

Sepsis und SIRS

Zu spät erkannt – Chancen verspielt

Sepsis und septischer Schock sind die häufigsten Todesursachen auf nicht-kardiologischen Intensivstationen. Nach neuen Untersuchungen des Kompetenznetzes SepNet erkranken in Deutschland jährlich ca. 154.000 Patienten, von denen mindestens 50.000 versterben – oftmals wegen zu später Diagnostik.

2001 wurde vom *American College of Chest Physician* und der *Society of Critical Care Medicine* für die Definition der Sepsis das PIRO-Modell vorgeschlagen. Es stratifiziert Patienten auf der Basis ihrer Prädisposition, Infektion, Immunantwort (Response) und Organdysfunktion.

Trotz aller grundlagenwissenschaftlichen und klinischen Untersuchungen konnte die Sepsisletalität bisher nicht gesenkt werden. Hauptproblem ist, dass die klinische Diagnose Sepsis oft erst dann gestellt wird, wenn fern vom Infektionsort bereits das Organversagen begonnen hat. Dann aber ist es in der Regel zu spät. Es gibt hoffnungsvolle neue Therapieansätze, die jedoch nur erfolgversprechend sind, wenn sie in der Frühphase der Sepsis eingesetzt werden. Für diese Früherkennung haben neue diagnostischen Verfahren, die sich aus unserer detaillierten Kenntnis der Pathomechanismen ableiten, eine entscheidende Bedeutung.

Der Kenntnisstand zur Immunpathogenese der Sepsis ist in den letzten Jahren enorm gewachsen: Ausgehend von einem Infektionsherd kommt es zur Invasion von Mikroorganismen bzw. deren Bestandteilen oder Toxinen. Unspezifische

Wechselwirkungen zwischen Wirt und Bakterium aktivieren immunologische Abwehrsysteme. Werden mikrobielle Zellwandbestandteile durch wirtseigene Rezeptormoleküle erkannt, aktiviert dies Signalkaskaden, die eine unkontrollierte Mediatorexpllosion mit schweren Folgereaktionen im Körper verursachen. Die Komplexität der Erkrankung rührt daher, dass die verschiedenen Mikroorganismen, deren Bestandteile oder Toxine mit unterschiedlichen, teils löslichen, teils zellständigen Rezeptormolekülen reagieren und nebeneinander verschiedene Kaskaden des Immun-, Komplement- und Gerinnungssystems anstoßen. Dabei bestimmt weniger die Art der Infektion als vielmehr das Ausmaß und der Ablauf der Wirtsantwort den Verlauf der Sepsis und das Schicksal des Patienten. Eine ganz ähnliche Antwort kann auch ohne Infektion, z.B. bei schweren Verletzungen erfolgen. Dann spricht man vom systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS).

Normalerweise herrscht im Körper ein ausgewogenes Verhältnis zwischen entzündlichen und entzündungshemmenden Prozessen. Bei Sepsis und SIRS kann die überschießende Entzündungsreaktion zu einer generalisierten Entzündung im ganzen Körper führen. Die Folgen sind Dysbalancen im Komplement- und Gerinnungssystem sowie Mikrozirkulationsstörungen. Überwiegen dagegen antiinflammatorische Prozesse zu stark, wird die Immunkompetenz des Patienten drastisch eingeschränkt, so dass sich Infektionen ungehindert ausbreiten können. Sowohl die überschießende Entzündung

wie die Immunsuppression führen zur vitalen Bedrohung des Patienten durch Multiorganversagen.

Die innovative Sepsis- und Immundiagnostik hat eine Schlüsselbedeutung bei der frühen Erkennung der immunologischen Dysbalancen. Allerdings sind Ärzte und Pflegepersonal häufig mit der Vielzahl der neuen Testnamen wie IL-6, LBP, PCT oder HLA-DR überfordert. Um die Wertigkeit der neuen Parameter im Kontext mit etablierten Tests wie Differentialblutbild, CRP oder Leukozyten besser einschätzen zu können, sind Empfehlungen im Sinne klinischer Pfade für die Diagnostik dringend erforderlich. Es kommt auf ein strategisch ausgewogenes Verhältnis zwischen Standardtests zur Verlaufskontrolle und den innovativen Frühmarkern an. Durch gezielten Einsatz von Markern wie z.B. LBP und IL-6 kann wertvolle Zeit im Wettlauf um Leben und Tod gewonnen und Geld für die extrem teure Therapie gespart werden. Immerhin verursacht die Sepsis auf deutschen Intensivstationen Kosten von 1,7 Mrd. Euro pro Jahr.

DPC-Biermann hat Musterpfade im Standardformat des DRG Watchdog (www.watchdog-online.de) für den Download entwickelt, aus denen jedes Haus seine individuelle, spezifische Auswahl treffen kann. Auch Fortbildungsveranstaltungen zur Sepsisdiagnostik finden sich auf der Website der DPC-Akademie (www.dpc-akademie.de). ■

Dr. Doris Schmidt
dschmidt@dpc-biermann.de
www.dpc-biermann.de



Das IMMULITE Konzept für die Sepsisdiagnostik gibt Antwort mit IL-6 + LBP

- ▶ frühzeitiger Komplikationsnachweis
- ▶ postoperative und posttraumatische Risikoabschätzung
- ▶ Differenzierung zwischen lokaler und systemischer Infektion
- ▶ effektive Therapie-Erfolgskontrolle
- ▶ Neu: SEPcontrol-Software - visualisierte Entscheidungshilfe mit IL-6 und LBP



www.dpc-biermann.de www.icu-sepsis.de
 DPC Biermann GmbH, Hohe Straße 4-8, 61231 Bad Nauheim, Tel 06032 994-00, Fax 06032 994-200

Genetik

Neue Erkenntnisse zur Vererbung der Schizophrenie

Unter dem Begriff Schizophrenie werden nach der internationalen Klassifikation ICD-10 sieben Psychosen mit zum Teil sehr unterschiedlicher Symptomatik zusammengefasst. Neuerdings mehrten sich die Hinweise darauf, dass genetische Störungen der neuronalen Entwicklung eine wichtige Rolle für ihre Entstehung spielen.

1911 prägte der Schweizer Psychiater Eugen Bleuler den Begriff Schizophrenie für eine „Spaltung der Seele“ (griechisch schizein = spalten, phren = Seele), also eine Zersplitterung des Denkens und Fühlens und eine gestörte Wahrnehmung der einheitlichen eigenen Persönlichkeit. Das Krankheitsbild ist jedoch heterogen,

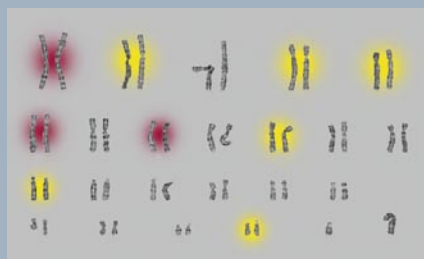
erkrankte der Dreißigjährige an paranoid-halluzinatorischer Schizophrenie. Alpträumartige Wahnfiguren drangen in sein Leben ein, er erhielt Aufträge des CIA zur Entschlüsselung geheimnisvoller Zahlencodes, und es gelang ihm nicht mehr, zwischen Realität und Wahn zu unterscheiden. Als er mit 66 Jahren ganz real den Nobelpreis für seine genialen Arbeiten zur „nicht-kooperativen Spieltheorie“ erhielt, bezog er selbst die Überbringer der Nobelpreis-Nachricht in sein Wahnsystem mit ein.

Heute geht man von einer multifaktoriellen Entstehung der Erkrankung aus, wobei eine genetisch bedingte Anfälligkeit (Vulnerabilität) im Zentrum des Krankheitsmodells steht. Diese erbliche

für Vulnerabilitätsgene wurden durch Koppelungsstudien auf den Chromosomen 2, 4, 5, 10, 13 und 22 beschrieben. Allerdings bewährt sich diese indirekte Technik eher bei monogenen Krankheiten. Bei der Schizophrenie ist sie wegen des unscharfen Erbgangs mit Unsicherheiten behaftet.

Ob sich durch die kombinierte Berücksichtigung mehrerer solcher Risikogene eines Tages eine diagnostische Vorhersage schizophrener Psychosen ableiten lässt, ist wegen der Komplexität des Vererbungsmodus noch offen. Bemerkenswert ist aber, dass einige der identifizierten Gene wie DISC1, Dysbindin und Neuregulin an der Entwicklung des Nervensystems beteiligt sind. DISC1 (Austin et al., Neu-

Die Regionen, in denen Gene für die Veranlagung zur Schizophrenie gefunden (rot) oder vermutet (gelb) werden, sind über eine Vielzahl von Chromosomen verstreut.



Prof. Jens Wiltfang lehrt Psychiatrie an der Universität Erlangen und betreut im Trillium-Report neurowissenschaftliche Fachthemen.

Gemeinsam mit dem Herausgeber organisierte er im Rahmen der MEDICA-Reihe „Gehirn und Genom“ Symposien über die Creutzfeld-Jakob- und Alzheimer-Krankheit. Eine Tagung über Schizophrenie ist für die MEDICA 2006 geplant.

wobei das Spektrum der Symptome von Halluzinationen und Wahnvorstellungen (Paranoia) über Störungen des formalen Denkens und der Emotionen bis zu Defiziten der Körperwahrnehmung und Fixierung in bizarren Körperhaltungen (Katalepsie) reicht.

Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an Schizophrenie zu erkranken, liegt bei Frauen und Männern mit etwa 1% gleich hoch, aber das Eintrittsalter ist für die einzelnen Subtypen sehr unterschiedlich. Jugendliche erkranken eher an der Hebephrenie (hebe = Jugend) mit Denk- und Verhaltensstörungen, während paranoid-halluzinatorische Formen meist im vierten Lebensjahrzehnt einsetzen.

Öffentliche Aufmerksamkeit erregte die Schizophrenie kürzlich durch den Dokumentarfilm „A Beautiful Mind“, der das Schicksal des amerikanischen Mathematikers John Forbes Nash Jr. schildert: Nach einem vielversprechenden Start seiner mathematischen Karriere

Grundlage ist durch Familien-, Zwillings- und Adoptivstudien gut gesichert. Sind beide Eltern an Schizophrenie erkrankt, liegt das Risiko für deren Kinder bei 40%. Die Konkordanzrate, d.h. das Risiko des gesunden Geschwisterteils, gleichfalls zu erkranken, liegt für eineiige Zwillinge bei 50%, für zweieiige Zwillinge dagegen nur bei 15%.

Mit der Erbllichkeit der Schizophrenie ist es wie bei vielen anderen Volkskrankheiten: Sie ist komplex und folgt deshalb keinem monogenen Erbgang. Innerhalb einer Familie wird ein variierender Phänotyp übertragen, der allerdings heute zunehmend genauer charakterisiert werden kann. In den vergangenen Jahren gelang es, mehrere Regionen im Genom zu identifizieren, in denen vermutlich Vulnerabilitätsgene für Schizophrenie liegen, so z.B. das RGS4- und DISC1-Gen auf Chromosom 1, das Dysbindin-Gen auf Chromosom 6 oder das Neuregulin-Gen auf Chromosom 8. Weitere Kandidaten

rosience 2004) ist beispielsweise für die Bildung eines Eiweißes zuständig, das sich normalerweise an den neuronalen Zellkernen in Großhirn, Hippocampus und Mandelkern anheftet. Die Verteilung legt nahe, dass das Eiweiß etwas mit Gedächtnis und Affekten zu tun hat. Bei Schizophrenie wird das Proteinmolekül in verkürzter Form gebildet und verteilt sich gleichförmig über das gesamte Zytoplasma. Die Folge ist ein Defekt bei der Ausbildung von Neuriten.

Mit neuropathologischen und bildgebenden Verfahren wurden bei einem Teil der Patienten diskrete Strukturabnormalitäten und pathologische Zellanordnungen – vor allem in den limbischen Bereichen des Schläfenlappens – nachgewiesen. Sie könnten das Resultat solcher Entwicklungsstörungen sein. Neuropsychologisch gesehen liegt bei der Schizophrenie eine messbare Störung der Informationsverarbeitung vor, die unter anderem durch verminderte selektive Aufmerksamkeit,

Kommentar

Wie wahr ist unsere Wahrnehmung?

also eine gestörte Filterung irrelevanter Informationen, gekennzeichnet ist.

RGS4 (Chowdari et al., Hum Mol Genet 2002) kodiert z.B. ein Eiweiß der G-Protein-Signalkette, das möglicherweise eine übersteigerte Übermittlung von Nervensignalen verhindert. Es ist in Schizophreniefamilien unterschiedlicher ethnischer Herkunft verändert und offenbar nicht voll funktionstüchtig. Bei Mäusen löst ein Mangel des Proteins eine übersteigerte Schreckreaktion auf laute Geräusche aus, was mit einem typischen Symptom der Schizophrenie korreliert: Wenn Gesunde vor einem Knall durch ein mittellautes Geräusch gewarnt werden, reagieren sie nicht ganz so schreckhaft. Bei Kranken ist die Vorwarnung weniger wirksam.



An der Auslösung schizophrener Psychosen sind genetische und umweltbedingte Risikofaktoren zu etwa gleichen Teilen beteiligt. So wurden auch Hirnschädigungen bei der Geburt und virale Infektionen in der Neugeborenen-Periode als Umwelt-Risikofaktoren identifiziert. Sie dürften ähnlich wie die oben beschriebenen Genanomalien die neuronale Entwicklung stören. Immer wieder werden Drogenkonsum im Jugendalter (u.a. Cannabisprodukte) und psychosoziale Stressoren als Risikofaktoren diskutiert. Zumindest letztere haben aber wohl eher Bedeutung für die Auslösung von Rückfällen (Rezidiven) als für die primäre Entstehung der Erkrankung. ■

jw, gh



Die von Jens Wiltfang beschriebenen genetischen Forschungsergebnisse zur Schizophrenie sind ein wichtiger Schritt in Richtung einer naturwissenschaftlichen Aufklärung der Krankheitsursachen. Trotzdem bleibt der „gespaltene Geist“ weiterhin auch eine geisteswissenschaftliche Herausforderung. Die Frage muss erlaubt sein, woher wir Normalmenschen die Gewissheit nehmen, dass die Wahrnehmungen paranoider Patienten wahnhaft und unsere eigenen echt sind. Steckt nicht allein im Wort Wahrnehmung schon ein gewisser Zweifel, ob das, was wir für wahr „nehmen“, auch wirklich wahr ist?

In letzter Konsequenz geht es wohl darum, wer die Macht der Definition hat. Wahrnehmung ist kollektive Vereinbarung: Wenn 99% der Menschheit vereinbaren, dass paranoide Erlebnisse nicht wahr sind, dann haben 1% Schizophrene mit ihrer Realität keine Chance gegen diese Übermacht. Dennoch lohnt es sich, diese Realität näher unter die Lupe zu nehmen.

In der Welt der Paranoia vermischen sich Sinneseindrücke, die von außen ins Bewusstsein gelangen, mit solchen, die das Gehirn selbst produziert – eine Art Koexistenz von Wirklichkeit und Tagtraum auf der Ebene der Hirnrinde. Allerdings kommen auch bei Normalpersonen Wahrnehmungen im Grenzgebiet zwischen Realität und Traum vor, z.B. als kurzes Wegtreten, Déjà-Vue-Erlebnis, Sinnestäuschung oder spirituelle Erfahrung.

Man nimmt an, dass die Hirnareale, die im Schlaf Traumbilder erzeugen, auch im Wachzustand aktiv bleiben. Solange jedoch Sinnesreize von außen ankommen, werden die inneren Bilder überschrieben. Warum sie

bei Gesunden gelegentlich und bei Psychotikern häufiger in das kortikale Bewusstsein durchscheinen, wissen wir bislang nicht.

Man kann sich die inneren Bilder vorstellen wie Regen auf der Windschutzscheibe: Ständig entstehen Schlieren, die der Scheibenwischer periodisch wegwischt, so dass der Blick nach draußen frei bleibt. Wird der Regen zu stark oder der Scheibenwischer zu schwach, dann vermischen sich Schlieren und Wirklichkeit. Tatsächlich oszillieren die Aktivitäten der Hirnkerne, die den Wachheitszustand regulieren, mit Frequenzen von etwa 40 Hz. Sie könnten der Scheibenwischer unseres Gehirns sein.

Nicht echt, aber wahr

Allerdings sind Träume keine wirren Schlieren, sondern symbolträchtige Bilder. Im Unterschied zur Wirklichkeit bilden sie nicht so sehr zeitlich-räumliche als vielmehr inhaltliche Zusammenhänge ab. Wer sich mit Traumanalyse befasst, kennt die hohe Aussagekraft dieser assoziativen Bildersprache. Da erscheint z.B. ein zähnefleischender Hund, der einen in der Realität lächelnden Mitmenschen als hinterhältigen Widersacher entlarvt. Der Gesunde sieht den Hund nur im Schlaf, der Schizophrene auch im Wachzustand.

Die Halluzinationen von Schizophrenen sind also nicht echt, können aber durchaus wahr sein. Echtheit definiert sich dabei als zeitlich-räumlich, Wahrheit als inhaltlich konsistente Assoziation. Ob man die Koexistenz beider Arten von Wahrnehmung als pathologisch einstufen muss, hängt in erster Linie davon ab, wie sie der Betroffene selbst erlebt, und in zweiter Linie vom Umgang der Mitmenschen mit dem Ungewöhnlichen.

Viele geniale Leistungen entstanden aus psychischen Grenzerfahrungen heraus – Sinfonien und Gedichte, Erfindungen und Religionen. Auf meine Frage, wie er sich das erklären könne, antwortete Wiltfang mit einem bildhaften Vergleich: „Psychisch akzentuierte Individuen sind offenbar in der Lage, in einen anderen Wahrnehmungsraum zu wechseln und so neue Muster außerhalb der üblichen Denkgewohnheiten zu erkennen. Es ist, als ob ein Baum aus der Reihe treten könnte und plötzlich den Wald verstünde.“ ■

gh