

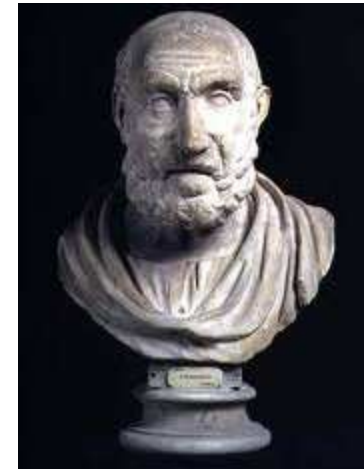


A modern sepsis szemlélet kialakulásának története

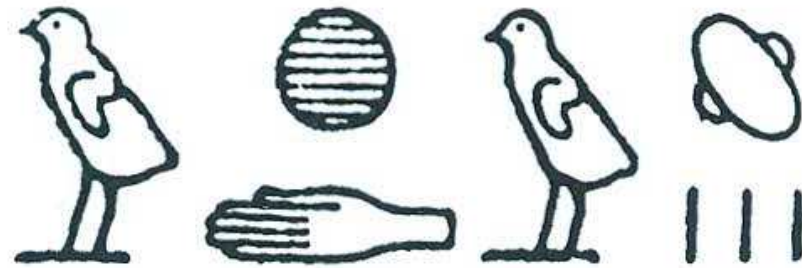
Keresztes László *DEAA*
MH.EK. Honvédkórház
KAITO

Görögök

- Hippocrates (ie. 460-375)

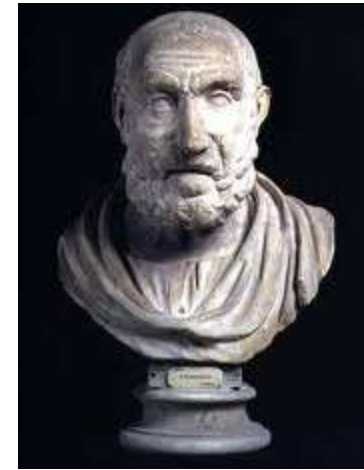
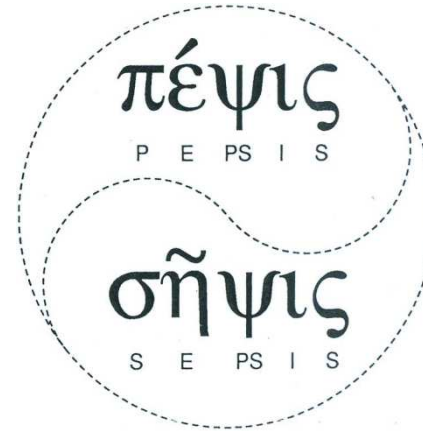


Egyiptom

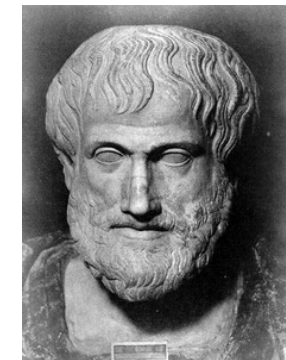


- WHDH = 'ukhedu' ('undorító béltartalom') *ie. 4000*
 - „veszélyes alkotórész” a bél végső szakaszán
 - beléphet: erekbe
 - eljut: MINDENHOVÁ, szívbe = **halál**
 - végbélbe 4 ér lép be →
 - szokás: havi 3 nap: hashajtás + beöntés! (*Herodotos*)
- értékelés:
 - bél: veszélyes anyagot tartalmaz ✓
 - következmény: **autointoxicatio** ✓
- fennmaradt: évezredek ✓

Görögök



- Hippocrates (ie. 460-375)
 - autointoxicatio elve ✓
 - mérég eredete: bél, agy
 - biológiai anyag lebomlása → eredmény: GENNY
 - sepsis: ≈ állati rothadás (bűdös) → KÁROS/VESZÉLYES
 - előfordulás: colonban
 - pepsis: ≈ erjedés/kotyvalék–kialakulás → HŰSZNOS lehet
 - genny: ‘peptikus’ = ‘dícséretes’, vastag; „septicus”= híg, bűdös
- Aristoteles (ie. 384-322)
 - a rothadás/sepsis során új kis állati teremtmények keletkeznek
 - emberen kívüli eredet: mocsár, ingovány !
 - SPONTÁN KELETKEZÉS – ‘**abiogenesis**’



Római hatás

- mocsarak → félelmetes
- kigőzölgés: **MIASMA** →
belégzése= sepsis okozása ✓
- Galenus (isz.129-201)
 - ‘szentesíti’ a teóriát → évezredig
 - Róma körül: mocsarak = moszkító (malária)
+ LÁTHATATLAN állatkák ✓
 - mocsár → lecsapolás ✓
→ istennő (!): **FEBRIS** ← áldozás ✓

Madonna della Febbri



Tertiana

Quartana



Középkor

‘...első tudományos forradalom’ – 1650’

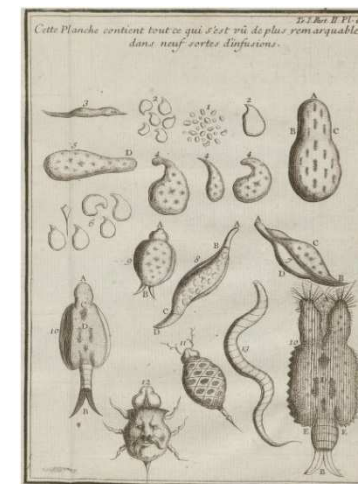
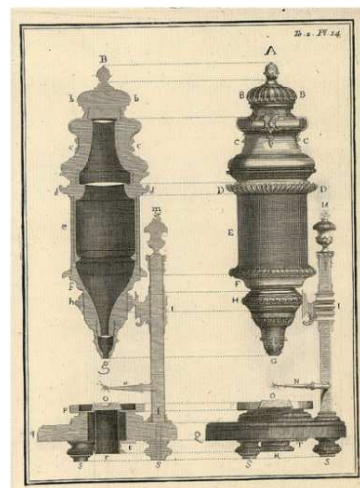


- Antonie von Leeuwenhoek (1632-1723)
 - ‘lencsekészítő’ – 500 → 9 ✓
 - microscope – 25!
 - 1 lencse, nappal szembe
 - 5 cm!
 - felfedezései:
 - egysejtűek (‘animalcules’):
baktériumok, spermatozoa
 - izomrostok, kapillárisok
- új világ → mindent alája!



‘...első tudományos forradalom’ – 1700’

- Louis Joblot (1645-1723)
 - francia, matematikus (!)
 - ‘forrázatok’ vizsgálata – 1718
 - ‘sok kis halacska’ – nem bűdösek!
 - záptojás – nincs benne élő!



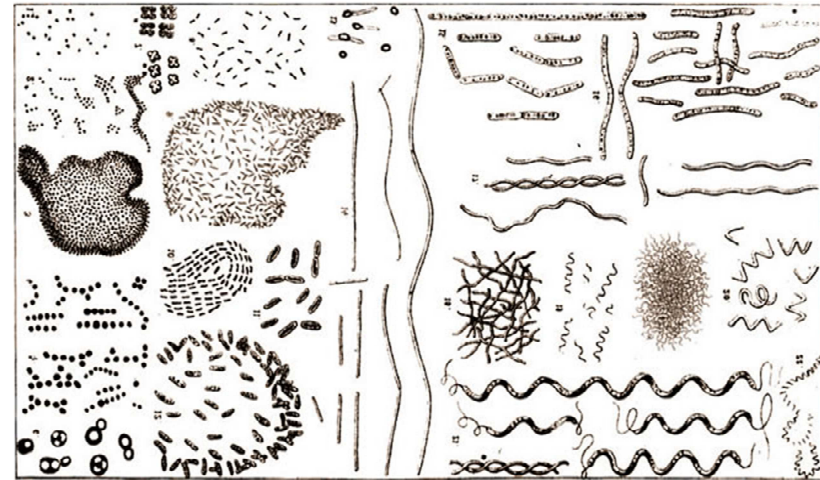
- Lazzaro Spallanzani (1729-99)
 - olasz apát
 - 1768: zárt térben felforralt ‘infusio’ → nincs benne mozgó!
→ animalculusok: levegőből jönnek!
 - bizonyítások:
 1. sejt csak sejtből származik (látta!)
 2. (sperma/közösülés kell a terhességhez – állatoknál → *in vitro* fertilizáció ✓)



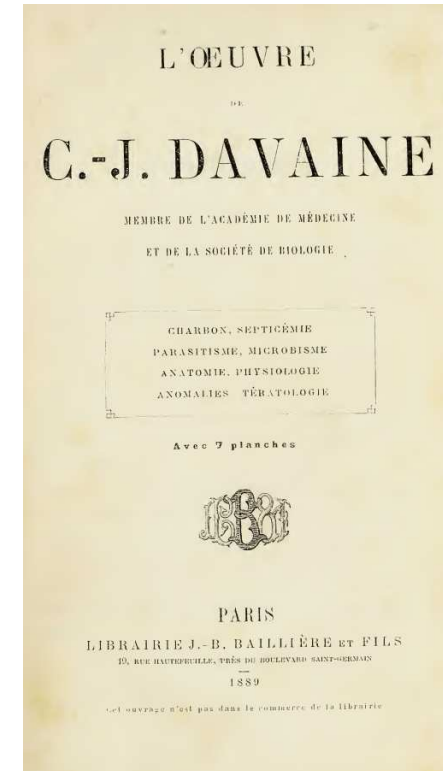
Mikrobiológia fejlődése



- Ferdinand Cohn (1828-98)
 - baktériumok osztályozása
 - nemzetségek, fajták
- Carl Weigert (1845-1904)
 - baktérium festés:
 - Gram-festésének továbbfejlesztése
 - felveszik a (jód)festéket! → Ehrlich
 - baktériumok a szövetekben → Koch



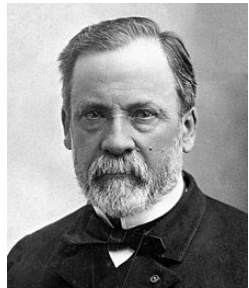
Rothadó anyag injiciálása



- **Casimir J. Davaine** (1812-1882)
 - B. antracis leírása (spóra → Koch, Pasteur)
 - placenta védi a foetust a fertőzéstől
 - bacillusok előlhetők: **forralás, jód**
 - rothadt vér, nyúl, sc ✓ (1872)
 1. nyúl meghal (40 óra)
 2. nyúl vére → újabb nyúlba → újabb nyúl meghal → 25 X
 3. nyulak egyre kevesebb vértől halnak meg (LD ↘)
 - **PARADIGMA VÁLTÁS:**
 1. sepsis: rothadás → FERTŐZÉS ✓
 2. sepsis vérrel átvihető: **'SEPTICEMIA'**
 - a szeptikus vérnek nincs rothadt szaga
 - a keringő vér (is) a felelős a folyamatért, nem az 'álló'

A rothadás *in vitro* tanulmányozása

- Louis Pasteur (1822-1895)



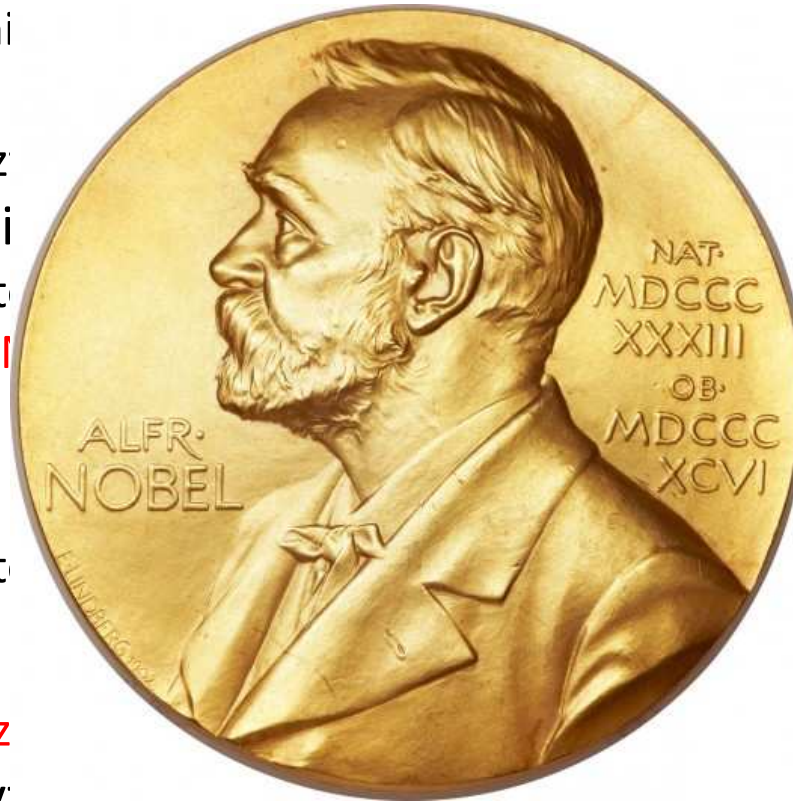
- kémia
- kémia
- krisz
- mikrobi
- bakt
- **SPOI**

-
-
-
- bakt
- 1.
- 2.

- **pasz**

- járvány

- betegség után ellenállás marad vissza ✓
- **vaccinatio:**
 - legyengített anthrax ✓
 - **veszettség elleni oltás** (1885) (!)



D)



ÖL)

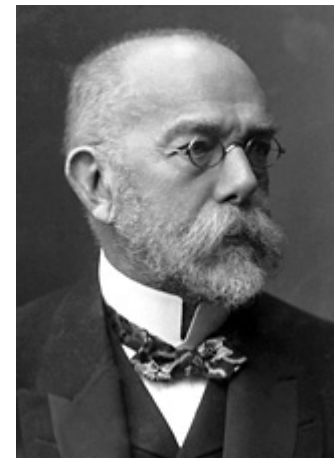
VÁLTANAK KI →

i)



A rothadás *in vitro* tanulmányozása

- Robert Koch (1843-1910)
 - orvos, mikrobiológus
 - felfedezései
 - táptalajok, telepek fejlődése, identifikálás
 - anthrax: **1 betegség – 1 kórokozó** ✓ (1876); spóra ✓
 - Koch postulatumok
 - TBC (1882), kolera (1883)
 - járványügy:
 - tuberculin
 - kolera megfékezése: víztisztítás (1883, Drezda)
 - körutak: Afrika, India
 - elismerés: **Nobel-díj** (1905)

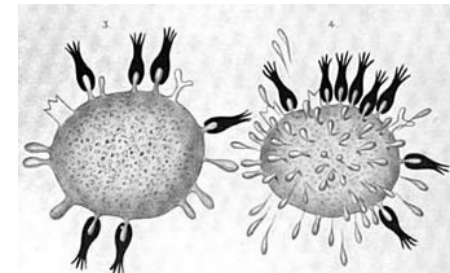


Paul Ehrlich

(1854-1915)



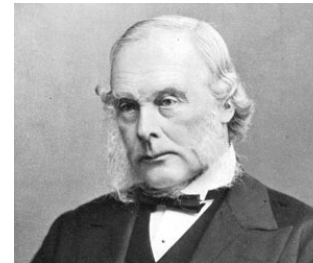
- hematológia
 - festések
- immunológia
 - antitestek feltételezése/igazolása
 - **antitestek**, mint 'sejt-oldalláncok' (=makromolekula)
 - toxinok hatásának kivédése → **immunizáció**
 - antitestek az anyatejben!
 - antitest-titer ✓
 - humán Diphtheria-vaccina ↔ Behring (1901 – Nobel-díj)
 - **Nobel-díj**: 1908 – **immunológiai** kutatások
- daganatkutatás
- kemotrópia
 - tripanosoma kezelés: arsenophenylglycine → 'Salvarsan' (+)
 - '**magic bullet**': mérgező → ölje meg a baktériumot – de ne a humán sejteket



A baktérium teória átvezetése az orvosi gyakorlatba

- **Joseph Lister** (1827-1912)

- sok kórházi/sebészeti halott
- elv: Pasteur: bejutás meggátlása → **karbolsav**: műszerek, 'le mosás', kézmosás, tiszta kötés
- publikálás: *Lancet* 1867; **90**,(2299): 353-56.



ON THE ANTISEPTIC PRINCIPLE IN THE PRACTICE OF SURGERY.*

By JOSEPH LISTER, Esq., F.R.S.,
PROFESSOR OF SURGERY IN THE UNIVERSITY OF GLASGOW.

In the course of an extended investigation into the nature of inflammation, and the healthy and morbid conditions of the blood in relation to it, I arrived, several years ago, at the conclusion that the essential cause of suppuration in wounds is decomposition, brought about by the influence of the atmosphere upon blood or serum retained within them, and, in the case of contused wounds, upon portions of tissue destroyed by the violence of the injury.

To prevent the occurrence of suppuration, with all its at

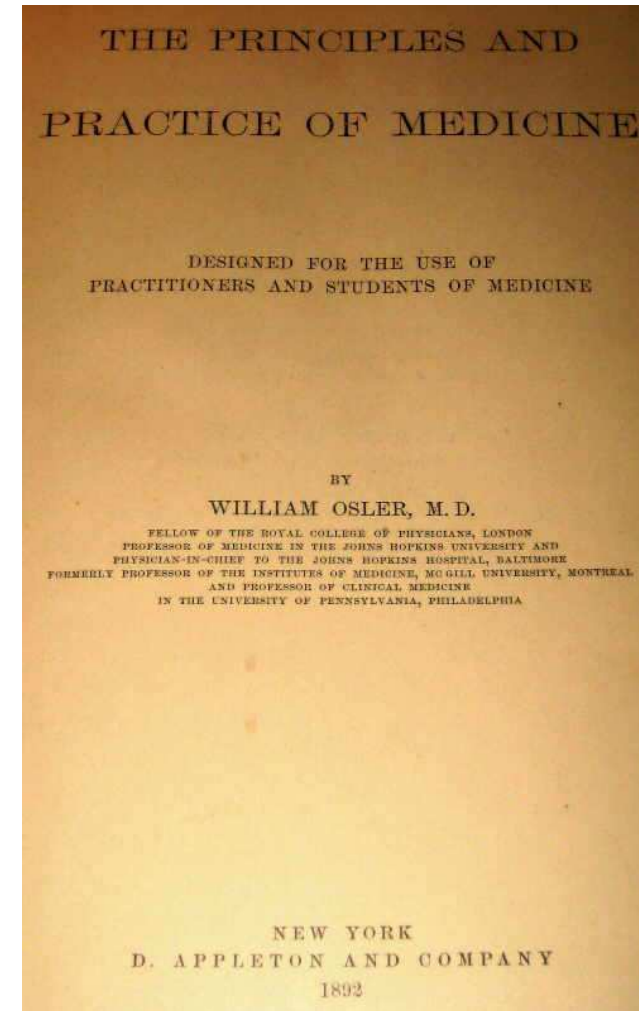
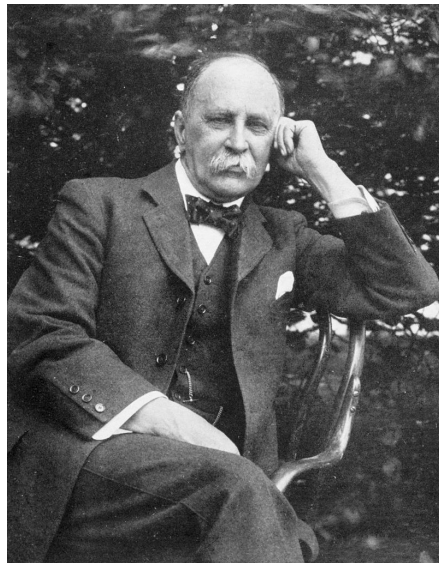
- **Semmelweis Ignác** (1818-1865)

- gyermekági láz kivédése → antisepsis: **klórvíz**es kézmosás, takarítás, ágyneműcsere, ...
- *OH*, 1858;2:1 → könyv: 1861 (német!)



A baktérium teória átvezetése az orvosi gyakorlatba

- **William Osler (1849-1919)**
 - kanadai orvos → USA
 - ‘modern orvoslás atyja’
 - 1892: ‘Az orvoslás elmélete és gyakorlata’ (1200 oldal; →2001!)



XVII. SEPTICÆMIA AND PYÆMIA.

1. SEPTICÆMIA.

Definition.—A general febrile infection, without foci of suppuration, which results from the absorption of toxic materials produced by bacteria. The organisms producing septicæmia are, as a rule, those of suppuration—namely, the forms of streptococci and staphylococci.

- **septicaemia:**
 - generalizált lázas fertőzés
 - staphylocc/streptoccc fertőzéshez társul
 - tünetek/láz oka: baktérium **TOXIN** felszívódása

2. PYÆMIA.

Definition.—A general disease, characterized by recurring chills and intermittent fever and the formation of abscesses in various parts, all of which result from the contamination of the blood by products arising from a focus contaminated by the bacteria of suppuration.

- **pyemia:**
 - általános betegség!
 - tályogból baktérium invázió a vérbe → **áttétes tályogok** képződése

and may progress to death.

Diagnosis.—Pyæmia is a disease frequently overlooked and often mistaken for other affections.

- **diagnózis:**
 - elnézték/későn fedezték fel

Treatment.—The treatment of septicæmia and pyæmia is largely a surgical problem. The cases which come under the notice of the physician usually have visceral abscesses or ulcerative endocarditis, conditions which are irremediable. We have no remedy which controls the fever. Quinine and the new antipyretics may be tried, but they are of little service. Quinine is probably better than antipyrin and antifebrin, which

- **kezelés:**
 - sebészi probléma ↔ avagy **megoldhatatlan**
 - tüneti: lázcsillapítás (?); + **‘általános erőnlét fenntartás’**

Küzdelem a fertőzések ellen – a baktérium teória fényében

- Gerhard **Domagk** (1895-1964)
 - 1932: ipari festékanyag: **baktériumölő** (prontozil) → felveszik a baktériumok!
 - humán teszt: lánya: streptococ infekció: ~~amputáció~~ → túlélés!
 - 1939: **Nobel díj** – eltiltás az átvételtől (1 hét Gestapo börtön!)
 - 1947 Nobel-díj átvétel (pénzt már nem kap)



- Sir Alexander **Fleming** (1882-1955)
 - skót mikrobiológus/orvos ('rendetlen')
 - 1928: penicillin felfedezése
 - tömeggyártás: 1941
 - 1945: **Nobel díj**



ON THE ANTIBACTERIAL ACTION OF CULTURES OF A
PENICILLIUM, WITH SPECIAL REFERENCE TO THEIR
USE IN THE ISOLATION OF *B. INFLUENZÆ*.

ALEXANDER FLEMING, F.R.C.S.

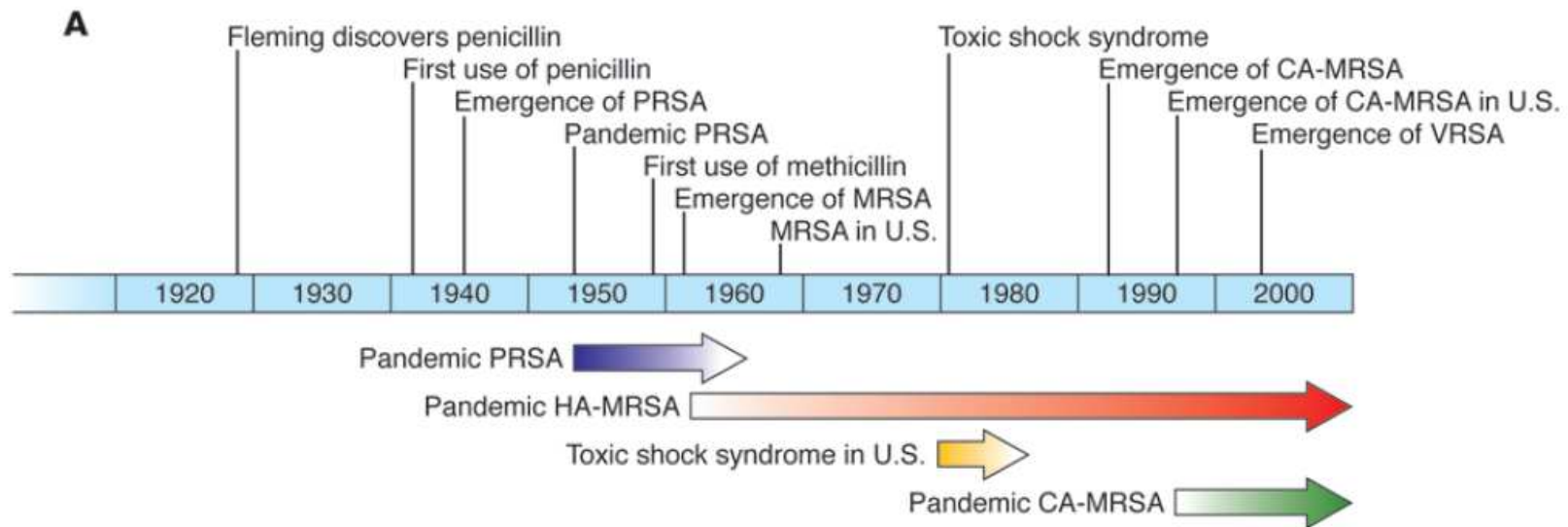
From the Laboratories of the Inoculation Department, St. Mary's Hospital, London.

Received for publication May 10th, 1929.

..... pár szép év

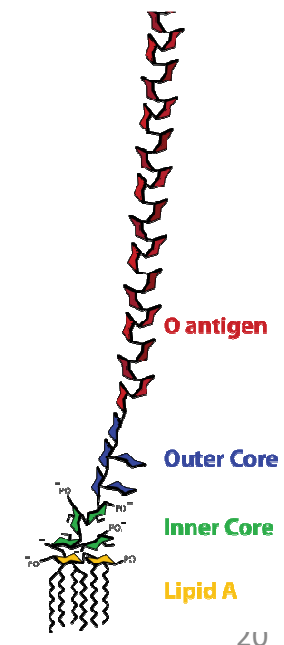
1941-45

- mikrobiológia: izolálás ✓
- szemlélet: ✓
- antibiotikum: ✓
- **krach:** 1945: penicillinase termelő SA ✓ (PRSA)
 - AB politika: helytelen: szabad hozzáférés
 - GNB térhódítás kezdete



A baktérium teória meghaladása

- 1950-60'
 - (új jelenség: **rezisztencia**)
 - ismert: baktérium + antibiotikum → **meghalt!**
 - HK: negatív (30-40%) + sepsis → **meghalt!**
- **?**k:
 - láthatatlan baktérium ?
 - **toxinok** ?! - (... *amíg nem azonosítják őket*)
- **toxikus faktor**
 - Pfeiffer RFJ (1858-1945): endotoxin ↔ exotoxin
 - 50's évek: ~~GPB~~ → GNB → **endotoxin** ! (LPS)
 - molekularis szerkezet, mérés; anti-test (SIKERTELEN)
 - egyéb toxinok:
 - GPB: LTA; super-antigén; gmba: peptidoglycan



A baktérium teória meghaladása

- 1970'-80' évek
 - **szeptikus beteg** ↗
 - motorizáció, sebészet ↗
 - ITO kapacitás/teljesítmény ↗ → túlélés/LOS ↗
 - több több-szervi-elégtelen
 - sepsis definíció: NINCS (nem is kellett!?)
- 1985-90 – intenzív kutatások kezdete

ORIGINAL ARTICLE

ARCHIVE

[A Correction Has Been Published >](#)

A Controlled Clinical Trial of High-Dose Methylprednisolone in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock

Roger C. Bone, M.D., Charles J. Fisher, Jr., M.D., Terry P. Clemmer, M.D., Gus J. Slotman, M.D., Craig A. Metz, M.S., Robert A. Balk, M.D., and The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group

N Engl J Med 1987; 317:653-658 | [September 10, 1987](#) | DOI: 10.1056/NEJM198709103171101

Moore FD, Surg Clin North Am, 1969;49:481–487.

1991 Northbrook– konszenzus konferencia

RC. Bone, WA. Knaus



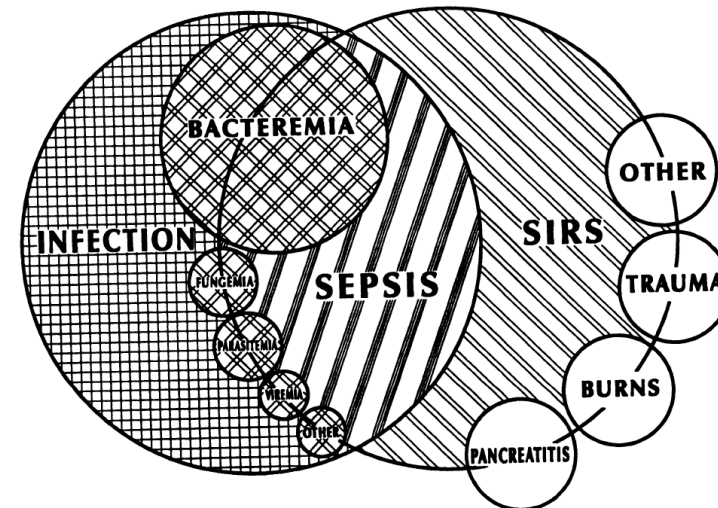
- sepsis
 - a szervezet válasza egy infekcióra
 - progresszív betegség
 - 8 állapot definíciója
 - fertőzés
 - bakterémia
 - SIRS
 - sepsis
 - súlyos sepsis
 - szeptikus shock
 - sepsis indukálta hipotenzió
 - többszervi diszfunkció – sy.

A sepsis...
társ...
hip...
tart...
olig...
me...

Table 1. Summary of the consensus conference definitions

Infection: Microbial phenomenon characterized by an inflammatory response to the presence of microorganisms or the invasion of normally sterile host tissue by those organisms.

Bacteremia: The presence of viable bacteria in the blood.

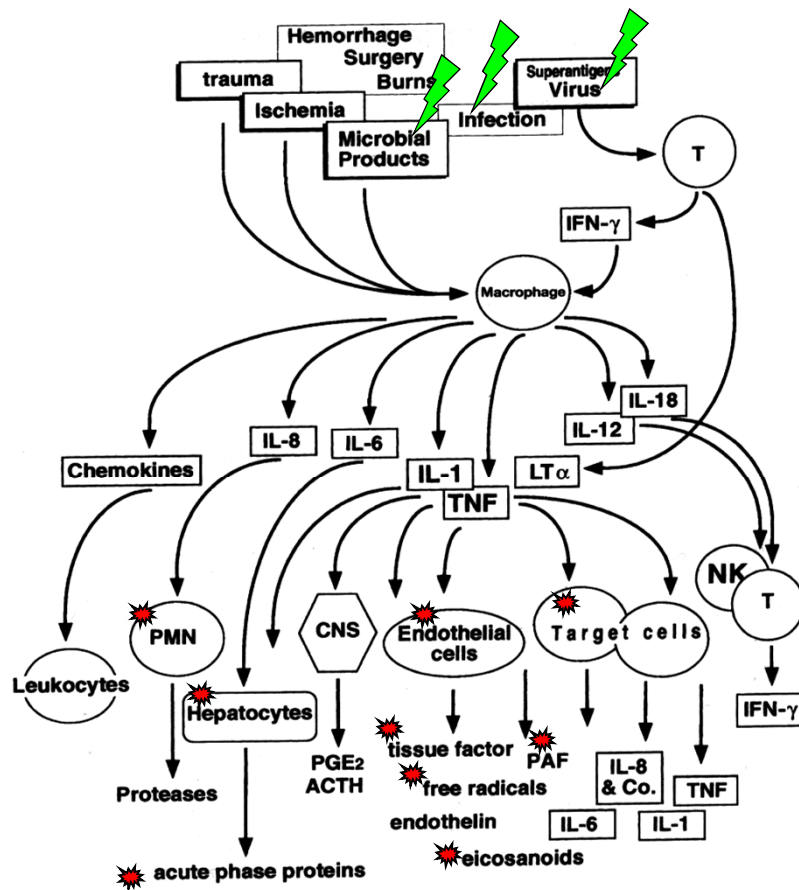


BLOOD BORNE INFECTION

Multiple Organ Dysfunction Syndrome: Presence of altered organ function in an acutely ill patient such that homeostasis cannot be maintained without intervention

sepsis-1

Sepsis pathomechanizmus: *reakció cascade*



antigén

antigén
'feldolgozás'

'limitált'
reakció

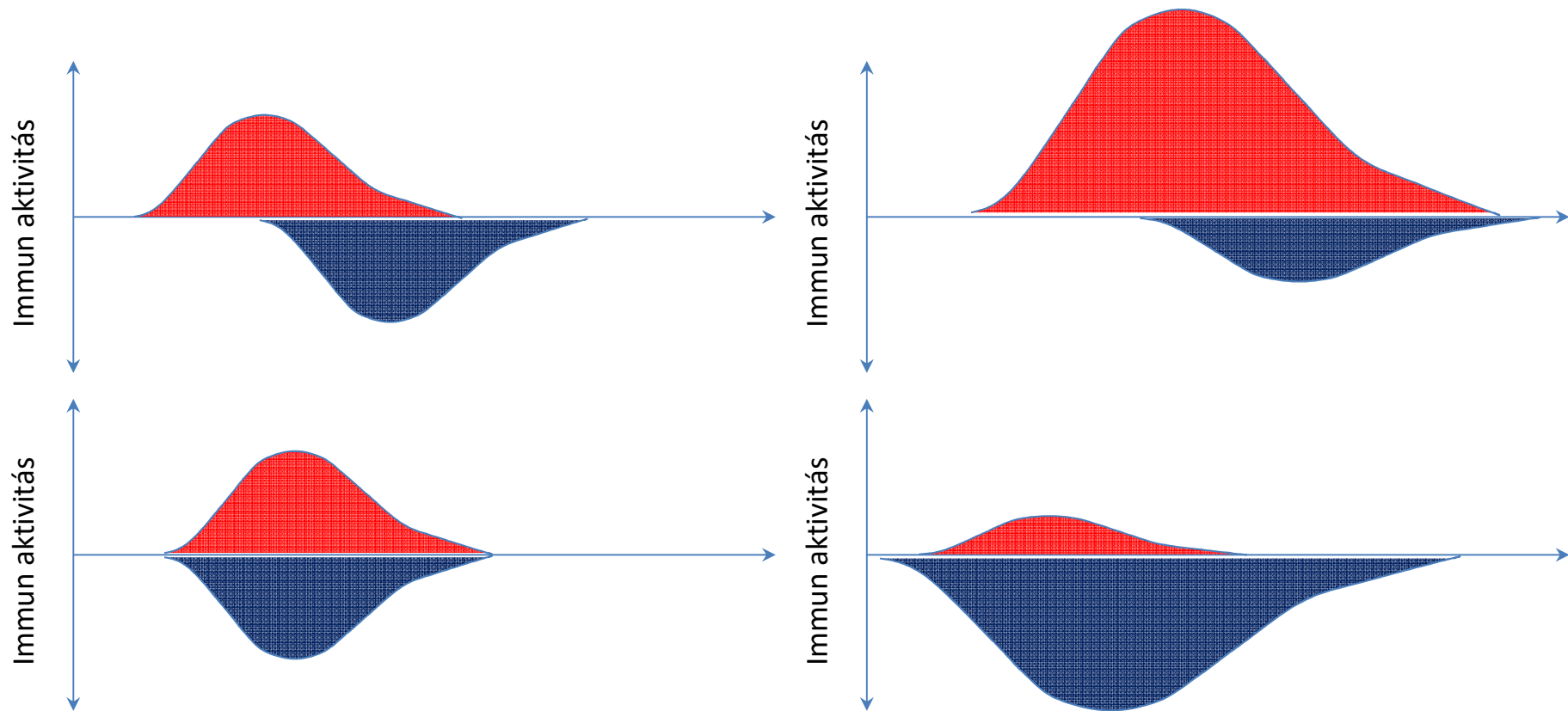
antigén
eliminálás

'A sepsis: válaszreakció'

- **... a további történet**
 - definíció széleskörű **elfogadása** ✓
 - definíciók **terjesztése** ✓
 - **vizsgálatok** szervezése a definícióknak megfelelően
 -
- 1990' közepe: **kérdőjelek**
 - ITO: SIRS 80-90% ✓ – ki a szeptikus?
 - a sepsis felismerése klinikailag nehéz!
 - a súlyos sepsis diagnózisának pontosítása szükséges!
 - van CARS is ?!

CARS: compensatory antiinflammatory response syndrome

SIRS – CARS



Fertőzés 'normális' lefolyása

Sepsis = dysreguláció

2001, Washington – nemzetközi konszenzus konferencia

szervelégtelenség kvantifikálás

- keringés:
 - **hypotonia** ($RR_{sy} < 90$ Hgmm) + tachycardia
 - se-laktát > 2 mmol/L
 - $ScvO_2 < 70\%$
- idegrendszer:
 - **akut mentális változás**
- légzés:
 - artériás hipoxémia: $PaO_2/FiO_2 < 300$ Hgmm
- kiválasztás:
 - **akut oliguria**: $UO < 0,5$ ml/kg/h min. 2 órán át
 - se-kreatinin emelkedés: > 60 mmol/L/nap
- koagulációs eltérés:
 - trombocitopénia: < 100.000 G/l
 - INR $> 1,5$
 - APTI > 60 sec
- gyomor-béltraktus:
 - ileus: nincs bélhang (paralízis)
 - hiperbilirubinémia: se-bi > 35 μ mol/l

sepsis-2



SSG-2012 ✓

Surviving Sepsis
Campaign

2001, Washington – nemzetközi konszenzus konferencia

- sepsis osztályozási rendszer: **PIRO**
 - predisposition (hajlam)
 - infection
 - response
 - organ dysfunction
- célok
 - osztályozás (**TNM**), monitorozás, prognosztika
 - vizsgálatok: csoport homogenizálás



sikertelenség

2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions
Conference

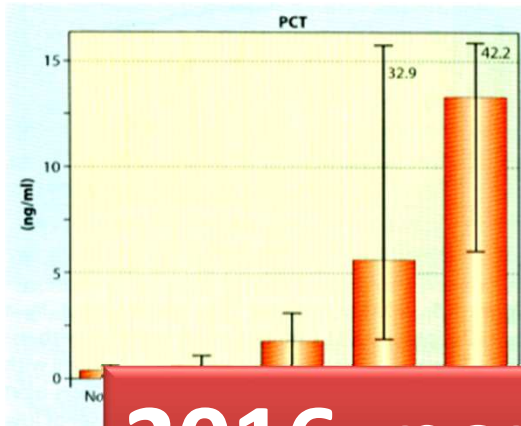
Mitchell M. Levy, MD, FCCP; Mitchell P. Fink, MD, FCCP; John C. Marshall, MD; Edward Abraham, MD;
Derek Angus, MD, MPH, FCCP; Deborah Cook, MD, FCCP; Jonathan Cohen, MD; Steven M. Opal, MD;
Jean-Louis Vincent, MD, FCCP, PhD; Graham Ramsay, MD; For the International Sepsis Definitions Conference

Sepsis biomarkerek

Biomarker típus	Marker szám	Sens+spec > 90%	n>50 fő
Cytokin/chemokin	18	1	5
Sejtfelszíni marker (CD)	14	-	2
Receptor	17	-	6
Koagulációs	8	-	5
Vasodilatációval összefüggő	14	-	3
Endothel károsodás	15	-	4
Szerv-diszfunkciót jelző	17	-	3
Akut fázis fehérje /jellegű	8	-	4
Egyéb	65	-	8
ÖSSZESEN	176	1	40

- egy sincs, ami önállóan elég specifikus és szenzitív
- kombinációk előbbre-visznek ?!

PCT - 2016



2016: nem egy mérés! – DINAMIKA!

**PAMP
+
DAMP**

Table 1. Indications for PCT measurement other than bacterial or fungal infection

Condition	Comments /Peak	Expected range	Reference
Surgery, trauma, burn, and inhalation trauma. Surgery/trauma, thoracic surgery	Ma C		[3, 68, 69] [3, 71] [2-75]
Cardiogenic shock	Init vas S		[5-78]
MODS, severe SIRS (various etiology: severe viral infection, pancreatitis, heat stroke)	Inc Aft ap cor		[3, 80] [3, 81, 82]
Pancreatitis, severe	Low Inf Hi		[7-39, 83]
Severe renal or liver dysfunction	Chi d M h a		[4, 91-94] [5, 96]
After prolonged resuscitation, myocardial infarction	Pea		[7, 98]
Neonates after birth	Pea		[9-102]
End stage of tumor disease	Slo a		[33] [34]
Rhabdomyolysis	Acute		

Diagnosis of sepsis using PCT

Fever, leukocytosis, hypotension, etc.

Suspected sepsis, severe sepsis or septic shock

Measure PCT

Sepsis not confirmed

Sepsis uncertain

Sepsis confirmed**

- Other causes of systemic infection probable
- Look for localized infection
- If PCT < 0.1 ng/ml diagnosis of sepsis or severe bacterial infection is very unlikely

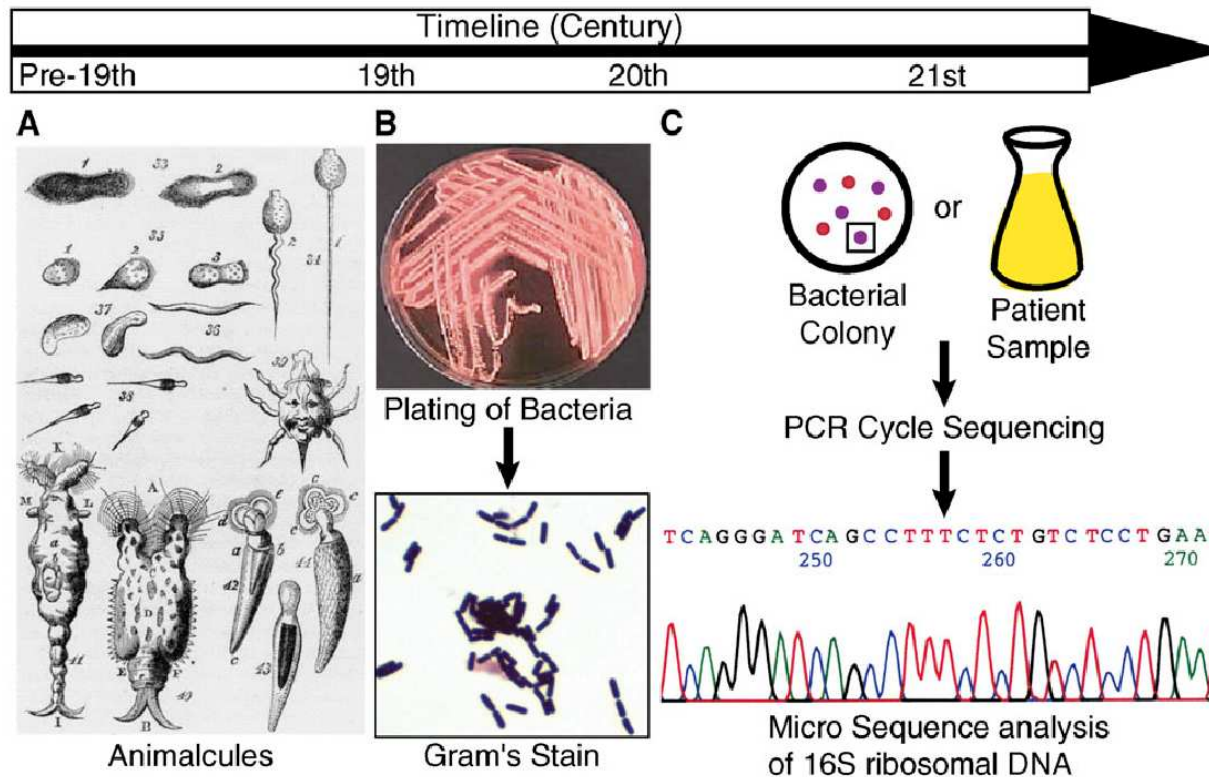
- Investigate for other possible causes of the inflammation

- Look for the source of infection
- Consider drainage or surgical therapy if possible
- Initiate antibiotic treatment/specific therapy of sepsis

Crit Care, 2004;8:R234-240.

VISSZAMÉRÉS: 12-24 h

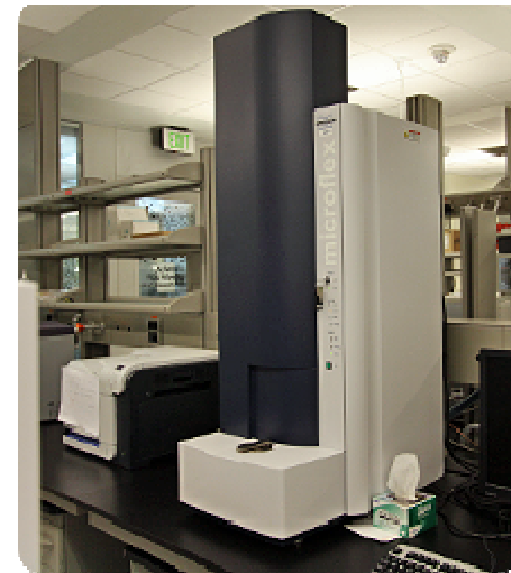
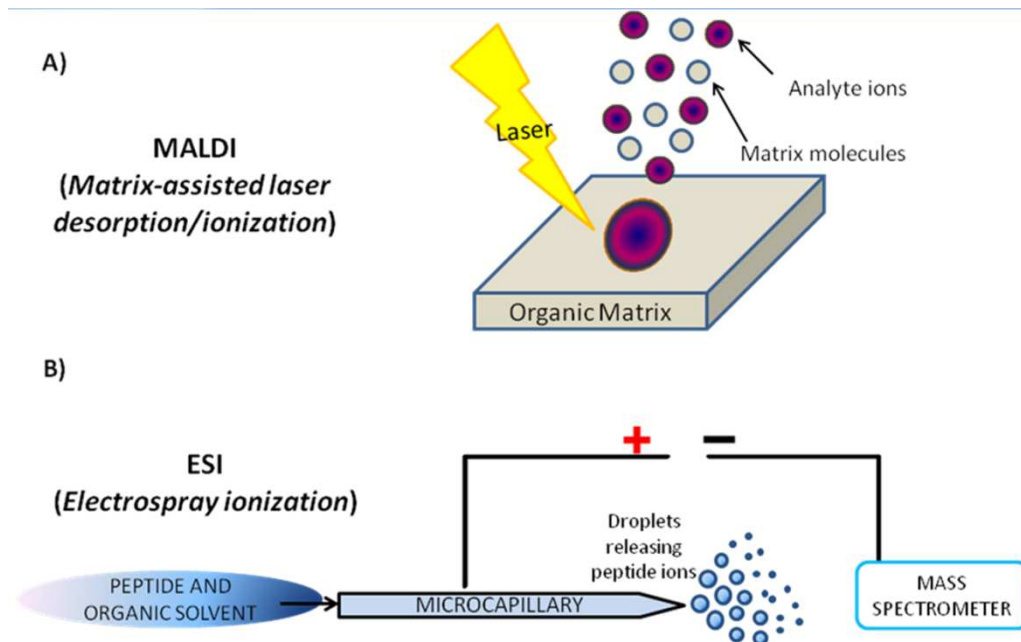
Mikrobiológiai diagnosztika előrehaladása



gyorsaság, pontosság + hozzáférhetőség

..... a PCR-n túl

- **kombinált technikák:**
 - pozitív tenyésztés → minta: azonosítás spectrométerrel (RNS, fehérje)



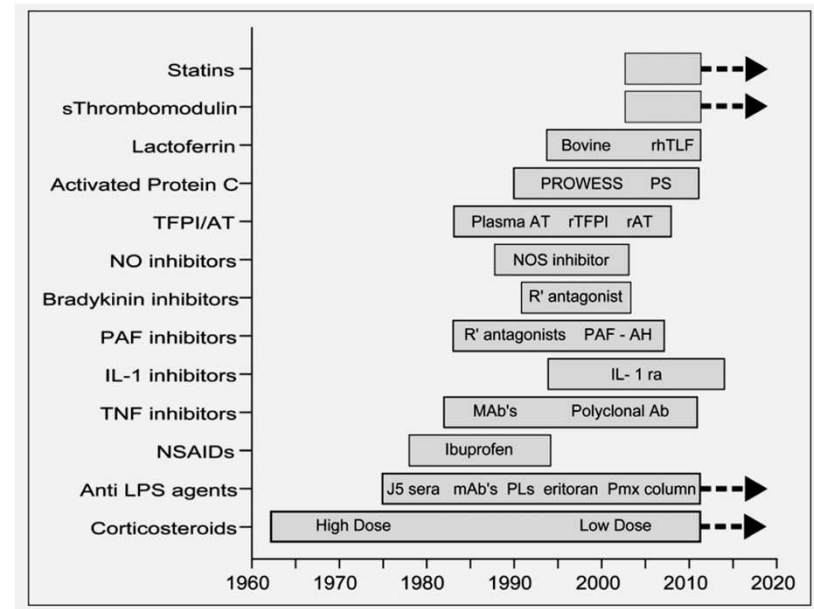
- előny: **élő** microba azonosítása < **24h**

2014 - általános kutatási hibák ?

The Next Generation of Sepsis Clinical Trial Designs: What Is Next After the Demise of Recombinant Human Activated Protein C?*

Steven M. Opal, MD¹; R. Phillip Dellinger, MD²; Jean-Louis Vincent, MD, PhD³; Henry Masur, MD⁴;
Derek C. Angus, MD, MPH⁵

- **hibák:**
 - állatkísérlet: homogén, fiatal
 - endotoxin 'intoxicatio'
 - egér ↔ ember: eltérő gén-aktiváció ✓
 - klinikum: 'intrinsic heterogenitás'
 - subacut elhúzódó betegség
 - graduális szerveletelenség
 - nem-azonos fázisú bevonás
 - alapbetegség →
terápiás hatás heterogenitása (HTE)

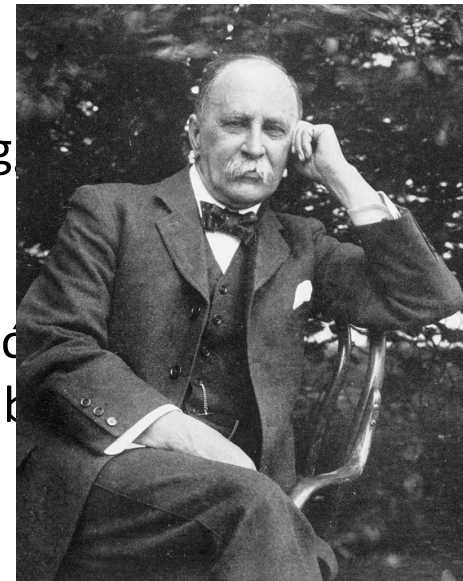


2014 - általános kutatási hibák ?

The Next Generation of Sepsis Clinical Trial Designs: What Is Next After the Demise of Recombinant Human Activated Protein C?*

Steven M. Opal, MD¹; R. Phillip Dellinger, MD²; Jean-Louis Vincent, MD, PhD³; Henry Masur, MD⁴; Derek C. Angus, MD, MPH⁵

- javaslatok a **sepsis-kezelési** vizsgálatokra
 - model: idős állatokon
 - beválogatás: biomarker alapján
akinek lehet előnye! ← ‘halálán van’ ✓
 - nagy fázis-2/-3 vizsgálatok (sok száz fő!); (gyártó-független)
 - kontrol csoport mortalitás: < 25%!
 - új th: szignifikáns additív mortalitás ∨
 - gyógyszer= legalább 2 NAGY vizsgálat, reprodukálható
 - központi, elektromos adat/anyag tárolás (genomika, k
- **addig is:**
 - **góctalanítás** (AB ±sebészi) + **supportív** kezelés



Sepsis-3 - 2016

Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

- korábbi sepsis definíciók
 - sepsis-1 (1991) Singer M et al, *JAMA*. 2016;**315**(8):801-810.
 - szakértői vélemény alapján
 - **nem validált**, vizsgálati melléktermék
 - csak klinikai tünetekre épített
 - pathofiziológia ismeret nélkül
 - sepsis-2 (2001)
 - szerveletelenségek előtérbe kerülése ✓
- **sepsis-3 (2016)** → *nincs új, de súlypont áthelyeződés*
 - adatbázis elemzésre épülő, ITO-n validált ✓
 - definíció:
 - fertőzés következtében létrejött, hibásan szabályozott válaszreakció, mely életveszélyes szervműködési zavart okoz;
 - **SOFA**: $\geq +2$
 - cél:
 - könnyebb felismerés
 - könnyebb vizsgálatsszervezés (marker, kezelés bevezetés)

A sepsis szemlélet állása - 2016

1. definíció: válaszreakció ✓ (konszenzus!)
2. pontos pathomechanizmus → kutatás ✓
 - molekuláris szint ✓
 - jobb állat modellek!
 - humán: hajlam ?
3. klinikai felismerés: reakció értékelés
 - szindróma ✓
 - marker/ek → **objektív diagnózis ?**
4. kezelése: mortalitás 20-50%
 - ~~magic bullet~~
 - ✓: célirányos korai ellátás + jó support
5. 'túl a sepsisen' → következmények ✓
6. sepsis társadalmi penetrációja ?
 - *sepsis korai halálozás > AMI !!*



sepsis-4/5 definíció ?!





