Rezeptorspiegel als sehr zuverlässige Parameter zur Beurteilung von Schweregrad und Prognose der Sepsis. Allerdings wurde in vielen der bisherigen Studien eine eingeschränkte Nierenfunktion als mögliche Ursache für erhöhte TNF-Rezeptorspiegel nicht berücksichtigt. Möglicherweise wird durch Ermittlung eines TNF-Rezeptor/Kreatinin-Quotienten, wie er von Dörge et al. [40] vorgeschlagen wurde, eine weitere Verbesserung der diagnostischen Signifikanz erreicht werden.

Interleukin-6

Interleukin 6 ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 26 kD, das nicht nur von immunkompetenten Zellen wie Makrophagen oder Lymphozyten, sondern auch von Endothel- und mesenchymalen Zellen synthetisiert und sezerniert werden kann. Seine Produktion wird zum einen durch Viren und LPS, zum anderen aber auch durch andere Zytokine wie TNF, IL-1 oder PDGF induziert [49]. Experimentelle Daten von Knock-out-Mäusen für das IL-6-Gen sowie Untersuchungen mit IL-6-Antikörpern deuten darauf hin, daß IL-6 eine protektive Bedeutung im Rahmen der Immunantwort hat [50]. In vivo führt die IL-6-Freisetzung im Rahmen einer Entzündungsreaktion neben der Aktivierung und Differenzierung von Immunzellen auch zur Induktion der Akutphase-Reaktion in der Leber [49]. Die Freisetzung von Akutphase-Proteinen, wie z. B. dem C-reaktiven Protein, ist zur Beurteilung der Schwere der Sepsiserkrankung jedoch weniger geeignet, da die Sepsiserkrankung oft mit einer verminderten Leberfunktion einhergeht. Da die IL-6-Freisetzung in der pathophysiologischen Kaskade vor der Akutphase-Reaktion angesiedelt und leberunabhängig ist, wurde die Wertigkeit von IL-6-Serumspiegeln zur Früherkennung und Verlaufsbeurteilung entzündlicher Erkrankung in zahlreichen Studien untersucht.

Bei der Sepsiserkrankung zeigen eine Vielzahl von Studien bis zu 1000fach erhöhte IL-6-Serumspiegel [24, 29, 51-55]. Die Inzidenz erhöhter IL-6-Spiegel bei septischen Patienten liegt deutlich höher als die von TNF oder IL-1. Eine Ursache für die höhere Inzidenz von IL-6 bei Sepsis ist möglicherweise die Tatsache, daß die IL-6-Messung im Gegensatz zur TNF-Messung nicht von löslichen Rezeptoren beeinflusst wird [56]. Deutlich erhöhte IL-6-Spiegel konnten signifikant mit einer ungünstigen Prognose assoziiert werden [21, 27, 29, 51, 52, 55, 57-59]. Während der Sepsiserkrankung sind daher IL-6-Spiegel zur Beurteilung der Prognose besser geeignet als TNF oder Interleukin-1 (Tab. 1). Obwohl die meisten Daten auf retrospektiven Auswertungen beruhen, zeigen erste prospektive Daten unter Berücksichtigung der 30-Tage-Sterblichkeit ebenfalls eine signifikante Letalitätsaussage erhöhter IL-6-Spiegel [27]. Darüber hinaus korreliert die Höhe der IL-6-Spiegel mit der Schwere der Sepsiserkrankung und dem Ausmaß der Organ dysfunktion im Rahmen einer Sepsis [21, 60]. Insgesamt erscheint die IL-6-Messung trotz der großen Schwankungen im Serum sowohl zur Beurteilung des Schweregrades einer Sepsis als auch als Prognosemarker beim septischen Schock gut

geeignet. Möglicherweise könnte durch Beurteilung des Verlaufs der IL-6-Spiegel während der Sepsiserkrankung eine weitere Verbesserung der Prognosewertigkeit erreicht werden, da in diesem Falle der Einfluß der interindividuellen Schwankungen entfällt.

Interleukin-1

Aufgrund seiner multifaktoriellen Wirkung mit Beteiligung an fast allen Immunprozessen [61] ist Interleukin-1 eines der ersten Zytokine, die beschrieben wurden. Es gibt zwei Formen von Interleukin-1, die als IL-1-alpha und IL-1-beta bezeichnet werden. Obwohl beide Formen von unterschiedlichen Genen codiert werden und die Sequenzhomologie nur 27% beträgt, binden beide Formen an den gleichen Rezeptor und sind funktionell gleichwertig. Im Tierversuch hat IL-1 in niedrigen Dosen protektive Wirkung [62, 63]. In höheren Dosen führt die Infusion von IL-1 allerdings ebenfalls zum Vollbild des septischen Schocks [64]. Neben den vielfältigen immunologischen und metabolischen Effekten ist hier vor allem der Einfluß von IL-1 auf den peripheren Gefäßwiderstand und die Gefäßpermeabilität als wichtiger Pathomechanismus des septischen Schocks zu nennen [61].

Die Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit von IL-1-Spiegeln konzentrieren sich auf die Messungen von IL-1-beta. Ursache dafür könnte zum einen das Fehlen von sensitiven Meßsystemen für IL-1-alpha sein [11], zum anderen zeigen In-vitro-Untersuchungen, daß IL-1-alpha bis zu 18 h nach einem Endotoxin-Bolus zellassoziiert bleibt, während IL-1-beta bereits nach 2 bis 3 h freigesetzt wird [65].

Erhöhte IL-1-beta-Serumspiegel konnten bei Neugeborenen mit Sepsis [54] gefunden werden. Bei gramnegativer Sepsis korrelieren erhöhte IL-1-beta-Spiegel darüber hinaus mit einer erhöhten Letalität [15]. Untersuchungen zur Wertigkeit von IL-1-beta-Spiegeln bei Erwachsenen sind uneinheitlich. Patienten mit Sepsis-Syndrom [26], septischem Schock [17, 66] und ARDS [59] weisen erhöhte IL-1-Spiegel auf, gleichzeitig assoziiert mit einer ungünstigen Prognose. Andere Untersuchungen konnten jedoch entweder keinen Zusammenhang zwischen IL-1-Spiegeln und Letalität finden [18], oder sogar erhöhte IL-1-Spiegel im septischen Schock mit besserer Prognose assoziieren [11]. In allen Studien waren die Schwankungen der IL-1-beta-Spiegel sehr groß. Selbst in Studien, die erhöhte IL-1-Spiegel mit ungünstiger Prognose assoziieren, lagen die IL-1-Spiegel zwischen nicht nachweisbar und 3000 pg/ml. Darüber hinaus zeigen Verlaufsstudien, daß IL-1-Spiegel auch im septischen Schock innerhalb von 24 h nach Diagnosestellung wieder im Normbereich liegen [24]. In den verschiedenen Studien wurden darüber hinaus Sepsis und septischer Schock zu unterschiedlichen Zeitpunkten diagnostiziert. Berücksichtigt man zusätzlich die kurze biologische Halbwertszeit von IL-1, könnte dies eine Erklärung für die mangelnde Diskriminierung von IL-1-Spiegeln sein zwischen Patienten, die überleben und denjenigen, die versterben. Insgesamt ist aufgrund dieser Heterogenität trotz der zentralen Rolle

des IL-1 bei der Entstehung des septischen Schocks die diagnostische Wertigkeit von IL-1-Serumspiegeln von untergeordneter Bedeutung.

Weitere Zytokine

Neben den oben angeführten Zytokinen, deren diagnostische Bedeutung in vielen Studien bereits untersucht ist, gibt es einige andere Zytokine, die ebenfalls eine – evtl. vielversprechende – diagnostische Bedeutung erhalten könnten. Zu diesen Zytokinen gehören Interleukin-8, Interleukin-10 und der Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1RA). Obwohl für alle drei Kenngrößen erhöhte Serumspiegel während der Sepsis nachgewiesen werden konnten [67-71], liegen zur Beurteilung ihrer Prognosewertigkeit noch nicht genügend Daten vor. Verlaufsstudien zeigen, daß die IL-8-Freisetzung während der Sepsis mit der IL-6-Freisetzung parallel verläuft [72-74]. Die Höhe dieser Spiegel korreliert mit der Schwere der Erkrankung [75] und mit der ungünstigen Prognose [59, 74]. Da die Infusion von IL-10 und IL-1RA im Tierexperiment die Endotoxin-induzierte Sterblichkeit signifikant senkt [76, 77], muß neben einer möglichen diagnostischen Wertigkeit vor allem eine therapeutische Bedeutung für IL-10 und IL-1RA diskutiert werden.

Schlußfolgerung

Trotz der zentralen Bedeutung von Zytokinen in der Pathophysiologie der Sepsis konnte sich der diagnostische Einsatz von Zytokin-Serumspiegeln bislang nicht durchsetzen. Ursachen dafür sind vor allem die großen interindividuellen Schwankungen der Serumspiegel sowie die mangelnde Verfügbarkeit im klinischen Alltag. Mit zunehmender Entwicklung von validen Testsystemen, die Zytokinmessungen innerhalb weniger Stunden ermöglichen, eröffnet sich jedoch ein bisher ungenutztes diagnostisches Potential. Für einige Zytokine liegen bereits genügend Literaturdaten vor, um die Zytokin-Serummessungen trotz ihrer großen Schwankungsbreite für die klinische Routine zu empfehlen. Dies gilt insbesondere für IL-6 als Frühmarker zur Beurteilung des Schweregrades und der Prognose der Sepsiserkrankung. Während TNF-Serumspiegel, die schon früh als Prognosemarker beschrieben worden sind, aufgrund ihrer großen Streubreite im klinischen Alltag nur eingeschränkt verwendbar sind, besitzen TNF-Rezeptorspiegel eine ähnlich hohe Wertigkeit als Prognosemarker und Verlaufsparemeter wie IL-6-Spiegel. Durch Messung von Zytokinen im longitudinalen Verlauf kann die diagnostische Wertigkeit weiter verbessert werden, da in diesem Fall die intraindividuellen Schwankungen entfallen.

Dank

Herrn Dr. med. Peter Cremer danken wir für die Durchsicht des Manuskripts und die hilfreiche Diskussion.

Literatur

- 1 Billiau A, Vandekerckhove F: Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock [see comments]. *Eur J Clin Invest* 1991; 21:559-573.
- 2 Tracey KJ, Lowry SF: The role of cytokine mediators in septic shock. *Adv Surg* 1990;23:123-128.
- 3 Engelberts I, Stephens S, Francot GJ, van-der-Linden CJ, Buurman WA: Evidence for different effects of soluble TNF-receptors on various TNF measurements in human biological fluids [letter, comment]. *Lancet* 1991;338:515-516.
- 4 Bienvu JB, Coulon L, Doche C, Gutowski MC, Grau GE: *Eur Cytokine Netw* 1993;4:447-451.
- 5 Carswell EA, Old LJ, Kassel FL: An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci* 1975;72:3666-3671.
- 6 Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE, Moffat B, Spencer SA, Henzel WJ, Bringman TS, Nedwins GE, Goeddel DV, Harkins RN: Human tumor necrosis factor. *J Biol Chem* 1985;260:2345-2354.
- 7 Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF: Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986;234:470-474.
- 8 Van den Poll T, Sauerwein HP: Tumor necrosis factor-alpha: Its role in the metabolic response to sepsis. *Clin Sci* 1993;84:247-256.
- 9 Beutler B, Milsark IW, Cerami A: Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* 1985;229:869-871.
- 10 Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Wilmore DW: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988;318:1481-1486.
- 11 Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Michie HR, Stanford GG, van-der-Meer JW, Endres S, Lonnenmann G, Corsetti J, Chernow B: Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 1990;161:79-84.
- 12 Marano MA, Fong Y, Moldawer LL, Wei H, Calvano SE, Tracey KJ, Barie PS, Manogue K, Cerami A, Shires GT: Serum cachectin/tumor necrosis factor in critically ill patients with burns correlates with infection and mortality. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:32-38.
- 13 Offner F, Philippe J, Vogelaers D, Colardyn F, Baele G, Baudrihay M, Vermeulen A, Leroux-Roels G: Serum tumor necrosis factor levels in patients with infectious disease and septic shock. *J Lab Clin Med* 1990;116:100-105.
- 14 Waage A, Halstensen A, Espevik T: Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987;i:355-357.
- 15 Girardin E, Grau GE, Dayer JM, Roux-Lombard P, Lambert PH: Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N Engl J Med* 1988;319:397-400.
- 16 Debets JM, Kampmeijer R, van-der-Linden MP, Buurman WA, van-der-Linden CJ: Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med* 1989;17:489-494.
- 17 Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J, Verhoef J, Glauser MP: Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon-alpha, and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. *Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. J Infect Dis* 1990;161:982-987.
- 18 Damas P, Reuter A, Gysen P, Demonty J, Lamy M, Franchimont P: Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1989;17:975-987.

- 19 Marks JD, Marks CB, Luce JM, Montgomery AB, Turner J, Metz CA, Murray JF: Plasma tumor necrosis factor in patients with septic shock. Mortality rate, incidence of adult respiratory distress syndrome, and effects of methylprednisolone administration. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:94-97.
- 20 Exley AR, Leese T, Holliday MP, Swann RA, Cohen J: Endotoxaemia and serum tumour necrosis factor as prognostic markers in severe acute pancreatitis. *Gut* 1992;33:1126-1128.
- 21 Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E: Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993;103:565-575.
- 22 Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L: Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 1994;22:1102-1107.
- 23 Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MR: Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 1994;81:1306-1308.
- 24 Gardlund B, Sjolín J, Nilsson A, Roll M, Wickerts CJ, Wretling B: Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: Correlation with disease severity. *J Infect Dis* 1995;172:296-301.
- 25 Pilz G, Fraunberger P, Appel R, Kreuzer E, Werdan K, Walli AK, Seidel D: Early prediction of outcome in score identified post cardiac surgical patients at high risk for sepsis using soluble TNF receptor p55 concentrations. *Crit Care Med* 1996;24:596-600.
- 26 Casey LC, Balk RA, Bone RC: Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993;119:771-778.
- 27 Goldie AS, Fearon KC, Ross JA, Barclay GR, Jackson RE, Grant IS, Ramsay G, Blyth AS, Howie JC: Natural cytokine antagonists and endogenous antiendotoxin core antibodies in sepsis syndrome. The Sepsis Intervention Group. *JAMA* 1995;274:172-177.
- 28 de-Groote MA, Martin MA, Densen P, Pfaller MA, Wenzel RP: Plasma tumor necrosis factor levels in patients with presumed sepsis. Results in those treated with antilipid A antibody vs placebo. *JAMA* 1989;262:249-255.
- 29 Dofferhoff AS, Bom VJ, de-Vries-Hospers HG, van-Ingen J, v.d.-Meer J, Hazenberg BP, Mulder PO, Weits J: Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor, and acute-phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1992;20:185-192.
- 30 Spinaz GA, Keller U, Brockhaus M: Release of soluble receptors for tumor necrosis factor (TNF) in relation to circulating TNF during experimental endotoxemia. *J Clin Invest* 1992;90:533-536.
- 31 Michie HR, Spriggs DR, Manogue KR, Sherman ML, Revhaug A, O'Dwyer ST, Arthur K, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Kufe DW, Wilmore DW: Tumor necrosis factor and endotoxin induce similar metabolic responses in human beings. *Surgery* 1988;104:280-286.
- 32 Butler LD, Layman NK, Riedl PE, Cain RL, Shellhaas J, Evans GF, Zuckerman SH: Neuroendocrine regulation of in vivo cytokine production and effects: I. In vivo regulatory networks involving the neuroendocrine system, interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha. *J Neuroimmunol* 1989;24:143-153.
- 33 Fraunberger P, Pfeiffer M, Haller M, Hoffmann RM, Zwiebel FM, Uberfuhr P, Jauch KW, Nagel D, Walli AK, Seidel D: Cytokine and cytokine-receptor profiles after liver and heart transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:2023-2027.
- 34 Tartaglia LA, Goeddel DV: Two TNF receptors. *Immunol Today* 1992;13:151-153.
- 35 Engelmann H, Novick D, Wallach D: Two tumor necrosis factor-binding proteins purified from human urine. Evidence for immunological cross-reactivity with cell surface tumor necrosis factor receptors. *J Biol Chem* 1990;265:1531-1536.
- 36 Gatanaga T, Hwang CD, Kohr W, Cappuccini F, Lucci JA, Jeffes EW, Lentz R, Tomich J, Yamamoto RS, Granger GA: Purification and characterization of an inhibitor (soluble tumor necrosis factor receptor) for tumor necrosis factor and lymphotoxin obtained from the serum ultrafiltrates of human cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:8781-8784.
- 37 Van-Zee KJ, Kohno T, Fischer E, Rock CS, Moldawer LL, Lowry SF: Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor alpha in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:4845-4849.
- 38 Aderka D, Engelmann H, Maor Y, Brakebusch C, Wallach D: Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med* 1992;175:323-329.
- 39 Froon AH, Bemelmans MH, Greve JW, van-der-Linden CJ, Buurman WA: Increased plasma concentrations of soluble tumor necrosis factor receptors in sepsis syndrome: Correlation with plasma creatinine values. *Crit Care Med* 1994;22:803-809.
- 40 Dörge SE, Roux-Lombard P, Dayer JM, Koch KM, Frei U, Lonnemann G: Plasma levels of tumor necrosis factor (TNF) and soluble TNF receptors in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994;58:1000-1008.
- 41 Diez-Ruiz A, Tilz GP, Zangerle R, Baier-Bitterlich G, Wachter H, Fuchs D: Soluble receptors for tumour necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Haematol* 1995;54:1-8.
- 42 Aukrust P, Liabakk NB, Muller F, Lien E, Espevik T, Froland SS: Serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) and soluble TNF receptors in human immunodeficiency virus type 1 infection-correlations to clinical, immunologic, and virologic parameters [published erratum appears in *J Infect Dis* 1994 May;169:1186-1187]. *J Infect Dis* 1994;169:420-424.
- 43 Aderka D, Engelmann H, Hornik V, Skornick Y, Levo Y, Wallach D, Kushtai G: Increased serum levels of soluble receptors for tumor necrosis factor in cancer patients. *Cancer Res* 1991;51:5602-5607.
- 44 Grosen EA, Granger GA, Gatanaga M, Innins EK, Hwang C, DiSaia P, Beriman M, Manetta A, Emma D, Gatanaga T: Measurement of the soluble membrane receptors for tumor necrosis factor and lymphotoxin in the sera of patients with gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol* 1993;50:68-77.
- 45 Stasi R, Zinzani L, Galieni P, Lauta VM, Damasio E, Dispensa E, Dammacco F, Venditti A, Del-Poeta G, Cantonetti M, Perotti A, Papa G, Tura S: Clinical implications of cytokine and soluble receptor measurements in patients with newly-diagnosed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1995;54:9-17.
- 46 Ertel W, Keel M, Bonaccio M, Steckholzer U, Gallati H, Kenney JS, Trentz O: Release of anti-inflammatory mediators after mechanical trauma correlates with severity of injury and clinical outcome. *J Trauma* 1995;39:879-885 (discussion 885-887).
- 47 van-der-Poll T, Jansen J, van-Leenen D, von-der-Mohlen M, Levi M, ten-Cate H, Gallati H, ten-Cate JW, van-Deventer SJ: Release of soluble receptors for tumor necrosis factor in clinical sepsis and experimental endotoxemia. *J Infect Dis* 1993;168:955-960.
- 48 Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, Goodwin RG, Stremier KE, Fung VP, Madani H, Widmer MB: Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol* 1993;151:1548-1561.
- 49 Le JM, Vilcek J: Interleukin 6: A multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest* 1989;61:588-602.
- 50 Kopf M, Baumann H, Freer G, Freudenberg M, Lamers M, Kishimoto T, Zinkernagel R, Bluethmann H, Kohler G: Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature* 1994;368:339-342.
- 51 Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP: High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: Evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *Am J Med* 1991;91:23-29.
- 52 Munoz C, Missot B, Fitting C, Blierot JP, Carlet J, Cavaillon JM: Dissociation between plasma and monocyte-associated cytokines during sepsis. *Eur J Immunol* 1991;21:2177-2184.
- 53 Groll AH, Meiser A, Weise M, Rettwitz-Volk W, von-Loewenich V, Gussetis ES, Kornhuber B: Interleukin 6 as early mediator in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:496-498.
- 54 de-Bont ES, Martens A, van-Raan J, Samson G, Fetter WP, Okken A, de-Leij LH: Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 1993;33:380-383.
- 55 Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De-Groote D, Franchimont P, Lamy M: Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992;215:356-362.
- 56 Frieling JT, van-Deuren M, Wijdenes J, van-der-Meer JW, Clement C, van-der-Linden CJ, Sauerwein RW: Circulating interleukin-6 receptor in patients with sepsis syndrome. *J Infect Dis* 1995;171:469-472.
- 57 Hack EC, De-Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack-Van-Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ, Thijs LG, Aarden LA: Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989;74:1704-1710.
- 58 Harris MC, Costarino AT Jr, Sullivan JS, Dulkerian S, McCawley L, Corcoran L, Butler S, Kilpatrick L: Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994;124:105-111.
- 59 Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, Leeper K: Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest* 1995;107:1062-1073.

- 60 Rosenbloom AJ, Pinsky MR, Bryant JL, Shin A, Tran T, Whiteside T: 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* 1995;274:58-65.
- 61 Dinarello CA: The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *J Infect Dis* 1991;163:1177-1184.
- 62 van-der-Meer JW, Barza M, Wolff SM, Dinarello CA: A low dose of recombinant interleukin 1 protects granulocytopenic mice from lethal gram-negative infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:1620-1623.
- 63 Ozaki Y, Ohashi T, Minami A, Nakamura S: Enhanced resistance of mice to bacterial infection induced by recombinant human interleukin-1a. *Infect Immun* 1987;55:1436-1440.
- 64 Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, Conolly RJ, Dinarello CA: Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest* 1988;81:1162-1172.
- 65 Lonnemann G, Endres S, van-der-Meer JW, Ikejima T, Cannon JG, Dinarello CA: Development and use of a highly sensitive radioimmunoassay for human interleukin 1 alpha: Comparison of immunoreactive IL-1 alpha and IL-1 beta production from stimulated human mononuclear cells [abstract C10]. *Immunobiology* 1987;175:81.
- 66 Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T: The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome. *J Exp Med* 1989;169:333-338.
- 67 Lin RY, Astiz ME, Saxon JC, Saha DC, Rackow EC: Relationships between plasma cytokine concentrations and leukocyte functional antigen expression in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1994;22:1595-1602.
- 68 Marchant A, Deviere J, Byl B, De-Groote D, Vincent JL, Goldman M: Interleukin-10 production during septicemia. *Lancet* 1994;343:707-708.
- 69 Derckx B, Marchant A, Goldman M, Bijlmer R, van-Deventer S: High levels of interleukin-10 during the initial phase of fulminant meningococcal septic shock. *J Infect Dis* 1995;171:229-232.
- 70 de-Bont ES, de-Leij LH, Okken A, Baarsma R, Kimpen JL: Increased plasma concentrations of interleukin-1 receptor antagonist in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 1995;37:619-626.
- 71 Gomez-Jimenez J, Martin MC, Sauri R, Segura RM, Esteban F, Ruiz JC, Nuvials X, Boveda JL, Peracaula R, Salgado A: Interleukin-10 and the monocyte/macrophage-induced inflammatory response in septic shock. *J Infect Dis* 1995;171:472-475.
- 72 Van-Zee KJ, DeForge LE, Fischer E, Marano MA, Kenney JS, Remick DG, Lowry SF, Moldawer LL: IL-8 in septic shock, endotoxemia, and after IL-1 administration. *J Immunol* 1991;146:3478-3482.
- 73 Hoch RC, Rodriguez R, Manning T, Bishop M, Mead P, Shoemaker WC, Abraham E: Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. *Crit Care Med* 1993;21:839-845.
- 74 Marty C, Misset B, Tamion F, Fitting C, Carlet J, Cavaillon JM: Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med* 1994;22:673-679.
- 75 Vindenes H, Ulvestad E, Bjerknes R: Increased levels of circulating interleukin-8 in patients with large burns: Relation to burn size and sepsis. *J Trauma* 1995;39:635-640.
- 76 Gerard C, Bruyns C, Marchant A, Abramowicz D, Vandenaabeele P, Delvaux A, Fiers W, Goldman M, Velu T: Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993;177:547-550.
- 77 Fisher CJ Jr, Opal SM, Lowry SF, Sadoff JC, LaBrecque JF, Donovan HC, Lookabaugh JL, Lemke J, Pribble JP, Stromatt SC: Role of interleukin-1 and the therapeutic potential of interleukin-1 receptor antagonist in sepsis. *Circ Shock* 1994;44:1-8.