

Pathophysiologie und Diagnostik der Gerinnungsaktivierung bei Sepsis

Pathophysiology and diagnosis of coagulation activation in sepsis

H. Ostermann und H. Böhler

Sepsis wird heute als systemische Entzündungsreaktion infolge Invasion der Blutbahn durch Mikroorganismen und/oder deren Toxine aus einem Infektionsherd definiert. Hierdurch kommt es zur Aktivierung von Abwehrsystemen des Organismus auf zellulärer (z.B. Monozyten) und humoraler (z.B. Zytokinnetzwerk, Komplement- und Gerinnungssystem) Ebene.

Die Sepsisdiagnose wird auf der Basis klinischer Befunde und rasch verfügbarer Laborparameter gestellt, die eine generalisierte Entzündungsreaktion und beginnende Organdysfunktion bzw. -hypoperfusion erkennen lassen. Erst in jüngerer Zeit zeichnet sich eine Vereinheitlichung der Diagnosekriterien ab. Gegenwärtig empfiehlt sich die Orientierung an den diagnostischen Standards für die schwere Sepsis entsprechend dem ACCP/SCCM-Konsensus (1). Von der Sepsis abzugrenzen ist ein klinisch nahezu identisch verlaufendes Krankheitsbild als Folge primär nicht-infektiöser Noxen wie Trauma, Verbrennung, Intoxikation, Pankreatitis etc.. Dieses sepsisähnliche Syndrom ("Systemic Inflammatory Response Syndrome", SIRS) kann ebenfalls über eine generalisierte Entzündungsreaktion zum mediatorinduzierten Multiorganversagen führen. Die Sepsis entspricht einem SIRS primär infektiöser Genese. Die Bezeichnung "Sepsissyndrom" hat sich nicht durchgesetzt.

Pathophysiologie der Gerinnungsstörung bei Sepsis

Die Aktivierung der Gerinnungskaskade ist physiologischerweise darauf ausgerichtet, lokal (z.B. am Ort einer Gewebsverletzung) zu reagieren. Diese örtliche Beschränkung wird durch differenzierte Regulationsmechanismen ermöglicht. Demgegenüber kommt es bei der disseminierten Aktivierung des Gerinnungssystems („disseminated intravascular coagulation“: DIC) im Rahmen der Sepsis zu einer örtlich nicht begrenzten, innerhalb des Gefäßsystems stattfindenden

Gerinnungsaktivierung. Grundsätzlich wird die DIC daneben auch bei weiteren Grundkrankheiten beobachtet, die zu einer unkontrollierten intravasalen Aktivierung des Gerinnungssystems führen können (z.B. Verbrennung, Trauma, Fruchtwasserembolie, Malignome). Im Rahmen der Sepsis wird die DIC als fakultativer Bestandteil der systemischen Entzündungsreaktion angesehen. Ausgelöst wird die DIC der Sepsis durch einen Trigger, bei dem es sich z.B. um Zellwandbestandteile von Bakterien (Meningokokkensepsis) oder Toxine, aber auch um Pilze oder Viren handeln kann. Im weiteren Verlauf ist vor allem die Aktivierung zellulärer Entzündungsmediatoren von Bedeutung. Die durch den Trigger ausgelöste Gerinnungsaktivierung wird nach tierexperimentellen Befunden und nach Untersuchungen an Freiwilligen am ehesten durch eine Aktivierung des extrinsischen, Tissue factorabhängigen Gerinnungssystems ausgelöst. Tissue Factor bindet Faktor VII/VIIa und kann damit die Gerinnungskaskade initiieren. Die Bedeutung von Tissue Factor als zentralem Aktivator der Gerinnung bei Sepsis wird durch vielfältige experimentelle Befunde gestützt.

Die Bedeutung des intrinsischen Systems bei der sepsisinduzierten Gerinnungsaktivierung ist weniger gut belegt. Immerhin zeigen einige Studien, daß auch das "intrinsische System" (durch „High Molecular Weight Kininogen“ = HMWK getriggert) bei Sepsis aktiviert wird (17), allerdings fehlt bisher der Beweis, daß seine therapeutische Beeinflussung entscheidend die Letalität im Sepsismodell hemmt. Daher wird im Folgenden besonders auf Tissue Factor eingegangen. Nach entzündungsmediierter Aktivierung von Monozyten/Makrophagen und Endothelzellen wird Tissue Factor de novo synthetisiert und an der Zelloberfläche exprimiert. Der ungerichteten Gerinnungsaktivierung stehen zwei Kontrollmechanismen gegenüber:

1. das Fibrinolysesystem, das durch Auflösen der Mikrothromben Organschäden verhindern hilft
2. die antikoagulanten Kontrollmechanismen; dazu gehört das bei Sepsis supprimierte Thrombomodulin-Protein-C-System und das Antithrombin.

Die Gerinnungsaktivierung kann kompensiert verlaufen, d.h. Gerinnungsinhibitoren und die reaktive Fibrinolyse können der Aktivierung der Gerinnung in der Zirkulation entgegensteuern. Sind diese Kompensationsmechanismen nicht mehr ausreichend, so kommt es einerseits zu Mikrothrombosen, andererseits zur Verbrauchskoagulopathie und durch die reaktive Hyperfibrinolyse zu einer Blutungsneigung (Abb. 1). Die Inzidenz der DIC bei Sepsis ist hoch und wird in Studien zwischen 20 und 70% angegeben.

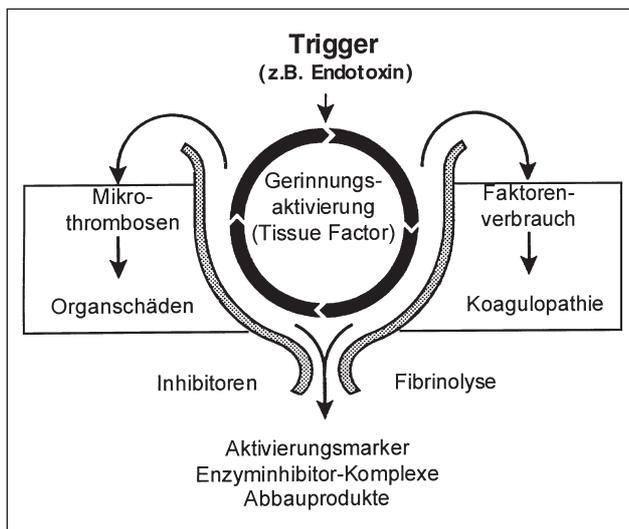


Abbildung 1: Mechanismen der Gerinnungsaktivierung. Ein Trigger (z.B. Endotoxin) führt zur Gerinnungsaktivierung durch Expression von Tissue Factor. Diese Gerinnungsaktivierung ist nachweisbar anhand von Aktivierungsmarkern, Enzym-Inhibitor-Komplexen und Fibrin(ogen)spaltprodukten. Bei weiter gesteigerter Gerinnungsaktivierung kommt es zum Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und konsekutiver Blutungsneigung, andererseits zur Ausbildung von Thrombosen in der Mikrozirkulation mit konsekutiver Organdysfunktion.

Eine allgemeingültige Definition der DIC ist nicht vorhanden. Kennzeichnend ist die intravasale stattfindende Gerinnung, deren meßbarer Endpunkt die Generierung von löslichem Fibrin ist. In der neueren Literatur wird daher der Schwerpunkt der Definition der DIC auf den Nachweis der intravasalen Generierung von Fibrin bei Vorhandensein einer typischen Grunderkrankung (z.B. Sepsis) gelegt.

Diagnostik der Gerinnungsstörung bei Sepsis

Da die DIC keinen statisch zu definierenden Zustand, sondern eine sehr komplexe Abfolge unterschiedlicher ineinandergreifender Aktivierungs- und Regulationsmechanismen darstellt, ist es nicht leicht,

Laborparameter zu finden, die eine gleichermaßen sensitive und spezifische Diagnose erlauben. Viele Patienten, bei denen der Verdacht auf eine DIC besteht, weisen aus anderen Gründen pathologische Gerinnungsparameter auf (z.B. Verlustkoagulopathie bei Blutung, Verdünnungskoagulopathie perioperativ, extrakorporale Zirkulation). Wichtig ist daher, die Gerinnungsdiagnostik nicht isoliert zu betrachten, sondern in den klinischen Gesamtzusammenhang zu stellen. Grundsätzlich ist es möglich, für jedes an der DIC beteiligte pathophysiologische Ereignis spezifische Veränderungen im Gerinnungssystem zu messen (Tab. 1). Die Wertigkeit der einzelnen Parameter wird jedoch zum Teil durch eine zu geringe Spezifität und Sensitivität der Testsysteme eingeschränkt. Hochsensible Testsysteme sind in der präanalytischen Phase problematisch (z.B. falsch-positive Befunde bei unkorrekter Blutentnahme) und für die Routinediagnostik meist nicht verfügbar. Bed-side-Tests für die Notfalldiagnostik der DIC wären daher wünschenswert.

Eine DIC-Diagnostik ist dann notwendig, wenn der klinische Verdacht auf eine Gerinnungsaktivierung naheliegt oder pathologische Globaltests der Gerinnung in diese Richtung weisen. Der Vielzahl möglicher Labortests steht im klinischen Alltag oft die Notwendigkeit einer möglichst einfachen und schnellen Diagnosestellung gegenüber. Daher erscheint es notwendig, einen Minimalbedarf für die Diagnostik der DIC zu definieren (Tab. 2). Im Vordergrund steht dabei der Nachweis einer systemischen Gerinnungsaktivierung (Fibrinmonomere) mit dem gleichzeitigen Verbrauch von Inhibitoren (Antithrombin) und Thrombozyten. Die Sensitivität und Spezifität der Globaltests für die DIC-Diagnose ist gering. Immer muß bei der Interpretation der Labor-diagnostik bedacht werden, ob nicht auch andere Gründe für den pathologischen Ausfall der Tests vorhanden sein könnten (z.B. Leberfunktionsstörung im Rahmen eines sepsisbedingten Multiorganversagens).

Ist bei einem Patienten die Diagnose der DIC gestellt worden, so treten für die Verlaufsbeurteilung andere Parameter in den Vordergrund (Tab. 3). Hier sind vor allem zeitliche Veränderungen im Ausmaß der Testergebnisse maßgeblich. Auch Globaltests der Gerinnung gewinnen in dieser Phase an Aussagekraft.

Bestehen bei der Verdachtsdiagnose DIC oder im weiteren Verlauf der Erkrankung Hinweise dafür, daß die (reaktive) Fibrinolyse im Vordergrund der klinischen Symptomatik steht (z.B. diffuse Blutungsneigung bei nicht ausgeprägter pathologischer Globaltests), muß nach einer Aktivierung des Fibrinolyse-systems gesucht werden. Die Plasminaktivierung läßt sich indirekt an der Abnahme der Aktivität des Plasmininhibitors feststellen. Der Nachweis von D-Dimeren ist nicht spezifisch für eine Hyperfibrinolyse.

Tabelle 1: Möglichkeiten der Labordiagnostik für einzelne Pathomechanismen der DIC. Effektivität (Sensitivität und Spezifität). Praktikabilität: Stellenwert für die klinische Routine (einfache Testsysteme verfügbar). * Präanalytische Probleme (z.B. bei der Blutentnahme) führen zu falsch hohen Ergebnissen; Tests daher für die Routine nicht geeignet.

Ereignis	Parameter	Effektivität	Prognose-Wert	Praktikabilität	Literatur
Zelluläre Aktivierung (Leukozyten, Monozyten, Endothel, Thrombozyten)	Thrombomodulin,	+	++	+	12, 15
	Elastase	+	?	+	15, 26
	Tissue-Factor	+	?	-	19, 28, 31
	Zytokine	+	+	+	
	PF4*, β-TG*, Glycocalicin	+	?	-	20
	Thrombozytenzahl	++	+	+++	
↓					
Expression von Tissue-Factor	Faktor VIIa-Abfall	?	++	-	21
↓					
Generierung von Thrombin	F1+2*	+	?	-	10
	TAT*	+	?	-	7, 24, 27, 29, 30
↓					
Inhibitorverbrauch	Antithrombin	++	+++	+++	13, 14, 21
	Protein C	++	++	++	9, 13, 17
↓					
Generierung von Fibrin	Fibrinmonomere	+++	+++	+++	10, 23, 24, 32
↓					
Plasminaktivierung	PAP	+	?	-	29, 30
	Plasmininhibitor	+	?	+	16
	PAI	+	++	-	2
↓					
Fibrino(genolyse)	D-Dimer	++	?	+++	7, 30
	FSP	+	?	++	11

Tabelle 2: Gerinnungsparameter im Routinelabor für die Frühdiagnose der DIC, Reihenfolge in absteigender Spezifität.

Fibrinmonomere
Antithrombin
Thrombozyten
Globaltests

Tabelle 3: Gerinnungsparameter im Routinelabor für die Verlaufsbeurteilung einer diagnostizierten DIC.

Antithrombin
Thrombozyten
Globaltests

intravascular coagulation (DIC) which is supposed to be initiated by the expression of tissue factor for example by activated monocytes and endothelial cells. The hallmark of DIC is the intravascular generation of thrombin which leads to fibrin formation. Diagnosis of DIC is likely if sepsis is accompanied by the occurrence of intravascular soluble fibrin, a decrease in coagulation inhibitors (antithrombin) and thrombocytopenia. The most sensitive and specific test for DIC seems to be the detection of fibrin monomers. Clinical symptoms of DIC are caused simultaneously by consumption of coagulation factors (bleeding) and intravascular thrombosis (organ failure).

Key words:
Critical care;
Septicemia;
Blood coagulation disorders;
Diagnosis, laboratory.

Summary: Sepsis can be regarded as a systemic inflammatory reaction often accompanied by disseminated

Literatur

(* = Übersichtsartikel zur weiteren Vertiefung)

1. * American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874
2. * *Baglin T*: Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment. *Br Med J* 1996; 312:683-7
3. * *Baker WF*: Clinical aspects of disseminated intravascular coagulation: A clinician's point of view. *Semin Thromb Hemost* 1989; 15:1-57
4. * *Bick RL*: Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: a clinical review. *Semin Thromb Hemost* 1988; 14:299-338
5. * *Bick RL*: Disseminated intravascular Coagulation. *Med Clinics North America* 1994; 78:511-43
6. * *Bick RL*: Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assessment of therapeutic response. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22:69-88
7. *Boisclair MD, Lane DA, Wilde JT, Ireland H, Preston FE, Ofosu FA*: A comparative evaluation of assays for markers of activated coagulation and/or fibrinolysis: thrombin-antithrombin complex, D-dimer and fibrinogen/fibrin fragment E antigen. *Br J Haematol* 1990; 74: 471-479
8. * *Bovill EG*: Laboratory diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Semin Hematol* 1994; 31:35-9
9. *Brandtzaeg P, Sandset PM, Joo GB, Ovstebo R, Abildgaard U, Kierulf P*: The quantitative association of plasma endotoxin, antithrombin, protein C, extrinsic pathway inhibitor and fibrinopeptide A in systemic meningococcal disease. *Thromb Res* 1989; 55: 459-470
10. *Bredbacka S, Blomback M, Wiman B, Pelzer H*: Laboratory methods for detecting disseminated intravascular coagulation (DIC): new aspects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 125-130
11. *Carr JM, McKinney M, McDonagh J*: Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 280-287
12. *Endo S, Inada K, Nakae H, et al.*: Blood levels of endothelin-1 and thrombomodulin in patients with disseminated intravascular coagulation and sepsis. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology* 1995; 90: 277-288
13. *Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al.*: Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992; 101: 816-823
14. *Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Nakanishi Y*: Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 1996; 75: 224-228
15. *Gando S, Nakanishi Y, Kameue T, Nanzaki S*: Soluble thrombomodulin increases in patients with disseminated intravascular coagulation and in those with multiple organ dysfunction syndrome after trauma: Role of neutrophil elastase. *J Trauma* 1995; 39: 660-664
16. *Hesseltvik JF, Blomback M, Brodin B, Maller R*: Coagulation, fibrinolysis, and kallikrein systems in sepsis: relation to outcome. *Crit Care Med* 1989; 17: 724-733
17. *Hesseltvik JF, Malm J, Dahlback B, Blomback M*: Protein C, protein S and C4b-binding protein in severe infection and septic shock. *Thromb Haemost* 1991; 65: 126-129
18. * *Jorgensen M, Gustafsen KB, Ernst S, Jensen ST*: Disseminated intravascular coagulation in critically ill patients - laboratory diagnosis. *Intensive Care World* 1992; 9:108-14
19. *Koyama T, Nishida K, Ohdama S, et al.*: Determination of plasma tissue factor antigen and its clinical significance. *Br J Haematol* 1994; 87: 343-347
20. *Kunishima S, Kobayashi S, Naoe T*: Increased but highly dispersed levels of plasma glyocalicin in patients with disseminated intravascular coagulation. *Eur J Haematol* 1996; 56: 173-177
21. *Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J*: Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood* 1996; 88: 881-886
22. * *Müller-Berghaus G*: Pathophysiologic and biochemical events in disseminated intravascular coagulation: dysregulation of procoagulant and anticoagulant pathways. *Semin Thromb Hemost* 1989; 15:58-87
23. *Okajima K, Uchiba M, Murakami K, Okabe H, Takatsuki K*: Determination of plasma soluble fibrin using a new ELISA method in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1996; 51: 186-191
24. *Okajima K, Yang WP, Okabe H, Inoue M, Takatsuki K*: Role of leukocytes in the activation of intravascular coagulation in patients with septicemia. *Am J Hematol* 1991; 36: 265-271
25. * *Scherer R, Paar D, Stöcker L, Kox WJ*: Diagnose und Therapie pathologischer Gerinnungsaktivierungen. *Anaesthesist* 1994; 43:347-54
26. *Seitz R, Wolf M, Egbring R, Havemann K*: The disturbance of hemostasis in septic shock: role of neutrophil elastase and thrombin, effects of antithrombin III and plasma substitution. *Eur J Haematol* 1989; 43: 22-28
27. *Sureda A, Garcia Avello A, Garcia Frade J, Carmen Torrado MC*: Thrombin-antithrombin III complexes in the diagnosis of consumption coagulopathy. *Am J Hematol* 1991; 36: 74-76
28. *Takahashi H, Satoh N, Wada K, Takakuwa E, Seki Y, Shibata A*: Tissue factor in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1994; 46: 333-337
29. *Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, Hanano M, Shibata A*: Thrombin vs. plasmin generation in disseminated intravascular coagulation associated with various underlying disorders. *Am J Hematol* 1990; 33: 90-95
30. *Wada H, Minamikawa K, Wakita Y, et al.*: Hemostatic study before onset of disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1993; 43: 190-194
31. *Wada H, Nakase T, Nakaya R, et al.*: Elevated plasma tissue factor antigen level in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1994; 45: 232-236
32. *Wada H, Wakita Y, Nakase T, et al.*: Increased plasma-soluble fibrin monomer levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1996; 51: 255-260.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. H. Ostermann
 Medizinische Klinik und Poliklinik III
 Ludwig-Maximilians-Universität München
 Marchioninistraße 15
 D-81377 München.