

Septischer Schock- molekulare Mechanismen und Aspekte

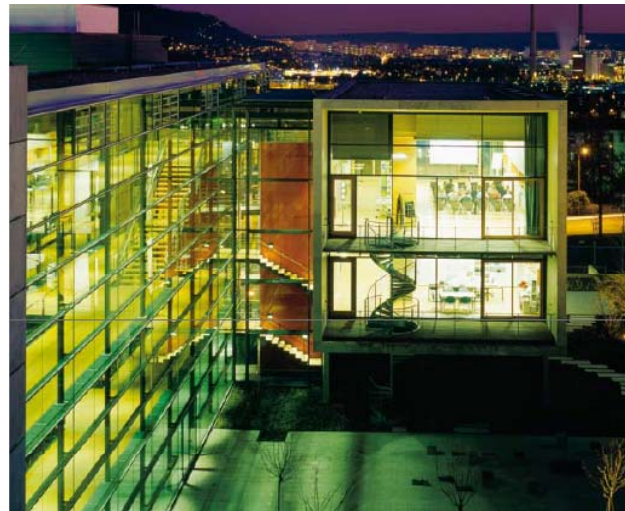


Niels C. Riedemann, Jena

Interessenskonflikt:

finanziell: keinen

persönlich: Gründer und CEO der *inflaRx* GmbH
Entwicklung monoklonaler Komplementantikörper für die
Therapie der Sepsis



Bioinstrumentenzentrum, Jena Beutenberg Campus

Diagnose Septischer Schock:

★ Nachweis der Infektion

★ SIRS (mind. 2 Kriterien)

- Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$)
- Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90 /min
- Tachypnoe (Frequenz ≥ 20 /min)
o. Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4.3$ kPa)
- Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) o. Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$)

★ Systolischer Blutdruck < 90 mmHg
bzw. mittlerer Blutdruck < 65 mmHg
oder notwendiger Vasopressoreneinsatz um
 $P_{\text{sys}} > 90$ bzw. $P_{\text{mittel}} > 65$ zu halten

für mindestens 60 Minuten **trotz adäquatem
Volumenersatz**; Ausschluß anderer Ursachen

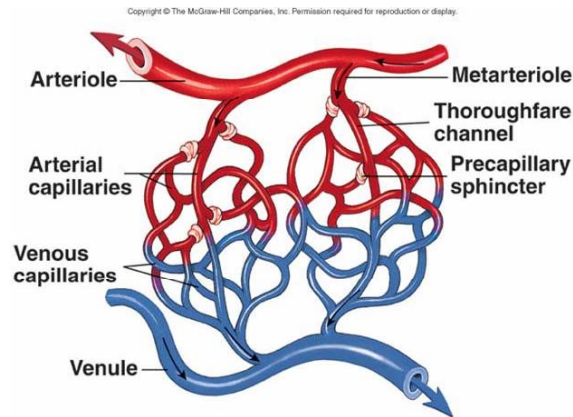
Sepsis

sept. Schock

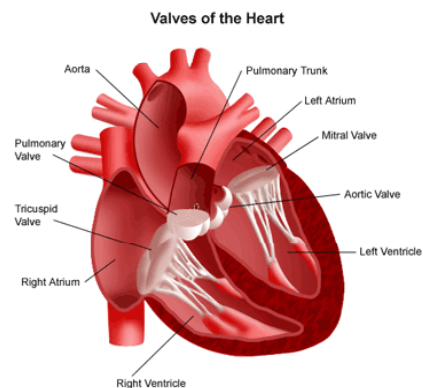
Das multifaktorielle Problem Septischer Schock



1.) Makro- und Mikrozirkulationsstörung

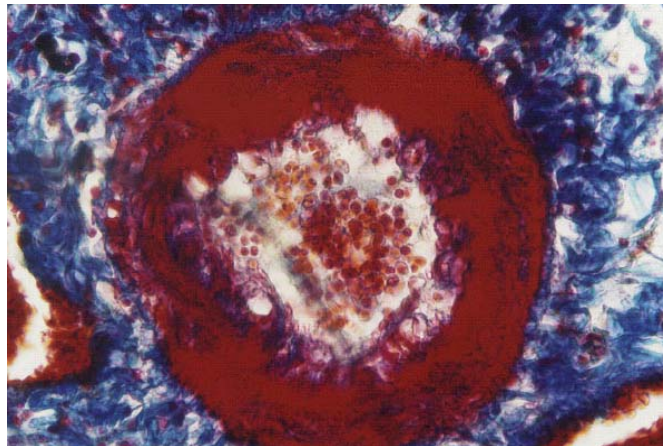
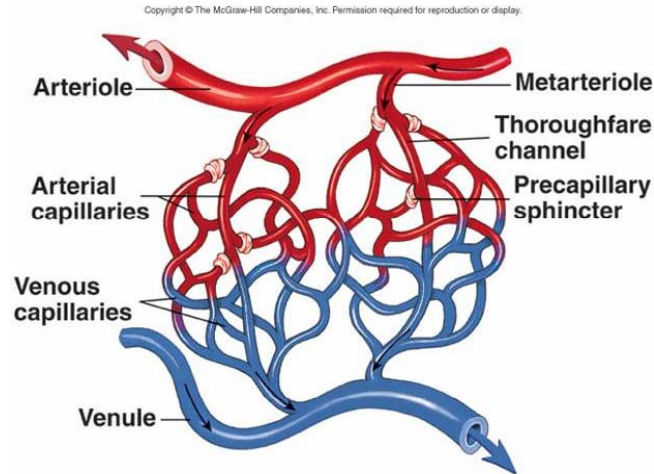


2.) Septische Kardiomyopathie



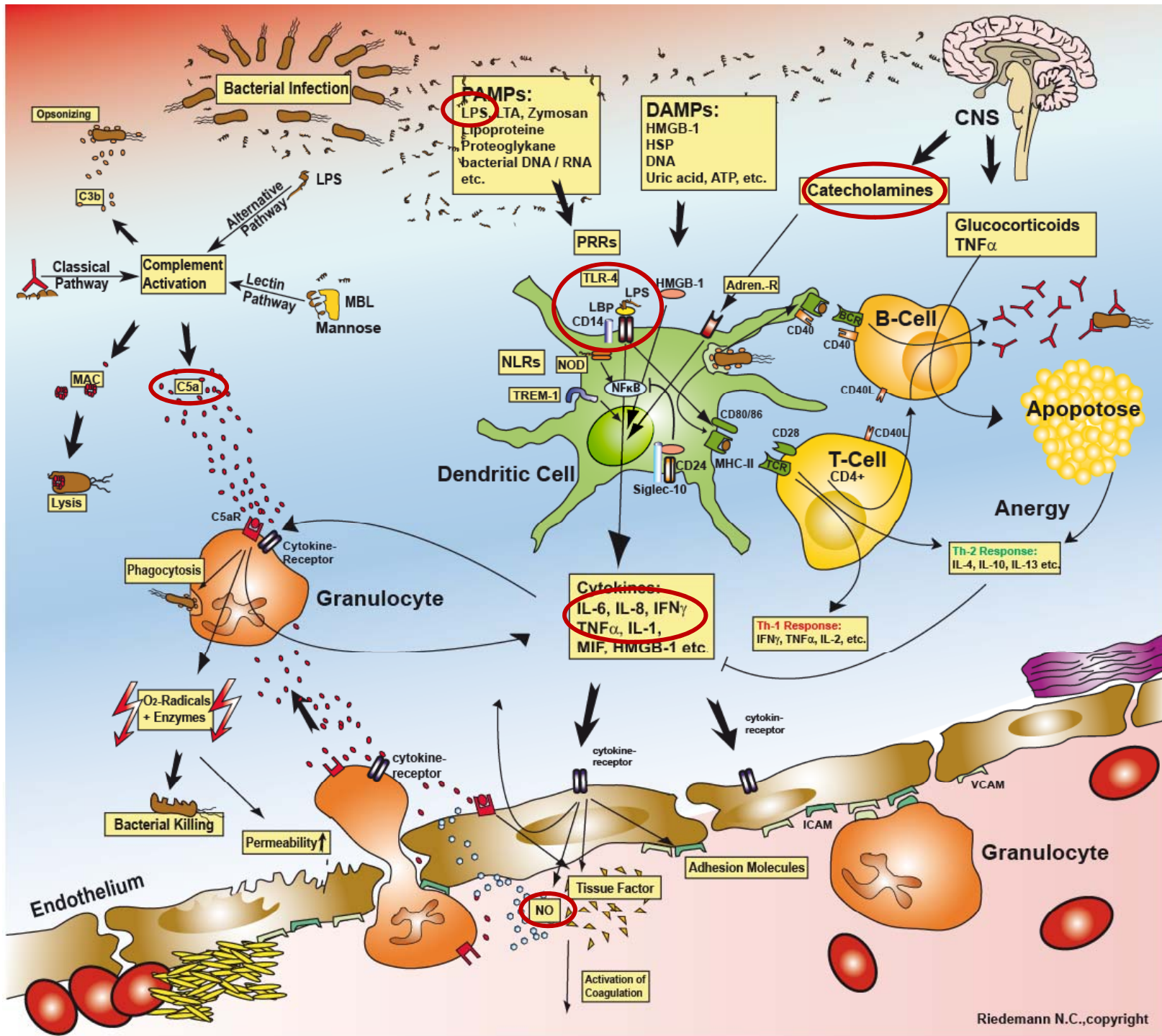
- Die Diagnose wird häufig zu spät gestellt
- Klinische Diagnose: unpräzise und schwierig
- PCT der derzeit beste „biochemische“ Marker zur Erkennung der infektiösen Genese
- Blutdruck definiert septischen Schock aber: unzureichend als alleiniger Parameter der Gewebehypoxie

1.) Molekulare Mechanismen der Zirkulationsstörung

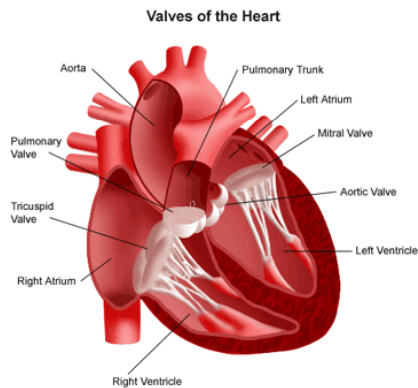


Kennzeichen

- SVR ↓↓↓
 - MAP ↓↓
 - Laktat ↑
 - Organdysfunktion
 - etc.
-
- Mikrothromben
 - Mikrozirkulationsstop
 - Abfall des lokalen pO₂
 - Anstieg des lokalen pCO₂
 - Shunt Bildung
 - Mitochondriale Dysfunktion



2.) Molekulare Aspekte der septischen Kardiomyopathie



Kennzeichen

- LVEF ↓↓
- LVSWI ↓↓
- LV-dilat. ↑
- RV-Dysfunktion
- Herzfrequenzvariabilität ↓↓
- relativ vermind. HZV (SVR ↓↓)
- etc.

Diagnose:

- **Troponin** vermutlich der derzeit beste Parameter aber: ungenau da auch erhöht bei, Niereninsuff., Lungenembolie etc.
- **brain natriuretic peptide**: oft erhöht aber vermutlich **nicht geeignet**
- **Quantifizierung**: Bestimmung von HZV in Relation zum SVR

prognost.
relevant

Faktoren / Mechanismen der septischen Kardiomyopathie

NO - Peroxynitrit

- apoptosis (high dose NO)
- dependent on NOS - type

Cytokines: TNF- α , IL-1, IL-6 etc.

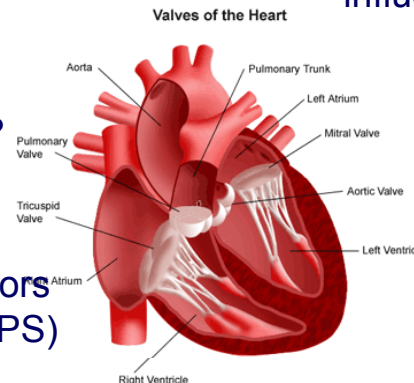
- disturbed Ca-homeostasis
- induction of apoptosis (caspase 3 activity)
- influence on cAMP dependent ion transport

Complement C5a

- induction of cardiosuppressive cytokines
- influence on Ca- homeostasis
- direct suppressive effects on contractility?

LPS and TLR's / CD14

- induction of kardiosuppressive mediators
- suppression of heart rate variability (LPS)



Katecholamines

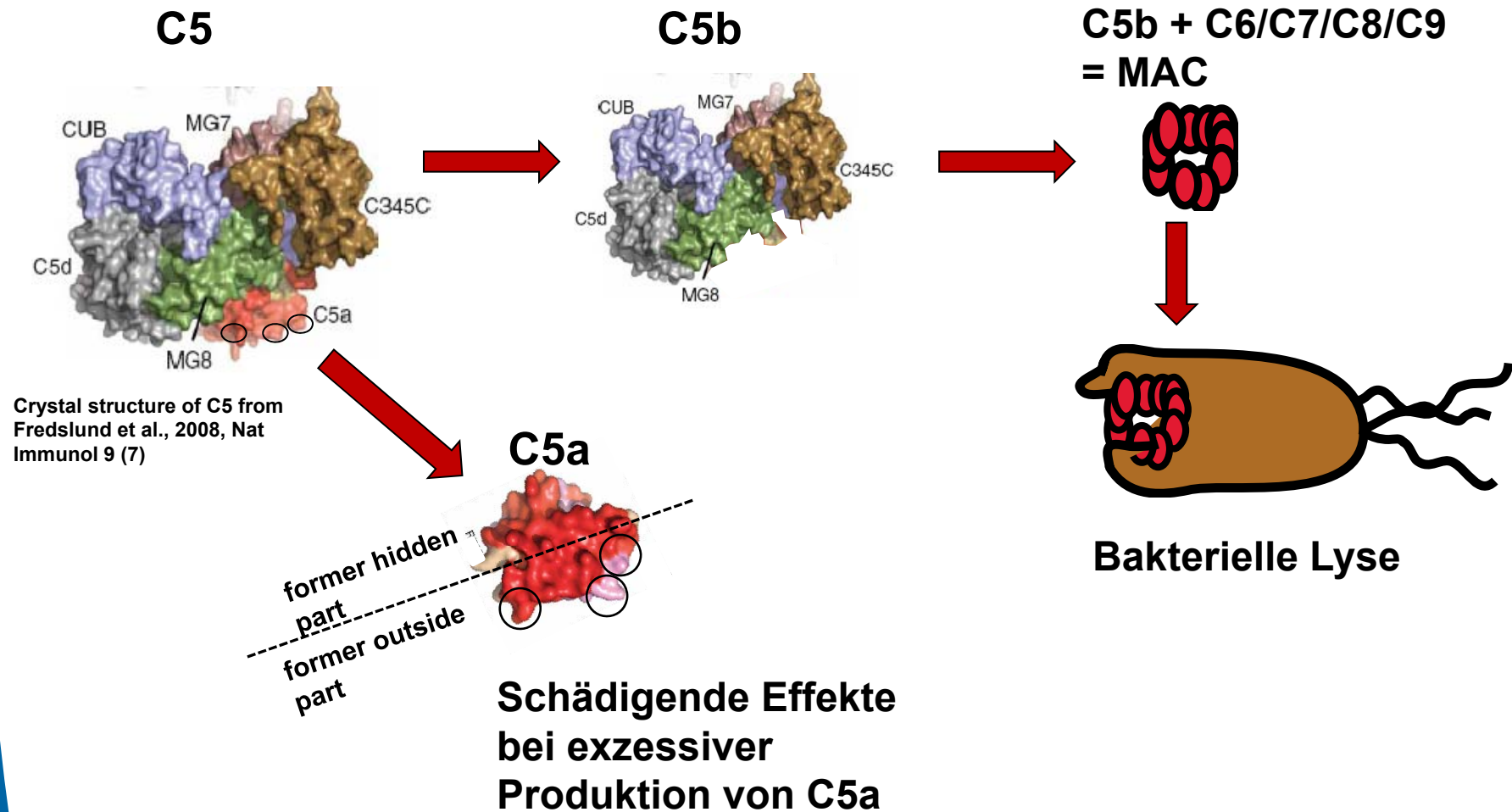
- downregulation of adrenoreceptors
- inhibitory G-proteins \uparrow -- cAMP \downarrow
- direct induction of kardiosuppressive mediators

Mechanisms proposed:

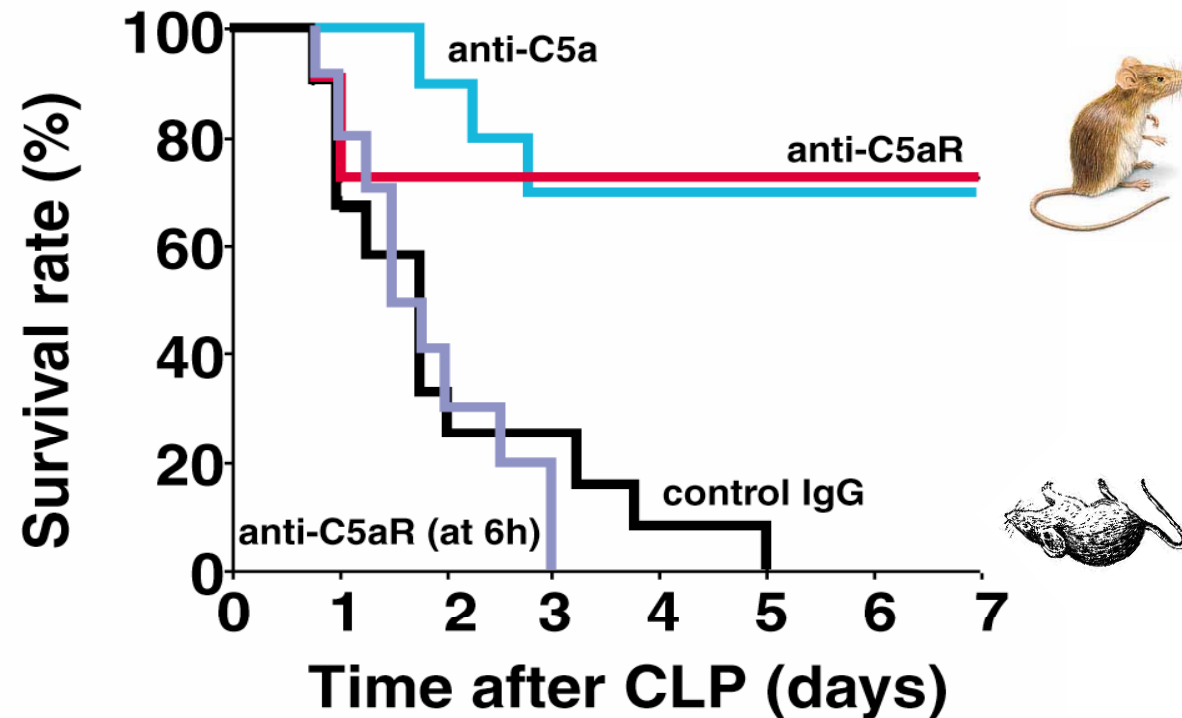
- disturbance in Ca influx (L-type Ca channel \downarrow) into the CMs
- Ca re-uptake into the SR \downarrow (Phospholamban phosphorylation \uparrow -- SERCA2 activity \downarrow)
- induction of inhibitory G-proteins – leading to cAMP \downarrow
- apoptosis (caspase 3 activation, cytochrome C release)
- mitochondrial dysfunction (ATP generation \downarrow)
- disturbance of the cardiac microcirculation

myocardial
hybernation

Komplement: Die terminalen Spaltprodukte



Blockade von C5a oder C5aR verringert die Sterblichkeitsrate in septischen Versuchstieren



Riedemann et al 2002, *J Clin Invest*, 110(1):101-8

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL IMPLICATIONS OF BASIC RESEARCH

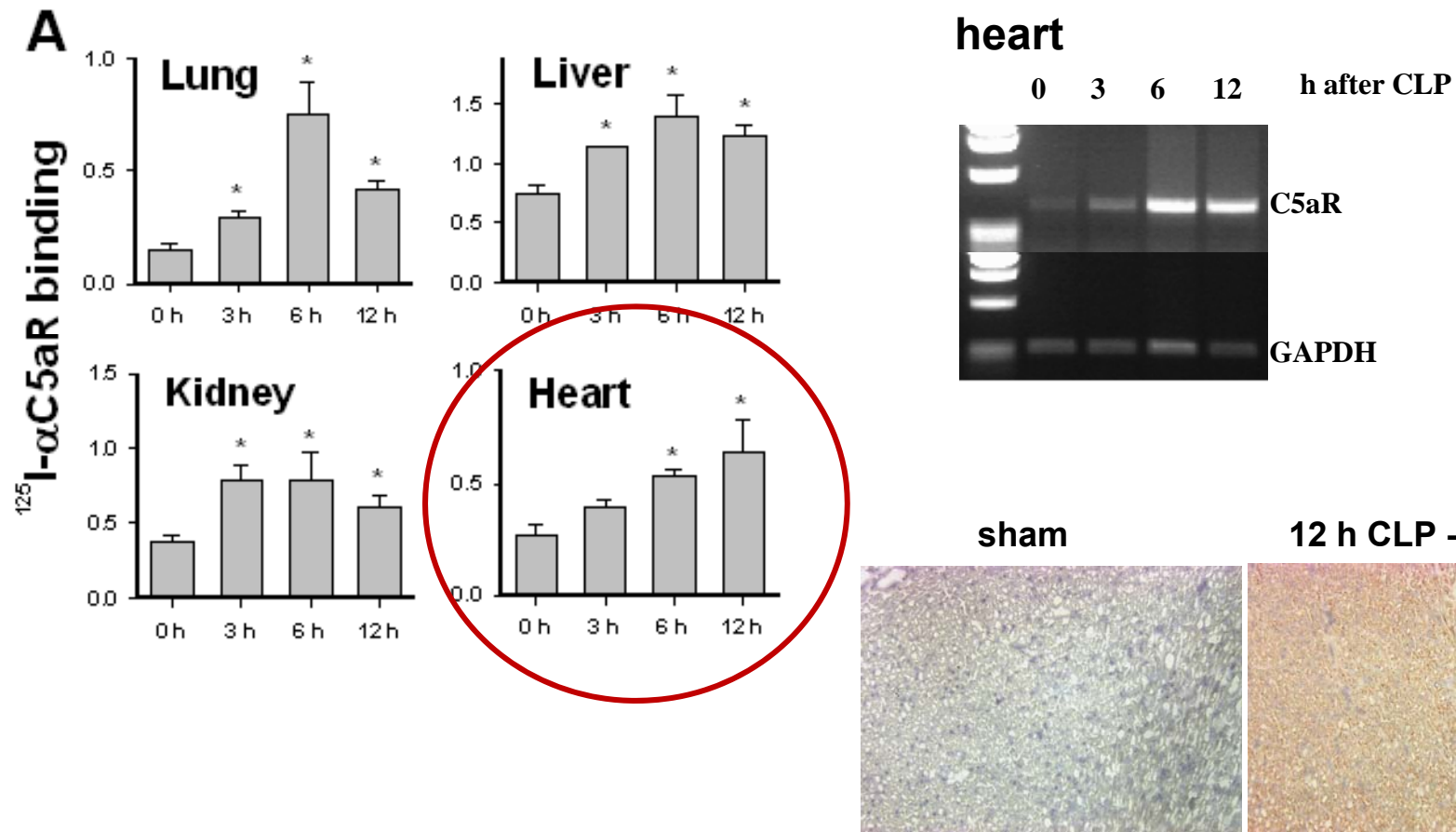
**Complement C5a in the Sepsis Syndrome —
Too Much of a Good Thing?**

Craig Gerard, Ph.D., M.D.

Abstract (Summary)

Recently, evidence has been presented in favor of neutralizing the C5a receptor in the sepsis syndrome. Working with the model created by cecal ligation and puncture, Riedemann and colleagues⁴ showed that specific neutralization of the C5a receptor with antibody protected against death from sepsis. These results correlated with decreased levels of TNF-alpha and interleukin-6, suggesting that activation of C5 receptors is responsible, directly or indirectly, for the synthesis of these mediators.

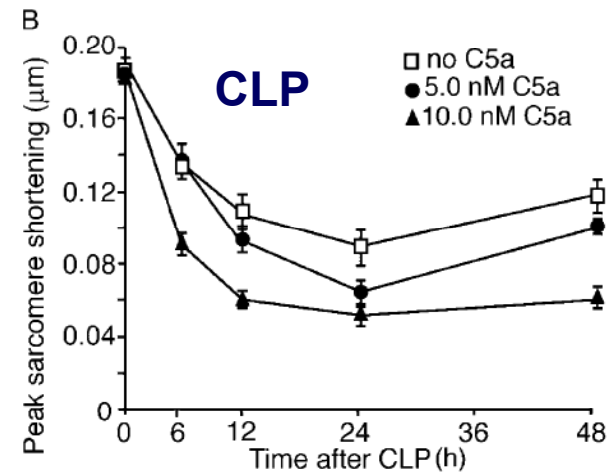
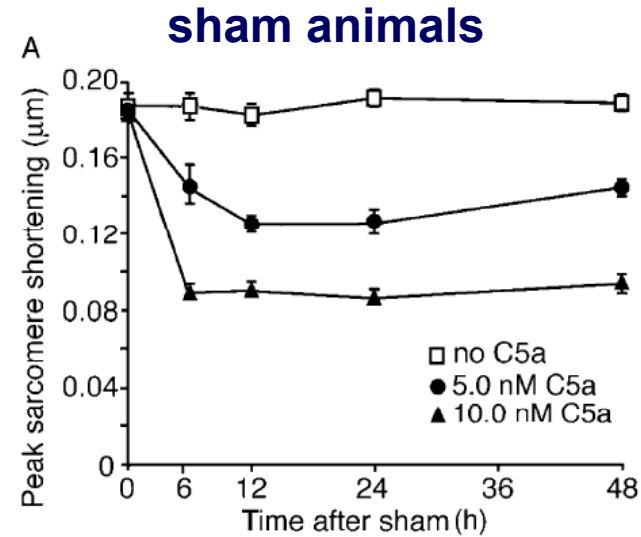
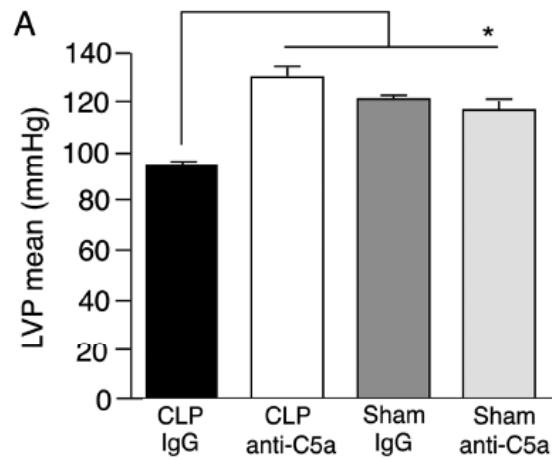
C5aR Expression im septischen Herzen



Riedemann et al 2002, *J Clin Invest*, 110(1):101-8

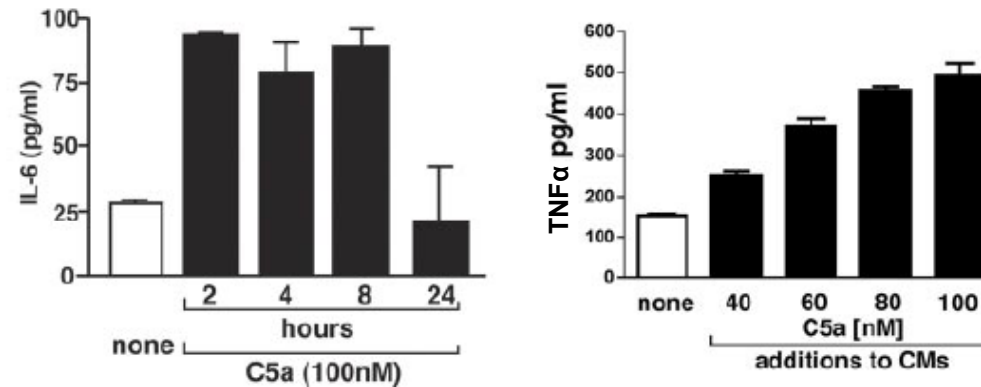
Rolle von C5a bei septischer Kardiomyopathie

24h post CLP (rat)

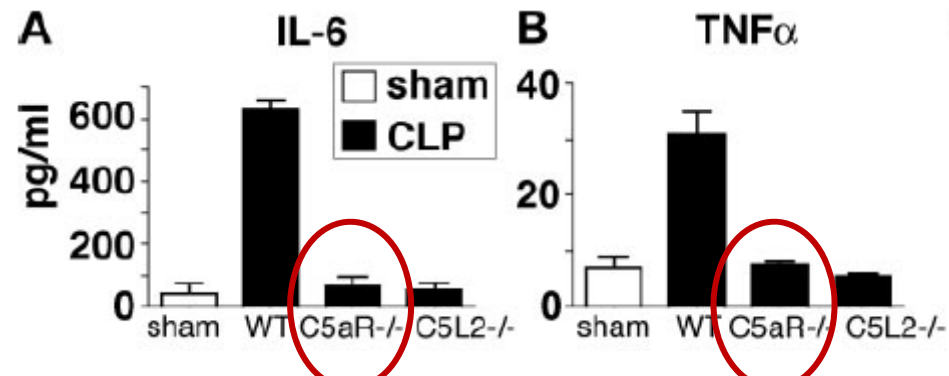


Rolle von C5a bei septischer Kardiomyopathie

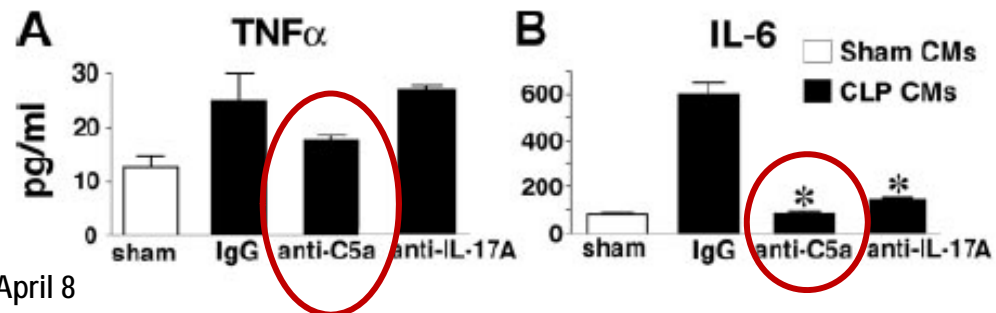
★ In vitro response of cardiomyocytes to C5a



★ Effect of C5aR knockout on mediator production in CMs during sepsis



★ Effect of anti-C5a Ab on mediator production in CMs during sepsis



Zusammenfassung

Die Diagnose des septischen Schocks ist schwierig und nur „klinisch“ definiert

Der septische Schock“ wird bestimmt durch komplexe immunologische Vorgänge:
- **Mikrozirkulationstörungen mit allen Folgen der Organdysfunktion**
- **septische Kardiomyopathie**

Die septische Kardiomyopathie wird am ehesten erfasst durch:

- **Troponinanstieg**
- **relative HZV Abnahme** (in Bezug auf den SVR)

Es werden verschiedene pathophysiologische Mechanismen diskutiert die zu der charakteristischen

- **LV – und RV – Einschränkung** sowie
- **LV – Dilatation** führen

Das Konzept der myokardialen Überwinterung liegt einigen Überlegungen zu Grunde

Die Therapie des septischen Schocks muss die **Kontrolle der septisch-immunologischen Geschehens** zum obersten Ziel haben sowie eine möglichst **effektive Organ-supportive Therapie**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

