



(10) **DE 11 2009 005 237 T5** 2012.09.06

(12)

Veröffentlichung

der internationalen Anmeldung mit der
(87) Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2011/034539**
in deutscher Übersetzung (Art. III § 8 Abs. 2 IntPatÜG)
(21) Deutsches Aktenzeichen: **11 2009 005 237.1**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US2009/057521**
(86) PCT-Anmeldetag: **18.09.2009**
(87) PCT-Veröffentlichungstag: **24.03.2011**
(43) Veröffentlichungstag der PCT Anmeldung
in deutscher Übersetzung: **06.09.2012**

(51) Int Cl.: **G01N 33/68** (2012.01)
G01N 33/50 (2012.01)
G01N 33/48 (2012.01)

(71) Anmelder:
**The Regents of the University of California,
Oakland, Calif., US**

(72) Erfinder:
**Schmid-Schonbein, Geert W., Del Mar, Calif., US;
Delano, Frank, San Diego, Calif., US**

(74) Vertreter:
Fish & Richardson P.C., 80807, München, DE

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUM NACHWEISEN VON AUTODIGESTION**

(57) Zusammenfassung: Materialien und Verfahren zum Erkennen des beginnenden Ausbruchs von Schock und Multiorganversagen durch die Produktion von Gewebeabbauprodukten in biologischen Proben (z. B. ausgeatmeter Luft).

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Dieses Dokument betrifft Materialien und Verfahren zum Erkennen des beginnenden Ausbruchs von Schock und Multiorganversagen durch die Produktion von Gewebeabbauprodukten in biologischen Proben.

HINTERGRUND

[0002] Physiologischer Schock (der ebenfalls als "Kreislaufchock" oder einfach als "Schock" bezeichnet wird) ist ein lebensbedrohlicher medizinischer Notfall und ist eine der häufigsten Todesursachen für kritisch Erkrankte. Ein Schock kann eine Vielzahl von Auswirkungen aufweisen, die alle mit Problemen beim Kreislaufsystem des Körpers zusammenhängen. Beim Schock ist der Eintritt von Blut in Körpergewebe ("Perfusion") verringert, so dass die Zufuhr von Sauerstoff und Nährstoffen zu Geweben bis zu einem Punkt reduziert sein kann, an dem die Bedürfnisse des Zellstoffwechsels nicht erfüllt werden und Gewebe nicht richtig funktionieren können. In einigen Fällen führt ein Schock zu Hypoxämie und/oder Herzstillstand.

[0003] Schock ist ein komplexer und kontinuierlicher Zustand, der durch vier Stadien fortschreiten kann. Während des Anfangsstadiums kann ein verringerter Blutfluss zu den Geweben eine Hypoxie verursachen, was zur Beschädigung der Zellmembran, zu anaerober Atmung von Zellen, zur Ansammlung von Milchsäure und Brenztraubensäure und zu systemischer metabolischer Azidose führt. Während des kompensatorischen Stadiums greift der Körper auf physiologische (z. B. neuronale, hormonelle und biochemische) Mechanismen zurück, die den Zustand, zumindest teilweise, umkehren können. Wenn die Ursache des Schocks nicht erfolgreich behandelt wird, schreitet er in das progressive (auch bekannt als das "dekompensierende") Stadium voran, und die kompensatorischen Mechanismen beginnen zu versagen. Der anaerobe Stoffwechsel wird fortgesetzt und die metabolische Azidose nimmt zu. Das finale, refraktorisches (irreversible) Stadium des Schocks kann schließlich erreicht werden, wobei an diesem Punkt ein Versagen lebenswichtiger Organe aufgetreten ist und der Schock nicht mehr rückgängig gemacht werden kann, und der Tod unmittelbar bevorsteht.

ZUSAMMENFASSUNG

[0004] Das vorliegende Dokument basiert teilweise auf der Feststellung, dass ein verminderter Blutdruck und Blutfluss zum Darm während eines Schocks die körpereigenen Verdauungsenzyme dazu bringen können, Darmgewebe abzubauen, als ob es Nahrung

wäre, und zwar in einem Prozess, den man "Autodigestion" nennt. Zusätzlich zu den oben erwähnten hämodynamischen Komponenten kann Schock mit Pankreas-Enzymen in Zusammenhang stehen (siehe z. B. DeLano et al. (2007) FASEB J. 21: 1b421; und Schmid-Schönbein (2008) Mol. Cell Biomechanic. 5: 83–95). Diese wirkungsstarken Verdauungsenzyme sind ein integraler Bestandteil der menschlichen Verdauung und werden normalerweise durch die Schleimhautepithel-Barriere im Darmlumen gehalten. Wenn die Schleimhautbarriere beeinträchtigt wird (z. B. während des Anfangsstadiums eines Schocks), können Verdauungsenzyme aus dem Lumen in die Darmwand transportiert werden, wo sie den Prozess der Autodigestion beginnen können. In dem Prozess können mehrere Klassen von Mediatoren mit entzündlicher Aktivität erzeugt werden, die beim Eintritt in den zentralen Kreislauf zu den Kennzeichen einer Entzündung führen und schließlich ein Multiorganversagen verursachen können. Somit schließt Schock auch eine entzündliche Komponente ein, obwohl der Grad der Entzündungsreaktion während eines Schocks erheblich variiert.

[0005] Derzeitige Verfahren zum Nachweisen entzündlicher Aktivität bei Schock basieren auf symptomatischen Messungen (z. B. Organdysfunktion, Perfusionsversagen, Veränderungen der Hautfarbe und Reiz-Reaktion) oder biochemischer Analyse (z. B. Cytokin-Spiegel im Plasma). Diese sind Spätstadium-Nachweissysteme, die nicht in der Lage sind, ein frühzeitiges Eingreifen gegen die zerstörerischen Auswirkungen von abbauenden Enzymen bei Schock und gegen den Ausbruch der Autodigestion zu unterstützen. Die hierin bereitgestellten Verfahren können angewandt werden, um auf nicht-invasive Weise den beginnenden Ausbruch der Autodigestion zu erkennen. Diese Verfahren können zum Beispiel in Notaufnahme-Räumen, für militärische Auswahl- bzw. Triage-Zwecke und für andere "Point-of-Care"- bzw. Vor-Ort-Szenarien angewandt werden.

[0006] Dieses Dokument schildert ein Verfahren zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit, dass ein Säuger eine Autodigestion erleidet. Das Verfahren kann Folgendes umfassen: a) Bereitstellen einer biologischen Probe von dem Säuger; b) Analysieren der biologischen Probe hinsichtlich des Vorhandenseins von einem oder mehreren Gewebeabbauprodukten; und c) Klassifizieren des Säugers als wahrscheinlich an Autodigestion leidend, wenn das eine oder die mehreren Gewebeabbauprodukt(e) in der biologischen Probe bei einem höheren Spiegel als einem Kontrollspiegel des einen oder der mehreren Gewebeabbauprodukte(s) vorhanden sind, oder Klassifizieren des Säugers als wahrscheinlich nicht an Autodigestion leidend, wenn das eine oder die mehreren Gewebeabbauprodukt(e) in der biologischen Probe nicht bei einem höheren Spiegel als dem Kontrollspiegel des einen oder der mehreren Gewebeabbauprodukte(s) vorhanden sind.

produkte(s) vorhanden sind. Bei der der biologischen Probe kann es sich um von dem Säuger ausgeatmete Luft, aus dem Verdauungstrakt des Säugers abgegebene Luft oder Luft, die während der Hautverdunstung von dem Säuger abgeleitet wird, handeln. Die biologische Probe kann aus der Gruppe, die aus Plasma, Urin, Speichel, Tränen, Schweißflüssigkeit, Abdominalflüssigkeit und Zerebrospinalflüssigkeit besteht, ausgewählt sein. Der Säuger kann ein Mensch sein (z. B. ein Mensch, bei dem diagnostiziert wurde, dass er entzündliche Darmerkrankung, Autismus, Pankreas-Entzündung und Krebs, eine oder mehrere Dünn- oder Dickdarm-Malignitäten, Morbus Alzheimer oder eine andere mit intestinaler Dysfunktion verbundene chronische degenerative Erkrankung aufweist).

[0007] Das eine oder die mehreren Gewebeabbauprodukt(e) können aus der Gruppe, die aus Methional, Pentansäure, 2-Furfurylthiol, Phenylacetaldehyd, 2,6-Dimethyl-5-heptenal, (E)-2-Octenal, 2-Nonenal, Citronellal, 2,3-Diethyl-5-methylpyrazin und 4-Acetylmethylcyclohexen, Putrescin, Cadaverin, Methanthiol, Indol, Skatol und Schwefelwasserstoff besteht, ausgewählt sein. Das Analysieren kann die Anwendung von Gaschromatographie, Flüssigkeitschromatographie, Massenspektroskopie, Fluoreszenz-Detektion oder polymerer Detektion umfassen. Das Analysieren kann die Verwendung von Hochempfindlichkeits-Gaschromatographie oder einer Vorrichtung mit Sensor-Technologie, die für die Detektion von kleinen organischen Verbindungen spezifisch ist, einschließen. Der Kontrollspiegel kann der Spiegel des einen oder der mehreren Gewebeabbauprodukte(s) in einer biologischen Probe aus einem nicht an Autodigestion leidenden Kontrollsäuger oder ein Durchschnitts-Spiegel des einen oder der mehreren Gewebeabbauprodukte(s) in biologischen Proben aus einer Population von nicht an Autodigestion leidenden Kontrollsäugern sein. Das Verfahren kann ferner, wenn der Säuger als wahrscheinlich an Autodigestion leidend klassifiziert wird, das Behandeln der Autodigestion durch Verabreichen von einem oder mehreren Verdauungsenzyminhibitoren umfassen.

[0008] Das Verfahren kann ferner das Mitteilen von Information über das Vorhandensein des einen oder der mehreren Gewebeabbauprodukte(s) an eine medizinische Fachkraft einschließen. Das Verfahren kann das Bestimmen umfassen, ob der Säuger andere Symptome eines Schocks zeigt (z. B. Schocksymptome, welche aus der Gruppe, die aus Organdysfunktion, Perfusionsversagen, Hautverfärbungen, erhöhten Plasma-Cytokinpiegeln und verminderter Reaktion auf Reize besteht, gewählt sind). Das Cytokin kann aus der Gruppe, die aus Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1, Interleukin-6 und Interleukin-8 besteht, ausgewählt sein.

[0009] Sofern nicht anderslautend definiert, haben alle hierin verwendeten technischen und wissenschaftlichen Begriffe die gleiche Bedeutung wie sie üblicherweise von einem Durchschnittsfachmann auf dem Gebiet, das diese Erfindung betrifft, verstanden werden. Obwohl Verfahren und Materialien, die ähnlich oder äquivalent zu den hierin beschriebenen sind, zum Ausführen der Erfindung verwendet werden können, sind geeignete Verfahren und Materialien nachstehend beschrieben. Alle Veröffentlichungen, Patentanmeldungen, Patente und andere hierin erwähnten Referenzen sind durch Bezugnahme in ihrer Gesamtheit einbezogen. Im Konfliktfall ist die vorliegende Beschreibung, einschließlich der Definitionen, maßgeblich. Darüber hinaus sind die Materialien, Verfahren und Beispiele nur veranschaulichend und sind nicht als einschränkend beabsichtigt.

[0010] Die Einzelheiten von einer oder mehreren Ausführungsformen der Erfindung sind in den begleitenden Zeichnungen und der unten stehenden Beschreibung dargelegt. Andere Merkmale, Ziele und Vorteile der Erfindung werden aus der Beschreibung und aus den Ansprüchen ersichtlich.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG

[0011] Dieses Dokument stellt Verfahren bereit, die zum Erkennen des beginnenden Ausbruchs von Schock und Multiorganversagen durch Nachweisen oder Messen von Gewebeabbauprodukten in der ausgeatmeten Luft, wie auch in Gas aus dem Darmtrakt sowie in Luft, die während der Hautverdunstung abgeleitet wird, angewandt werden können. Die Verfahren können zum Beispiel während einer allgemeinen Operation oder nach einem Trauma zum Einsatz kommen und können eine Behandlung zur frühen Sichtung bzw. Triage erleichtern. Die Verfahren sind somit für zivile und militärische Patienten brauchbar. Außerdem können die Verfahren auch bei Patienten mit intestinaler Dysfunktion (z. B. entzündliche Darmerkrankung, Autismus, Morbus Alzheimer und anderen chronischen degenerativen Erkrankungen) Anwendung finden.

[0012] Die hierin bereitgestellten Verfahren basieren teilweise auf der Feststellung, dass ein Schock die körpereigenen Verdauungsenzyme dazu veranlassen kann, den Prozess der Autodigestion im Darm zu beginnen, was zur Produktion von kleinen Gewebeabbauprodukten führt. Die Verfahren schließen das Nachweisen dieser enzymatischen (z. B. proteolytischen, lipolytischen oder amylolytischen) Abbauprodukte in ausgeatmeter Luft oder in biologischen Flüssigkeitsproben (z. B. Plasma, Urin, Speichel, Tränen, Schweiß, Abdominalflüssigkeit oder Zerebrospinalflüssigkeit) ein. Insbesondere dann, wenn die Verfahren ausgeatmete Luft oder Flüssigkeiten, wie Tränen oder Schweiß, verwenden, können sie nicht-invasiv sein.

[0013] Wie im nachstehenden Beispiel beschrieben, führte die Exposition von Versuchstieren an verschiedene Formen von Schock (z. B. hämorrhagischem, Endotoxin- oder Blinddarmverschluss-induzierten Schock) zur Freisetzung von übelriechendem organischen Material aus dem Darm, aber nur, wenn die Tiere einer Autodigestion durch Enzyme der Bauchspeicheldrüse unterlagen. Nicht-überlebende Tiere setzten in einheitlicher Weise fötides organisches Material frei, wohingegen Überlebende deutlich geringere Spiegel produzierten. Massenspektrometrie zeigte, dass niedermolekulargewichtiges organisches Material, das in Kontrollplasma vorhanden war, im Plasma von Schock-betroffenen Tieren abgebaut war, was in Übereinstimmung mit der Erzeugung von kleinen organischen Abbauprodukten bei Schock steht.

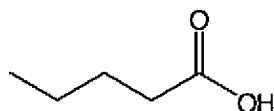
[0014] Die kleinen organischen Spezies, die in biologischen Proben (z. B. Luftproben und Flüssigkeitsproben) von Individuen, die einen Schock erleiden, vorhanden sein können, können, ohne Einschränkung, eines oder mehrere der Folgenden einschließen: Methional, Pentansäure, 2-Furfurylthiol, Phenylacetaldehyd, 2,6-Dimethyl-5-heptenal, (E)-2-Octenal, 2-Nonenal, Citronellal, 2,3-Diethyl-5-methylpyrazin und 4-Acetylmethylcyclohexen, Putrescin, Cadaverin, Methanthiol, Indol, Skatol und Schwefelwasserstoff. Weitere Einzelheiten zu diesen Verbindungen sind nachstehend angegeben. Es wird angemerkt, dass auch andere Verbindungen vorhanden und für die hierin offenbarten Verfahren nützlich sein können.

[0015] Methional (MG 104,17) besitzt die Formel C_4H_8OS und ist ebenfalls als 3-(Methylthio)propionaldehyd oder 4-Thiapentanal bekannt. Methional besitzt die folgende Struktur:



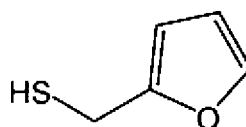
[0016] Man nimmt an, dass Methional ein Intermediat in der Reaktion von Methionin mit Sulfit während der Bildung von Methanethiol ist. Es besitzt einen pflanzlichen Geschmack, und ist in Magermilch vorhanden, die Sonnenlicht ausgesetzt wird. Darüber hinaus hat man gezeigt, dass Methional ein zellulärer Mediator der Apoptose in murinen lymphoiden Zellen ist (Roch et al. (1998) Cytometry 31: 10–19).

[0017] Pentansäure (MG 102,1) besitzt die Formel $C_5H_{10}O_2$ und ist ebenfalls als Valeriansäure oder Butan-1-carbonsäure bekannt. Pentansäure hat die folgende Struktur:

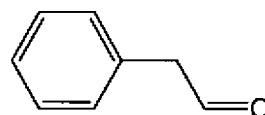


[0018] Wie andere niedermolekulargewichtige Carbonsäuren besitzt Pentansäure einen sehr unangenehmen Geruch. Sie wird natürlicherweise in der mehrjährigen Blütenpflanze Baldrian (*Valeriana officinalis*) gefunden, und ihre Hauptverwendung liegt in der Synthese ihrer Ester, da flüchtige Ester der Pentansäure dazu neigen, angenehme Gerüche zu haben, und in Parfüms und Kosmetika verwendet werden.

[0019] 2-Furfurylthiol (MG 114,17) besitzt die Formel C_5H_6OS und ist unter anderem auch als Furan-2-ylmethanethiol bekannt. 2-Furfurylthiol ist ein starker Duftstoff in erhitzten Fleischspeisen und hat folgende Struktur:

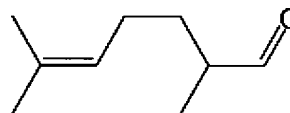


[0020] Phenylacetaldehyd (MG 120,1) besitzt die Formel C_8H_8O und ist ebenfalls als Hyacinthin oder Phenylethanal bekannt. Phenylacetaldehyd hat die folgende Struktur:

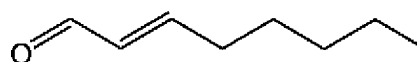


[0021] Phenylacetaldehyd wird in Buchweizen, Schokolade und anderen Lebensmitteln und Blumen gefunden. Es ist auch für die antibiotische Aktivität von Madentherapie verantwortlich und kann Zigaretten zur Verbesserung ihres Aromas zugesetzt werden. Darüber hinaus verwenden viele Insekten Phenylacetaldehyd zur Kommunikation. Das Aroma von reinem Phenylacetaldehyd ist als honigartig, süß, rosenartig, grün und grasartig beschrieben worden.

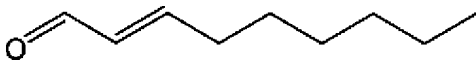
[0022] 2,6-Dimethyl-5-heptenal (MG 140,2) besitzt die Formel $C_9H_{16}O$ und ist auch als Melonal bekannt. Der Nahrungsmittelzusatzstoff 2,6-Dimethyl-5-heptenal hat die folgende Struktur:



[0023] (E)-2-Octenal (MG 126,20) besitzt die Formel $C_8H_{14}O$ und ist auch als (E)-Oct-2-enal bekannt. (E)-2-Octenal ist ein Lipidperoxidationsprodukt mit Lysin und Histidinanaloga, und ist ein Moskito-Lockstoff. Diese Verbindung weist die folgende Struktur auf:

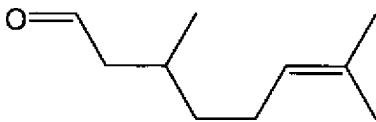


[0024] 2-Nonenal (MG 140,2) besitzt die Formel $C_9H_{16}O$ und die folgende Struktur:



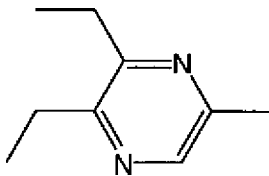
[0025] 2-Nonenal ist ein Lipidperoxidationsprodukt, ist ein ungesättigtes Aldehyd, das eine Komponente von gealtertem Bier und Buchweizen ist, und das mit Änderungen im menschlichen Körpergeruch, die während des Alterns auftreten können, zusammenhängen kann. Es hat einen unangenehmen fettigen, grasartigen Geruch.

[0026] Citronellal (MG 154,25) besitzt die Formel $C_{10}H_{18}O$ und ist auch als Rhodinal oder 3,7-Dimethyloct-6-en-1-al bekannt. Citronellal weist die folgende Struktur auf:



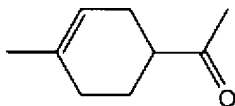
[0027] Darüber hinaus hat Citronellal Insekten-abschreckende Eigenschaften und weist auch starke antimykotische Eigenschaften auf.

[0028] 2,3-Diethyl-5-methylpyrazin (MG 150,2) besitzt die Formel $C_9H_{14}N_2$ und die folgende Struktur:

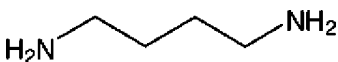


[0029] Diese Verbindung wird in der Lebensmittelindustrie als Aromabestandteil verwendet und besitzt einen Kartoffel-abgeleiteten Geruch und Geschmack, der an Brotkruste oder Nüsse erinnert.

[0030] 4-Acetylmethylcyclohexen (MG 138,1) besitzt die Formel $C_9H_{14}O$ und die folgende Struktur:



[0031] Putrescin (MG 88,2) besitzt die Formel $NH_2(CH_2)_4NH_2$. Putrescin wird auch als 1,4-Diaminobutan oder Butandiamin bezeichnet und hat die folgende Struktur:



[0032] Putrescin ist mit Cadaverin (siehe unten) verwandt und wird durch den Abbau von Aminosäuren

in lebenden und toten Organismen produziert. Putrescin und Cadaverin sind großteils für den Fäulnisgeruch von verfaulendem Fleisch verantwortlich und tragen auch zum Geruch von Prozessen, wie Mundgeruch, bei.

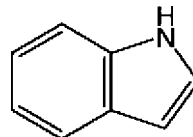
[0033] Cadaverin (MG 102,2) ist ein toxisches, faulig riechendes Diamin mit der Formel $NH_2(CH_2)_5NH_2$. Cadaverin weist die folgende Struktur auf:



[0034] Wie Putrescin, wird Cadaverin durch Proteinhydrolyse während der Verwesung von tierischem Gewebe erzeugt. Cadaverin ist auch als 1,5-Pentandiamin und Pentamethyldiamin bekannt.

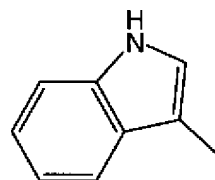
[0035] Methanthiol (MG 48,1) ist ein farbloses Gas, das aus zerfallenden organischen Stoffen in Sümpfen freigesetzt wird, und riecht nach verfaultem Kohl. Es besitzt die Formel CH_3SH , und ist auch als Methylmercaptan, Mercaptomethan und Thiomethylalkohol bekannt. Methanthiol wird natürlicherweise in tierischen Geweben, wie Blut und Hirn, in pflanzlichen Geweben und in einigen Lebensmitteln (z. B. Nüssen und Käse) gefunden. Die Verbindung wird über tierische Fäkalien entsorgt, und sie ist eine der Hauptchemikalien, die für Mundgeruch und den Geruch von Blähungen verantwortlich sind.

[0036] Indol (MG 117,2) besitzt die Formel C_8H_7N und die folgende Struktur:



[0037] Indol ist auch als 2,3-Benzopyrrol, Ketol und 1-Benzazol bekannt und ist ein beliebter Bestandteil von Duftmitteln und der Vorläufer für viele Pharmazeutika.

[0038] Skatol (MG 131,2) besitzt die Formel C_9H_9N und die folgende Struktur:



[0039] Auch als 4-Methyl-2,3-benzopyrrol bekannt, ist Skatol eine gering toxische, weiße kristalline organische Verbindung, die im Verdauungstrakt von Säugetieren aus Tryptophan produziert wird und somit von Natur aus in Fäzes vorkommt. Skatol hat einen starken fäkalen Geruch, obwohl es bei niedrigen Kon-

zentrationen einen blumigen Geruch aufweist, und es wird in vielen Parfüms als Duftstoff und Fixiermittel verwendet. "Skatol" leitet sich von der griechischen Wortwurzel "skato" ab, was "Mist" bedeutet.

[0040] Schwefelwasserstoff (oder Hydrogensulfid; MG 34,1) weist die Formel H_2S auf. Ebenfalls unter anderem als Wasserstoffsulfid, Sulfan und Dihydrogensulfid bekannt, ist dieses toxische und entzündliche Gas teilweise für den Geruch von faulen Eiern und Blähungen verantwortlich. Schwefelwasserstoff kann aus dem bakteriellen Abbau von Sulfiten in nicht-organischer Materie bei Abwesenheit von Sauerstoff resultieren.

[0041] Die hierin bereitgestellten Verfahren können angewandt werden, um die Wahrscheinlichkeit zu bestimmen, dass ein Säugetier (z. B. ein Mensch, ein Pferd, ein Hund, eine Katze, eine Ratte oder eine Maus) eine Autodigestion erleidet. Die Verfahren können das Analysieren einer biologischen Probe hinsichtlich Anwesenheit oder Spiegeln von Gewebeabbauprodukten, einschließlich zum Beispiel Schwefelwasserstoff, Cadeverin, Putrescin und den anderen hierin aufgeführten Verbindungen, beinhalten. Geeignete biologische Proben schließen, ohne Einschränkung, ausgeatmete Luft, Plasma, Urin, Speichel, Tränen, Schweißflüssigkeit, Abdominalflüssigkeit und Zerebrospinalflüssigkeit ein. Biologische Proben können unter Anwendung von Techniken, die Standard auf dem Fachgebiet sind, erhalten werden. Zum Beispiel können Proben ausgeatmeter Luft mittels Nasen-Clips erhalten werden. In einigen Ausführungsformen (z. B. wenn die biologische Probe ausgeatmete Luft ist) können die Proben analysiert werden, sobald sie erhalten worden sind.

[0042] Die Proben können hinsichtlich Gewebeabbauprodukten unter Anwendung von Verfahren, die Chromatographie und/oder Massenspektroskopie einschließen, getestet werden. Diese Verfahren können zum Beispiel Hochempfindlichkeits-Gaschromatographie, Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie, Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie, Fluoreszenz-Detektion, polymere Detektion und/oder Kohlenstoff-Nanoröhrchen-Nachweissysteme einschließen. Geräte mit spezifischer Sensortechnologie, die zum Erfassen von ausgewählten kleinen organischen Verbindungen entwickelt wurden, können ebenfalls verwendet werden. Zu diesen zählen, ohne Einschränkung, z-Nose (Electronic Sensor Technology, Newbury Park, CA; online unter estcal.com) oder Breathalyzer (Menssana Research, Fort Lee, NJ; online unter menssanaresearch.com).

[0043] Die Verfahren können auch das Klassifizieren eines Säugers als wahrscheinlich an Autodigestion leidend, wenn ein oder mehrere Gewebeabbauprodukt(e) in der biologischen Probe (z. B. ausgeatmete Luft, durch den Verdauungstrakt geleitete Luft,

Luft, die während der Hautverdunstung abgeleitet wird, oder eine biologische Flüssigkeit) nachgewiesen werden, oder das Klassifizieren des Säugers als wahrscheinlich nicht an Autodigestion leidend, wenn das eine oder die mehreren Gewebeabbauprodukt(e) in der biologischen Probe nicht nachgewiesen werden, einschließen. In manchen Fällen kann das Verfahren das Klassifizieren eines Säugers als wahrscheinlich an Autodigestion leidend, wenn ein oder mehrere Gewebeabbauprodukt(e) in der biologischen Probe bei einem höheren Spiegel als einem Kontrollspiegel des einen oder der mehreren Gewebeabbauprodukte(s) (z. B. dem Spiegel in einer biologischen Probe aus einem nicht an Autodigestion leidenden Kontrollsäuger, oder dem Durchschnitts-Spiegel in biologischen Proben aus einer Population von nicht an Autodigestion leidenden Kontrollsäugern) vorhanden sind, oder das Klassifizieren des Säugers als wahrscheinlich nicht an Autodigestion leidend, wenn das eine oder die mehreren Gewebeabbauprodukt(e) in der biologischen Probe nicht bei einem höheren Spiegel als dem Kontrollspiegel vorhanden sind, einschließen. In einigen Ausführungsformen kann der Spiegel an einem oder mehreren Gewebeabbauprodukt(en) in der biologischen Probe von dem Säuger statistisch signifikant höher sein als der Kontrollspiegel. Wie hierin verwendet, bezieht sich der Begriff "statistisch signifikant höher" auf Test gegen Kontrollspiegel bei einem p-Wert kleiner oder gleich 0,05.

[0044] In einigen Fällen, beispielsweise wenn ein Säuger als wahrscheinlich an Autodigestion leidend klassifiziert wird, kann der Säuger durch Verabreichen von einem oder mehreren Verdauungsenzym-Inhibitor(en) behandelt werden. Jedweder Pankreasprotease-Inhibitor (z. B. Futhan, Cyclokapron oder Trasyolol) kann verwendet werden. Diese können, entweder allein oder in Kombination mit einem intravenös infundierten Matrix-Metalloproteinase-Inhibitor, in das Darmlumen verabreicht werden.

[0045] In manchen Ausführungsformen können die hierin bereitgestellten Verfahren das Bestimmen, ob der Säuger andere Symptome eines Schocks zeigt, einschließen. Zum Beispiel kann ein Säuger untersucht und überwacht werden, um festzustellen, ob er Organdysfunktion, Perfusionsversagen, Hautverfärbungen und/oder erhöhte Spiegel von einem oder mehreren Plasmacytokin(en) (z. B. Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1 (IL-1), IL-6 und IL-8) aufweist.

[0046] Darüber hinaus können die hierin bereitgestellten Verfahren angewandt werden, um medizinischen Fachkräften oder Forschern bei der Bestimmung zu helfen, ob ein Säuger wahrscheinlich an Autodigestion leidet, oder nicht. Medizinische Fachleute können zum Beispiel Ärzte, Krankenschwestern, technisches Medizinlabor-Personal und Apotheker sein. Forschungskräfte können zum Beispiel Grund-

lagenforscher, wissenschaftlich-technische Assistenten, Postdoc-Trainees und Doktoranden sein. Eine Fachkraft kann unterstützt werden durch (1) Nachweisen oder Messen des Spiegels eines Gewebeabbauprodukts in einer biologischen Probe, und (2) Mitteilen der Information über den Nachweis oder den gemessenen Spiegel an diese Fachkraft.

[0047] Nachdem die Information gemeldet wurde, kann eine medizinische Fachkraft eine oder mehrere Aktionen veranlassen, welche die Pflege des Patienten beeinflussen können. Zum Beispiel kann eine medizinische Fachkraft die Informationen in einer Krankenakte des Patienten notieren. In einigen Fällen kann eine medizinische Fachkraft eine Diagnose von Schock und/oder Autodigestion notieren oder die Krankenakte anderweitig abwandeln, um den medizinischen Zustand des Patienten wiederzugeben. In manchen Fällen kann eine medizinische Fachkraft die gesamte Krankenakte eines Patienten überprüfen und auswerten und mehrere Behandlungsstrategien für den klinischen Eingriff in den Zustand eines Patienten erwägen.

[0048] Eine medizinische Fachkraft kann eine Behandlung für Autodigestion und/oder Schock nach Erhalt der Information über Gewebeabbauprodukte in einem Patienten einleiten oder abändern. Zum Beispiel kann eine medizinische Fachkraft einem Patienten mit nachweisbaren oder erhöhten Spiegeln von einem oder mehreren Gewebeabbauprodukt(en) einen Verdauungsenzym-Inhibitor verabreichen. Eine medizinische Fachkraft kann Informationen über die Wahrscheinlichkeit von Autodigestion und Schock auch einem Patienten oder der Familie eines Patienten mitteilen. In manchen Fällen kann eine medizinische Fachkraft einem Patienten und/oder der Familie eines Patienten Informationen über Autodigestion und Schock, einschließlich den Behandlungsoptionen und der Prognose, mitteilen. In einigen Fällen kann eine medizinische Fachkraft eine Kopie der Krankenakte eines Patienten zur Verfügung stellen, um die Spiegel von Gewebeabbauprodukten einem Spezialisten mitzuteilen.

[0049] Ein professioneller Forscher kann Informationen bezüglich der nachgewiesenen Gewebeabbauprodukte eines Patienten nutzen, um die Forschung voranzutreiben. Zum Beispiel kann ein Forscher Daten über nachgewiesene Spiegel von Gewebeabbauprodukten mit Informationen hinsichtlich der Wirksamkeit eines Arzneimittels zur Behandlung von Autodigestion zusammenstellen, um eine wirksame Behandlung zu identifizieren.

[0050] Jede geeignete Methode kann angewandt werden, um Informationen an eine andere Person (z. B. einen Fachmann) zu kommunizieren. Zum Beispiel können Informationen direkt oder indirekt an einen Fachmann geleitet werden. Zum Beispiel kann ein

Labortechniker Informationen hinsichtlich des Vorhandenseins oder der Spiegel des Gewebeabbauprodukts in einen Computer-basierten Datensatz eingeben. In manchen Fällen können die Informationen übermittelt werden, indem eine dingliche Änderung an medizinischen oder Forschungs-Akten vorgenommen wird. Zum Beispiel kann eine medizinische Fachkraft eine dauerhafte Anmerkung eintragen oder eine medizinische Akte markieren, um die Diagnose anderen medizinischen Fachkräften mitzuteilen, die eine Überprüfung der Akte vornehmen. Darüber hinaus kann jedwede Art von Kommunikation benutzt werden, um die Informationen weiterzuleiten. Zum Beispiel kann man den Postweg, E-Mail, Telefon und persönliche Treffen nutzen. Die Informationen können auch an einen Fachmann weitergeleitet werden, indem diese Informationen dem Fachmann auf elektronischem Weg zur Verfügung gestellt werden. Zum Beispiel kann die Information an einen Fachmann weitergeleitet werden, indem die Information in eine Computer-Datenbank eingebracht wird, so dass der Fachmann auf die Information zugreifen kann. Darüber hinaus kann die Information an ein Krankenhaus, eine Klinik oder eine Forschungseinrichtung weitergeleitet werden, welche(s) als Vermittler für den Fachmann dient.

[0051] Dieses Dokument stellt auch ein diagnostisches Sensorsystem bereit, das zur "Point-of-care"-Erkennung bei Patienten mit akutem Schock verwendet werden kann. Der Nachweis von Gewebeabbauprodukten kann auch bei einer großen Vielzahl von Erkrankungen und beim Altern von diagnostischem Wert sein, einschließlich der Erkennung von Gewebeabbau bei Autismus von Kindern, während der Schwangerschaft und bei Erwachsenen mit intestinaler Dysfunktion (z. B. durch entzündliche Darmerkrankung, Pankreatitis und Krebs, Malignitäten im Dün- und Dickdarm, Morbus Alzheimer und anderen chronischen degenerativen Erkrankungen, wie rheumatoider Arthritis). Ein diagnostisches System kann ausgelegt sein, um Abbauprodukte in frisch ausgeatmeter oder verdunsteter Luft oder in frischem Flatulenzdampf, der aus dem Darm freigesetzt wird, mit einem direkten Sensor am "Point-of-care" zu detektieren. In anderen Anwendungen können ausgeatmete Luft und Dampf in versiegelten Beuteln gesammelt werden, um innerhalb eines Zeitraums von Stunden in einem Laboratorium analysiert zu werden. Kontrollproben von Umgebungsluft, Luft von Kontrollindividuen ohne Krankheitsanzeichen, und/oder Dampfproben mit bekannten Konzentrationen ausgewählter organischer Abbauprodukte können in versiegelten Sammelbeuteln aufgefangen werden. Kontrollproben von Umgebungsluft, Luft von Kontrollindividuen ohne Krankheitsanzeichen und Dampfproben mit bekannten Konzentrationen ausgewählter organischer Abbauprodukte können zur gleichen Zeit gesammelt werden, um die Messungskalibrierung zu erleichtern.

[0052] Die Erfindung wird weiterhin im folgenden Beispiel beschrieben, das den Umfang der Erfindung, der in den Ansprüchen beschrieben ist, nicht einschränkt.

BEISPIEL

[0053] Experimentelle Ratten wurden einem hämorrhagischen Schock (zwei Stunden langes Senken des Blutdrucks durch Entnahme von Blutvolumen über die Oberschenkelarterie), einem durch Endotoxin (durch Verabreichen von 5 mg/kg gramnegativem Endotoxin) oder einem durch Bauchfellentzündung (induziert durch Einbringen von 900 mg/kg Blinddarm-Material in die Bauchhöhle) induziertem Schock ausgesetzt und wurden hinsichtlich der Freisetzung von übelriechendem organischen Material aus dem Darm und in der ausgeatmeten Luft beobachtet. Fötides organisches Material wurde von Tieren, die eine Autodigestion durch Enzyme der Bauchspeicheldrüse erlitten, freigesetzt, aber nicht von denjenigen, die keine Autodigestion erlitten. Nicht-überlebende Tiere setzten in einheitlicher Weise fötides organisches Material frei, während die Überlebenden drastisch geringere Spiegel produzierten. Zum Beispiel wiesen Tiere mit Blockierung von Verdauungsenzymen im Lumen des Darms (durch Infusion von Pankreas-Serinprotease-Inhibitoren, wie Cyclokapron) im hämorrhagischen Schock niedrigere Spiegel an Substanzen, wie Putrescin, Cadaverin, Methional und Transthyretin, auf.

[0054] Plasmaproben wurden aus den experimentellen Ratten vor und nach einem hämorrhagischen Schock entnommen und einer Massenspektrometrie unterzogen, welche zeigte, dass niedermolekulargewichtiges organisches Material, das im Kontrollplasma vorhanden war, im Plasma von Schock-betroffenen Tieren abgebaut war, was mit der Erzeugung von kleineren organischen Abbauprodukten beim Schock im Einklang steht (einschließlich abgebautem Apolipoprotein, Transthyretin, Paralbumin, Hämoglobin, Komplement, Carboanhydrase, Alpha 1-Makroglobulin und Serinprotease-Inhibitoren).

ANDERE AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0055] Es versteht sich, dass obwohl die Erfindung im Zusammenhang mit ihrer ausführlichen Beschreibung beschrieben wurde, die vorstehende Beschreibung zur Veranschaulichung und nicht zur Einschränkung des Umfangs der Erfindung beabsichtigt ist, welcher durch den Umfang der beigefügten Ansprüche definiert ist. Andere Aspekte, Vorteile und Modifikationen liegen innerhalb des Umfangs der folgenden Patentansprüche.

ZITATE ENHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- DeLano et al. (2007) FASEB J. 21: 1b421
[\[0004\]](#)
- Schmid-Schönbein (2008) Mol. Cell Biomechanic. 5: 83–95 [\[0004\]](#)
- Roch et al. (1998) Cytometry 31: 10–19
[\[0016\]](#)

Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit, dass ein Säuger eine Autodigestion erleidet, welches Folgendes umfasst:

- a) Bereitstellen einer biologischen Probe von dem Säuger;
- b) Analysieren der biologischen Probe hinsichtlich des Vorhandenseins von einem oder mehreren Gewebeabbauprodukten; und
- c) Klassifizieren des Säugers als wahrscheinlich an Autodigestion leidend,

wenn das eine oder die mehreren Gewebeabbauprodukt(e) in der biologischen Probe bei einem höheren Spiegel als einem Kontrollspiegel des einen oder der mehreren Gewebeabbauprodukte(s) vorhanden sind, oder Klassifizieren des Säugers als wahrscheinlich nicht an Autodigestion leidend, wenn das eine oder die mehreren Gewebeabbauprodukt(e) in der biologischen Probe nicht bei einem höheren Spiegel als dem Kontrollspiegel des einen oder der mehreren Gewebeabbauprodukte(s) vorhanden sind.

2. Verfahren von Anspruch 1, wobei es sich bei der biologischen Probe um von dem Säuger ausgeatmete Luft, aus dem Verdauungstrakt des Säugers abgegebene Luft oder Luft, die während der Hautverdunstung abgeleitet wird, handelt.

3. Verfahren von Anspruch 1, wobei die biologische Probe aus der Gruppe, die aus Plasma, Urin, Speichel, Tränen, Schweißflüssigkeit, Abdominalflüssigkeit und Zerebrospinalflüssigkeit besteht, ausgewählt ist.

4. Verfahren von Anspruch 1, wobei der Säuger ein Mensch ist.

5. Verfahren von Anspruch 4, wobei bei dem Menschen diagnostiziert ist, dass er entzündliche Darmerkrankung, Autismus, Pankreas-Entzündung und Krebs, eine oder mehrere Dünn- oder Dickdarm-Malignitäten, Morbus Alzheimer oder eine andere mit intestinaler Dysfunktion verbundene chronische degenerative Erkrankung aufweist.

6. Verfahren von Anspruch 1, wobei das eine oder die mehreren Gewebeabbauprodukt(e) aus der Gruppe, die aus Methional, Pentansäure, 2-Furfurylthiol, Phenylacetaldehyd, 2,6-Dimethyl-5-heptenal, (E)-2-Octenal, 2-Nonenal, Citronellal, 2,3-Diethyl-5-methylpyrazin und 4-Acetylmethylcyclohexen, Putrescin, Cadaverin, Methanthiol, Indol, Skatol und Schwefelwasserstoff besteht, ausgewählt sind.

7. Verfahren von Anspruch 1, wobei das Analysieren die Verwendung von Gaschromatographie, Flüssigkeitschromatographie, Massenspektroskopie, Fluoreszenz-Detektion oder polymerer Detektion umfasst.

8. Verfahren von Anspruch 7, wobei das Analysieren die Verwendung von Hochempfindlichkeits-Gaschromatographie oder einer Vorrichtung mit Sensor-Technologie, die für die Detektion von kleinen organischen Verbindungen spezifisch ist, umfasst.

9. Verfahren von Anspruch 1, wobei der Kontrollspiegel der Spiegel des einen oder der mehreren Gewebeabbauprodukte(s) in einer biologischen Probe aus einem nicht an Autodigestion leidenden Kontrollsäuger ist.

10. Verfahren von Anspruch 1, wobei der Kontrollspiegel ein Durchschnitts-Spiegel des einen oder der mehreren Gewebeabbauprodukte(s) in biologischen Proben aus einer Population von nicht an Autodigestion leidenden Kontrollsäugern ist.

11. Verfahren von Anspruch 1, das ferner, wenn der Säuger als wahrscheinlich an Autodigestion leidend klassifiziert wird, das Behandeln der Autodigestion durch Verabreichung von einem oder mehreren Verdauungsenzyminhibitoren umfasst.

12. Verfahren von Anspruch 1, das ferner das Mitteilen von Information über das Vorhandensein des einen oder der mehreren Gewebeabbauprodukte(s) an eine medizinische Fachkraft umfasst.

13. Verfahren von Anspruch 1, das ferner das Bestimmen umfasst, ob der Säuger andere Symptome eines Schocks zeigt.

14. Verfahren von Anspruch 13, wobei die Schocksymptome aus der Gruppe, die aus Organdysfunktion, Perfusionsversagen, Hautverfärbungen, erhöhten Plasma-Cytokinspiegeln und verminderter Reaktion auf Reize besteht, ausgewählt sind.

15. Verfahren von Anspruch 14, wobei das Cytokin aus der Gruppe, die aus Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1, Interleukin-6 und Interleukin-8 besteht, ausgewählt ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen