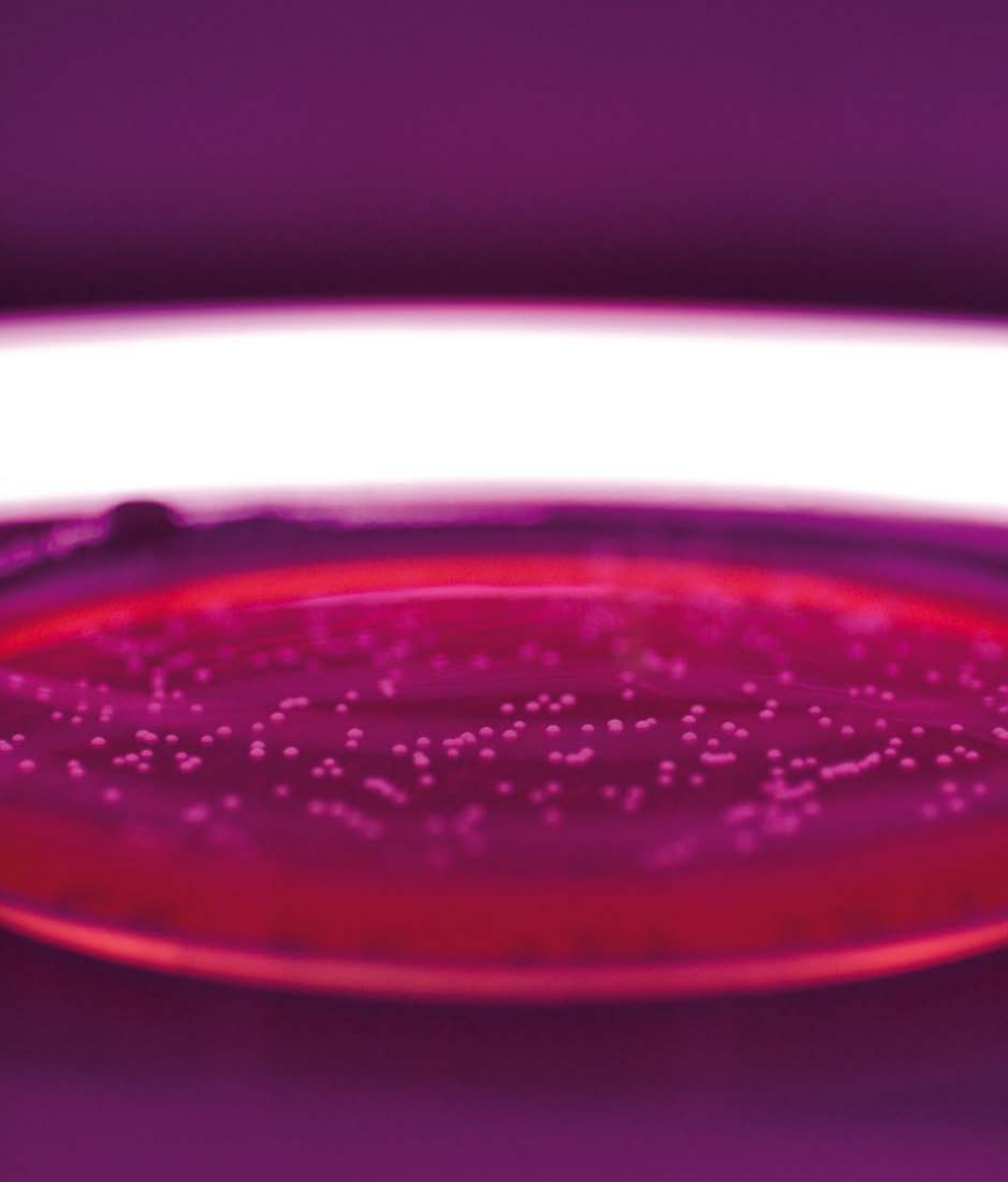


Feind *Der unbekannte*

Wissenschaftler des
Jenaer Zentrums für
Innovationskompetenz
SEPTOMICS bekämpfen die
gefährliche Sepsis



Er sieht harmlos aus, doch der Hefepilz „Candida albicans“ kann unter bestimmten Bedingungen eine gefährliche Sepsis hervorrufen.

Fast 60.000 Menschen sterben in Deutschland jedes Jahr an Sepsis. Trotz dieser alarmierenden Zahl wird die lebensbedrohliche Krankheit in der Öffentlichkeit kaum wahrgenommen. Dabei könnte jeder von uns betroffen sein. Schon ein kleiner Kratzer genügt, um eine Sepsis auszulösen. „Unser Ziel muss es sein, in fünf Jahren die Sepsis-Sterblichkeit um 25 Prozent zu senken“, formuliert Professor Konrad Reinhart ganz klar die Richtung. Er ist Chefarzt der Intensivstation des Uniklinikums Jena und einer der Köpfe des SEPTOMICS-Teams, in dem Mediziner und Mikrobiologen eng zusammenarbeiten.

Papst Johannes Paul II. ist an den Folgen einer Sepsis gestorben, genauso wie Superman-Darsteller Christopher Reeve und Fürst Rainier von Monaco. Offiziell war allerdings von einer Sepsis als Todesursache nie die Rede. Stattdessen wurden nur die primären Erkrankungen wie Lungenentzündung oder Harnwegsinfektion erwähnt. Doch daran stirbt eigentlich niemand. Auch nicht an einer Wunde am Kopf, wie sie sich Christopher Reeve zugezogen hatte. Normalerweise halten Immunzellen die Keime am Ort der Entzündung in Schach. Doch ist der Betroffene geschwächt, oder sind die Erreger besonders aggressiv, können sie über das Blut in den Kreislauf gelangen. Von dort aus verteilen sie sich in alle Organe. Das Immunsystem gerät in höchsten Alarmzustand und versucht, die Eindringlinge unschädlich zu machen. Die Reaktion gerät außer Kontrolle. Weiße Blutkörperchen setzen Gifte frei, die helfen sollen, die Erreger zu vernichten. Doch diese Gifte greifen auch den Körper an. Kleine Blutgefäße werden durchlöchert und große Mengen Flüssigkeit gelangen ins Gewebe. Das Herz versucht dagegen anzupumpen, doch vergeblich. Da kein Blut und kein Sauerstoff mehr zu den Organen gelangt, versagt eins nach dem anderen. Der Patient stirbt.

Wettlauf mit der Zeit

Dieser Prozess kann sehr schnell gehen. Bei der ersten Diagnose sind die Ärzte auf Indizien angewiesen. Dazu gehören Fieber, Verwirrtheit, niedriger Blutdruck und hoher Puls. Wird die Sepsis nicht schnell genug erkannt, können die Betroffenen in kurzer Zeit sterben. „Wir rechnen ungefähr so, dass eine Stunde sieben Prozent Überlebensrate kostet“, meint der klinische Mikrobiologe Professor Eberhard Straube von der Friedrich-Schiller-Universität Jena, der zum SEPTOMICS-Team gehört. „Das bedeutet,

wir müssen schneller sein, als wir bisher mit unseren diagnostischen Methoden sind, insbesondere was mikrobiologische Methoden angeht.“ Das sieht auch Konrad Reinhart so: „Es ist wichtig, die Zeit zwischen Diagnose und Therapie zu verkürzen. Normalerweise dauert es drei Tage, bis man weiß, was da los ist. Dann ist der Patient tot.“ Momentan wird bei Verdacht auf Sepsis eine Erreger-Kultur angelegt. Auf diese Weise sollen die Bakterien oder Pilze identifiziert werden, die die Infektion ausgelöst haben. Doch das kann einige Tage dauern. Schon seit 150 Jahren wird das so gehandhabt. Obwohl es heutzutage moderne Therapien gibt, sind die Diagnosemethoden völlig veraltet. Das soll sich nun ändern. SEPTOMICS hat dafür die Diagnostik-Idee entwickelt. „Das ist nichts anderes als die enge Verzahnung der Therapien mit der Diagnose“, erklärt Professor Reinhart. Ziel sei „die richtige Dosierung zum richtigen Zeitpunkt beim richtigen Patienten über eine adäquate Zeit.“ Derzeit haben die Ärzte oft Schwierigkeiten, den Infektionsherd im Körper der Sepsis-Patienten zu finden und die Erreger eindeutig zu identifizieren. Dann können sie den Patienten nicht die passenden Antibiotika verabreichen. Wie der medizinische Mikrobiologe Eberhard Straube weiß, gibt es eine ganze Reihe von Studien, die nachweisen, dass die Sterblichkeit um die Hälfte sinkt, wenn die kalkulierte Therapie richtig ist. Es gibt aber noch ein anderes Problem, das die Behandlung mit Antibiotika erschwert, insbesondere in Krankenhäusern. „Bei Bakterien hängt das zusammen mit der Zunahme von multiresistenten Erregern, die nicht mehr auf die üblichen Antibiotika ansprechen“, meint Professor Axel Brakhage. Der Mikrobiologe ist Direktor des Leibniz-Instituts für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie in Jena, das zu den SEPTOMICS-Partnern gehört. Ihm ist es besonders wichtig, krankheitserregende Pilze zu erforschen, die bei der Sepsis eine Rolle spielen können. Die Gefährlichkeit dieser Mikroorganismen ist bisher unterschätzt worden. Pilze können sowohl Sepsis als auch sekundäre Infektionen verursachen, meist mit tödlichen Folgen.

Die Taktik der Erreger und der Widerstand ihrer Opfer

Um die Infektionsmechanismen der Pilze besser zu verstehen ist am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie die Nachwuchsforschungsgruppe „Fungal Septomics“ gegründet worden. Professor Oliver Kurzai

Prof. Dr. Konrad Reinhart, Chefarzt der Intensivstation am Uniklinikum in Jena, setzt sich schon seit Jahren für die Bekämpfung der Sepsis ein, er ist einer der geistigen Väter des SEPTOMICS-Projekts.

Der klinische Mikrobiologe **Prof. Eberhard Straube** von der Friedrich-Schiller-Universität Jena hält eine schnellere Sepsis-Diagnose für besonders wichtig.

Prof. Dr. Axel Brakhage, Mikrobiologe und Direktor des Leibniz-Instituts für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie in Jena, will dabei helfen, neue Therapien gegen die Sepsis zu entwickeln.

Der Mediziner **Prof. Dr. Oliver Kurzai** leitet seit Ende letzten Jahres die Nachwuchsforschungsgruppe „Fungal Septomic“ am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie in Jena.



leitet diese Gruppe. Der 34-jährige Mediziner ist erst Ende letzten Jahres ins SEPTOMICS-Team nach Jena berufen worden. Kurzai und seine Mitarbeiter untersuchen den Pilz *Candida albicans*, der im Darm der meisten Menschen lebt. Manchmal verlässt dieser Hefepilz jedoch seine natürliche Umgebung und ruft eine systemische Infektion und eine Sepsis hervor. „Die Frage, die wir uns stellen, ist: Was verändert sich bei dem Erreger im Rahmen dieses Übergangs zwischen gutartiger Interaktion mit dem menschlichen Wirt und Krankheitserreger?“, erklärt Oliver Kurzai. Um Antworten darauf zu finden, untersucht er das Transkriptom und das Proteom des Pilzes. Das Transkriptom sind sämtliche Gene, die zu einer bestimmten Zeit in einer Zelle transkribiert, also von DNA in RNA umgeschrieben werden. Das Proteom ist die Gesamtheit aller Proteine, also Eiweiße, in einer Zelle. Mit diesen Untersuchungen hofft er zu erkennen, wie regulatorische Netzwerke in den Pilzen funktionieren. „Mikroorganismen wie Bakterien und Pilze sind ja auch integrale Organismen, die Regulationsmechanismen zur Verfügung haben. Das ist ein Bereich, den wir jetzt gerade beginnen zu verstehen“, fügt Eberhard Straube hinzu. Doch für die Forscher sind nicht nur die Erreger interessant, sondern auch deren Wirt, also der Mensch, der von einer Sepsis betroffen ist. Deshalb wird momentan die Nachwuchsgruppe „Host Septomics“ aufgebaut. Die jungen Wissenschaftler wollen der Frage nachgehen, wie die menschlichen Immunzellen gegen die Infektion kämpfen und welche Verteidigungsmechanismen dabei aktiviert werden. Sie wollen verstehen, wie es bei der Sepsis zur Überreaktion des Immunsystems kommt. Bei ihren Untersuchungen nutzen die SEPTOMICS-Gruppen einen systembiologischen Ansatz. Ziel ist es, Algorithmen zur Berechnung der komplexen Interaktionen zu finden, um sie besser begreifen und vorhersagen zu können. Dafür bekommen sie große Unterstützung von Bioinformatikern, die ebenfalls zum Team gehören.

Heilen und vorausschauen

Um wirksame Therapien gegen die Sepsis zu finden, interessiert die SEPTOMICS-Wissenschaftler, wie sie in die Regulierung des menschlichen Immunsystems eingreifen können. Ihr Ziel ist es, die Überreaktion zu verhindern oder diese wieder ins Lot zu bringen. Außerdem wollen sie Menschen, bei denen die Gefahr einer Sepsis groß ist, schon vor dem Ausbruch der Erkrankung erkennen. Schließlich ist Prophylaxe besser als jede Therapie. „Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen können Sie aufhören zu rauchen und anfangen, Sport zu treiben. Sie können Kondome benutzen, um sich vor AIDS zu schützen. Sie können zur Krebsvorsorgeuntersuchung gehen. Für Sepsis gibt es diese Möglichkeiten nicht“, meint Oliver Kurzai. SEPTOMICS will dazu beitragen, das zu ändern. Es gibt bestimmte genetische Konstellationen, die ein Sepsis-Risiko bergen. Für die Untersuchungen des Genoms ist den Wissenschaftlern die Biobank am Uniklinikum in Jena eine große Hilfe. Die Biobank ist eine weltweit einzigartige Sammlung von Biomaterialien, also Blutplasma, Serum und DNA, von Patienten mit Sepsis und systemischen Entzündungen. Die Proben werden deutschlandweit unter sehr standardisierten Bedingungen gesammelt und in Jena in kleinen Röhrchen von jeweils 250 bis ►



Die Proben werden in der Biobank voll automatisiert gehandhabt. Bis zu 200.000 dieser kleinen Röhrchen können innerhalb von 48 Stunden ausgelagert werden.



In der weltweit einzigartigen Jenaer Biobank können mehr als 500.000 Plasma-, Serum- und DNA-Proben von Sepsis-Patienten und Menschen mit schweren systemischen Infektionen bei -80° Celsius gelagert werden.

500 Mikroliter portioniert. Derzeit wird ein voll automatisiertes System aufgebaut, das die Einlagerung von mehr als 500.000 Proben bei -80°C ermöglicht. Dabei handelt es sich nicht nur um eine Querschnittssammlung, sondern das Plasma wird den Patienten über einen längeren Zeitraum in verschiedenen Stadien der Sepsis entnommen. Dies ist für die wissenschaftlichen Untersuchungen von großer Bedeutung. Außerdem können den Forschern in sehr kurzer Zeit sehr viele Proben zur Verfügung gestellt werden. Innerhalb von 48 Stunden lassen sich bis zu 200.000 Röhrchen auslagern. Ein medizinisch-technischer Assistent würde maximal 100–150 Proben pro Tag schaffen. Das Konzept für diese einzigartige Sammlung ist am Uniklinikum Jena entwickelt und von einer Firma technisch umgesetzt worden. Bereitgestellt werden die Blutproben von der Forschungsgruppe „Clinical SEPTOMICS“, die ebenfalls zum Zentrum für Innovationskompetenz gehört. Die Mediziner dokumentieren den Krankheitsverlauf der Sepsis-Patienten. Außerdem erstellt die Gruppe Studien zur optimalen Diagnose und Behandlung von Sepsis. Das Team kann die Forschungsergebnisse von SEPTOMICS direkt in klinischen Studien bewerten. Das erleichtert und beschleunigt die Umsetzung der Resultate in die Praxis. Schließlich wollen die Wissenschaftler neue Therapien entwickeln, die den Patienten so schnell wie möglich zugute kommen. Dazu gehört auch die Zell- und Immuntherapie. „Wir wollen die Bedeutung des Immunsystems besser verstehen“, meint Axel Brakhage. „Wir wissen, dass einige Krankheitserreger Immunmodulatoren binden können, das heißt, sie verstecken sich vor dem Immunsystem. Wenn man diese Bindung durch Antikörper verhindern könnte, dann würden die Erreger vom Immunsystem wieder besser erkannt.“

Ein anderer Ansatz ist die Untersuchung von Medikamenten oder Molekülen, die bisher für die Therapie einer Infektion eher ungewöhnlich sind. Die Wissenschaftler wollen untersuchen, welches antibiotische Potenzial Medikamente haben, die längst zugelassen sind und momentan für andere Behandlungen verwendet werden.

Sobald die SEPTOMICS-Forscher interessante Ergebnisse gefunden haben, wollen sie diese nicht nur veröffentlichen, sondern auch patentieren lassen. Durch die Kooperation mit Jenaer Biotech-Firmen wie InflaRx, SIRS-Lab, Analytik Jena und Wacker Biotech sollen die Resultate auf lange Sicht auch vermarktet werden können.

Allianz gegen den Sepsis-Tod

In den entwickelten Ländern nimmt die Sepsis jedes Jahr um sieben bis elf Prozent zu. Mehr als 150.000 Deutsche erkranken jährlich daran, fast die Hälfte der Patienten stirbt. Ein Teil dieses Problems verursacht der medizinische Fortschritt. Denn je mehr in den Körper eingegriffen wird, desto größer ist die Gefahr einer Infektion. Hinzu kommt, dass die Patienten immer älter werden. „Es gibt beispielsweise immer mehr Menschen, die über 80 sind und sich am Herzen operieren lassen. Da entstehen viele Kollateralschäden. Man kann sagen, der medizinische Fortschritt wird begrenzt durch septische Komplikationen“, resümiert Professor Reinhart. Aber auch in anderen Teilen der Welt ist die Sepsis ein Problem. So ist die Krankheit in den Entwicklungsländern die Todesursache Nummer eins bei Kindern. Gemeinsam mit anderen Wissenschaftlern bemüht sich Konrad Reinhart deshalb um die Gründung eines globalen Sepsis-Bündnisses.

Der Standort Jena spielt dabei eine wichtige Rolle. Schon vor SEPTOMICS hat sich hier eine große Kompetenz in der Sepsisforschung entwickelt. So wurde auf Initiative von Professor Reinhart bereits vor neun Jahren die Deutsche Sepsis-Gesellschaft gegründet. Die wissenschaftliche Fachgesellschaft, zu der Ärzte und Forscher aus ganz Deutschland gehören, bemüht sich um die Erforschung dieser Krankheit, die Verbesserung von Diagnose und Therapie sowie die Aufklärung der Öffentlichkeit. Im Jahr 2004 ging von Jena die Etablierung des Kompetenznetzwerkes SepNet aus, das ebenfalls vom Bundesforschungsministerium gefördert wird und im letzten Jahr folgte dann die Gründung von SEPTOMICS. Diese Expertise zieht wiederum Sepsis-Spezialisten und Nachwuchsforscher nach Jena. Junge Wissenschaftler haben hier gute Arbeitsbedingungen und Ausbildungsmöglichkeiten. So gibt es in der Universitätsstadt verschiedene Graduiertenschulen wie die Jena School for Microbial Communication, die von der Exzellenzinitiative des Bundes gefördert wird und die International Leibniz Research School. Im Focus steht die Kommunikation von Mikroorganismen, die bei der Erforschung von Infektionen eine große Rolle spielt.

Und auch an der medizinischen Fakultät der Jenaer Universität werden Prioritäten gesetzt. Der Schwerpunkt dort ist die Sepsis- und Altersforschung. „Das hat auch Auswirkungen auf die Leute, die auf die Lehrstühle berufen werden. Das ist ein autokatalytischer Prozess, der eine weitere Verbesserung der Ergebnisse nach sich ziehen kann“, prognostiziert Professor Straube. Er war als Studiendekan daran beteiligt, dass die medizinische Fakultät gerade einen neuen Studiengang für molekulare Medizin eingerichtet hat. Auf diese Weise wird der Nachwuchs im Bereich Infektionsforschung optimal gefördert.

Für Professor Konrad Reinhart steht fest: „So etwas wie den Standort Jena als Sepsis-Cluster gibt es weltweit nicht noch einmal. Der Vorsprung, den wir in den nächsten fünf Jahren erzielen können, ist gigantisch.“ Das lässt hoffen, dass die Forschungsergebnisse des SEPTOMICS-Teams den Patienten bald zugute kommen werden und deren Überlebenschancen steigen.