

Forschungszentrum Borstel, Leibniz-
Zentrum für Medizin und Biowissenschaften
Biophysik



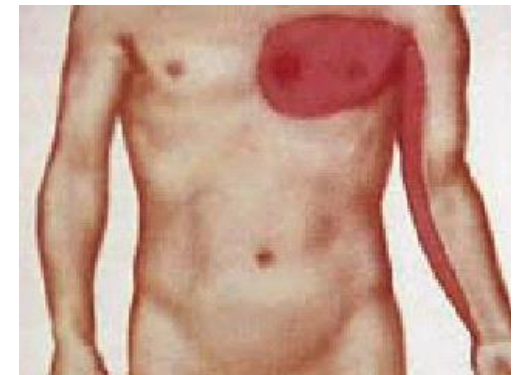
Martin-Luther-Universität
Halle/Wittenberg
Physikalische Chemie

Die Geschichte mit dem rostigen Nagel und der Blutvergiftung...

Klinische Therapien und Ausblick



Patrick Garidel
und
Klaus Brandenburg



“Eckpfeiler” der Sepsis-Therapie

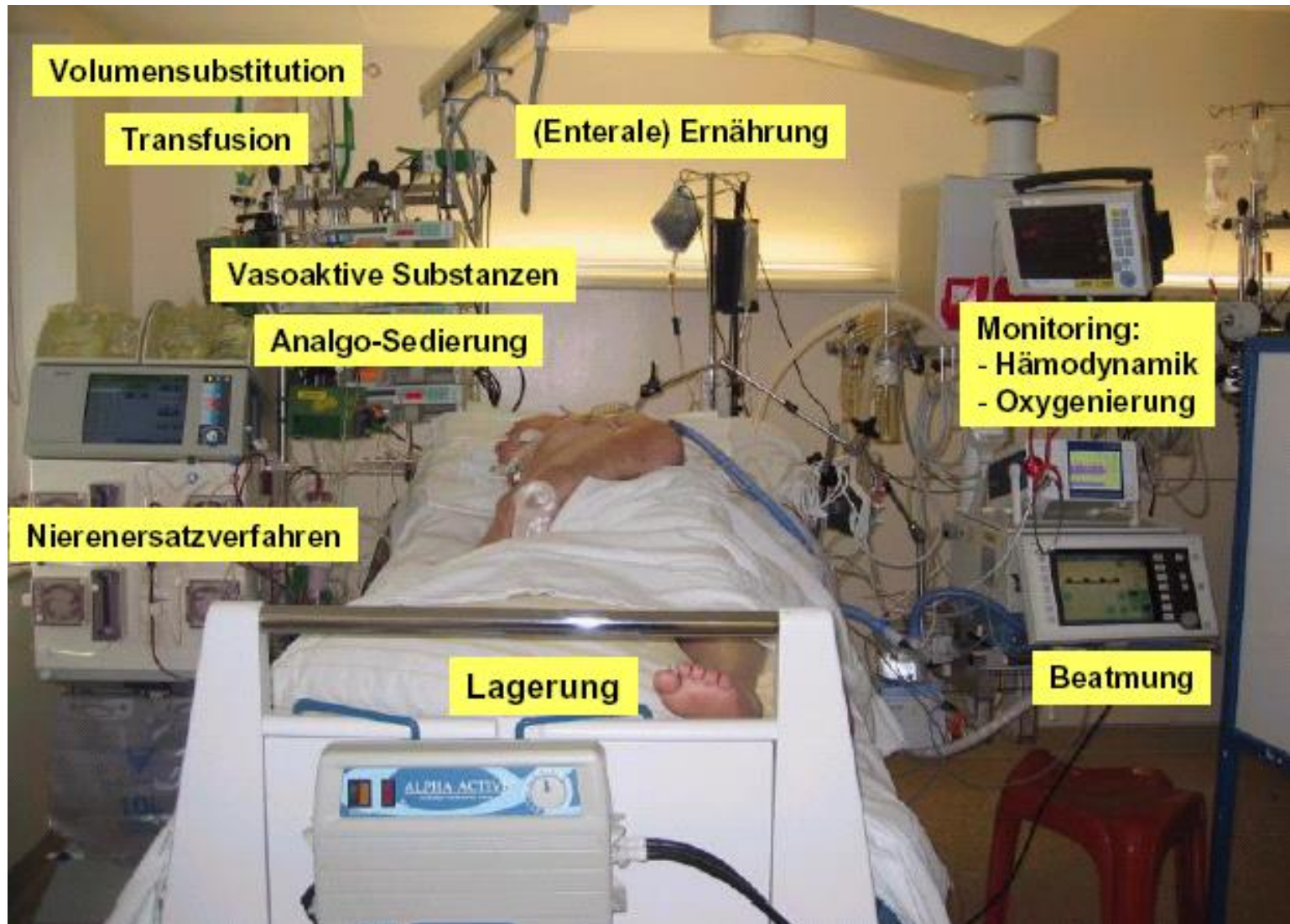
- 1. Herdsanierung** (chirurgische Verfahren, Drainagen)
- 2. Anti-infektiöse Therapie** (Antibiotika)
- 3. Supportive Therapie des Organdysfunktionssyndroms** (initial insb. Herz-Kreislauftherapie, ausreichende Gewebeoxygenierung)
- 4. Adäquate Ernährung** (enteral)
- 5. A. Unterbrechung des Toxin-/Mediator-Kaskade** durch Neutralisation, Antagonisierung und Elimination sowie durch anti-inflammatorische und immunomodulatorische Massnahmen (adjuvante Sepsistherapie), Volumensubstitution (Elektrolytlösungen, Katecholamine)

“Eckpfeiler” der Sepsis-Therapie

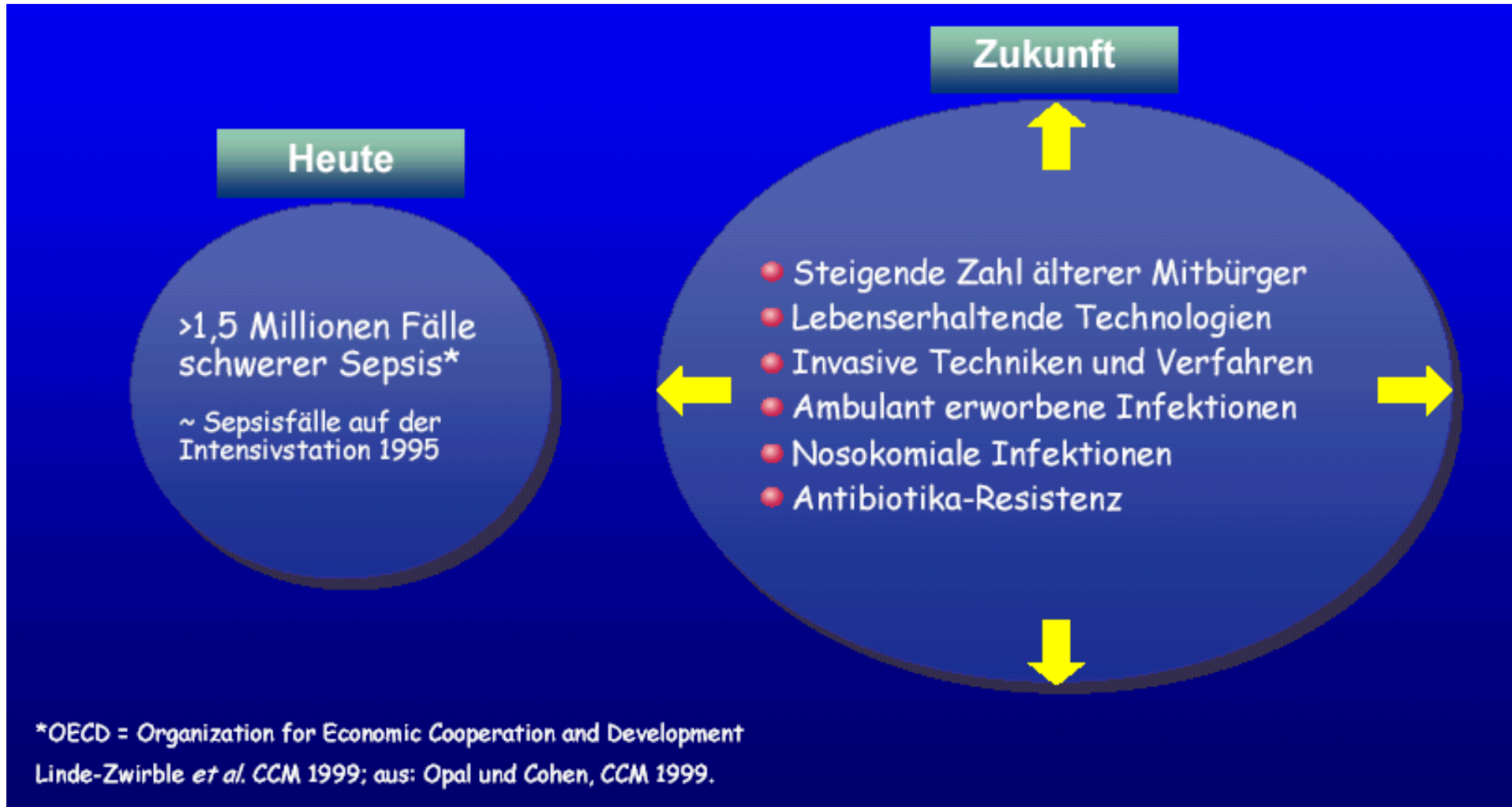
- 5. B. Unterbrechung des Toxin-/Mediator-Kaskade**
durch Neutralisation, Antagonisierung und Elimination
sowie durch anti-inflammatorische und
immunomodulatorische Massnahmen
- BPI: Bactericidal permeability increasing protein (LPS
Neutralisation)
 - PMB fixiert an Hämofiltrationsfilter (extrakorporale
Blutwäsche)
 - HDL: Endotoxin Bindung¹

¹Brandenburg, Andrä, Lindner, Koch, Blume, Garidel, Eur J Biochem (2002) 269: 5972

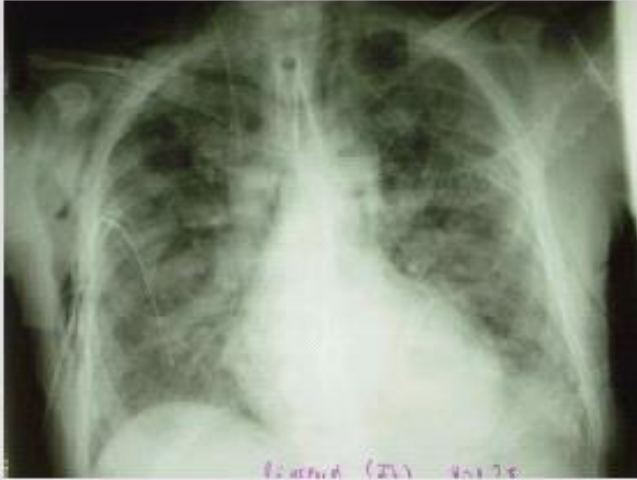
Supportive Therapie der septischen Schocks



Sepsis: Eine wachsende Herausforderung für das Gesundheitswesen



Primäre Infektionherde bei schwerer Sepsis



Lunge (41%)



Abdomen (32%)



Harnwege (11%)



Wunden + Weichteile (5%)



Katheter (5%)

Sepsis und Antibiotika-induzierte Freisetzung von Endotoxinen



Die Antibiotika-induzierte Freisetzung von bakteriellen Zellwandbestandteilen kann schwerwiegende Folgen für den Patienten haben. In dieser Übersichtsarbeit werden die Daten zur Endotoxin-Freisetzung nach Beginn einer Antibiotika-Therapie und ihre Rolle in der Pathogenese der Sepsis und des septischen Schocks diskutiert. Antibiotika unterscheiden sich in ihrem Potential zur Endotoxin-Freisetzung. Die Therapie mit einigen Beta-Lactam-Antibiotika führt zu deutlich erhöhten Spiegeln an freiem Endotoxin, während die Behandlung mit Carbapenemen und Aminoglykosiden relativ geringe Mengen an Endotoxin produziert. Antibiotika, die die Bildung von langen, aberranten Bakterienzellen induzieren, ehe es zu einer effektiven Abtötung des Mikroorganismus kommt, zeigen den höchsten Grad der Endotoxin-Freisetzung. Es gibt immer mehr Ergebnisse aus Tiermodellen und klinischen Studien, die belegen, dass die Antibiotika-vermittelte Freisetzung von biologisch aktivem LPS zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes von septischen Patienten führt. Paradoxerweise könnte die antimikrobielle Therapie bei einigen Patienten ein Kreislaufversagen durch Endotoxin-Freisetzung auslösen. Bei der Suche nach der besten Sepsis-Therapie sollte man in Betracht ziehen, dass einige Antibiotika potente Induktoren einer Endotoxin-Freisetzung sind und daher weniger geeignet für die initiale Behandlung von schweren gramnegativen Infektionen erscheinen.

Schlüsselwörter: Sepsis, Endotoxin, Antibiotika-Therapie

Konsequenzen für die Therapie?

Sepsisbehandlung

IVIG = intravenöses Immunglobulin G
 LPS = Lipopolysaccharid
 PAF = plättchenaktivierender Faktor
 PGE1 = Prostaglandin E1
 NO = Stickstoffmonoxid
 NOS = Stickstoffmonoxidsynthase
 cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat
 L-NAME = N-Nitro-L-Arginin-Methyl-Ester
 L-NMMA = N(G)-Monomethyl-L-Arginin

PHP = pyridoxyliertes Hämoglobin-Polyoxyethylen-Konjugat
 G(M)-CSF = Granulozyten(Monozyten)-Kolonie stimulierender Faktor
 PGG = poly-(1-6)- β -Glukotriosyl-(1-3)- β -Glukopyranose
 TFPI = „tissue factor plasminogen inhibitor“
 APC = aktiviertes Protein C

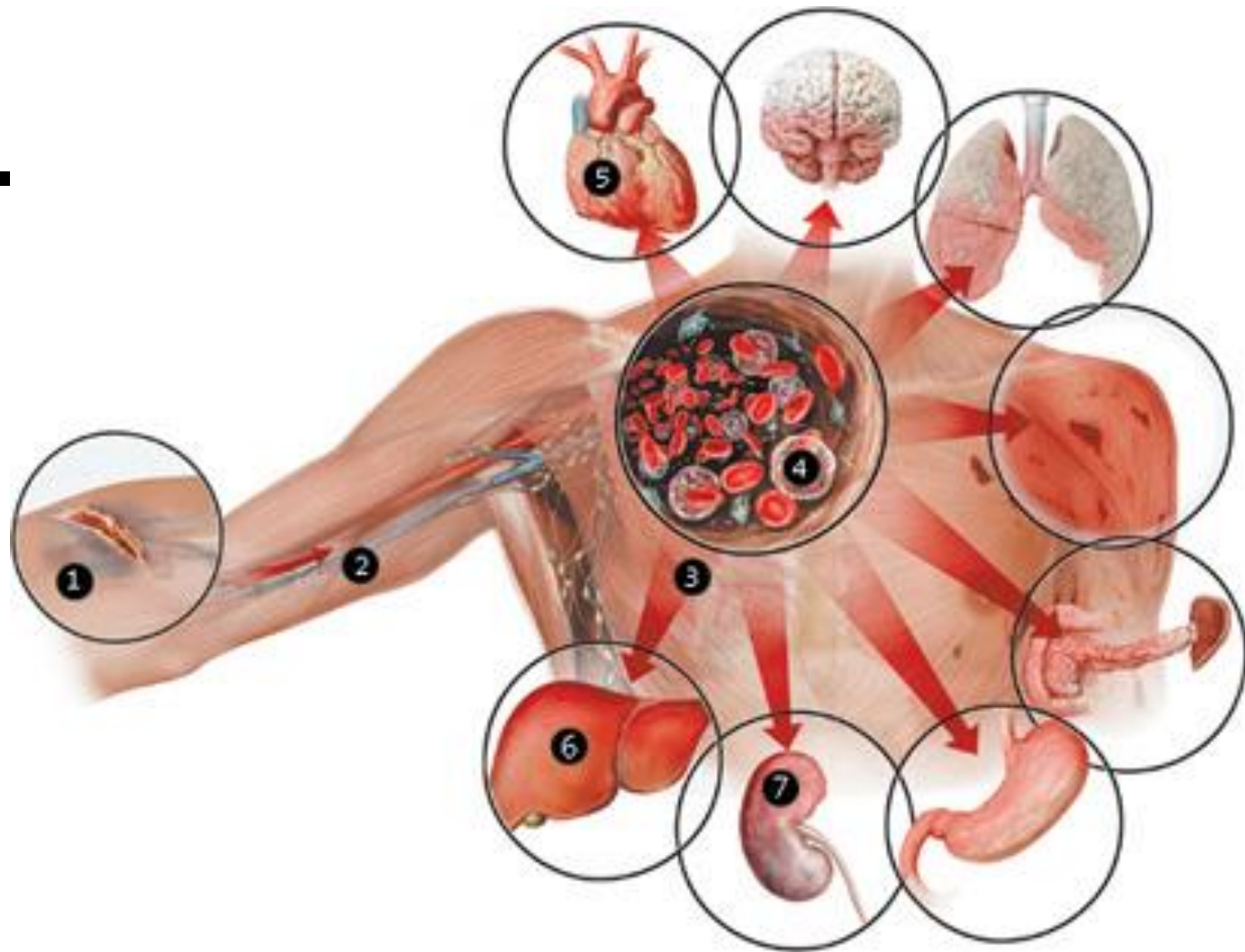
Antimikrobielle und LPS-neutralisierende Peptide

Riedemann, Krettek (2004) kliniker 33: 162

Tab.1 Ziele und Strategien der Sepsisbehandlung in klinischen Studien

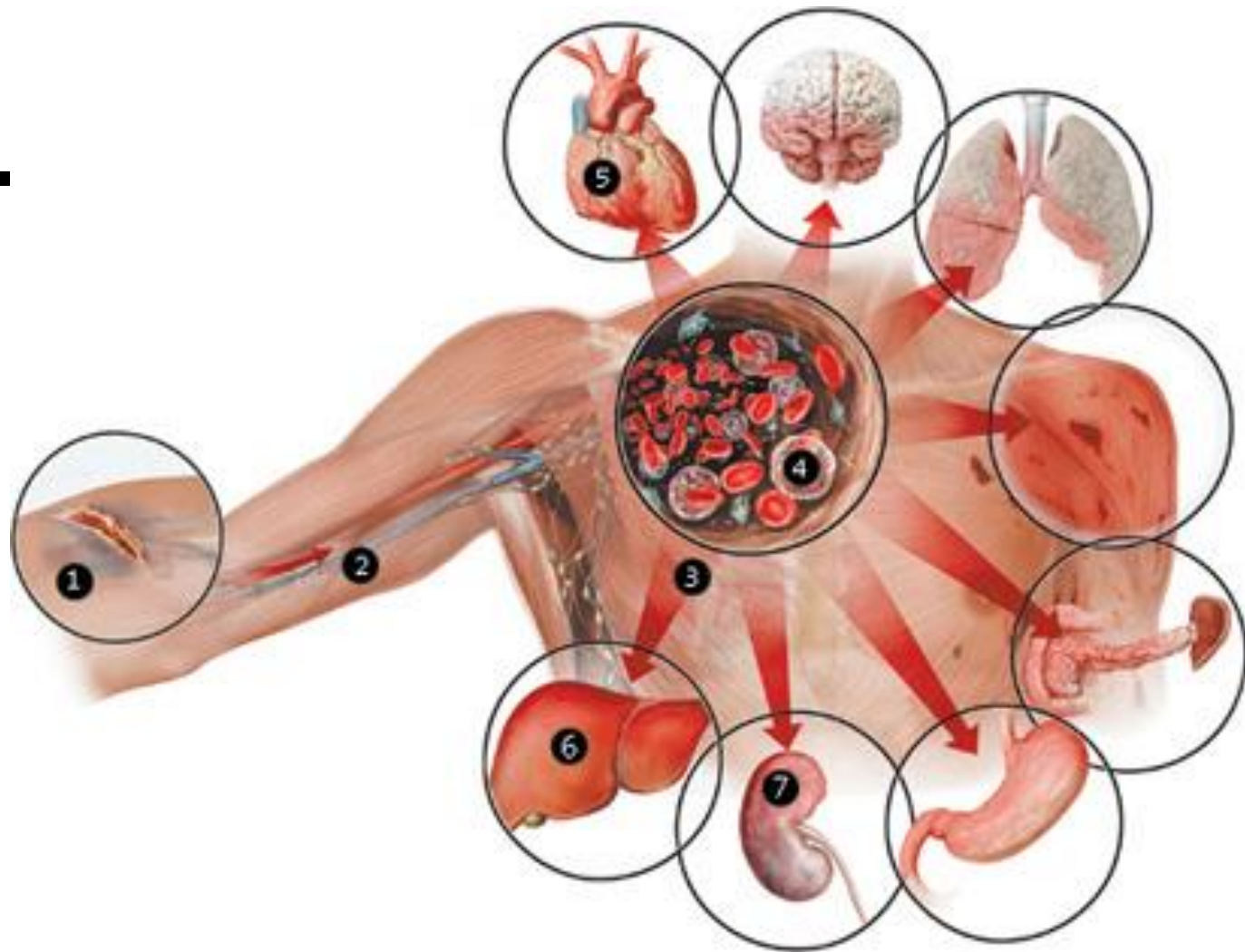
Immunmodulation	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide (Hemmung der Immunaktivierung) IVIG (= i.v. Immunglobuline, Verbesserung der Immunität)
Endotoxin (LPS)	<ul style="list-style-type: none"> Anti-LPS-Antikörper (Elimination von LPS mit verschiedenen AK) BPI (bactericidal/permeability increasing protein) Hämofiltration (LPS-Elimination)
TNF α	<ul style="list-style-type: none"> TNFα-Antikörper (Elimination von TNF mit verschiedenen Antikörpern) löslicher TNF-Rezeptor (TNF-Inhibition durch Konkurrenz)
IL-1	<ul style="list-style-type: none"> IL-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1-Wirkungsabschwächung)
PAF	<ul style="list-style-type: none"> Phospholipase-A2-Antagonist (Reduzierung von PAF) PAF-Antagonist PAF-Acetylhydrolase (PAF-Inaktivierung)
Bradykinin	<ul style="list-style-type: none"> Bradykinin-Antagonist
Arachidonsäure-Metabolite	<ul style="list-style-type: none"> Prostaglandin (PG) E1 und gebundenes PGE1 (antiinflammatorisch) Thromboxan-Inhibitor (antiinflammatorisch) Ketokonazol (Thromboxan-Synthetase-Inhibitor) Ibuprofen (Cyclooxygenase-Hemmung)
Sauer	
NO	
Phosp	
Granu	
	<ul style="list-style-type: none"> G-CSF, GM-CSF (Vermehrung von immunkompetenten Zellen) PGG-Glukan (Erhöhung der Phagozytose und des „bacterial killing“)
Komplementsystem	<ul style="list-style-type: none"> C1-Inhibitor (Hemmung der klassischen und Lectin-Aktivierung)
Koagulation	<ul style="list-style-type: none"> AT III (Hemmung von Thrombin, Faktor IXa, Xa und XIa, XIIa) TFPI (Hemmung von Faktor X und IX) APC (Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa)

Blut- vergiftung



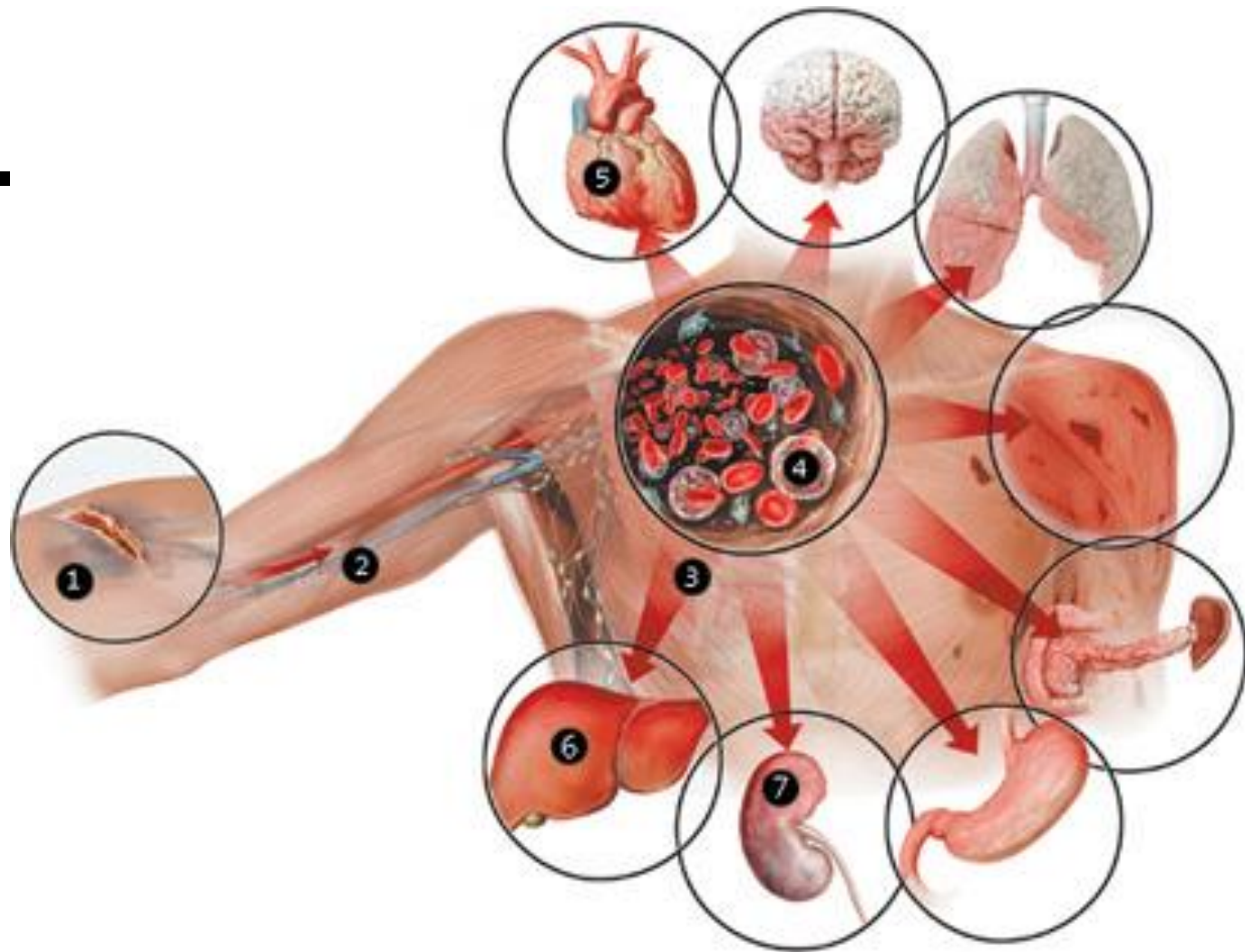
Eine Blutvergiftung (Sepsis) kann von einer einfachen Wunde am Arm ausgehen (1).

Blut- vergiftung



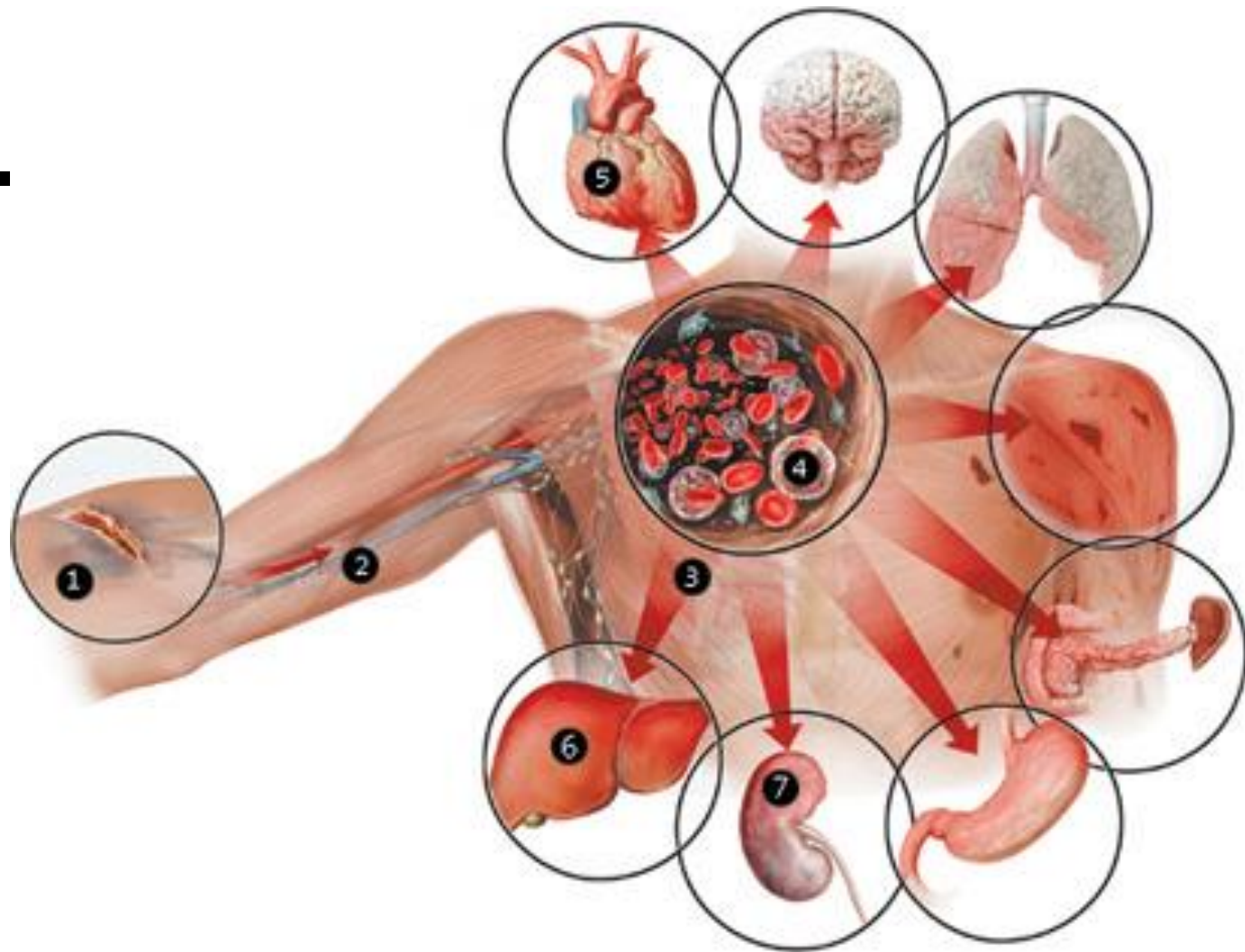
Häufigste Auslöser sind ganz gewöhnliche Erreger, die ohnehin Haut oder Schleimhäute besiedeln. Normalerweise werden die Keime von Immunzellen schon in der Wunde in Schach gehalten. Ist der Patient aber durch schwere Krankheiten geschwächt, dann gelangen die Erreger über das Blut oder die Lymphgefäße in den Kreislauf (2).

Blut- vergiftung



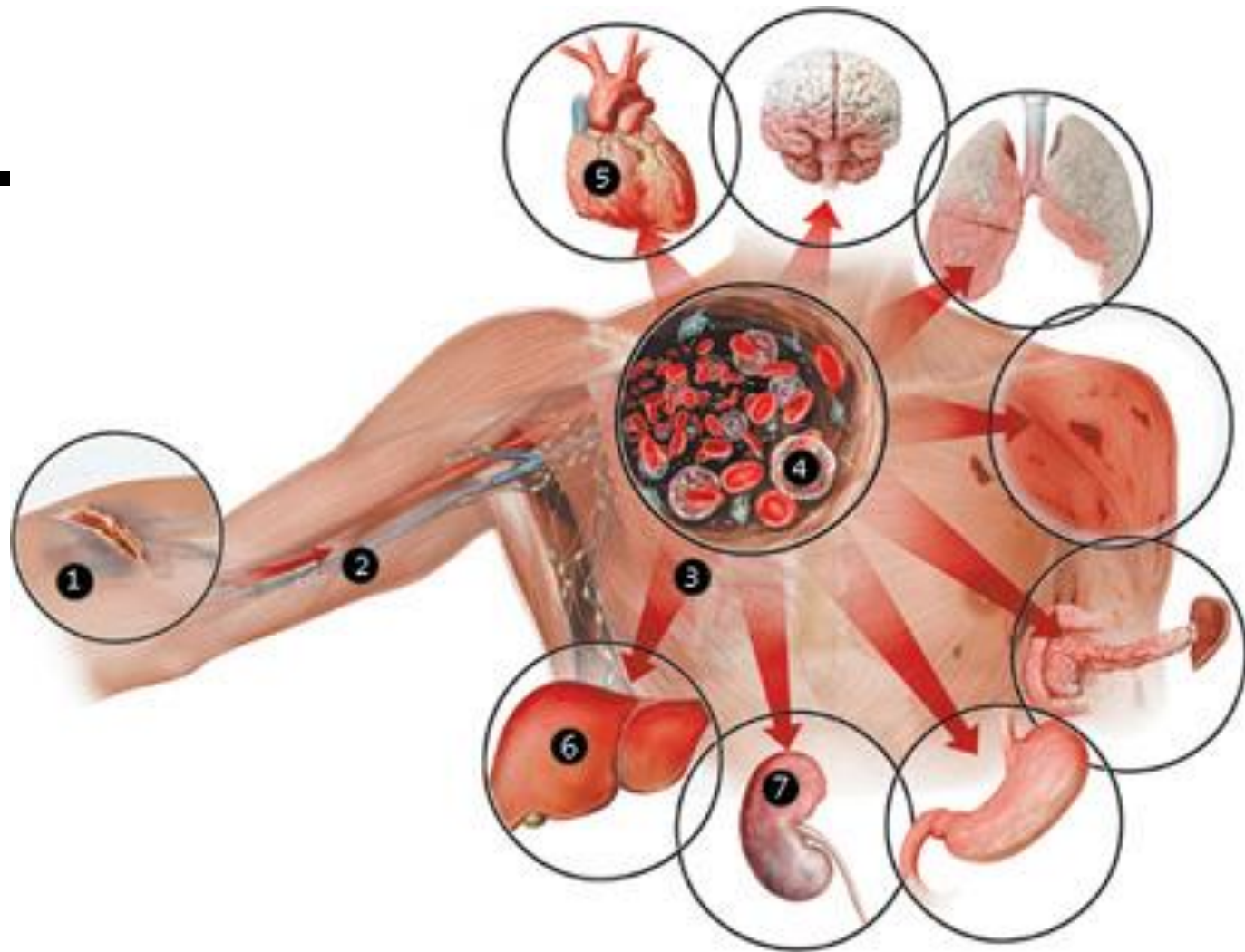
Von dort aus verteilen sie sich rasch in alle Organe (3).

Blut- vergiftung



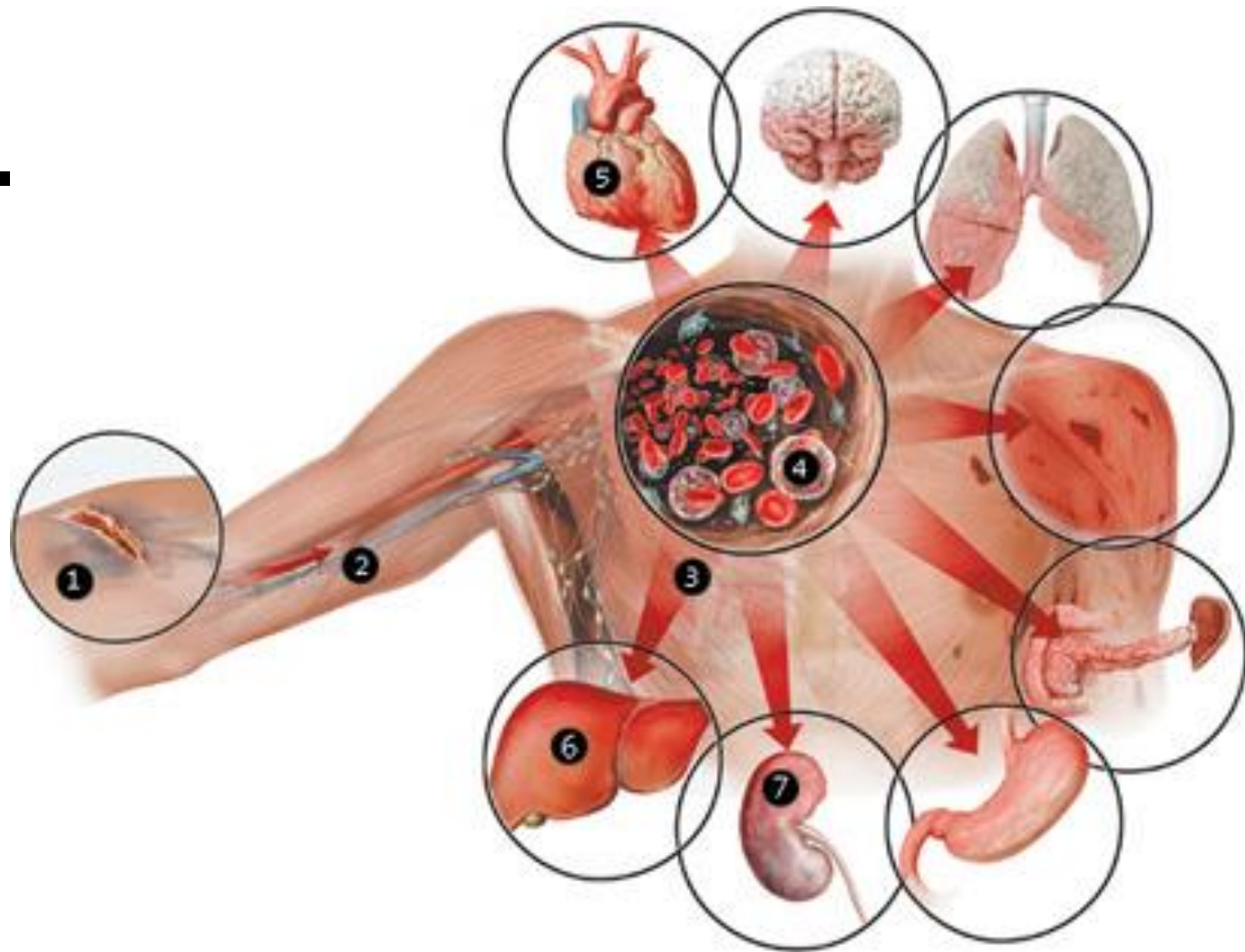
Die Immunabwehr des Körpers gerät in den höchsten Alarmzustand und versucht, die fremden Eindringlinge unschädlich zu machen (4). In diesem Abwehrkampf bilden die Immunzellen massenhaft Botenstoffe wie den Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha (TNF-Alpha) und Interleukin-1 (IL-1).

Blut- vergiftung



Die Reaktion gerät dadurch außer Kontrolle. Überall im Körper schädigen die Substanzen die Blutgefäße, Flüssigkeit tritt in das Gewebe über. Die Blutgerinnung spielt verrückt. Außerdem weiten sich die Adern. Das Herz (5) kann bald nicht mehr gegen die Flüssigkeitsverluste anpumpen, und der Blutdruck stürzt ab.

Blut- vergiftung



Ein lebenswichtiges Organ nach dem anderen, wie Leber (6) und Niere (7), fällt aus. Der Mensch stirbt

Blutvergiftung und rostiger Nagel

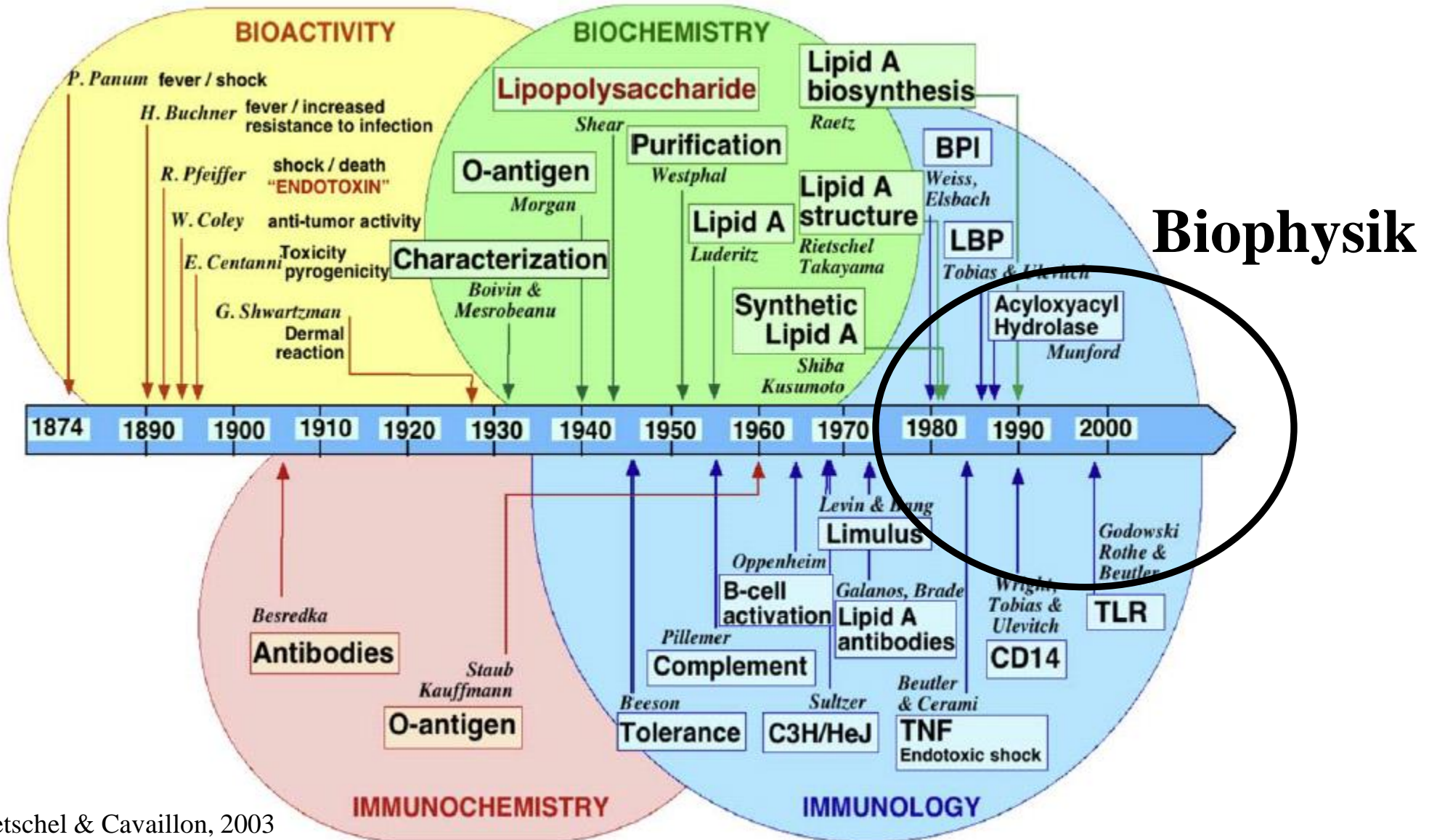


zarz, 12.09.2005

Ein rostiger Nagel führt selten zu Sepsis.

Verschmutzte Wunden und Schrammen von rostigen Nägeln führen allerdings entgegen verbreiteter Annahmen nur in den seltensten Fällen zu einer echten Blutvergiftung. "Das ist eine absolute Rarität", sagt Brunkhorst.

Historische Entwicklung



Biophysik