

# Neisseria meningitidis

## Lipopolysakkaridens patofysiologiske rolle ved meningokoksygdom og septisk shock

Skolarstipendiat Mie Østergaard Pedersen,  
forskningsstipendiat Dan Sonne Pedersen,  
læge Michael Pedersen & afdelingsleder Milena Penkowa

Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,  
Afdeling for Neuroprotektion, og  
Rigshospitalet, Epidemiklinikken M5132

### Resume

Lipopolysakkarid (LPS) er den primære proinflammatoriske del af *Neisseria meningitidis*. LPS bidrager til udvikling af meningitis, septisk shock og koagulopati, bl.a. ved at inducere cytokinkaskader og reaktive iltradikaler. Der forskes derfor intensivt i LPS og især i den potentielle udvikling af vacciner baseret på LPS' virulens. En bedre behandlings- og forebyggelsesstrategi er tiltrængt, og hertil har en potentiel vaccine imod serogruppe B-meningokokker særlig stor betydning. I denne oversigt sammenfattes de seneste års forskning, som har bidraget til større viden om LPS, og hvorledes den forventeligt kan medføre en sikker og effektiv profylakse og behandling.

*Neisseria meningitidis* er en gramnegativ diplokok med seks patogene serogrupper (A, B, C, W-135, Y og X), som forårsager alvorlige infektioner i form af meningitis og/eller septikæmi hos mennesker, ofte i epidemier [1-3], der er et fortsat alvorligt problem på alle kontinenter. Incidensen varierer fra 1-5/100.000 i Vesten op til 50/100.000 i de ikkevestlige lande [2-4]. I Danmark er hovedparten af patienterne under 40 år og mortaliteten er ca. 8% [5]. Tilstanden er ofte kompliceret med septisk shock, forhøjet intrakranielt tryk og/eller cerebralt ødem [1, 5-7]. Neurologiske sequelae ses hos 11-19% af de overlevende [3, 4, 6, 7].

For serogrupperne A, C, Y og W135 er enten polysakkarid eller konjugerede vacciner [4] brugbare ved forebyggelse og udbrudskontrol, men for serogruppe B, der er hyppig i den vestlige verden, findes der kun specielt fremstillede vildtype ydre membran proteinvacciner med kort immuniseringsvarighed og dårlig effektivitet [8]. *N. meningitidis* omsluttes af en kapsel og kan fra sin ydre membran frigive endotoksinet lipopolysakkarid (LPS). Ved meningokokbetinget septisk shock er LPS-niveauet i serum højere end ved nogen anden infektion, og det er direkte korreleret til mortaliteten. LPS betragtes som den mest potente proinflammatoriske komponent ved *N. meningitidis* [9-13]. For at udvikle optimerede antimeningokokmedikamenter og dermed mindske mortalitet og morbiditet

er bedre kendskab til sygdommens patofysiologi påkrævet, herunder en præcis identifikation af meningokokkens mest fatale virulensfaktorer såsom LPS.

Denne oversigt omhandler den patofysiologiske betydning af LPS for udviklingen af meningokokbetinget meningitis, septikæmi og septisk shock. Desuden omtales potentielt mulige anti-LPS-strategier i forbindelse med antimeningokokvaccination og nye behandlingsmetoder.

### Metoder

Litteraturgennemgangen er baseret på søgninger i MEDLINE-baserede databaser, og primært er der søgt i PubMed. Søgningerne er foretaget ved hjælp af søgeordene *N. meningitidis* og *meningococcal meningitis* alene eller i kombination med LPS, *lipopolysaccharides*, *CNS inflammation* eller *septic shock*. Der benyttes desuden artikler, som er fundet i de her refererede artiklers referencelister.

### Lipopolysakkarid

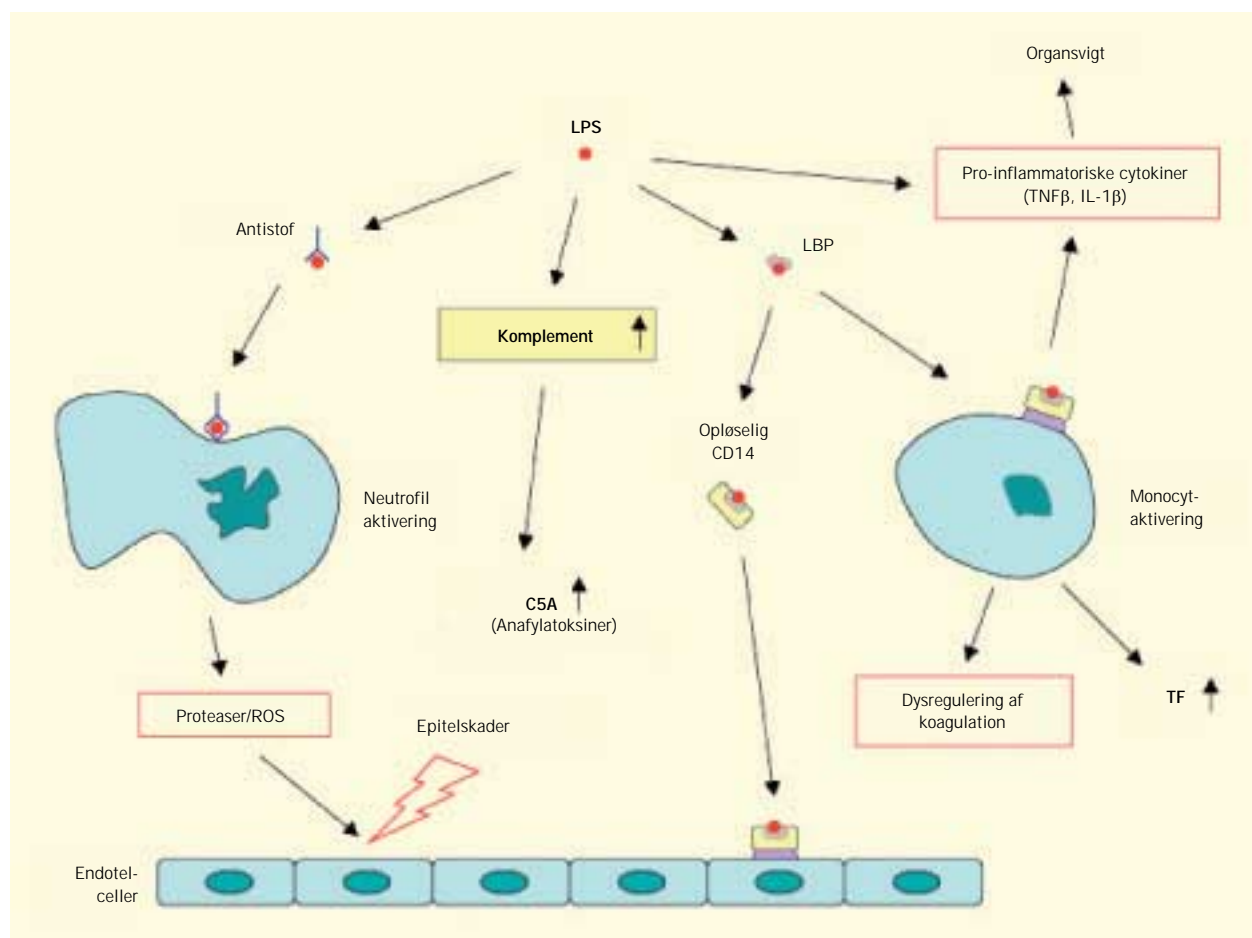
LPS udgør vægtmæssigt ca. 50% af den ydre membran, hvorfra det secernerer i form af vesikler [1, 9, 10, 12-15]. LPS er en af de mest potente stimulatorer af proinflammatoriske reaktioner hos mennesket og indgår direkte i udviklingen af fulminant meningokoksepsis og meningitis [9-12, 14-17].

*N. meningitidis*' LPS består af tre regioner: Hexa-acyl lipid A, en central kernestruktur med to 2-keto-3-deoxy-octulosonic acid (KDO), og en del med to heptoser (*L-glycero-D-mannoheptopyranoside*) i en  $\alpha$ - og en  $\beta$ -kæde [12, 14-16, 18, 19].

Lipid A kunne være den primære proinflammatoriske

### Nøglebegreber

*Neisseria meningitidis*  
Lipopolysakkarid  
Centralnervesystemet  
Inflammation  
Encefalitis  
Septisk shock  
Cytokiner  
Komplement  
Nye behandlingsmuligheder



**Figur 1.** Lipopolysakkarider (LPS) binder i plasma til LPS-bindende proteiner (LBP) [13, 19]. Komplekset binder herefter til og aktiverer *toll-like* receptor 4/CD14-MD2-reaktionsvejen på en række celler [7, 10, 11, 17, 21-26], hvorved den intracellulære transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B aktiveres [13, 19, 21, 26]. Resultatet er en øget dannelse af cytokiner og iltradikaler. Der ses desuden en kraftig aktivering af komplementsystemet og koagulationssystemet i respons på LPS. ROS = reactive oxygen species; TNF = tumornekrosefaktor; IL = interleukin; TF = tissue factor.

komponent af LPS [9-12, 16, 18], idet den biologiske aktivitet falder 30-100 gange, hvis *N. meningitidis*-LPS behandles med acyloxacylhydrolase, et leukocytenzym der selektivt fjerner lipid A's sekundære acylkæde [10, 11]. Behandling med polymyxin B, et kationantistof rettet mod lipid A, forhindrer desuden frigørelse af cytokiner i respons på meningokokker [10, 16, 18], hvilket støtter hypotesen om lipid A's rolle for LPS' proinflammatoriske effekt.

### Receptorinteraktion

LPS genkendes af flere celletyper i blodbanen og det subarakanoidale rum, hvilket medfører aktivering af disse celler og induceret frigivelse af en lang række proinflammatoriske mediatorer [1, 2, 10, 14, 18, 20-22]. I blodet bindes LPS til cirkulerende LPS-bindende proteiner (LBP) [12, 18]. Interaktionen mellem LPS og LBP fremkalder en konformationsændring af LPS, der bevirker, at LPS opnår øget bindings- og aktiverings-evnne i forhold til makrofager og andre inflammatoriske celler [21]. Det er påvist, at LPS virker via aktivering af CD14/TLR4-

MD2-reaktionsvejen [7, 9, 10, 16, 20-25]. CD14 er en glykofosfatidyl-inositol-koblet receptor, der er koblet til den transmembrane *toll-like receptor 4* (TLR4). TLR4 transducerer LPS-signalen via forskellige intracellulære reaktionsveje, som er enten afhængige eller uafhængige af adapterproteinet MyD88 [25] i forbindelse med deres aktivering af *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B), der translokeres fra cytoplasma til nucleus for at mediere transkriptionelle og genregulatoriske funktioner [12, 18, 20, 25] (**Figur 1**). CD14 og TLR4 udgør således essentielle dele af LPS' receptor, hvorfor variation i CD14-ekspression og -densitet på celleoverfladerne forklarer, hvorfor forskellige celletyper reagerer forskelligartet på LPS; lige som både genetisk polymorfi og TLR4's aktivering af flere forskellige reaktionsveje [21, 24, 25] kan medvirke til at forklare det til tider meget variable kliniske udfald ved en meningokokinfektion.

Lipid A er den del af LPS, der binder til og aktiverer CD14/TLR4-MD2-reaktionsvejen [16, 24]. Nettoladning og strukturelle variationer af lipid A, såsom fosforyleringsgrad og symmetri, antal, længde, forgreninger og mætning af fedtsyrekæ-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

der indvirker alle på *N. meningitidis'* biologiske aktivitet og bindingsevne [16]. Videre ses det, at lipid A syntetiseret af defekte celler i KDO-syntesen resulterer i en tifold reduktion i biologisk aktivitet sammenlignet med KDO<sub>2</sub>-holdige celler [16]. Således synes hexa-acyleret KDO<sub>2</sub>-lipid A med symmetrisk acylering af fedtsyrekæderne på C<sub>12</sub> og C<sub>14</sub> at være agonist for CD14/TLR4-MD2-reaktionsvejen [16].

### Lipopolysakkarid og inflammation

LPS-koncentrationerne ved meningokoksygdom er i plasma og cerebrospinalvæske (CSF) 100-1.000 gange højere hos patienter med septisk chok end hos andre, mens det modsatte parakliniske billede ses hos patienter med meningitis [9, 10].

LPS medfører en frigivelse af cytokiner såsom tumornekrosefaktor (TNF) $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-8, IL-12, regulated upon activation normal *T-cell expressed and secreted* (RANTES også kaldet CCL5)), monocyto-kemoattraktant-protein-1 (MCP-1), makrofag inflammatorisk protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) og deres receptorer, som ved meningokokinfektioner er associeret med LPS-niveauerne i et dosisafhængigt forhold. LPS og de kliniske symptomer og/eller komplikationer er i plasma og CSF desuden tæt associeret med IL-6, et bredspektret cytokin med både pro- og antiinflammatoriske virkninger. Cytokin-koncentrationerne er desuden relateret til klinisk præsentation og prognose [1, 2, 7, 9-11, 14-16, 18, 19, 21, 22, 24, 26-28]. LPS indvirker ikke på frigivelse af TNF- $\beta$ , IL-2, IL-4, interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$  og *granulocyt/monocyt colony stimulating factor* (GM-CSF) [10].

### Immunregulerende plasmaproteiner

Plasma indeholder fire kaskadesystemer, der bidrager til inflammation: komplementsystemet, koagulationssystemet, fibrinolyse-systemet og kallikrein-kinin-systemet. Forhøjede LPS-niveauer i plasma er associeret med aktivering af koagulationssystemet, komplementsystemet og kallikrein-kinin-systemet samt med inhibering af det fibrinolytiske system [10, 20, 28]. Aktiveringsgraden korrelerer med LPS-niveauer og morbiditet ved meningokokinfektioner [10].

### Komplementsystemet

En effektiv aktivering af komplementsystemet er essentiel, idet personer med komplementdefekter har en anslået 40% forøget risiko for at få en meningokokinfektion (især for de lavvirulente serogrupper W-135, 29E, X, Y, Z), ligesom risikoen for recidiverende infektioner er stærkt forhøjet [29]. Der foreligger således en sammenhæng mellem mængden af cirkulerende endotoksiner, mortalitet og komplementaktivering [1, 9, 10, 15, 28].

Komplementsystemet danner bakteriolytiske membranangrebskomplekser af særlig vigtighed for kroppens bekæmpelse af meningokokker, hvorfor en defekt i C5-C9, manno-sebindende lektin (MBL) eller properdin medfører markant øget risiko for meningokokinfektion [6, 9, 15, 28, 30-32].

Ved septisk shock ses udtalt komplementaktivering i plasma, mens niveauet er relativt lavt i CSF, hvilket kan medføre insuffICIENT opsonisering og fagocytose og dermed være kritisk i centralnervesystemet (CNS) [20].

Niveauet af komplement og dets biprodukter er højt og stiger til maksimum 12-15 timer efter påbegyndelse af antibiotikabehandling [1, 10], som umiddelbart reducerer niveauet af cytokiner og LPS. Dette tyder på, at andre mekanismer end LPS bidrager til komplementaktiveringen [9], hvilket støttes af in vitro-data fra genmodificerede *N. meningitidis*, som aktiverer komplementsystemet, selv om de mangler LPS [28].

### Koagulationssystemet

LPS er en potent aktivator af koagulationssystemet [9]. Faktorerne (F) VII, X og V, protrombin, fibrinogen og trombocytter opbruges under den diffuse dannelse af mikrotrombi [10, 21] og petekkier [1, 10, 33], og heterozygot FV Leiden-mutation er associeret med øget risiko for alvorlige trombotiske komplikationer ved meningokoksepsis.

LPS har sammen med TNF og IL-1 en kraftig effekt på ekspansionen af vævsfaktor på endotelceller og monocytter [34]. Vævsfaktor aktiverer FVII [1, 10, 34] og spiller en vigtig prokoagulerende rolle i hæmostatiske dysfunktioner, der er associeret med svær sepsis.

LPS aktiverer også FXIIa ved septisk shock, mens C1-inhibitor og  $\alpha_2$ -makroglobulin nedreguleres [1]. FXII-aktivering har flere effekter, idet FXIIa er den initierende protease i kontaktsystemet og en aktivator af fibrinolyse- og komplement-

#### Forkortelser

AT-III = antitrombin III
CNS = centralnervesystemet
CSF = cerebrospinalvæske
DIC = dissemineret intravaskulær koagulation
F = faktor (koagulationsfaktor)
GM-CSF = <i>granulocyt/monocyt colony stimulating factor</i>
INF- $\gamma$ = interferon-gamma
IL = interleukin
KDO = <i>2-keto-3-deoxy-octulosonic acid</i>
LBP = LPS-bindende proteiner
LPS = lipopolysakkarider
MCP-1 = monocyto-kemoattraktant-protein-1
MIP-1 $\alpha$ = <i>macrophage inflammatory protein-1<math>\alpha</math></i>
NCAM = neuronale celleadhæsionsmolekyler
NF- $\kappa$ B = <i>nuclear factor kappa B</i>
PAI-1 = plasminogen-aktivator-inhibitor-1
rBPI <sub>21</sub> = <i>bactericidal permeability increasing protein</i>
TFPI = <i>tissue factor pathway inhibitor</i>
TGF- $\beta$ = <i>transforming growth factor <math>\beta</math></i>
TLR4 = <i>toll-like receptor 4</i>
TNF $\alpha$ = tumornekrosefaktor $\alpha$

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Tabel 1.** Der er i de seneste 15 år blevet foretaget tre randomiserede, dobbelt-blindede, kontrollerede kliniske anti-lipopolsakkarid (LPS)-studier [10, 11]. Dødeligheden var generelt lavere blandt de behandlede patienter, men ingen af resultaterne var statistisk signifikante ( $p > 0,05$ ) [11]. Derimod viste *bactericidal permeability increasing protein* (rBPI<sub>21</sub>) en signifikant reduktion af svære septikæmikomplicationer, såsom amputationer, blandt de behandlede patienter [11].

Stofnavn	Virkning	Antal (%)		
		behandlede/døde	kontrolpersoner/døde	i alt
J5-førsøget	Serum med anti-J5 abs	40/10 (25)	33/12 (36)	73
HA-1A	MIgM-anti-LPS	130/24 (18)	137/37 (27)	267
rBPI <sub>21</sub>	Rekombinant 21 kDa-BPI-fragment	190/14 (7)	203/20 (10)	393

mlgM = monoklonal IgM; Abs = Absorption; BPI = *bactericidal permeability increasing protein*; HA-1A = et monoklonalt IgM-antistof der krydsreagerer med LPS.

systemet. FXIIa omdanner videre prækallikrein til kallikrein (se nedenfor) [1].

### Fibrinolysesystemet

Ved sepsis vil koagulationsaktivering medføre øget dannelse af trombin [1]. Trombin binder naturligt til trombomodulin på endotelcellernes overflade, og komplekset binder protein C [9, 33], hvilket medfører aktivering af protein C, der sammen med protein S kan inaktivere FVa og FVIIIa. Disse antitrombotiske mekanismer synes at være ude af funktion ved meningokokinduceret sepsis; prostacyclinproduktionen er nedsat, trombomodulinaktiviteten er nedsat, der ses tab af både trombomodulin og endoteliale protein C-receptorer, og plasmaniveauerne af protein C, protein S, antitrombin III (AT-III) og *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) er alle unormalt lave [9, 21, 33]. Disse forandringer er kvantitativt relateret til niveauerne af LPS og cytokiner [21, 33]. LPS øger også frigivelsen af plasminogen-aktivator-inhibitor-1 (PAI-1) fra endotelceller og evt. også fra trombocytter [10, 21].

Tab af disse antitrombotiske og fibrinolytiske mekanismer vil sammen med en øget ekspresion af vævsfaktor og sekretion af prokoagulerende stoffer fra thrombo- og monocytter medføre ukontrolleret dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) [10, 21, 33].

### Kallikrein-kinin-systemet

Ved meningokokinfektioner er prækallikrein- og kallikrein-inhibitorer signifikant lavere hos shockpatienter med høje LPS-koncentrationer end hos patienter med lave LPS-koncentrationer [10]. Samtidig er koncentrationen af prækallikrein negativt korreleret med LPS-koncentrationen [10]. Dette tyder på, at der sker en øget konvertering af prækallikrein til kallikrein hos patienter, der har septisk shock. Kallikrein kløver bradykinin fra højmolekylært kininogen, og bradykinin indvirker på endotelceller, hvor det inducerer vasodilatation og kapillærlækage. LPS bidrager herved til hypotension og mortalitet ved septisk shock.

### Behandlingsmuligheder

På trods af effektiv antibiotikabehandling af *N. meningitidis* og diverse adjuverende behandlinger er mortaliteten uændret.

De adjuvante terapier omfatter behandling med dexamethason, immunoglobulin, hypothermia, antikoagulationsbehandling og metoder til reduktion af intrakranielt tryk [4, 6, 20]. Kun adjuverende dexamethason i sygdomstilfælde uden septisk shock reducerer mortaliteten [4]. Dexamethasons effekt sker ikke via LPS og er således ikke direkte, men derimod indirekte, idet dexamethason hæmmer syntesen af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og adhæsionsmolekyler samt hæmmer vævsnedbrydende enzymer og iltradikaler [4]. Dermed begrænses udviklingen af hjerneødem, forhøjet intrakranielt tryk, laktatdannelse og leukocytmigration til CNS [4]. Disse virkninger er af en generel antiinflammatorisk og antioxidativ karakter, hvilket bidrager til at forklare, hvorfor adjuvant steroidterapi generelt set kan anvendes ved meningitis, både når denne er opstået pga. meningokokker, og når denne er opstået pga. streptokokker. En forudsætning for at anvende dexamethason som adjuvant terapi er, at den iværksættes senest samtidigt med den første antibiotikaindgift [4, 20]. Rationalet bag dette er, at antibiotika hurtigt reducerer antallet af bakterier og dermed mindsker koncentrationen af effektivt LPS, cytokiner og andre proinflammatoriske faktorer, som udgør dexamethasons angrebepunkter (molekylære virkningsmekanismer). Således vil antibiotikabehandlingen på kort tid fjerne de molekyler, som ellers skulle udgøre dexamethasons angrebepunkter, hvorfor der ikke er indikation for at påbegynde en relativt sen (postantibiotisk) adjuvant steroidterapi.

LPS er i de sidste par år blevet gjort til genstand for omfattende forskning i forbindelse med udvikling af behandlingsstrategier. Da LPS ses som den primære proinflammatoriske del af *N. meningitidis*, kan en behandling, der neutraliserer dets effekt, evt. vise sig at være gavnlig for sygdommens udfald (Tabel 1). I eksperimentelle studier har flere antiendotoksinbehandling vist sig at være effektive [1]. Disse er dog ikke effektive, efter at shock er indtrådt [1], og indtil videre er det ikke lykkedes med specifikke anti-LPS-behandling at øge overlevelseschancerne signifikant ved meningokokinduceret septisk shock [9, 10]. Derimod har behandling med *bactericidal permeability increasing protein* (rBPI<sub>21</sub>), der neutraliserer lipid A, vist sig at reducere svære komplikationer ved septisk shock [10, 11].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**LPS og vaccineudvikling**

*N. meningitidis* kan ud fra polysakkaridkapselstrukturen klassificeres i mindst 13 subtyper [1, 3, 6], hvoraf tilsyneladende kun type A, B, C, Y, W-135 og X forårsager sygdom [3, 6, 35, 36]. Da prognosen ved meningokokinduceret sygdom er uændret på trods af nye antibiotika, arbejdes der på udviklingen af mere effektive vacciner. Når der, ligesom for subtype A, C, Y og W-135 [1-4, 11, 35, 36], fortsat ikke er udviklet en effektiv vaccine mod serotype B [1-3, 6, 23, 37], skyldes det, at dens polysakkarider ligner de humane neuronale adhæsionsmolekyler (NCAM), hvorfor man er bange for en evt. autoimmunisering [1, 3, 6, 23, 35, 36]. Et angrebepunkt for en alternativ serotype B-vaccinekandidat kunne være LPS [6, 35, 36]. Den indre struktur af LPS er relativt velbevaret og udgør derfor et potentielt mål for vaccineudvikling [18, 19]. En LPS-baseret vaccine skal optimalt set især hæmme syntesen af TNF- $\alpha$  og IL-1 $\beta$ , samt eventuelt koinhibere uhensigtsmæssig aktivering af komplementsystemet ved meningokoksygdom med septisk shock.

**Diskussion**

Selv om relevant antibiotisk behandling hurtigt gør blodbanen og CSF steril [37], er der et behov for bedre forebyggelse og behandling af meningokoksygdom, hvis sygdomstruslen skal elimineres. Navnlig manglen på en sikker og immunogen vaccine mod serogruppe B-meningokokker er påtrængende. Da selv ikke den konjugerede vaccines inducerede immunologiske respons nødvendigvis er tilstrækkelig til beskyttelse mod meningokoksygdom [38], er også muligheden for yderligere adjuverende behandling nødvendig. Her kunne anti-LPS have sin kliniske berettigelse.

LPS udgør den primære proinflammatoriske komponent i *N. meningitidis*' ydre membran, og således er det kliniske udfald og mortaliteten korreleret til LPS-niveauet i plasma og/eller CSF [9-15, 17].

Dette er fastslået vha. genetisk modifikation, idet LPS-deficiente bakteriestammer af *N. meningitidis* fremkalder et signifikant reduceret inflammatorisk respons i forhold til de LPS-positive stammer [9, 10, 14]. Dog påviste man i samme forsøg, at andre non-LPS komponenter i *N. meningitidis*' ydre membran kan forårsage proinflammatoriske reaktioner i antigenpræsenterende celler hos mennesker via en opregulering af TLR2 meddeler-RNA og ekspresionen af specifikke cytokiner og kemokiner såsom INF- $\gamma$ , IL-8 og MIP-1 $\beta$  [10, 14]. Samlet set er de immunstimulerende effekter af non-LPS-komponenter dog signifikant mindre end for LPS [14]. Således er det fortsat mest afgørende at få bremset patientens LPS-stigning så hurtigt som muligt, og den anvendte strategi hertil er fortsat øjeblikkelig administration af effektive antibiotika [10, 11, 16].

Afprøvninger af nonantibiotiske anti-LPS-behandlinger har vist forskelligartede resultater, som formentlig skyldes flere faktorer, bl.a. at de ofte testes parallelt med antibiotika-

behandling, som relativt hurtigt reducerer LPS-koncentrationen ( $T_{1/2}$ : 1-3 timer i plasma) samt en række proinflammatoriske cytokiner (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), hvorved antibiotikaen eliminerer de molekylære mekanismer, som den non-antibiotiske anti-LPS-terapi skulle modulere eller inhibere.

E5564, en strukturel analog til lipid A-delen i LPS, har vist sig at antagonisere LPS, og har vist lovende farmaceutiske resultater som en sikker og tålelig anti-LPS-terapi, der effektivt antagoniserer de patogenetiske og -fysiologiske virkninger af LPS hos mennesker, foreløbig demonstreret hos raske, frivillige forsøgspersoner [18].

Selv om anti-LPS viser et potentiale inden for mulige behandlingsstrategier og vaccineudvikling, er det dog ikke sikkert, at terapeutiske strategier, der udelukkende sigter mod at blokere LPS's biologiske effekter, vil være tilstrækkeligt til at øge overlevelsen [9]. Større viden om virulensfaktorer, genetisk variabilitet og patofysiologi ved meningokokinduceret sygdom er påkrævet, og selv om mulighederne med LPS bør undersøges nærmere, bør behandling ikke alene fokuseres på at bremse effekterne af LPS, men bør også inkludere videre undersøgelser af f.eks. antioxidanter.

**Perspektivering**

Set i lyset af lighederne mellem serotype B-meningokokkers polysakkarider og NCAM's er det muligt, at mortaliteten er afhængig af patientens egen immunologiske reaktion, herunder krydsreaktion med egne antigener i en autoimmun tilstand. Grundet de toksiske effekter af LPS, kan det være væsentligt, at lipid A-delen synes at være årsag til den biologiske aktivitet [39], hvorfor en genetisk modifikation af denne struktur med henblik på reducere af endotoksisk aktivitet og bevarelse af immunogen effekt synes at have kliniske perspektiver [40]. Også en behandling rettet mod andre proinflammatoriske faktorer og deres receptorer ville være en effektiv behandlingsstrategi eller adjuvans. Hertil er det interessant, at den ovennævnte og hidtil succesfulde E5564-terapi bl.a. virker via hæmning af LPS-induceret TNF $\alpha$  [18].

Korrespondance: *Mie Østergaard Pedersen*, Afdeling for Neuroprotektion, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, DK-2200 København N. E-mail: mieped@stud.ku.dk

Antaget: 20. august 2007  
Interessekonflikter: Ingen

**Litteratur**

1. Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:144-66.
2. Kolb-Mäurer A, Unkmeir A, Kämmerer U et al. Interaction of *Neisseria meningitidis* with human dendritic cells. *Infect Immun* 2001;69:6912-22.
3. Kimmel SR. Prevention of meningococcal disease. *Am Fam Physician* 2005;72:2049-56.
4. Van de Beek D, de Gans J. Dexamethasone in adults with community-acquired bacterial meningitis. *Drugs* 2006;66:415-27.
5. EPI-NYT 2007;13:1-2 [www.ssi.dk/sw48643.asp](http://www.ssi.dk/sw48643.asp)
6. Stephens DS. Conquering the Meningococcus. *FEMS Microbiol Rev* 2007;31:3-14.
7. Nau R, Brück W. Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy. *Trends Neurosci* 2002;25:38-45.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

8. Oster P, Lennon D, O'Hallahan J et al. MeNZB: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. *Vaccine* 2005;23:2191-6.
9. Brandtzaeg P, van Deuren M. Current concepts in the role of the host response in *Neisseria meningitidis* septic shock. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15:247-52.
10. Brandtzaeg P, Bjerre A, Øvstebø R et al. *Neisseria meningitidis* lipopolysaccharides in human pathology. *J Endotoxin Res* 2001;7:401-20.
11. Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P et al. Molecular mechanisms in the compartmentalized inflammatory response presenting as meningococcal meningitis or septic shock. *Microb Pathog* 1992;13:423-31.
12. Humphries HE, Triantafyllou M, Makepeace BL et al. Activation of human meningeal cells is modulated by lipopolysaccharides (LPS) and non-LPS components of *Neisseria meningitidis* and is independent of Toll-like receptor (TLR) 4 and TLR2 signalling. *Cell Microbiol* 2005;7:415-30.
13. Hu J, van der Steen PE, Dillen C et al. Targeting neutrophil collagenase/matrix metalloproteinase-8 and gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 with a peptidomimetic inhibitor protects against endotoxin shock. *Biochem Pharmacol* 2005;70:535-44.
14. Al-Bader T, Christodoulides M, Heckels JE et al. Activation of human dendritic cells is modulated by components of the outer membranes of *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun* 2003;71:5590-7.
15. Bjerre A, Brusletto B, Mollnes TE et al. Complement activation induced by purified *Neisseria meningitidis* lipopolysaccharides (LPS), outer membrane vesicles, whole bacteria, and an LPS-free mutant. *J Infect Dis* 2002;185: 220-8.
16. Zughaier SM, Tzeng YL, Zimmer SM et al. *Neisseria meningitidis* lipopolysaccharide structure-dependent activation of the macrophage CD14/Toll-like receptor 4 pathway. *Infect Immun* 2004;72:371-80.
17. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003;361:2139-48.
18. Wong YN, Rossignol D, Rose JR et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of E5564, a lipid A antagonist, during an ascending single-dose clinical study. *J Clin Pharmacol* 2003;43:735-42.
19. Gidney MAJ, Plested JS, Lacelle S et al. Development, characterization, and functional activity of a panel of specific monoclonal antibodies to inner core lipopolysaccharide epitopes in *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun* 2004; 72:559-69.
20. Van de Beek D, Weisfelt M, de Gans J et al. Drug insight: adjunctive therapies in adults with bacterial meningitis. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2: 504-16.
21. Pathan N, Faust SN, Levin M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. *Arch Dis Child* 2003;88:601-7.
22. Møller ASW, Bjerre A, Brusletto B et al. Chemokine patterns in meningococcal disease. *J Infect Dis* 2005;191:768-75.
23. Constantin D, Cordenier A, Robinson K et al. *Neisseria meningitidis*-induced death of cerebrovascular endothelium: mechanisms triggering transcriptional activation of inducible nitric oxide synthase. *J Neurochem* 2004;89:1166-74.
24. Poltorak A, Ricciardi-Castagnoli P, Cittero S et al. Physical contact between lipopolysaccharides and Toll-like receptor 4 revealed by genetic complementation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:2163-7.
25. Mogens TH, Paludan SR, Kilian M et al. Two *Neisseria meningitidis* strains with different ability to stimulate Toll-Like Receptor 4 through the MyD88-independent pathway. *Scand J Immunol* 2006;64:646-54.
26. Robinson K, Taraktoglou M, Rowe KS et al. Secreted proteins from *Neisseria meningitidis* mediate differential human gene expression and immune activation. *Cell Microbiol* 2004;6:927-38.
27. Sterka D Jr, Rati DM, Marriott I. Functional expression of NOD2, a novel pattern recognition receptor for bacterial motifs, in primary murine astrocytes. *Glia* 2006;53:322-30.
28. Sprong T, Møller AS, Bjerre A et al. Complement activation and complement-dependent inflammation by *Neisseria meningitidis* are independent of lipopolysaccharides. *Infect Immun* 2004;72:3344-9.
29. Morgan BP, Walport MJ. Complement deficiency and disease. *Immunol Today* 1991;12:301-6.
30. Nielsen HE, Magnussen P, Lind I. Forekomsten af komplementdefekter ved meningokoksygdom: Hvem skal undersøges? *Ugeskr Læger* 1991;153: 1113-6.
31. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF et al. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:101-5.
32. Rasmussen LH, Andersen PL. Kronisk meningokokæmi. *Ugeskr Læger* 1991; 153:3613-4.
33. Faust AN, Levin M, Harrison OB et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001;345:408-16.
34. Heyderman RS, Klein NJ, Daramola OA et al. Induction of human endothelial tissue factor by *Neisseria meningitidis*: the influence of bacterial killing and adherence to the endothelium. *Microb Pathog* 1997;22:265-74.
35. Tiwana H, Clow KJ, Hall C et al. The immunogenicity of a conformationally restricted peptide mimetic of meningococcal lipooligosaccharide. *Scand J Immunol* 2005;62:385-92.
36. Stein DM, Robbins J, Miller MA et al. Are antibodies to the capsular polysaccharide of *Neisseria meningitidis* group B and *Escherichia coli* K1 associated with immunopathology? *Vaccine* 2006;24:221-8.
37. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001; 108:1169-74.
38. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004;364: 365-7.
39. Homma JY, Matsuura M, Kanegasaki S et al. Structural requirements of lipid A responsible for the functions: a study with chemically synthesized lipid A and its analogues. *J Biochem* 1985;98:395-406.
40. Van der Ley P, Steeghs L, Hamstra HJ et al. Modification of lipid A biosynthesis in *Neisseria meningitidis* lpxL mutants: influence on lipopolysaccharide structure, toxicity, and adjuvant activity. *Infect Immun* 2001;69:5981-90.