

Sepsis verursacht durch bakterielle Endotoxine mit neurologischen Spätschäden

Ines Niehaus

- Rendsburg 2017 -

Gliederung

- Einleitung
 - Was sind bakterielle Endotoxine?
 - Wie lösen bakterielle Endotoxine Sepsis aus?
 - Symptome der Sepsis durch Endotoxine
 - Was ist Morbus Parkinson?
 - Symptome von Morbus Parkinson
- Mein Fallbericht
 - Sepsis durch Endotoxine mit Parkinsonismus
 - Untersuchungsergebnisse
- Diskussion
- Zusammenfassung

Was sind bakterielle Endotoxine?

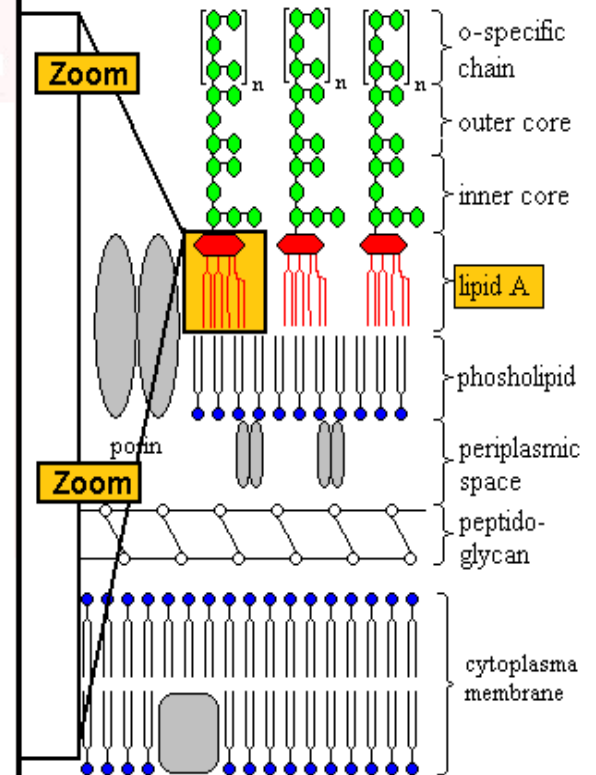
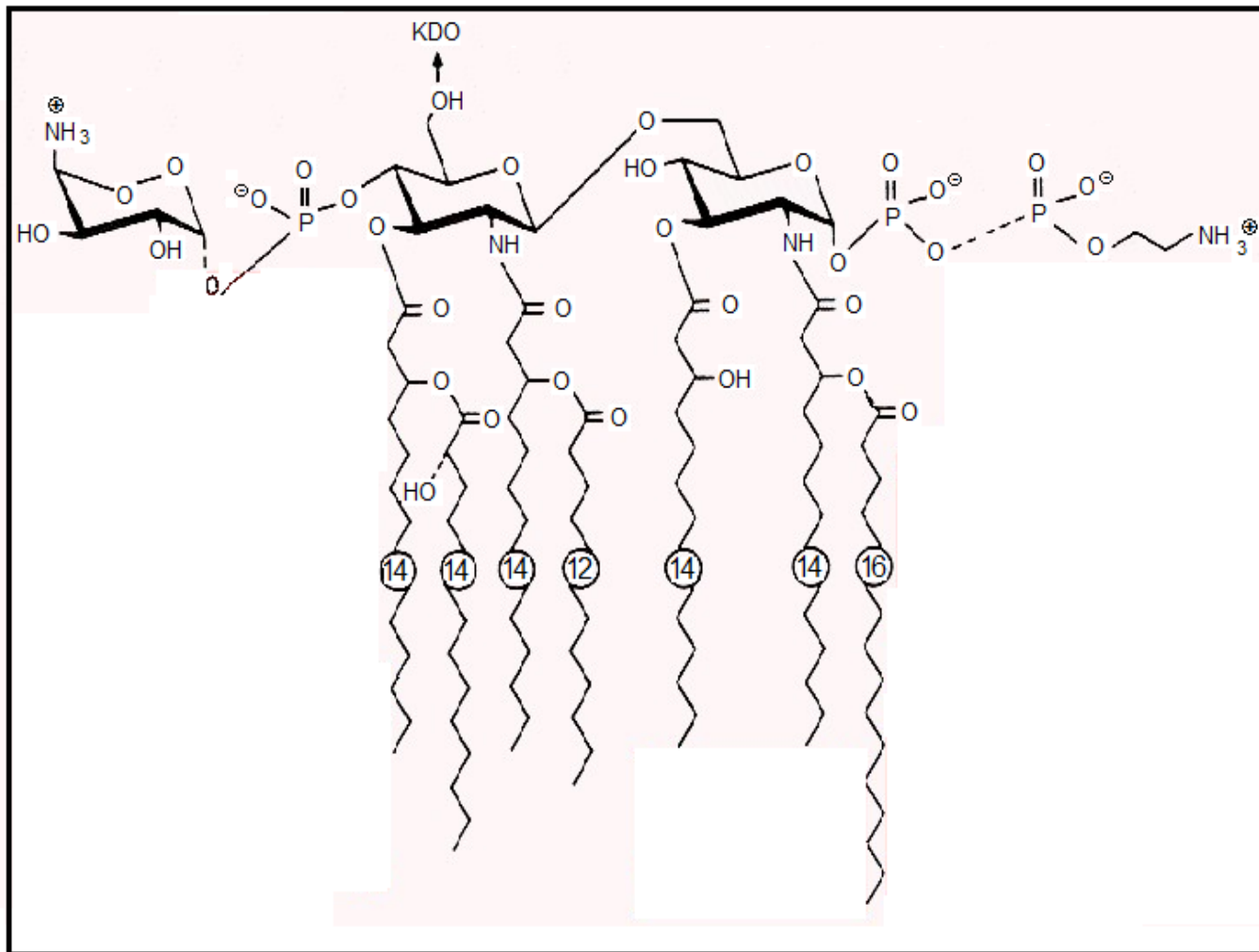
- Bestandteile der äußeren Zellwand Gram-negativer Bakterien (z. B. von E. Coli, Salmonellen)
- Synonym **Lipopolysaccharid** (abgekürzt **LPS**)
- Endotoxine biogefährlich für Menschen und Tiere



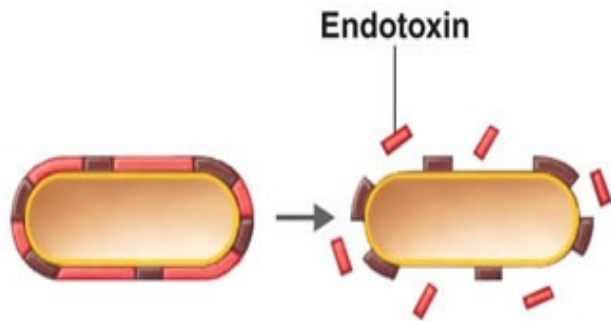
LIPOPOLYSACCHARIDE
Vorsicht!
Biogefährdung

Struktur der Zellwand von Gram-negativen Bakterien

Gram-negative Bakterien



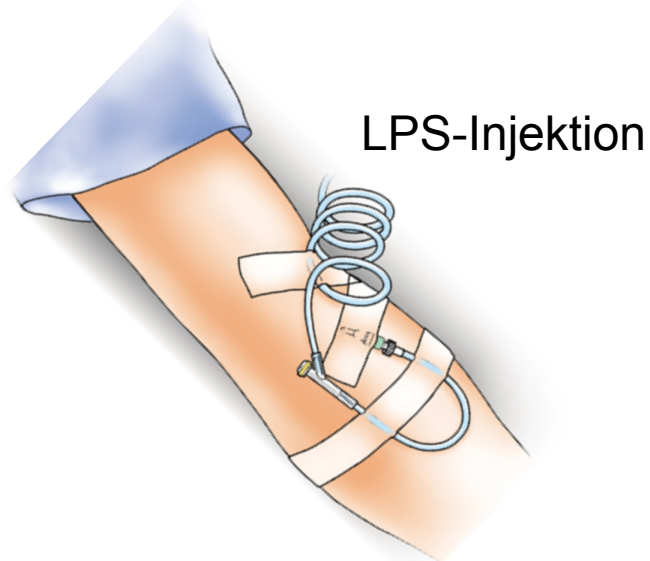
Chemische Struktur des Lipid A von *Salmonella minnesota* LPS mit 7 Fettsäuren



Freigesetzt von
Gram-
negativen
Bakterien

Warum sind bakterielle Endotoxine so biogefährlich?

100 Nanogramm LPS
intravenös
(1 Gramm LPS/10 Millionen
Menschen)



1 Milligramm LPS intravenös
(1 Gramm/1000 Menschen)

Fieber und
Entzündung

*Ein Teelöffel voll LPS würde
die gesamte Bevölkerung
Deutschlands krank
machen.*

Systemische
Entzündungs-
reaktion

Sepsis
Symptome

Septischer
Schock

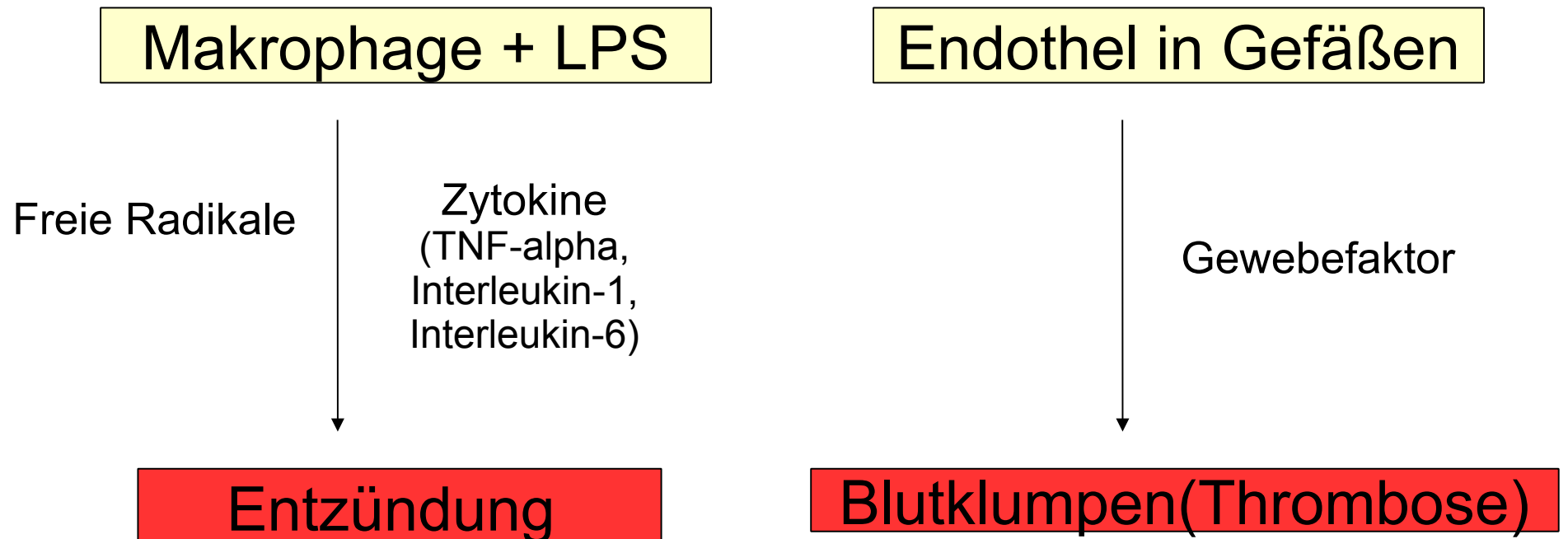
Multi-Organ
Versagen

Tod

*Ein Teelöffel voll LPS würde
10.000 Menschen töten.*

Wie lösen bakterielle Endotoxine Sepsis aus?

- LPS rufen viele akute pathophysiologische Effekte hervor z. B. die Aktivierung von Monozyten/Makrophagen (Fresszellen).



Symptome der Sepsis durch Endotoxine

- Entzündung mit hohem Fieber
- Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen
- Grippe-ähnliche Symptome
- Tachykardie, Tachypnoe (beschleunigte Herzfrequenz und Atmung)
- Hypotonie (niedriger Blutdruck) mit Vasodilation (erweiterte Blutgefäße) und Kapillarleck
- Atemnot
- Schock, Multi-Organ-Versagen mit Todesfolge

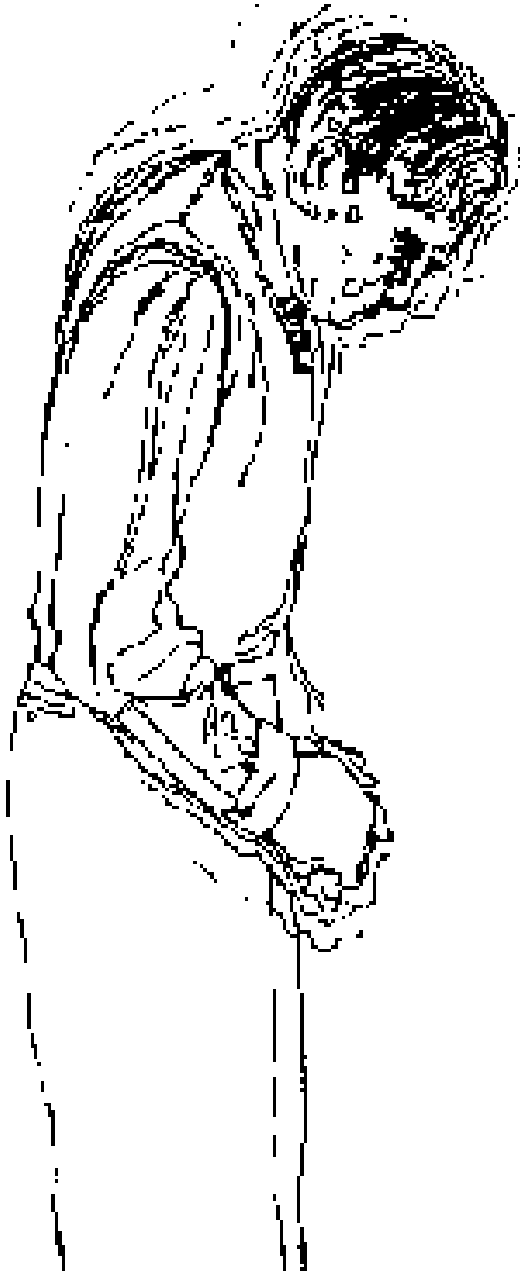


Was ist Morbus Parkinson?

- Langsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems
- Absterben der Dopamin produzierenden Nervenzellen in der Substantia nigra im Mittelhirn
- Bewegungsstörung mit Symptomen verursacht durch Mangel des Nervenbotenstoffes Dopamin
- unbekannte Ursache
- Erkrankungsgipfel 50-60 Jahre
- ca. 300.000 Parkinsonpatienten in Deutschland
- Keine Heilung
- Medikamentös behandelbar

Hauptsymptome von Morbus Parkinson

- Tremor (Zittern)
- Rigor (Muskelsteifheit)
- Bradykinesie
(Bewegungsverlangsamung)
- Posturale Instabilität (Fallneigung)



Symptome von Morbus Parkinson

Weitere motorische Symptome:

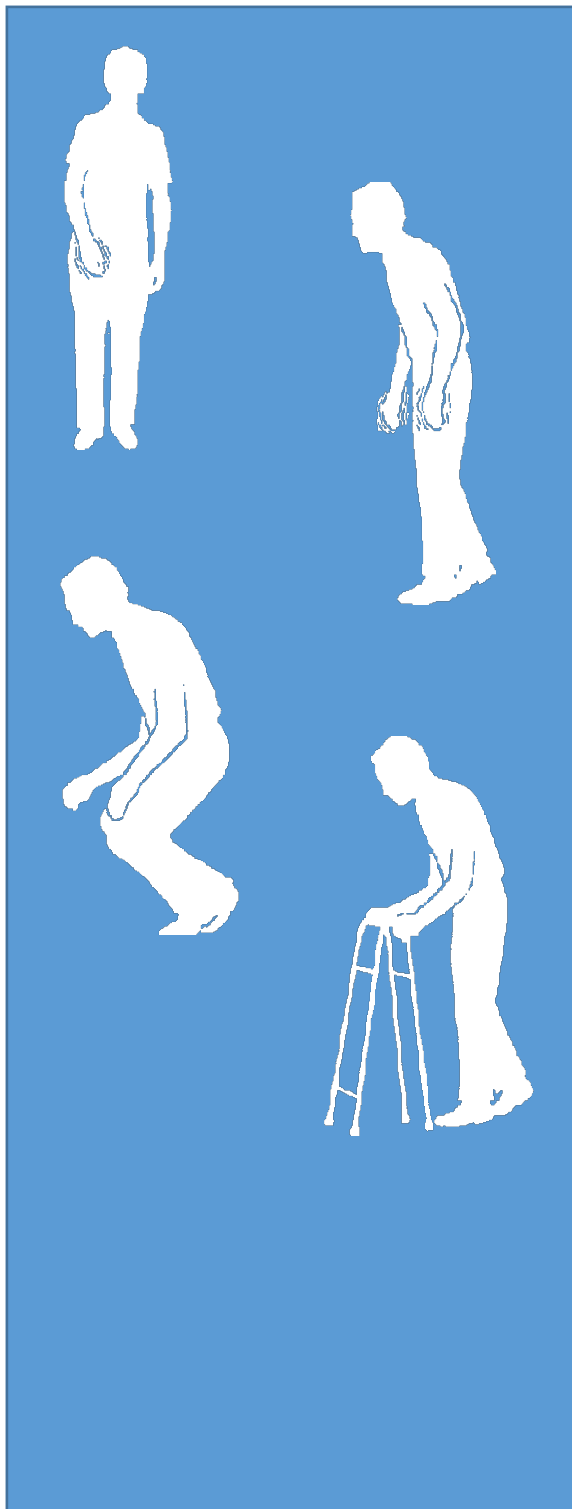
- Freezing (vorübergehende Bewegungsunfähigkeit)
- Gangstörungen (fehlender Armschwung beim Gehen, schlurfen, trippeln, reduzierte Schrittlänge)
- Feinmotorikstörungen (z. B. kleinere Schrift)

*Es ist besonders blödsinnig zu sein, schon im Kindesalter Besessenen ist auf meine Fall zu
hört zu sein, erdulden. Sie können ja einen Spaltfuß am Boden fassen.*

Endstadium:

- Pflegebedürftigkeit bis hin zur Gehunfähigkeit und Bettlägerigkeit

Nichtmotorische Parkinsonsymptome



Niedriger
Blutdruck

Müdigkeit

gastrointestinale
Dysfunktion

Schwitzen

Depression

geringer Verlust
an Autonomie

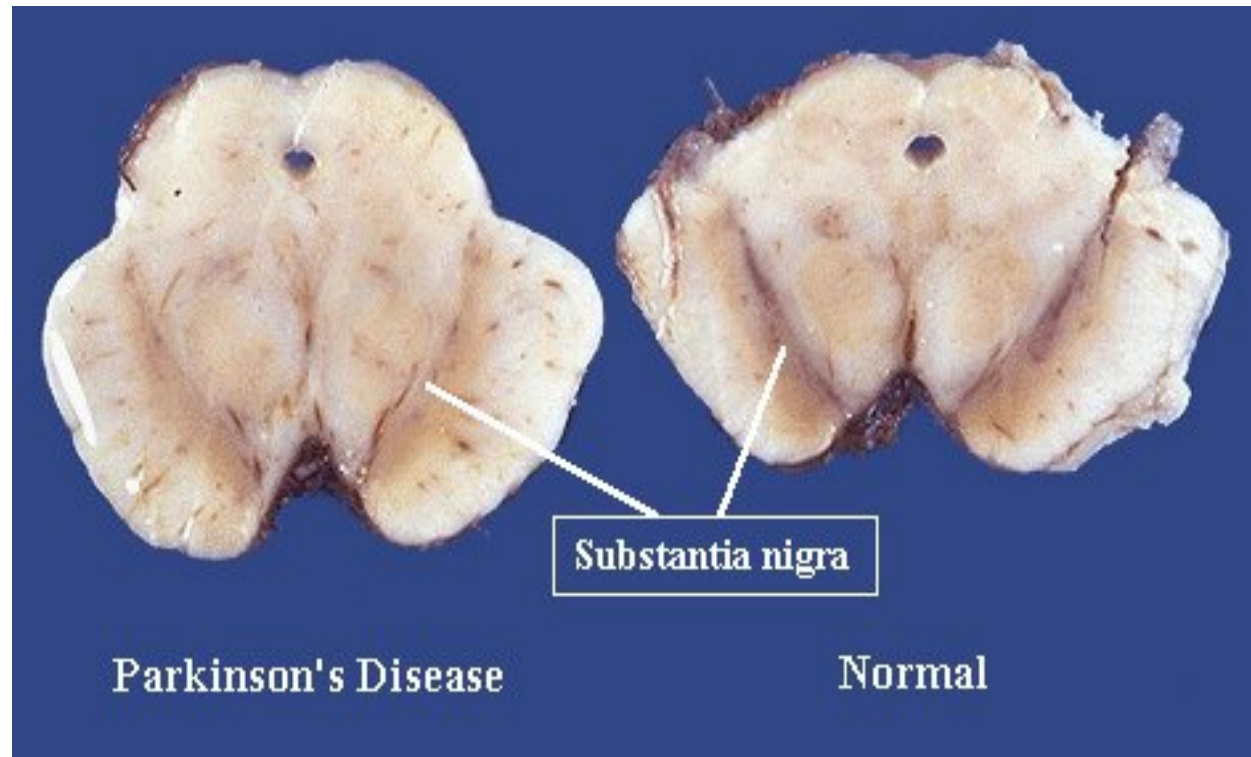
Muskelschmerzen mit
Steifheit assoziiert

Riechstörungen

Sprachstörungen

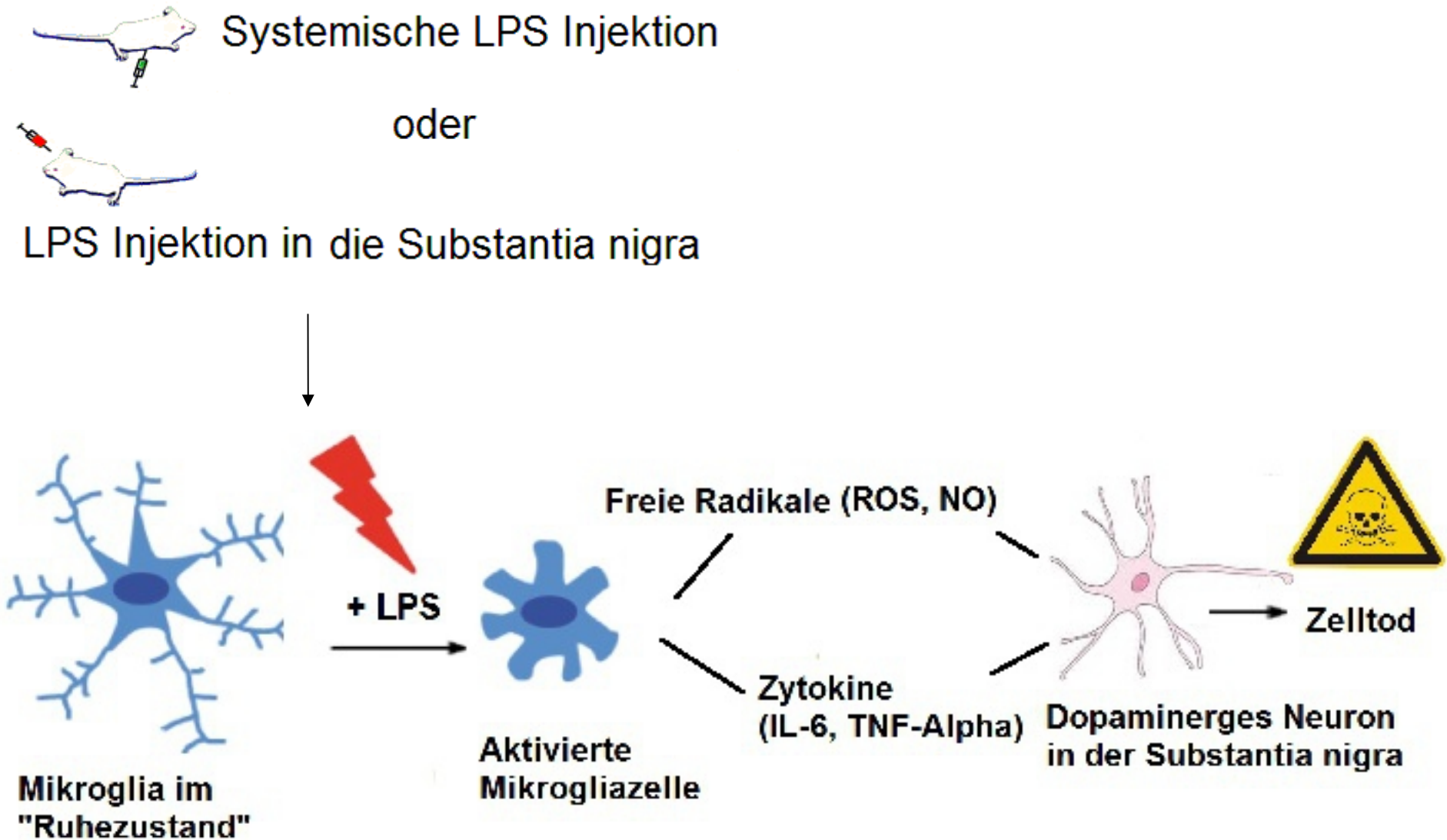
Schlafstörung (Ein- und
Durchschlafstörung,
Alpträume)

Untergang der Dopamin produzierenden Nervenzellen in der Substantia nigra im Mittelhirn bei Parkinson



Reduktion der schwarzen Pigmentierung (Neuromelanin) der Substantia nigra bei Parkinson (links) im Vergleich zur Kontrolle (rechts) durch Zerstörung dopaminergener Neuronen

Tiermodell: Parkinson durch LPS



Castano A et al. J Neurochem. 2002; 81: 150-7.
Chen PS et al. Neuroscience. 2007; 149: 203-12

Mein Fallbericht (1)

03.03.1995:

Kontamination mit 10 Mikrogramm (10 Millionstel Gramm) LPS von *Salmonella minnesota* im Labor durch kleine Schnittwunde am linken Daumen beim „Vortexen“



Eppendorf-Röhrchen z. B. mit
1 ml LPS-haltiger Lösung



Laborarbeit an der Bench (Sterilbank) mit dem Vortexer

Mein Fallbericht (2)

LPS verursachte Entzündung mit Sepsis-ähnlichen Symptomen (3.-27. März 1995):

- hohes Fieber (bis 39-40°C)
- starker Husten mit Atemnot (erste Asthmaanfälle)
- erhöhte Herzfrequenz bis zu 110 Schlägen/min
- Kreislaufstörungen (Blutdruckabfall)
- starker Durst (6-7 Liter Wasser/Tag)
- Rhinitis (Schnupfen)
- Übelkeit mit Erbrechen, Durchfall
- Muskel-/Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen
- Trockene, blasse Haut mit Blasen an Händen

Mein Fallbericht (3)

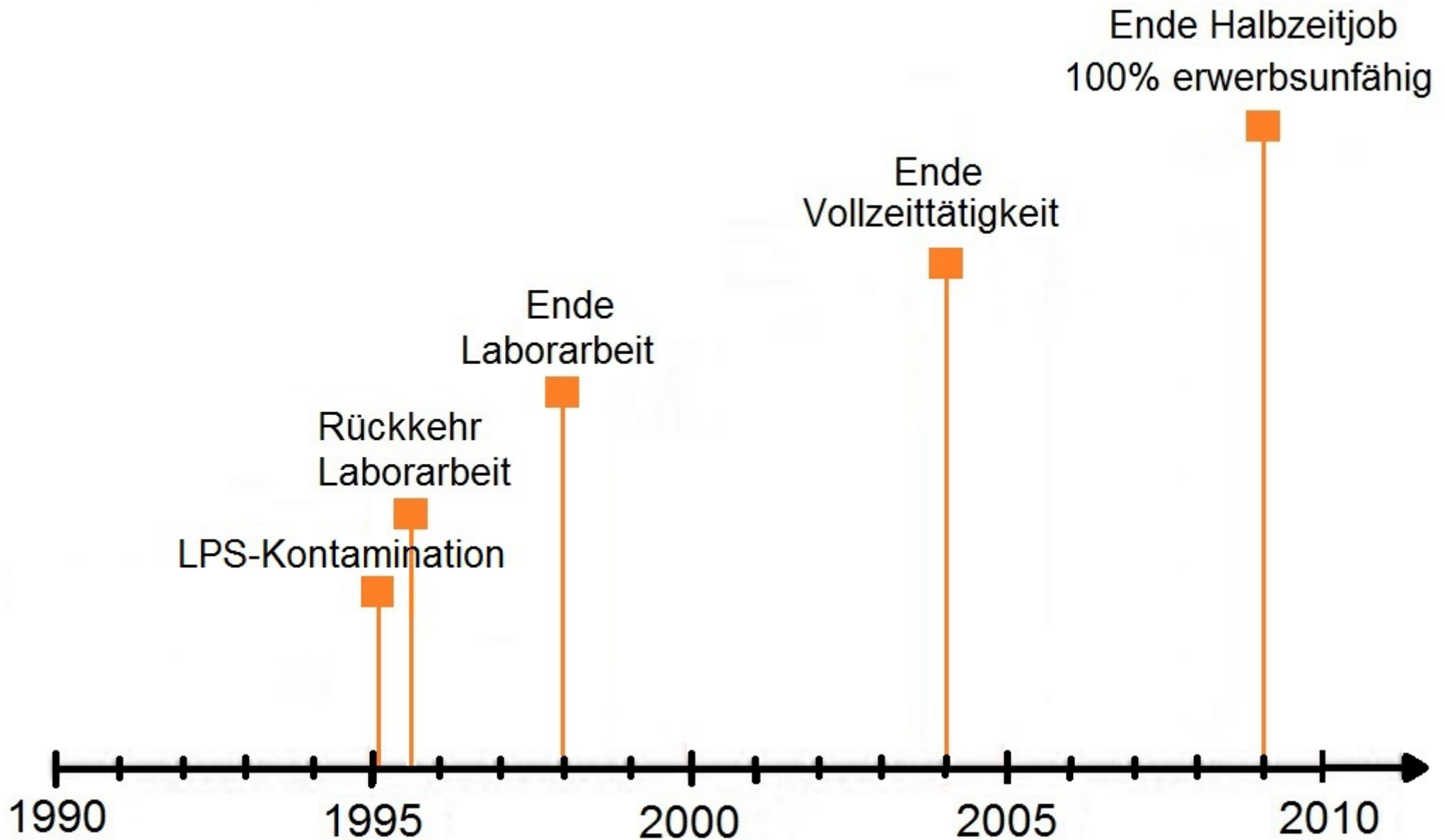
- **Neurologische Symptome ab 24.03.1995:**
 - Krampfanfälle
 - Myoklonien (Muskelzuckungen)
 - Sensibilitätsstörungen vor allem der Füße
- Parkinsonsymptome:
 - Rigor (Muskelsteifheit am ganzen Körper)
 - Bradykinesie (Bewegungsverlangsamung)
 - Gangstörung (Schlurfen, Nachziehen Bein links)
- Diagnose Morbus Parkinson 12.04.1995 (Alter 22)

Mein Fallbericht (4)

Symptome während akuter LPS-induzierter Entzündungsphasen im Gehirn

- Schnelle Verschlechterung der Parkinsonsymptome (Muskelsteifheit, Bewegungsverlangsamung u. a.) bis zu akinetischen Krisen (völlige Bewegungsunfähigkeit) mit notwendiger intensivmedizinischer Überwachung
- Anschließend: 2-3-Wochen stationäre neurologische Rehabilitation in Parkinsonzentren

Erwerbsfähigkeit



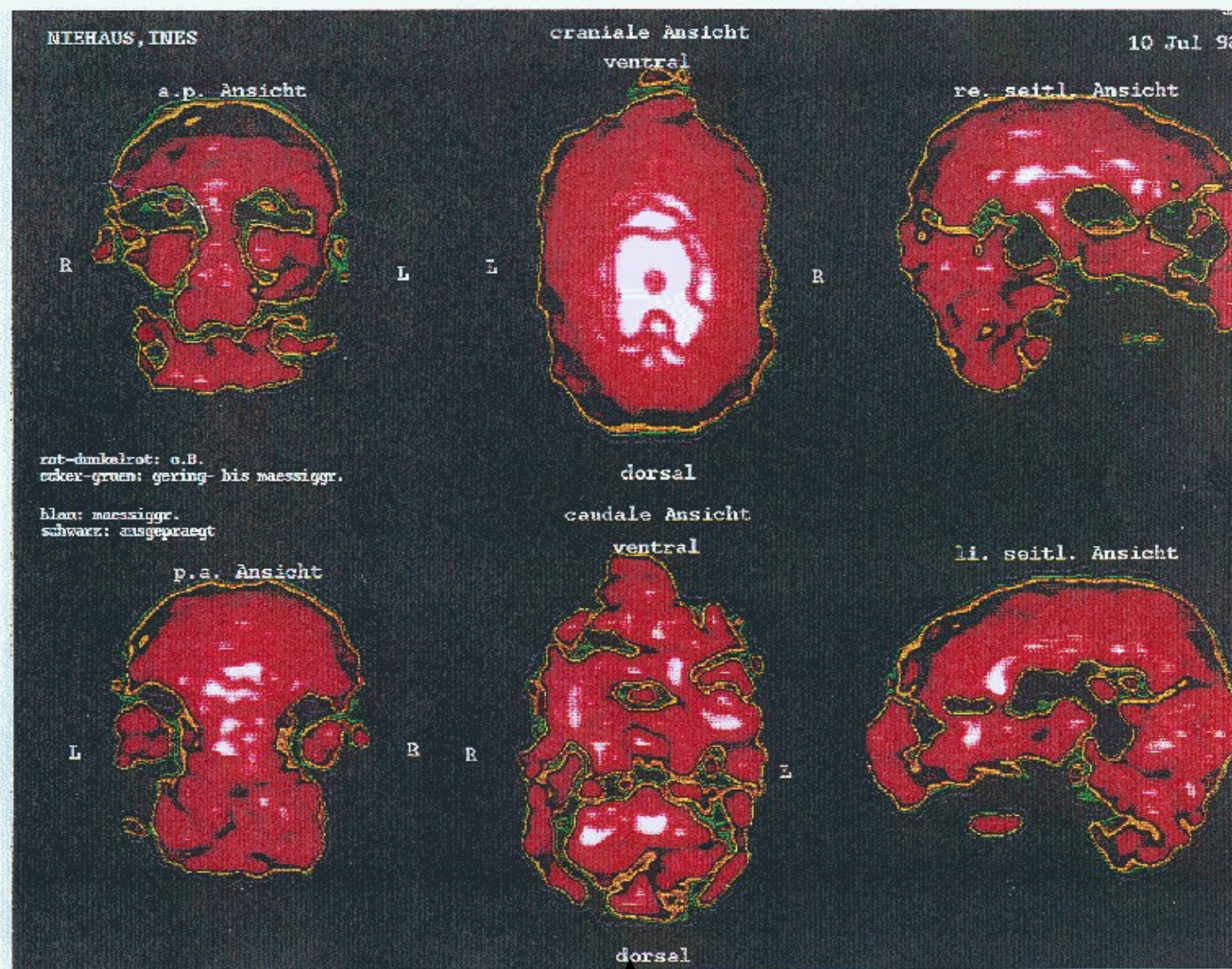
Untersuchungsergebnisse

- LPS-Nachweis im Liquor (Nervenwasser)
 - Ergebnis des Limulus-Amöbozyt-Lysat-Assays:
6,6 ng LPS/ml Liquor im Jahre 2000
- LPS-Nachweis im Blut:
 - Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie: Hohe Menge an *Salmonella minnesota* LPS im Blut 2003
- Schlussfolgerung:

LPS hat Bluthirnschranke durchdrungen und wird weder im Gehirn von den Mikroglia noch im Körper abgebaut.

Positron-Emissions-Tomographie mit [Fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-Glukose der Großhirnrinde 1998

↓ von oben



→ von vorne

← rechte Seite

→ von hinten

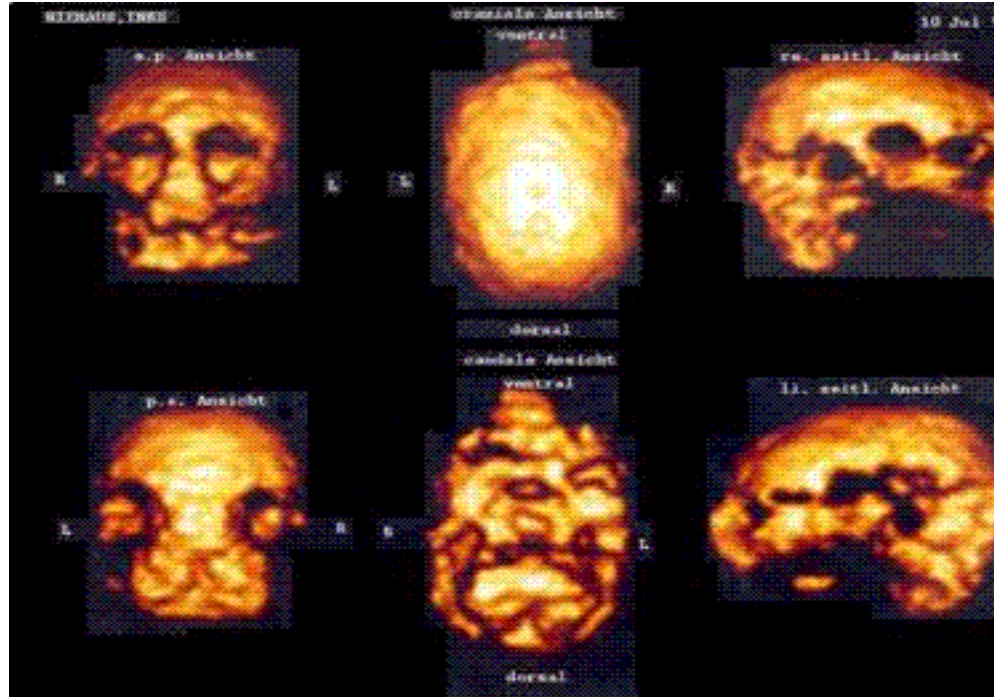
← linke Seite

von unten

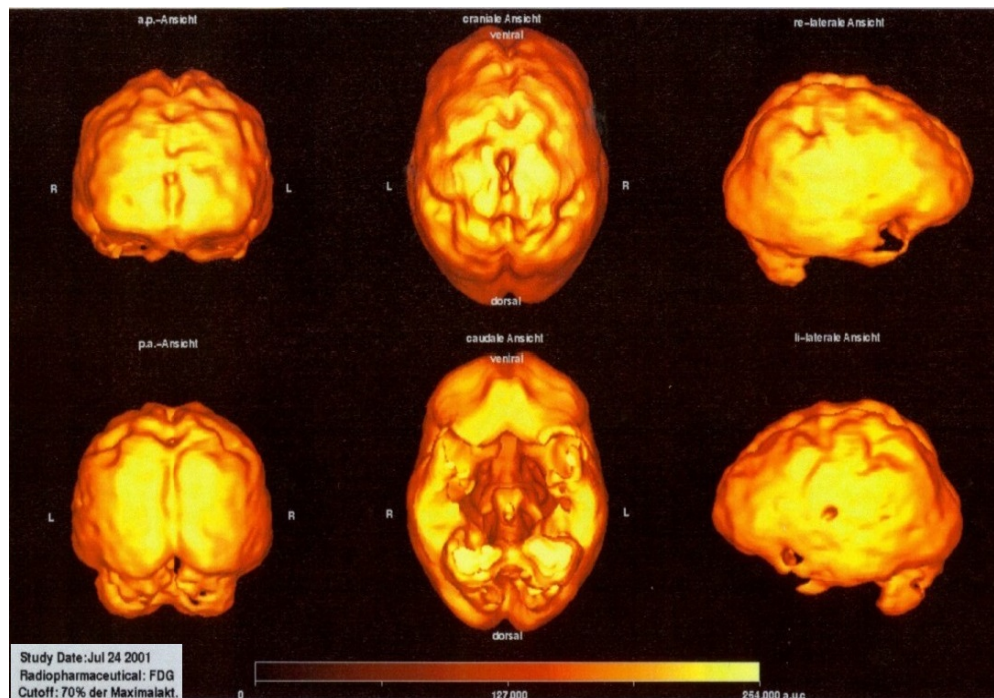
Farben: rot: normal; ocker-grün: geringe Schäden; blau: mäßige Schäden; schwarz: ausgeprägte Schäden

Glukoseverbrauch meiner Großhirnrinde verglichen mit Kontrolle im FDG-PET

mein FDG-PET
10.07.1998



gesunde
Kontrolle



Farberklärung (Balken):
Von schwarz (<70%) bis
hellgelb (100% Glukose-
verbrauch)

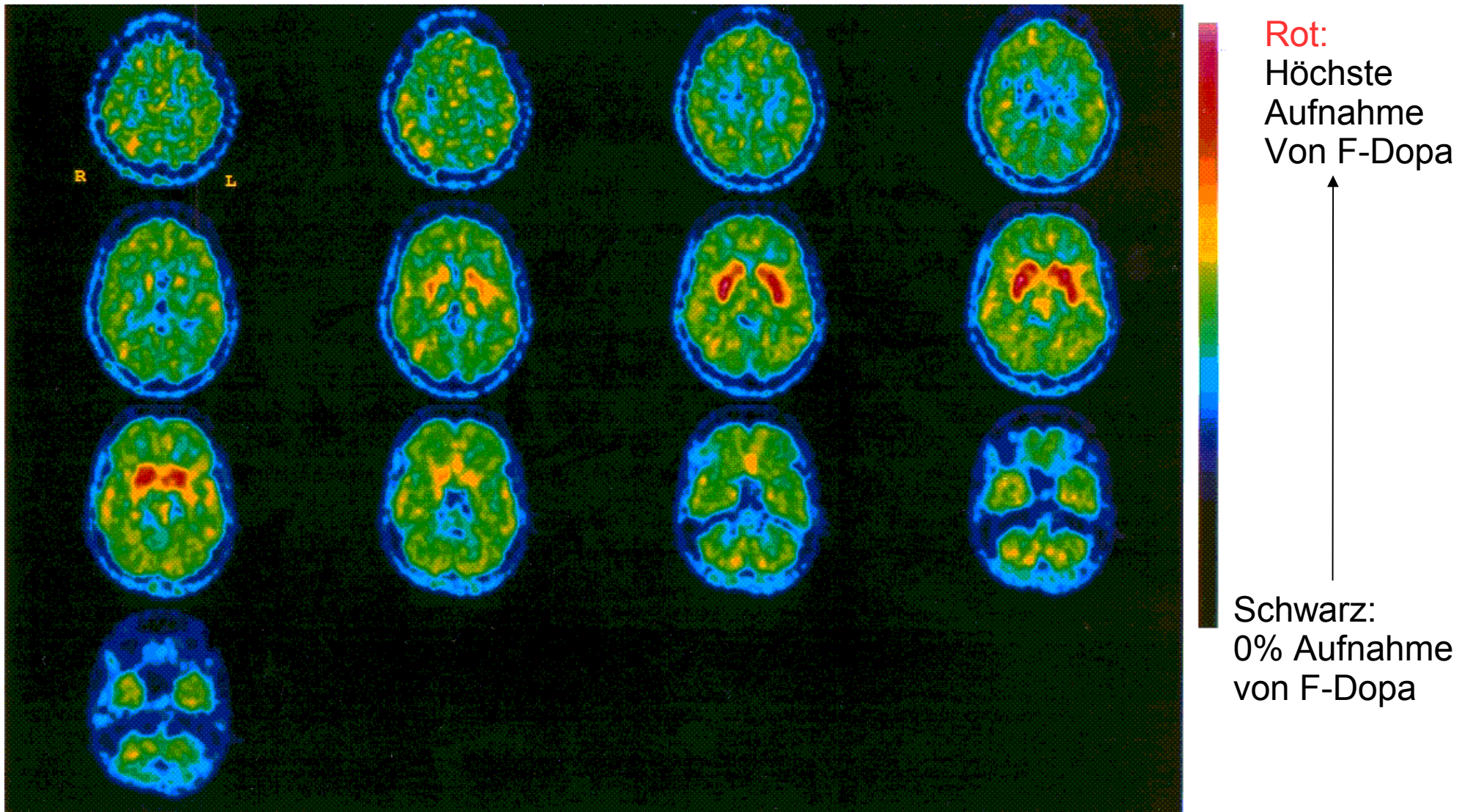
Reduktion des Glukoseverbrauchs auf x% der Maximalaktivität der Großhirnrinde (=100%)

Region	rechts in %	links in %
Gyrus frontalis inferior	< 70	70
Gyrus frontalis medius	< 70	80
Gyrus frontalis superior	< 70	80
Gyrus praecentralis	75	80
Gyrus postcentralis	-	80
Lobulus parietalis inferior	80	70
Gyrus temporalis inferior	80	-
Gyrus temporalis medius	75	80
Gyrus temporalis superior	70	80
Gyrus occipito-temporalis lateralis	75	< 70

Neuropsychologische Untersuchungsergebnisse 1998

- **Gesamtergebnis:** Minderung der kognitiven Informationsverarbeitungskapazität um ca. 30% im Vergleich zum prämorbidem Zustand (vor der Erkrankung) und erworbene cerebrale Schädigung.
- **KAI-Test:** Reduktion der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, der Kurzspeicherkapazität und der kurzfristigen Merkspanne
- **Benton-Test:** Erworbene cerebrale Schädigung der kurzfristigen visuellen Merkfähigkeit und visuo-konstruktiver Fähigkeiten
- **Im Alltag:** Schwierigkeiten im Kurzzeitgedächtnis, räumlicher Orientierung und Lernen

Positron-Emissions-Tomographie mit ^{18}F -fluoro-DOPA 2001

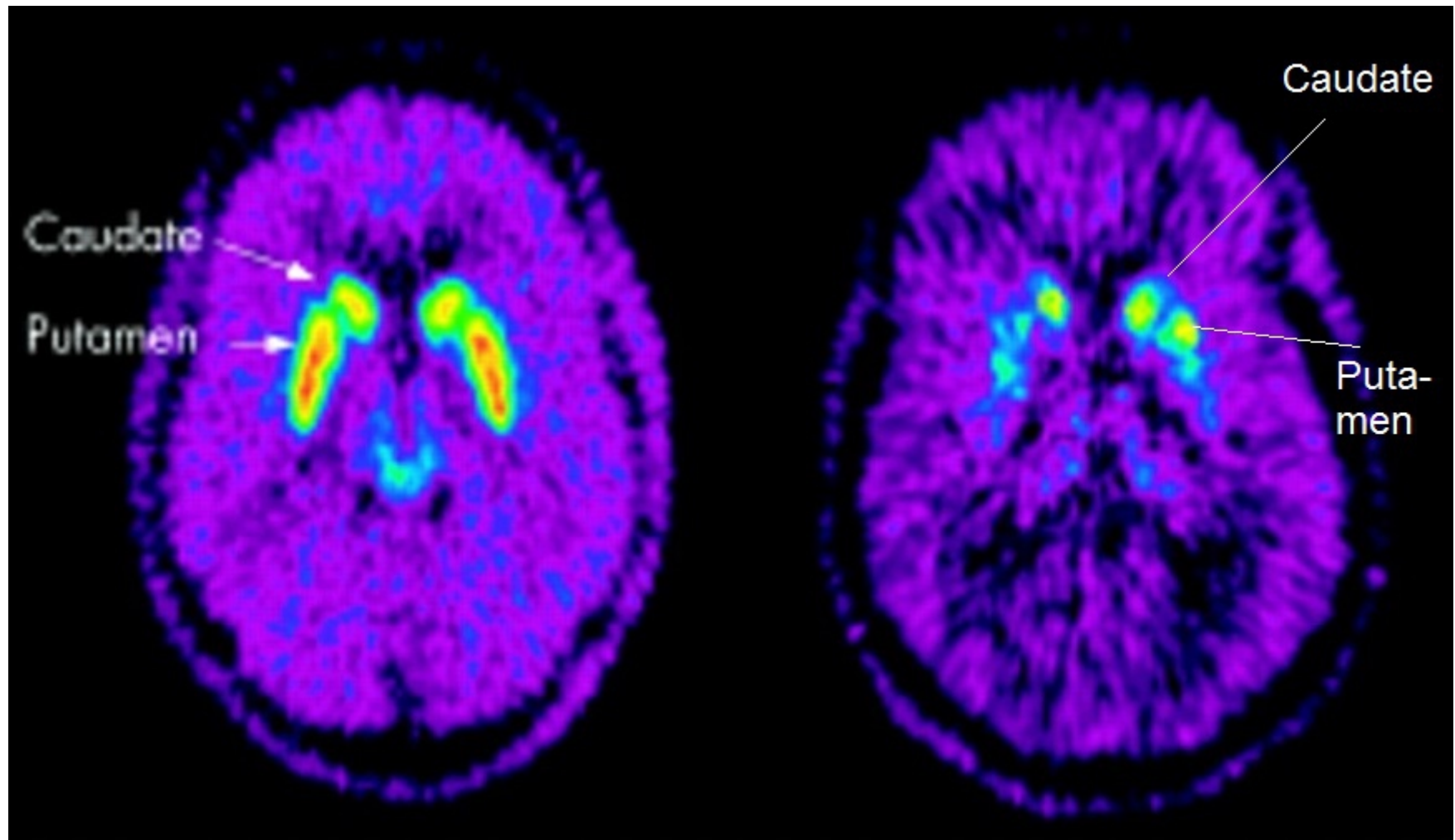


Patient Name: Niehaus, Ines

Birth Date: Aug 17 1972

Study Date: Feb 20 2001 Study: FDOPA

18F-DOPA Positron-Emissions-Tomographie bei Morbus Parkinson verglichen mit Kontrolle



gesunde Kontrolle

Morbus Parkinson

Asymmetrischer Verlust der dopaminergen Funktion
Schäden im **Nucleus caudatus** < **Putamen** bei **Morbus Parkinson**

Ergebnisse meiner ^{18}F -DOPA Positron-Emissions-Tomographie 2001

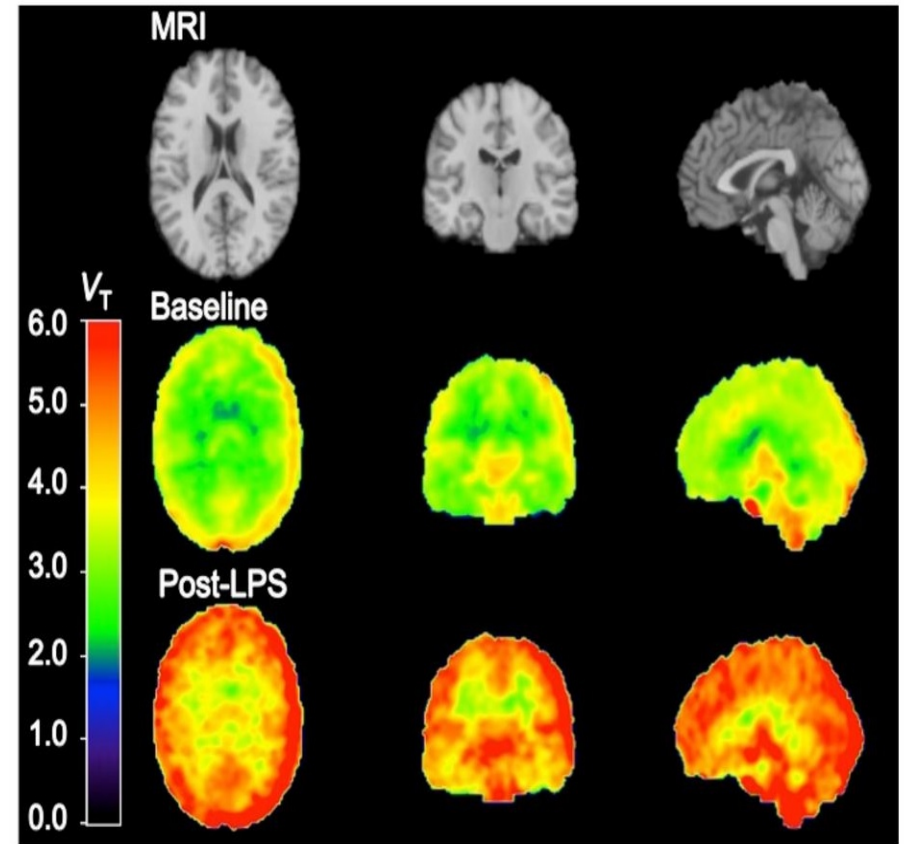
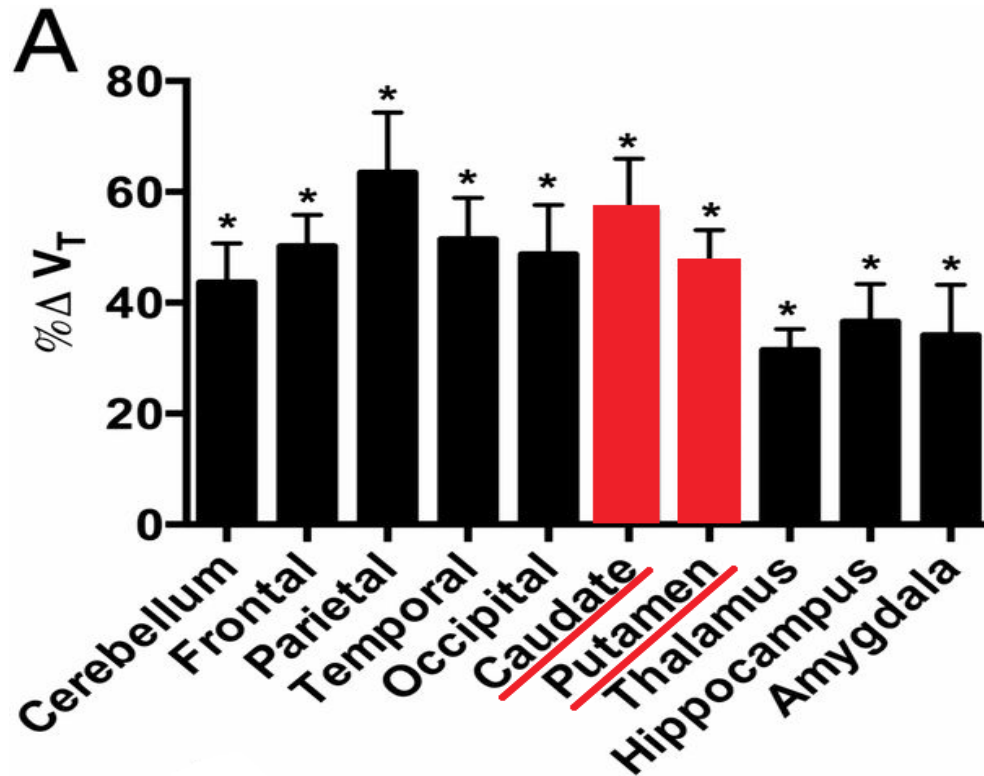
Semiquantitative Analyse mit Quotientenberechnung

Striatum:	rechts	links
Nucleus caudatus	1,52	1,54
Putamen	1,78	1,71

LPS-induzierter Parkinsonismus:

- **symmetrischer** Verlust der dopaminergen Funktion
- Schäden Nucleus caudatus > Putamen

Entzündliche Mikroglia-Aktivierung im humanen Gehirn nach intravenöser Gabe von 1 ng LPS/kg gemessen mit [11C]PBR28 Positron-Emissions-Tomographie



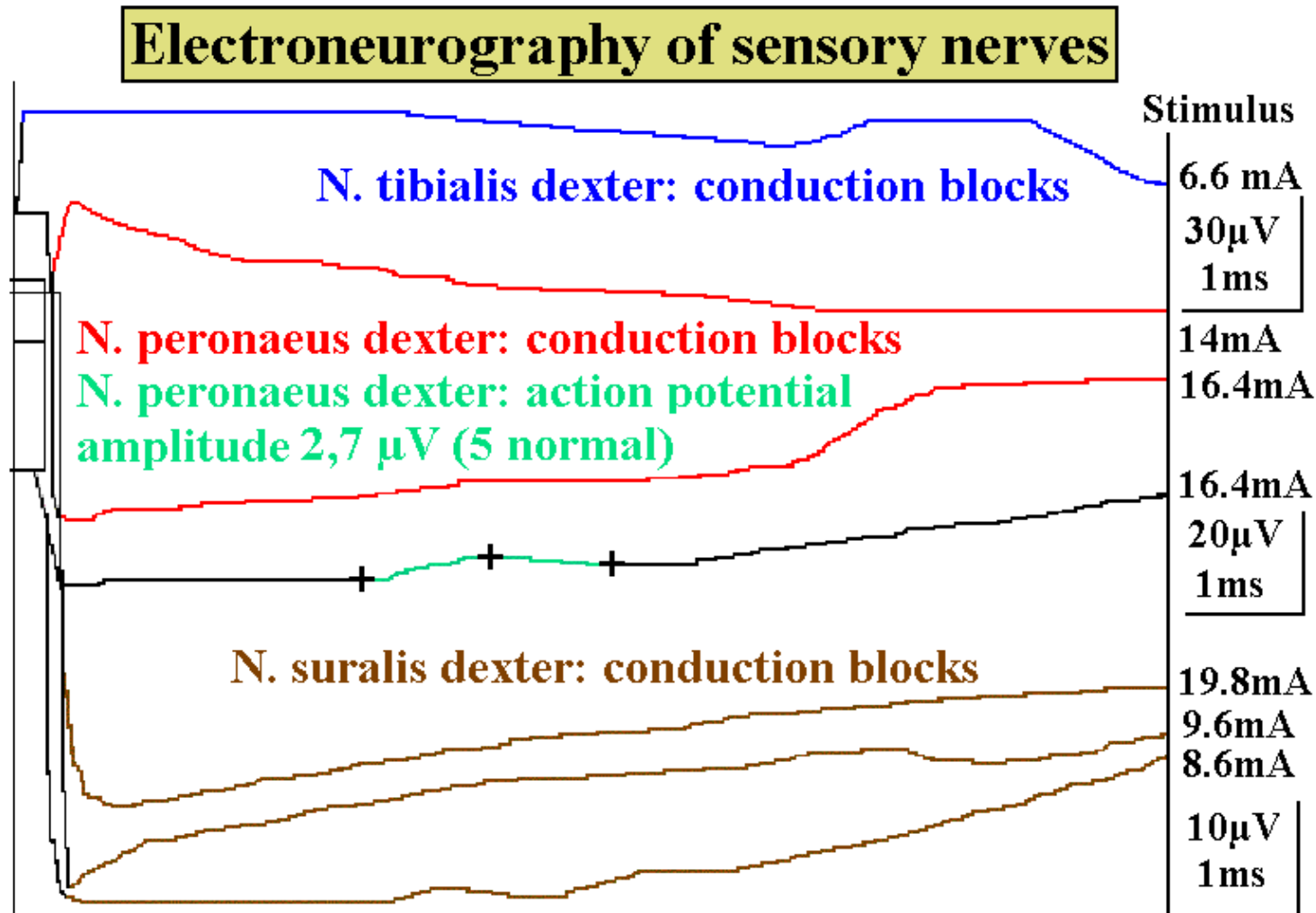
A Regionaler Anstieg der Mikroglia-Aktivierung nach LPS Gabe in % zur Kontrolle

VT Anstieg im PET verglichen mit MRT-Bildern

LPS Injektion erhöht signifikant die [11C]PBR28 Bindung.

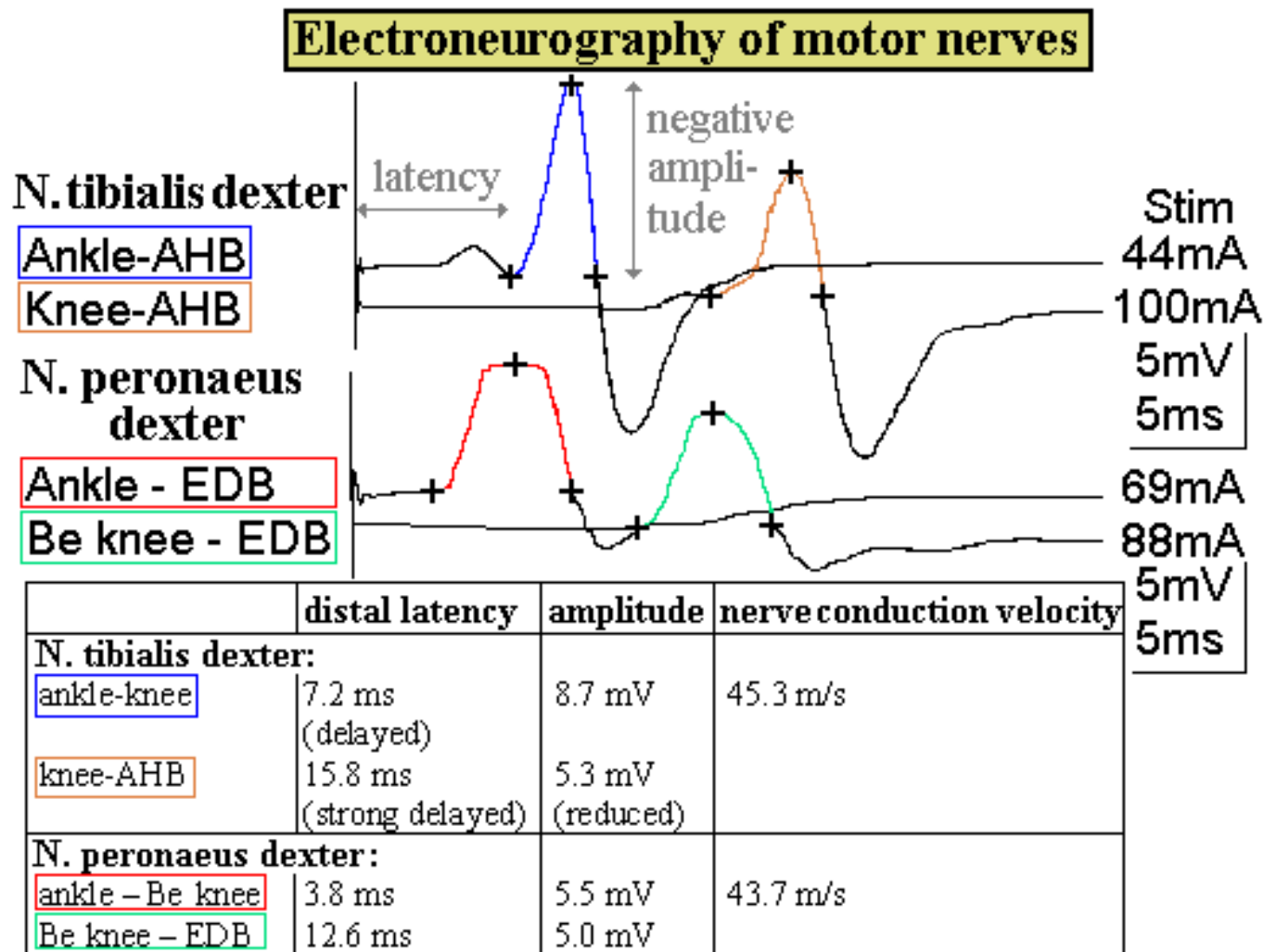
Mikroglia-Aktivierung: **Nucleus caudatus > Putamen**

Sensorische Elektroneurographie meines rechten Beines 2006

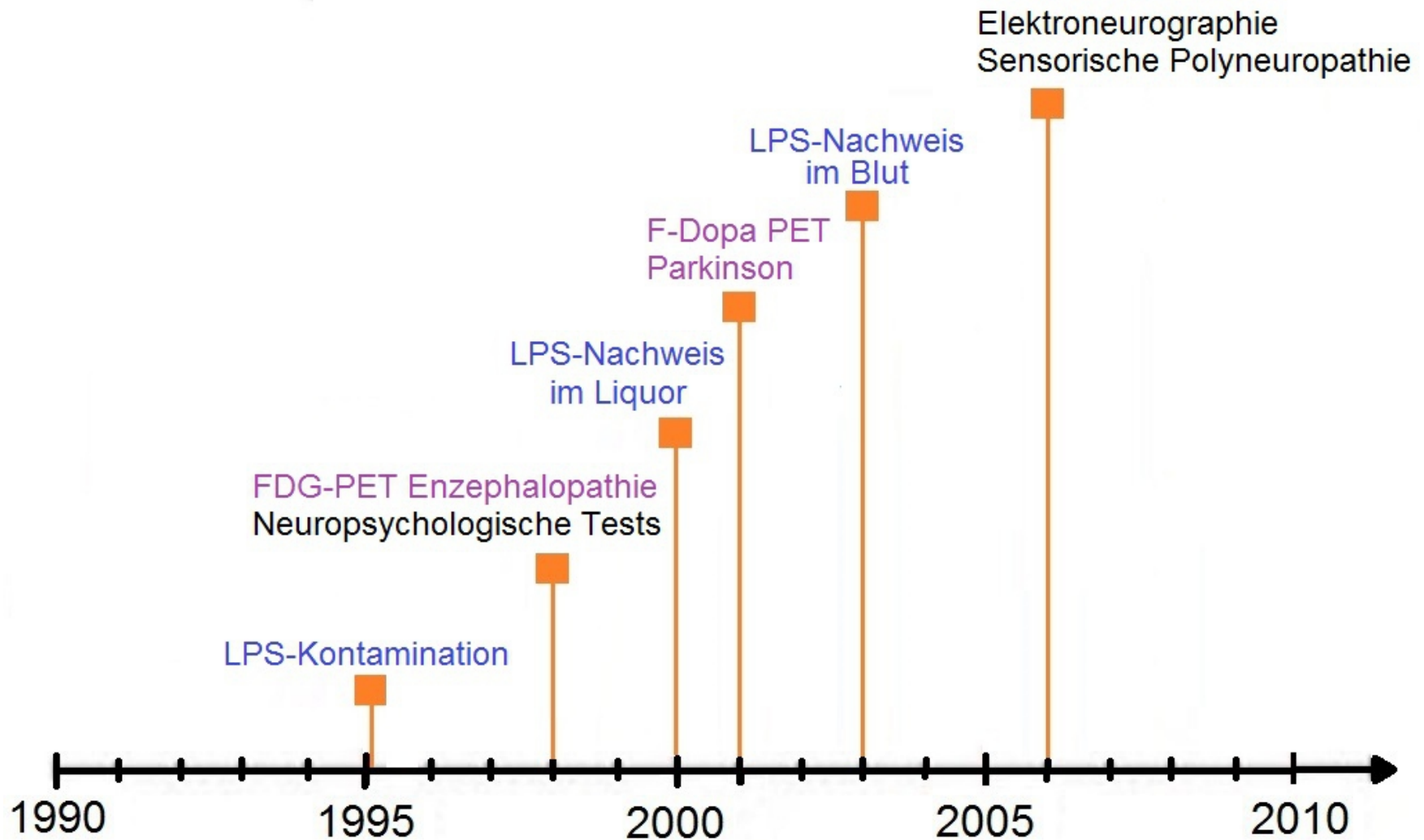


Ergebnis: Sensorische Polyneuropathie mit Leitungsblock
von 3 geschädigten Nerven im rechten Unterschenkel

Motorische Elektroneurographie meines rechten Beines 2006



Übersicht Untersuchungsergebnisse

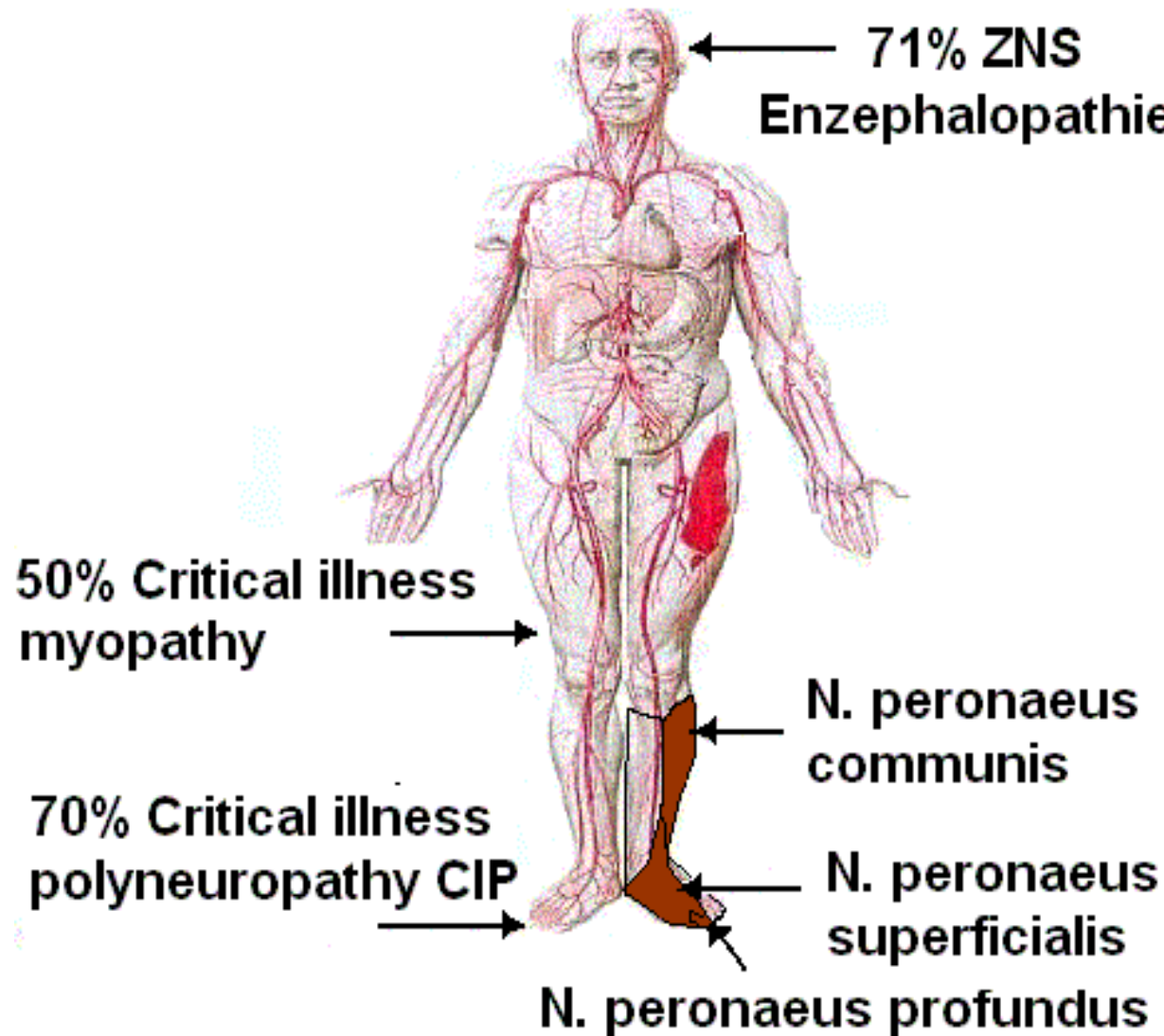


Diskussion (1)

- Sepsis verursachte Nervenschäden im Gehirn wie Enzephalopathie und im peripheren Nervensystem wie Polyneuropathie sind mit ca. 70% häufig bei Sepsispatienten.
- LPS verursachen den Untergang von Nervenzellen im Gehirn durch die Aktivierung von Mikroglia mit Freisetzung von entzündungsauslösenden Zytokinen und freien neurotoxischen Radikalen.

Sepsis induzierte Nervenschäden

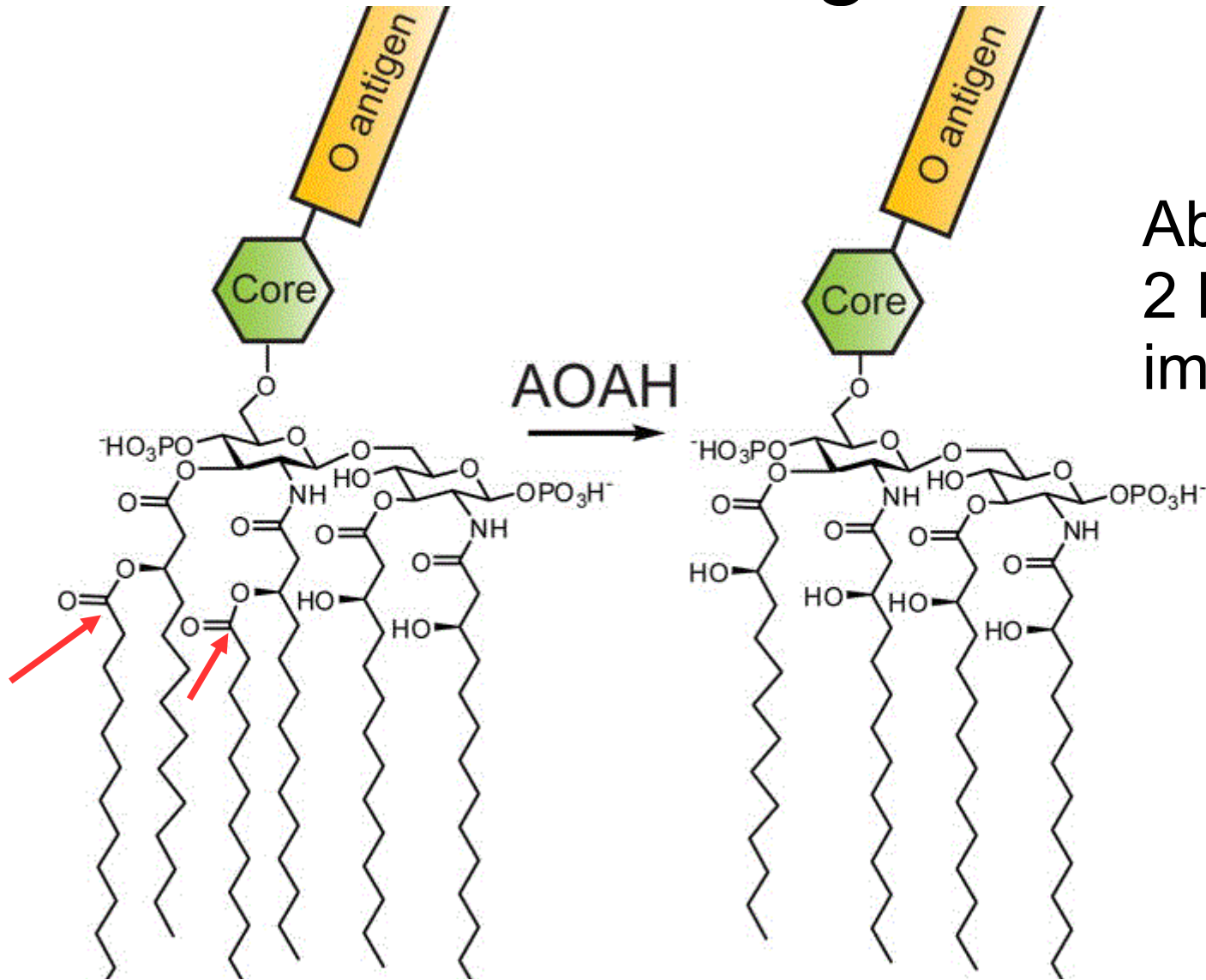
Sepsis induzierte Nervenschäden



Diskussion (2)

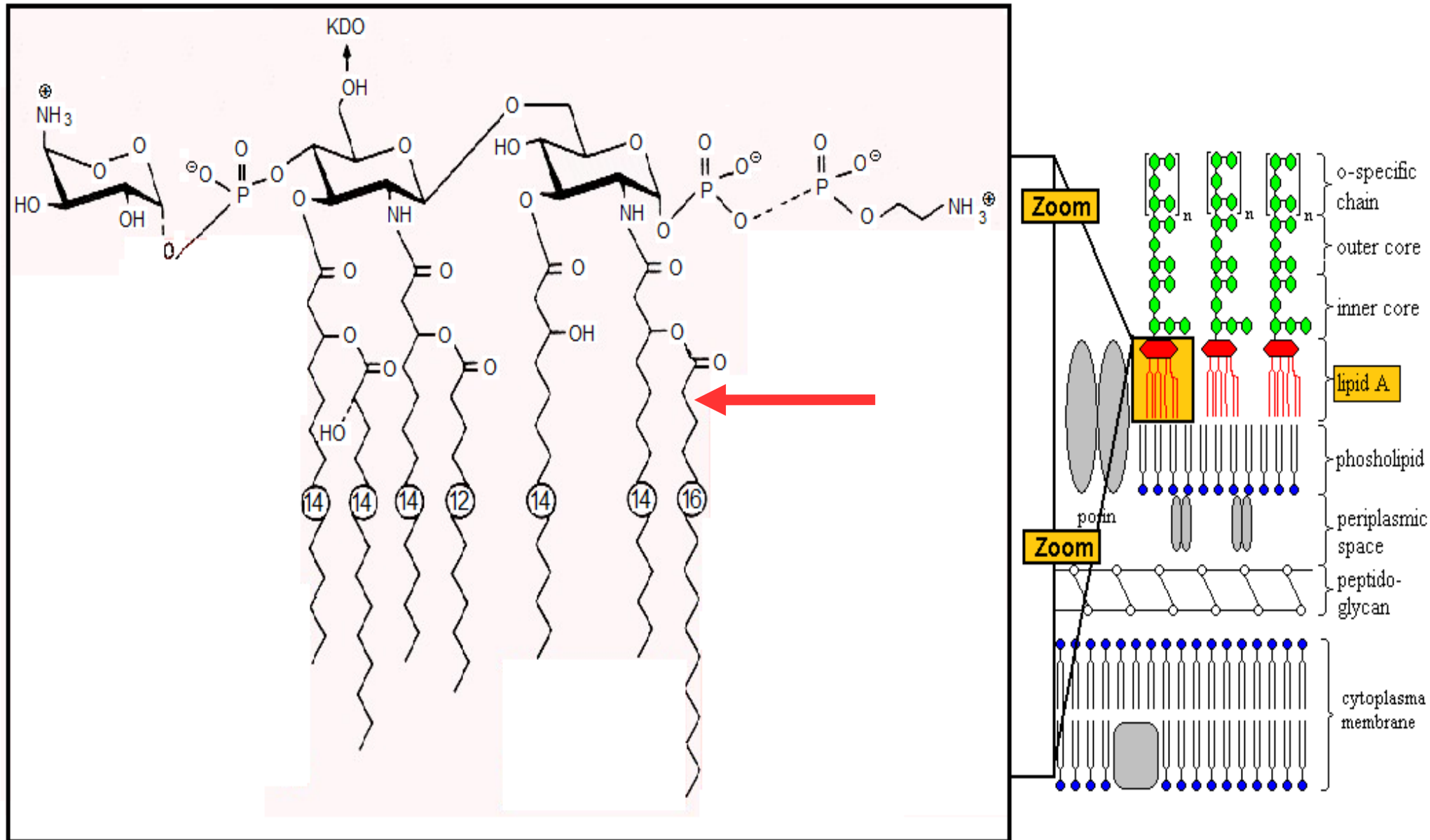
- LPS-Entgiftung durch Enzym Acyloxyacyl-Hydrolase:
 - Blut (dendritische Zellen)
 - Gewebe (Makrophagen)
 - Leber (Kupffer Zellen)
 - Gehirn (Mikroglia) Shao B et al. Innate Immun. 2012; 18: 825-33
- Acyloxyacyl-Hydrolase (AOAH): Entgiftet nur LPS mit 6 Fettsäuren im Lipid A (z. B. *E. coli*)
- Kein Abbau von *Salmonella Minnesota* LPS mit 7 Fettsäuren im Lipid A Teil

Enzym Acyloxyacyl-Hydrolase AOAH entgiftet LPS



Abspaltung von
2 Fettsäuren
im Lipid A

LPS von *Salmonella minnesota* mit 7 Fettsäuren im Lipid A



Diskussion (3)

- Mit Behandlung der *Klebsiellen* Sepsis verschwanden Parkinsonsymptome. Alasia DD et al. Niger J Med. 2006; 15: 333-6
- Behandlung meines LPS-induzierten Parkinsonismus:
 - Kortison (Methylprednisolon) bei akuter Entzündung
 - Valproate täglich (Mikroglia-Aktivierung reduziert)
 - L-Dopa (Parkinsonmittel)

Niehaus I. Mov Disord. 2016; 31 (suppl 2):160

Zusammenfassung

- Bakterielle Endotoxine (LPS biogefährlich!) freigesetzt von Gram-negativen Bakterien in die Blutbahn lösen Entzündung mit Sepsis, Schock bis hin zum Tod aus.
- LPS aktivieren Mikroglia im Gehirn mit nachfolgender Entzündung und Untergang der Dopamin produzierenden Neuronen in der Substantia nigra mit Parkinsonsymptomen.
- Erster Fallbericht über Sepsis durch Kontamination mit 10 Mikrogramm *Salmonella minnesota* LPS und neurologischen Spätfolgen mit Parkinsonismus, Enzephalopathie und sensorischer Polyneuropathie.

Vielen Dank für Ihr Interesse!



Kontakt: Ines_Niehaus@gmx.de