

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere  
des Fachbereiches Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

**Systemic Inflammatory Response Syndrome und  
Sepsis beim Hund:  
Untersuchung von klinischen, hämatologischen,  
blutchemischen und gerinnungsdiagnostischen  
Parametern sowie des C-reaktiven Proteins**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Veterinärmedizin  
an der  
Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Constance Gebhardt, geb. Richter  
Tierärztin  
aus Karl-Marx-Stadt, jetzt Chemnitz

Berlin  
2009

Journal-Nr.: 3305

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Leo Brunnberg  
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Barbara Kohn  
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Johannes Hirschberger  
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Dr. Ralf Einspanier

*Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):*

dogs, dog diseases, septicaemia, Systemic Inammatory Response Syndrome (MeSH), diagnostic techniques, laboratory diagnosis, coagulation, blood proteins, c-reactive protein, acute phase proteins, inammation

Tag der Promotion: 24.06.2009

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-86664-669-8

**Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2009**

Dissertation, Freie Universität Berlin

**D 188**

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© **mensch und buch** verlag 2009

choriner str. 85 - 10119 berlin

verlag@menschundbuch.de – [www.menschundbuch.de](http://www.menschundbuch.de)

für meine Eltern und meine Oma



# Inhalt

<b>Inhalt</b>	<b>1</b>
<b>Abkürzungen</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>7</b>
<b>2 Literaturübersicht</b>	<b>9</b>
2.1 Definitionen für Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) und Sepsis . . . . .	9
2.1.1 SIRS . . . . .	9
2.1.2 Sepsis . . . . .	10
2.2 Bedeutung von SIRS und Sepsis in der Human- und Veterinärmedizin . . .	11
2.3 Ursächliche Erreger und Sepsisherde in der Human- und Veterinärmedizin .	12
2.4 Überblick über die Pathomechanismen von SIRS/Sepsis . . . . .	13
2.5 Klinik und Labordiagnostik bei SIRS/Sepsis . . . . .	17
2.5.1 Klinische Symptome . . . . .	17
2.5.2 Laborbefunde . . . . .	18
2.6 Hämostase bei SIRS/Sepsis . . . . .	19
2.6.1 Disseminierte Intravasale Koagulation (DIC) . . . . .	21
2.6.2 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) . . . . .	22
2.6.3 Prothrombinzeit (PT) . . . . .	22
2.6.4 Antithrombin (AT) . . . . .	22
2.6.5 D-Dimere . . . . .	23
2.7 Akute-Phase-Reaktion und Akute-Phase-Proteine . . . . .	25
2.7.1 Positive Akute-Phase-Proteine . . . . .	28
2.7.1.1 C-reaktives Protein (CRP) . . . . .	28
2.7.1.2 Fibrinogen . . . . .	32
2.7.1.3 Haptoglobin (Hp) . . . . .	32
2.7.1.4 Serum Amyloid A (SAA) . . . . .	33
2.7.1.5 Coeruloplasmin (Cp) . . . . .	34
2.7.1.6 Alpha 1-acid Glykoprotein (AGP) . . . . .	35
2.7.2 Negative Akute-Phase-Proteine . . . . .	35
2.7.2.1 Albumin . . . . .	35
2.7.2.2 Transferrin . . . . .	36

2.8	Weitere Entzündungsparameter . . . . .	36
2.8.1	Leukozyten . . . . .	36
2.8.2	Weitere Marker in der Humanmedizin . . . . .	38
2.9	Diagnostik von SIRS/Sepsis . . . . .	38
2.10	Therapeutische Grundlagen und neue Ansätze in der Therapie . . . . .	40
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>45</b>
3.1	Probanden . . . . .	45
3.2	Studiendesign . . . . .	45
3.3	Patientenmonitoring . . . . .	47
3.4	Mikrobiologische Untersuchungen . . . . .	48
3.4.1	Blutkultur . . . . .	48
3.4.2	Tupferproben . . . . .	48
3.5	Laboruntersuchungen . . . . .	49
3.5.1	Hämatologische Untersuchungen . . . . .	49
3.5.2	Blutchemische Untersuchungen . . . . .	49
3.6	Gerinnungsdiagnostik . . . . .	49
3.6.1	Bestimmung der Prothrombinzeit (PT) und aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) . . . . .	50
3.6.2	Bestimmung des Antithrombins (AT) . . . . .	50
3.6.3	Bestimmung der D-Dimere . . . . .	50
3.6.4	Diagnose einer Disseminierten Intravasalen Koagulation (DIC) . . .	51
3.7	CRP-Bestimmung . . . . .	51
3.8	Therapie . . . . .	52
3.9	Statistische Auswertung . . . . .	52
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>54</b>
4.1	Probanden . . . . .	54
4.1.1	Gruppeneinteilung . . . . .	54
4.1.2	Rasse, Alter, Geschlecht . . . . .	54
4.1.3	Grunderkrankungen, Vorstellungsgrund . . . . .	54
4.1.4	Einschlusskriterien für non-septic SIRS/Sepsis . . . . .	55
4.1.5	Diagnosen . . . . .	55
4.1.6	Stationärer Aufenthalt und Letalität . . . . .	57
4.2	Mikrobiologische Untersuchungen . . . . .	58
4.2.1	Blutkultur . . . . .	58
4.2.2	Tupferproben . . . . .	58
4.3	Patientenmonitoring . . . . .	65
4.3.1	Klinische Untersuchung . . . . .	65
4.3.1.1	Verhalten . . . . .	65
4.3.1.2	Rektaltemperatur . . . . .	65

4.3.1.3	Körperschleimhäute . . . . .	67
4.3.1.4	Kapilläre Füllungszeit (KFZ) . . . . .	69
4.3.1.5	Atemfrequenz . . . . .	69
4.3.1.6	Pulsfrequenz (Herzfrequenz), Pulsdefizit . . . . .	71
4.3.2	Blutdruckmessung (systolischer Blutdruck) . . . . .	71
4.4	Hämatologische Untersuchungen . . . . .	74
4.4.1	Leukozyten/Linksverschiebung . . . . .	74
4.4.2	Hämatokrit (Hkt) . . . . .	76
4.4.3	Thrombozyten . . . . .	77
4.5	Blutchemische Untersuchungen . . . . .	81
4.5.1	Elektrolyte . . . . .	81
4.5.2	Glukose . . . . .	83
4.5.3	Proteine . . . . .	84
4.5.4	Leberwerte . . . . .	88
4.5.5	Nierenwerte . . . . .	94
4.6	Gerinnungsdiagnostik . . . . .	99
4.6.1	Prothrombinzeit (PT) . . . . .	99
4.6.2	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) . . . . .	101
4.6.3	Antithrombin (AT) . . . . .	103
4.6.4	D-Dimere . . . . .	105
4.6.5	Disseminierte Intravasale Koagulation (DIC) . . . . .	105
4.7	CRP-Bestimmung . . . . .	108
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>113</b>
5.1	Probanden . . . . .	113
5.1.1	Gruppeneinteilung, Einschlusskriterien für SIRS/Sepsis . . . . .	113
5.1.2	Diagnosen . . . . .	113
5.1.3	Letalität . . . . .	114
5.2	Mikrobiologische Untersuchungen . . . . .	114
5.2.1	Blutkultur . . . . .	114
5.2.2	Erreger . . . . .	116
5.3	Patientenmonitoring . . . . .	117
5.3.1	Klinische Untersuchung . . . . .	117
5.3.1.1	Verhalten, KFZ, Körperschleimhäute . . . . .	117
5.3.1.2	Temperatur . . . . .	117
5.3.1.3	Atemfrequenz . . . . .	117
5.3.1.4	Pulsfrequenz . . . . .	118
5.3.2	Blutdruck . . . . .	119
5.4	Hämatologische Untersuchungen . . . . .	119
5.4.1	Leukozyten . . . . .	119
5.4.2	Hämatokrit . . . . .	120

5.4.3	Thrombozyten . . . . .	121
5.5	Blutchemische Untersuchungen . . . . .	122
5.5.1	Elektrolyte . . . . .	122
5.5.2	Glukose . . . . .	122
5.5.3	Albumin . . . . .	123
5.5.4	Leberwerte . . . . .	124
5.5.5	Nierenwerte . . . . .	125
5.6	Gerinnungsdiagnostik . . . . .	126
5.6.1	Prothrombinzeit (PT) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) . . . . .	126
5.6.2	Antithrombin (AT) . . . . .	127
5.6.3	D-Dimere . . . . .	128
5.6.4	Disseminierte Intravasale Koagulation (DIC) . . . . .	129
5.7	CRP-Bestimmung . . . . .	129
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>133</b>
<b>7</b>	<b>Summary</b>	<b>135</b>
	<b>Zitierte Literatur</b>	<b>137</b>



# Abkürzungen

ACCP	American College of Chest Physicians	FDP	Fibrinogenspaltprodukte
ACT	Activated Clotting Time	FXa, b	Gerinnungsfaktor X a, b
AF	Atemfrequenz	GE	Gesamteiweiß
AGP	alpha 1-acid-Glykoprotein	GIT	Gastrointestinaltrakt
Alb	Albumin	Glc	Glukose
ALI	Acute Lung Injury	Gr.	Gruppe
ALT	Alaninaminotransferase	HDL	High Density Lipoproteine
AP	Alkalische Phosphatase	HF	Herzfrequenz
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit	Hkt	Hämatokrit
APP	Akute-Phase-Proteine	HMGB1	High-mobility group B1 protein
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	Hp	Haptoglobin
AT	Antithrombin	HRP	Horse Radish Peroxidase
Bili	Bilirubin	Hst	Harnstoff
Ca.	Circa	ICAM-1	Intercellular adhesion molecule 1
Cp	Coeruloplasmin	IFAT	Immunfluoreszenz-Antikörpertest
CARS	Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome	IL	Interleukin
CIP	Critical Illness Polyneuropathie	Inkl.	Inklusive
CRP	C-reaktives Protein	ISTH	International Society for Thrombosis and Hemostasis
DEGR-VIIa	aktiv gehemmter FVIIa	K	Kalium
D.h.	Das heißt	KFZ	Kapilläre Füllungszeit
DIC	Disseminierte Intravasale Koagulation	Krea	Kreatinin
DNA	Desoxyribonukleinsäure	LPS	Lipopolysacharid (Endotoxin)
E. coli	Escherichia coli	MHC II	Major Histocompatibility Complex II
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay	Min	Minute
		MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome, Multiple Organ Dysfunction Score

Na	Natrium
PAI	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PAP	Plasmin-Antiplasmin-Komplex
PCR	Polymerasekettenreaktion
PCT	Prokalzitonin
PLT	Thrombozytenzahl
PU/PD	Polyurie/Polydipsie
PT	Prothrombinzeit
S	Sekunde
SAA	Serum Amyloid A
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SDD	Selektive Darmdekontamination
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syn- drome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
TAT	Thrombin-Antithrombin-Komplex
TGF	Transforming-Growth-Factor
TLR	Toll-like-receptors
TNF	Tumornekrosefaktor
TREM 1	Triggering receptor expressed on mye- loid cells
U.a.	Unter anderem
VCAM-1	Vascular adhesion molecule 1
WBC	Leukozytenzahl
Z.B.	Zum Beispiel
Z.T.	Zum Teil
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

# 1 Einleitung

SIRS „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ ist eine systemische Entzündungsreaktion des Organismus, welche durch infektiöse und nicht infektiöse Prozesse ausgelöst wird (ACCP-SCCM, 1992; BRADY & OTTO, 2001). Entwickelt sich SIRS infolge einer Infektion, spricht man von einer Sepsis (ACCP-SCCM, 1992; LEVI *et al.*, 2003a).

SIRS und Sepsis sind komplexe Erkrankungsbilder, die in der Humanmedizin eine steigende Inzidenz und Letalität aufweisen sowie einer sehr kostenintensiven Therapie bedürfen (BALK, 2000b; BRADY & OTTO, 2001). In den USA stieg die Anzahl der Fälle um 1,5-8% pro Jahr (ANGUS *et al.*, 2001; MARTIN *et al.*, 2003). Pro Jahr erkrankten 500000 bis eine Million Patienten in den USA an Sepsis (CHOPRA & SHARMA, 2007), in Spanien sind es 367 von 100000 Einwohnern (ESTEBAN *et al.*, 2007). In Deutschland gilt Sepsis als dritthäufigste Todesursache (MARX *et al.*, 2005b) und in den USA als zehnthäufigste (DANAI & MARTIN, 2005; CHOPRA & SHARMA, 2007). In der Veterinärmedizin wird ein Anstieg der Sepsisfälle bei Hunden von einem von 1000 Fällen 1988 auf 3,5 von 1000 Fällen 1998 beschrieben (OTTO, 2002). Es sind Letalitätsraten von 33-50% bei Hunden mit Sepsis bekannt (GREENFIELD & WALSHAW, 1987; KING, 1994; DE LAFORCADE *et al.*, 2003). Über die Letalität bei Hunden mit SIRS ohne Infektion gibt es keine Informationen.

Sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin sind eine frühzeitige Diagnose von SIRS bzw. Sepsis für eine schnelle und effektive Therapie sehr wichtig. Bisherige diagnostische Kriterien (z.B. Infektion, klinische Parameter, Entzündungsparameter, hämodynamische Parameter, Parameter für die Gewebedurchblutung) sind zwar sehr sensitiv, jedoch nicht spezifisch für SIRS bzw. Sepsis (LEVI *et al.*, 2003a). Es ist ein Charakteristikum von SIRS/Sepsis, dass nicht ein einzelner Befund, sondern nur die Kombination einer Reihe von Kriterien eine für die Diagnosestellung ausreichende Spezifität und Sensitivität besitzen (GRAMM *et al.*, 1995). Über die Art der Kriterien besteht weitestgehend eine Übereinstimmung (infektiöse Ätiologie, schwere inflammatorische Wirtsreaktion, Zeichen der unkontrollierten Inflammation [akute infektionsortferne Organfunktions Einschränkung]). Bezüglich ihrer exakten Definition und der Art und Weise, wie die Kriterien zur Diagnosestellung kombiniert werden, gibt es jedoch erhebliche Unterschiede (GRAMM *et al.*, 1995). Im Unterschied zur Humanmedizin, wo auf dem Gebiet der Intensivmedizin zumindest verschiedene übereinstimmende Ansätze bezüglich der Diagnose und Therapie der Sepsis existieren (DELLINGER *et al.*, 2004; LEVI *et al.*, 2003a), fehlen diese in der Veterinärmedizin (OTTO, 2007). Das erschwert die frühe Diagnosestellung bei Sepsispatienten, die im schlimmsten Fall nicht einmal als solche erkannt werden. In der Ve-

terinärmedizin gibt es zudem zu wenig klinische Versuche, die sich mit der Sepsisdiagnose bzw. -therapie befassen. So dienten viele Tiermodelle ursprünglich dazu, die Pathophysiologie zu beschreiben. Die in der Humanmedizin routinemäßig eingesetzten diagnostischen Parameter (z.B. C-reaktives Protein [CRP] und Prokalzitonin [PCT]) sind in der Veterinärmedizin zu wenig untersucht. Die für die Diagnose verwendeten Kriterien haben ein unterschiedliches prognostisches Potential (GRAMM *et al.*, 1995). Eine frühzeitige Prognose über den Ausgang der Erkrankung hinsichtlich Überleben/Tod ist jedoch besonders in der Veterinärmedizin wichtig, unter anderem um dem Tierbesitzer die Entscheidung über das Fortführen der Therapie zu erleichtern.

Das CRP ist sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als ein Akute-Phase-Protein (APP) und somit Entzündungsparameter bekannt. Es wird hauptsächlich von der Leber als Teil der Akute-Phase-Reaktion nach Stimulation der Hepatozyten durch proinflammatorische Zytokine (IL-6, IL-1, transforming growth factor- $\beta$  [TGF- $\beta$ ] und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]) produziert (HOLM *et al.*, 2004). APP geben einen Hinweis auf infektiöse oder inflammatorische Prozesse, sie geben jedoch keinen Aufschluß über die zugrunde liegenden Ursachen (KENT, 1992). Beim Menschen steigt das CRP in Fällen akuter und schwerer Inflammation um das 1000-fache an und hat eine kurze Halbwertszeit von ungefähr 7 Stunden (KOLB-BACHOFEN, 1991). Das CRP wird in der Humanmedizin, zumeist in Verbindung mit dem PCT, als Sepsismarker verwendet (ANNANE *et al.*, 2005; CASTELLI *et al.*, 2006; POVOA *et al.*, 2005). Das CRP wurde in der Veterinärmedizin bei verschiedenen Spezies (YAMASHITA *et al.*, 1991; BURGER *et al.*, 1998) untersucht, unter anderem auch bei verschiedenen Erkrankungen des Hundes (YAMAMOTO *et al.*, 1993a; RIKIHISA *et al.*, 1994; MARTINEZ-SUBIELA *et al.*, 2003b; YAMAMOTO *et al.*, 1994c; OTABE *et al.*, 2000; MATIJATKO *et al.*, 2002; YAMAMOTO *et al.*, 1994b; FRANSSON *et al.*, 2004; HOLM *et al.*, 2004; GRIEBSCH *et al.*, 2009). Bei Hunden steigt die CRP-Konzentration in verschiedenen Krankheitsstadien, der Anstieg hängt von der Schwere der Erkrankung und des Krankheitsverlaufes ab (YAMAMOTO *et al.*, 1993b; YAMAMOTO *et al.*, 1994a; OTABE *et al.*, 2000). Die Hunde in den bisherigen Untersuchungen wurden jedoch nicht definitionsgemäß nach SIRS (ohne Sepsis) oder Sepsis eingeteilt, so dass es keine Aussagen über die Höhe der CRP-Konzentration bei Hunden mit diesen Krankheitsbildern gibt. Da in der veterinärmedizinischen Literatur zudem wenig über SIRS bzw. Sepsis bei Hunden mit unterschiedlichen Krankheiten zu finden ist, waren die Ziele dieser Arbeit

- das klinische Bild bei Hunden mit SIRS und Sepsis zu beschreiben,
- hämatologische, blutchemische und gerinnungsdiagnostische Parameter bei Hunden mit SIRS und Sepsis auszuwerten,
- die Konzentrationen des CRP bei Hunden mit SIRS und Sepsis zu bestimmen und
- die Eignung der hämatologischen, blutchemischen und gerinnungsdiagnostischen Parameter sowie des CRPs als prognostische Kriterien für die Überlebenschance der Hunde mit SIRS und Sepsis zu prüfen.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Definitionen für Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) und Sepsis

Einheitliche Definitionen für komplexe Prozesse wie SIRS und Sepsis zu etablieren ist schwierig und es wird sowohl in der Human- als auch Veterinärmedizin nach besseren, spezifischeren Definitionen gesucht (BRADY & OTTO, 2001; VINCENT, 2002). In der Veterinärmedizin werden viele Erkenntnisse zu SIRS, Sepsis und Multiorganversagen (Multiple Organ Dysfunction Syndrome [MODS]) aus der Humanmedizin übernommen. Ihre Gültigkeit wird in zunehmender Zahl veterinärmedizinischer Studien untersucht. Ende der 80er Jahre entwickelten Bone et al. (1987) den Begriff des Sepsissyndroms (VINCENT, 2002): Eine 1. Hypo- oder Hyperthermie, 2. Tachykardie und 3. Tachypnoe im Zusammenhang mit dem klinischen Beweis einer Infektion und mindestens einem Nachweis einer Minderdurchblutung oder Organstörung stellte die Definition für Sepsis dar. Das Hauptproblem dieser Definition war die geringe Spezifität.

Mitglieder des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) legten Standarddefinitionen für SIRS und Sepsis fest, auch diese waren sehr sensitiv, aber nicht spezifisch genug (1992). 2001 wurden die SIRS- und Sepsiskriterien erneut auf einer Konferenz bewertet (LEVI *et al.*, 2003a). Man kam zu der Übereinkunft, dass die 1992 festgelegten Begriffe nützliche Kriterien bleiben, solange es keine verbesserten Erkenntnisse über die Reaktion des Organismus auf eine Infektion gibt. Mit zunehmenden Erkenntnissen über die immunologischen und biochemischen Zusammenhänge könnte man künftig spezifischere Kriterien entwickeln (LEVI *et al.*, 2003a). Es wurde angenommen, dass mit einer Einteilung für Sepsis, die die (P)rädisposition des Patienten bewertet, die Art der (I)nfektion, die Antwort ([R]esponse) des Organismus und die auftretenden (O)rganschäden charakterisiert (PIRO), das Management und die Therapie deutlich verbessert werden könnten.

#### 2.1.1 SIRS

Die 1992 für die Humanmedizin festgelegten Kriterien besagen, dass SIRS vorliegt, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind (ACCP-SCCM, 1992):

1. Körpertemperatur  $>38^{\circ}\text{C}$  oder  $<36^{\circ}\text{C}$

2. Herzfrequenz >90/min
3. Atemfrequenz >20 Atemzüge/min oder PaCO<sub>2</sub> <32 mm Hg (<4,3 kPa)
4. Leukozytenzahlen >12000 Zellen/ $\mu$ l oder <4000 Zellen/ $\mu$ l oder >10 % stabkernige neutrophile Granulozyten

SIRS kann durch infektiöse und nicht infektiöse Ursachen bedingt sein. Zeichen einer systemischen Entzündung treten beispielsweise bei Pankreatitis, Traumata, Verbrennungen, Neoplasien, Hitzschlag oder unter Einwirkung von Schlangengift auf (ACCP-SCCM, 1992; DAVIES & HAGEN, 1997; HESS *et al.*, 1998; BRADY & OTTO, 2001).

Ebenso wie in der Humanmedizin gibt es in der Veterinärmedizin verschiedene Ansätze für die Definition von SIRS (Tab. 2.1). HAUPTMAN *et al.* (1997) untersuchten die Sensitivität und Spezifität für die SIRS- und Sepsiskriterien. Dabei wurden verschiedene Grenzwerte für die „mindestens 2 von 4 Kriterien“ getestet. Sie verglichen die Sensitivität und Spezifität eigener Kriterien mit denen von HARDIE (1995) und PURVIS & KIRBY (1994). BRADY & OTTO (2001) beschreiben SIRS-Kriterien für Hund und Katze mit geringfügigen Änderungen im Vergleich mit den von HAUPTMAN *et al.* (1997) angegebenen. In einer Untersuchung über Sepsis beim Hund von DE LAFORCADE *et al.* (2003) verwenden auch diese wiederum etwas modifizierte Parameter.

**Tab. 2.1:** *In der veterinärmedizinischen Literatur beschriebene Kriterien für SIRS*

		Purvis und Kirby (1994)	Hardie (1995)	Hauptman <i>et al.</i> (1997)	Brady und Otto (2001)	de Lafor- cade <i>et al.</i> (2003)
Temperatur	(°C)	<37,8; >39,7	<38,0; >40,0	<38,1; >39,2	<38,0; >40,0	<37,8; >39,4
Herzfrequenz	(/min)	>160	>120	>120	>120	>140
Atemfrequenz	(/min)	>20	>20	>20	>40	>20
WBC	(/ $\mu$ l)	<4000; >12000	<5000; >18000	<6000; >16000	<5000; >18000	<6000; >16000
LV	%	>10	>5	>3		>3

*LV: stabkernige neutrophile Granulozyten (Linksverschiebung)*

### 2.1.2 Sepsis

Sepsis wird als SIRS infolge einer Infektion definiert; als Infektion wird die pathologische Reaktion auf pathogene oder potentiell pathogene Mikroorganismen in normalerweise sterilem Gewebe, Körperflüssigkeiten oder Körperhöhlen bezeichnet (ACCP-SCCM, 1992; LEVI *et al.*, 2003a). Eine Infektion liegt ebenfalls vor, wenn eine systemische Antwort

auf eine pathologische Vermehrung der Mikroorganismen im Darm erfolgt (LEVI *et al.*, 2003a). Ohne den Nachweis von Mikroorganismen liegt eine Infektion vor, wenn zytotoxische Effekte nicht durch die Mikroorganismen selbst, sondern durch die von ihnen sezernierten Exotoxine ausgelöst werden (LEVI *et al.*, 2003a; ANNANE *et al.*, 2005).

Sepsis und ihr Fortschreiten repräsentieren eine sehr schwere Erkrankung. Einige klinische Stadien, die sich ungünstig auf die Prognose auswirken können, sollen im Folgenden genannt werden. Sie wurden ebenfalls auf der ACCP-SCCM Consensus Conference (1992) für den humanmedizinischen Bereich definiert.

Eine schwere Sepsis ist Sepsis in Verbindung mit Organversagen, Minderdurchblutung oder vermindertem Blutdruck. Durchblutungsstörungen können eine Laktazidose, Oligurie oder akute Veränderung des Bewusstseins verursachen (ACCP-SCCM, 1992).

Der septische Schock ist eine Folge der schweren Sepsis und als sepsisinduzierte Hypotension, die trotz Flüssigkeitszufuhr bestehen bleibt, definiert. Beim septischen Schock kommt es zu Minderdurchblutung und Organversagen (ACCP-SCCM, 1992). Ein sepsisinduzierter Blutdruckabfall ist durch einen systolischen Blutdruck unter 90 mmHg oder seiner Reduktion um  $\geq 40$  mmHg vom Normalwert in Abwesenheit anderer Ursachen für eine Hypotension (z.B. kardiogener Schock) gekennzeichnet (ACCP-SCCM, 1992). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass im Verlauf der Sepsis bis hin zum septischen Schock sowohl infektiöse als auch entzündliche Komponenten eine Rolle spielen (VASSCSG, 1987; BONE *et al.*, 1987; GREENMAN *et al.*, 1991; ZIEGLER *et al.*, 1991; ACCP-SCCM, 1992). Für die Diagnose septischer Schock muss die Infektion mikrobiologisch nachgewiesen sein und es darf keine andere akute Erkrankung (z.B. Trauma, Verbrennung, Pankreatitis, Herzerkrankung oder Vergiftung) vorliegen (ANNANE *et al.*, 2005). Ein septischer Schock ist jedoch auch wahrscheinlich, wenn die Infektion mikrobiologisch zwar nicht bestätigt werden kann, der Patient aber klinische Symptome hat (z.B. Purpura fulminans, Abszeß, Toxic-Shock-Syndrome, eitriger Ausfluß aus Wunden oder aus normalerweise sterilen Körperhöhlen) und keine andere akute Erkrankung, die als Ursache für die klinischen Symptome in Frage kommt (ANNANE *et al.*, 2005).

Wenn mindestens zwei lebensnotwendige Organsysteme versagen, spricht man von einem MODS. Dieses ist mit einer Letalität von bis zu 80% assoziiert (ANGUS & WAX, 2001; MAIER *et al.*, 2005). MODS kann primär z.B. unmittelbar durch Trauma (z.B. Lungenkontusion oder akutes Nierenversagen durch Rhabdomyolyse) und sekundär als Folge der Wirtsantwort im Zusammenhang mit SIRS auftreten (ACCP-SCCM, 1992).

## 2.2 Bedeutung von SIRS und Sepsis in der Human- und Veterinärmedizin

SIRS und Sepsis sind Erkrankungen mit hoher Inzidenz und hoher Letalität, deren Behandlung sehr kostenintensiv ist. In den USA erkranken von 100.000 Menschen jährlich 50 bis 95 an Sepsis, die Inzidenz steigt um 1,5-8% pro Jahr (ANGUS & WAX, 2001; MAR-

TIN *et al.*, 2003). Im Durchschnitt tritt bei 10-15% der auf Intensivstationen aufgenommenen Patienten eine schwere Sepsis auf (ANNANE *et al.*, 2003; BRUN-BUISSON *et al.*, 1995; BRUN-BUISSON *et al.*, 2004; FINFER *et al.*, 2004). Es wird geschätzt, dass jeden Tag weltweit ungefähr 1.400 Patienten auf Intensivstationen in Folge einer Sepsis sterben (DELLINGER *et al.*, 2004). Sepsis ist in Deutschland mit ca. 60.000 Todesfällen pro Jahr die dritthäufigste Todesursache nach koronarer Herzerkrankung und akutem Myokardinfarkt (JÄHNE, 2005; MARX *et al.*, 2005a; REINHART *et al.*, 2006). 21-46% aller in der Intensiv- und Notfallmedizin anfallenden Kosten werden hierzulande für die Behandlung der Sepsis aufgewendet (1,1-2,5 Mrd. Euro) (JÄHNE, 2005; REINHART *et al.*, 2006).

Gründe für die zunehmende Häufigkeit der Sepsis und des septischen Schocks sind u.a. das verstärkte Bewusstsein für die Diagnose, die steigende Anzahl von Patienten mit beeinträchtigtem Immunsystem, der häufigere Einsatz aggressiver invasiver Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zunehmende Anzahl resistenter Mikroorganismen sowie die vermehrte Anzahl älterer Patienten (BALK, 2000b). Für die Inzidenz der Sepsis in der Veterinärmedizin liegen kaum Zahlen vor. Eine Studie des Veterinary Teaching Hospital der University of Pennsylvania beschreibt eine Zunahme der Sepsisfälle beim Hund von 1 von 1000 Fällen im Jahr 1988 auf 3,5 von 1000 Fällen im Jahr 1998 (OTTO, 2002).

Sepsis ist in der Veterinärmedizin ebenso wie in der Humanmedizin mit einer hohen Letalität und kostenintensiven Therapie verbunden. In verschiedenen veterinärmedizinischen Studien werden Sterberaten von 20-50% angegeben (WOOLFSON & DULISH, 1986; GREENFIELD & WALSHAW, 1987; KING, 1994; HAUPTMAN *et al.*, 1997; LANZ *et al.*, 2001; DE LAFORCADE *et al.*, 2003). Prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer Sepsis beim Hund sind analog zur Humanmedizin jede Schwächung des Immunsystems, die die Wahrscheinlichkeit einer Infektion erhöht. Als prädisponierende Erkrankungen gelten Peritonitis, Pankreatitis, Pneumonie, Pyometra, Prostatitis, Wundinfektionen, Pyelonephritis und Endokarditis (DE LAFORCADE *et al.*, 2003; HARDIE, 1995; KING, 1994).

## 2.3 Ursächliche Erreger und Sepsisherde in der Human- und Veterinärmedizin

Die SIRS- und Sepsiskaskade wird durch Bakterien, Pilze, Viren und Protozoen ausgelöst (BRADY & OTTO, 2001). Durch die Verbreitung der Mikroorganismen über das Blut kann eine lokalisierte Infektion zu einer Bakteriämie, Fungämie oder Parasitämie führen (REIMER *et al.*, 1997; LOLIS & BUCALA, 2003). Die gramnegativen Infektionen sind die am besten beschriebenen Ursachen für eine Sepsis. In der Humanmedizin wurden zwischen Ende 1970 und 1980 vorwiegend gramnegative Erreger als Sepsisursache identifiziert, zunehmend lässt sich eine Verschiebung zugunsten der grampositiven Bakterien feststellen (MARTIN *et al.*, 2003). Im Jahr 2000 lag die Häufigkeit der beim Menschen durch gramnegative Mikroorganismen verursachten Sepsis bei 25-30% (ANNANE *et al.*, 2005) und die durch grampositive Mikroorganismen bei 30-50% (ALBERTI *et al.*, 2002; ANNANE *et al.*,



2003; MARTIN *et al.*, 2003). 25% der Sepsisfälle wurden durch Mischinfektionen ausgelöst und ebenfalls 25% der Fälle durch multiresistente Bakterien und Pilze (ALBERTI *et al.*, 2002; ANNANE *et al.*, 2003).

Von 1970/80 bis heute ist des weiteren eine steigende Anzahl an Pilzinfektionen zu beobachten. Sie sind in diesem Zeitraum um mehr als 200% gestiegen (MARTIN *et al.*, 2003). Viren und Parasiten wurden bei 2-4% der Fälle identifiziert, möglicherweise wird ihr Vorkommen unterschätzt (ANNANE *et al.*, 2003).

Mehr als 80% der humanmedizinischen Sepsisfälle werden von Infektionen des Thorax, Abdomens, Harn- und Geschlechtstraktes und primären Infektionen des Blutes ausgelöst (ALBERTI *et al.*, 2002; ANNANE *et al.*, 2003; MARTIN *et al.*, 2003). Die Häufigkeit von Pneumonien, Bakteriämien und „Multiple-Site“-Infektionen ist stetig gestiegen, Infektionen des Abdomens blieben in ihrer Anzahl unverändert, Erkrankungen des Harn- und Geschlechtstraktes nahmen ab (ANNANE *et al.*, 2003; MARTIN *et al.*, 2003).

In verschiedenen veterinärmedizinischen Studien wurden am häufigsten gramnegative, gefolgt von grampositiven Erregern isoliert (DOW *et al.*, 1989; KING, 1994; ANGUS *et al.*, 1997; WALKER *et al.*, 2000; DE LAFORCADE *et al.*, 2003). BRADY *et al.* (2000) isolierten im Gegensatz dazu bei Katzen mit schwerer Sepsis mehr grampositive als gramnegative Erreger. GREINER *et al.* (2007b) ermittelten ähnliche Häufigkeiten von grampositiven und gramnegativen Erregern bei Katzen mit einer Bakteriämie (45% grampositive, 43% gramnegative Erreger) und mehr grampositive (68,2%) als gramnegative Isolate (31,8%) bei Hunden mit positiver Blutkultur (GREINER *et al.*, 2007a). Bei DOW *et al.* (1989) lag der Anteil gramnegativer Erreger im Blut von Hunden bei 46%. Häufigster bei Hunden und Katzen isolierter Keim war *E. coli* (DOW *et al.*, 1989; KING, 1994; ANGUS *et al.*, 1997; BRADY *et al.*, 2000; DE LAFORCADE *et al.*, 2003; GREINER *et al.*, 2007b).

Häufige Sepsisherde beim Hund sind Peritonitis, Pyometra, Pyelonephritis, Pneumonie und Endokarditis (KING, 1994; HARDIE, 1995). Bei Katzen sind mit Peritonitis, Pneumonie, Pyothorax und Pyelonephritis ähnliche Herde beschrieben (BRADY *et al.*, 2000; BRADY & OTTO, 2001). Die Prävalenz für die verschiedenen Sepsisherde bzw. Erreger unterscheidet sich zwischen beiden Tierarten geringfügig. Beispielsweise haben Katzen häufiger als Hunde einen durch Staphylokokken und Streptokokken verursachten Pyothorax oder eine durch Staphylokokken ausgelöste Pyelonephritis (BRADY & OTTO, 2001).

## 2.4 Überblick über die Pathomechanismen von SIRS/Sepsis

Bei einer Sepsis versagt das Immunsystem des Körpers. Zu Beginn einer Sepsis kommt es zu einer hyperreaktiven Immunantwort (humoral und zellulär), die durch die Freisetzung von proinflammatorischen Entzündungsmediatoren gekennzeichnet ist (RIEDEMANN *et al.*, 2003). Im Endstadium der Erkrankung findet eine hyporeaktive Immunantwort bzw. Immunparalyse (antiinflammatorische Entzündungsmediatoren) statt (RIEDE-

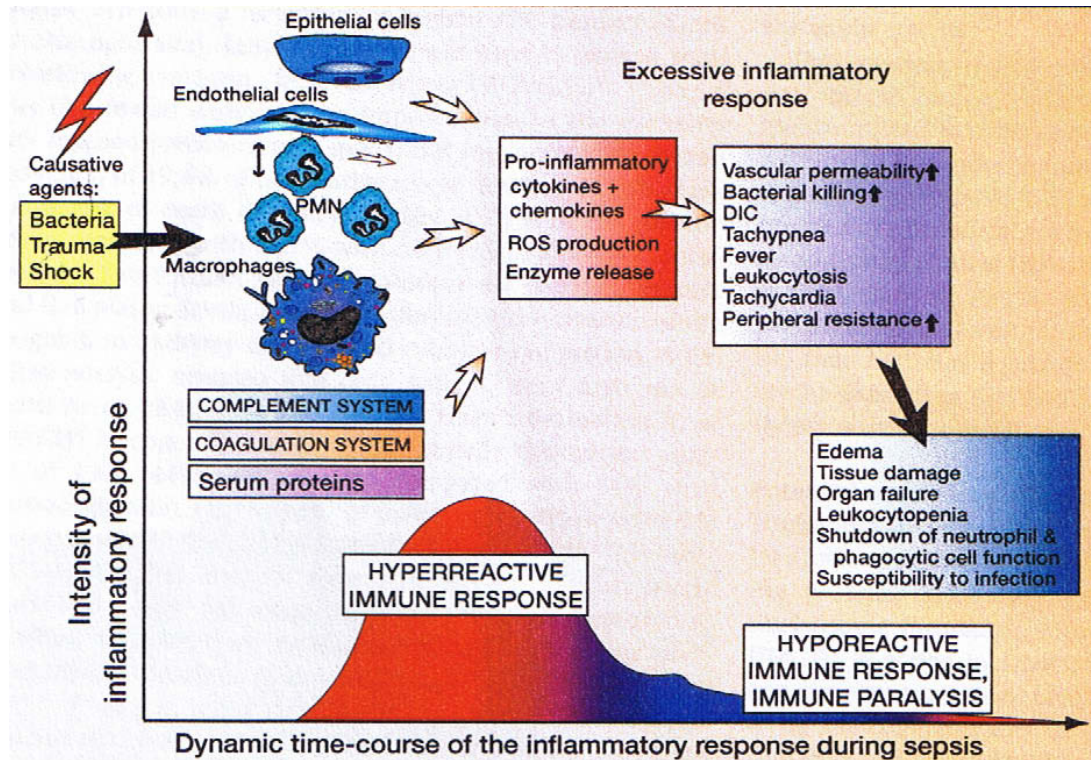


Abb. 2.1: Immunreaktion während der Sepsis, nach Riedemann et al. (2003)

MANN *et al.*, 2003) (Abb. 2.1). Ausgelöst wird die Entzündungsreaktion durch das Eindringen und die Vermehrung von Mikroorganismen (LOLIS & BUCALA, 2003). Wirtsfaktoren, die zum mikrobiellen Wachstum beitragen, z.B. Defizienzen im Komplementsystem, zu wenig Antikörper oder andere immunologische Komponenten, spielen während dieser initialen Phase eine große Rolle (LOLIS & BUCALA, 2003).

Die Vorhut der Immunantwort bilden die Makrophagen und dendritischen Zellen. Durch Makrophagen und Monozyten werden unter Beteiligung verschiedener Rezeptoren, unter anderem Toll-like-receptors (TLRs), spezifische mikrobielle Strukturen erkannt (LOLIS & BUCALA, 2003; ANNANE *et al.*, 2005). Diese mikrobiellen Bestandteile sind entweder exogene Moleküle, d.h. Oberflächenmoleküle (z.B. Endotoxin [Lipopolysaccharide], Lipoproteine, Flagelline oder Fimbrien) oder durch Lyse der Bakterien freigesetzte innere Strukturen wie Hitze-Schock Proteine oder DNA-Fragmente (ANNANE *et al.*, 2005). Der am meisten untersuchte bakterielle Stimulus der Makrophagenaktivierung ist das Lipopolysaccharid (LPS oder Endotoxin) (BRADY & OTTO, 2001; LOLIS & BUCALA, 2003). Es ist Bestandteil der Zellwand gramnegativer Bakterien (z.B. *E. coli*, *Salmonella sp.*, *Pseudomonas sp.* und *Klebsiella sp.*) (LOLIS & BUCALA, 2003). Grampositive Strukturen, die zu einer Aktivierung der Makrophagen führen, sind z.B. Peptidoglykane und Lipoteichonsäure. Eine entsprechende Reaktion erfolgt bei Hefen durch Zymosan (LOLIS & BUCALA, 2003; RIEDEMANN *et al.*, 2003). Grampositive Strukturen sind deutlich weniger potente Stimuli für die Freisetzung von TNF- $\alpha$  als Endotoxin (BRADY & OTTO, 2001). LPS ist 1000mal wirksamer als Peptidoglykan, das stellt eine mögliche Erklärung für die zunächst

im Vergleich zu gramnegativer Sepsis weniger häufig auftretende grampositive Sepsis dar (GLAUSER, 2000).

T-Lymphozyten tragen entscheidend zur Wirtsantwort auf viele verschiedene Exotoxine der Mikroorganismen bei (LOLIS & BUCALA, 2003). Exotoxine können sehr schnell einen tödlichen toxischen Schock verursachen. Mikroorganismen, die diese lebensgefährlichen Exotoxine produzieren, sind *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* (LOLIS & BUCALA, 2003; RIEDEMANN *et al.*, 2003). Die Toxine wirken als Superantigene, die einen Komplex mit den MHC-II-Molekülen der Monozyten und den V $\beta$ -Domänen der T-Zell-Rezeptoren bilden. Dieser Komplex stimuliert die T-Zellen und die systemische Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ], Interleukin-6 [IL-6], Interleukin-1 [IL-1], Interleukin-8 [IL-8]) (PAPAGEORGIU & ACHARYA, 2000).

Gleichzeitig werden Akute-Phase-Proteine (z.B. C-reaktives Protein [CRP]) produziert (Kap. 2.7, S. 25) und das Komplementsystem als Ausdruck der humoralen Immunantwort aktiviert (RIEDEMANN *et al.*, 2003). Molekulare pathogene Strukturen auf der Oberfläche von Pilzen oder Bakterien werden erkannt und führen über proteolytische Reaktionen an der Oberfläche des Pathogens zur Bildung der katalytischen Protease C3 Konvertase (LOLIS & BUCALA, 2003). Diese wird zu C3b gespalten, das das Hauptmolekül des Komplements darstellt und als Opsonin für Phagozyten dient (LOLIS & BUCALA, 2003). Es trägt weiterhin zur Bildung der proinflammatorischen Proteine C5a und C5b bei (LOLIS & BUCALA, 2003). C5b bis C9 bilden einen Komplex, der direkt die Membranen angreift und die Lyse der befallenen Zellen und Pathogene bewirkt (JANEWAY *et al.*, 2001; LOLIS & BUCALA, 2003).

Des Weiteren erfolgt eine Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems (Kontaktsystem). Durch die Spaltung des Gerinnungsfaktors XII wird eine Kaskade von Mediatoren ausgelöst, welche chemotaktische und aktivierende Wirkungen auf die Neutrophilen haben (LOLIS & BUCALA, 2003). Zu diesen Mediatoren zählen u.a. aktiviertes Kininogen und Bradykinin, sie lösen eine erhöhte Gefäßpermeabilität und Schmerz aus (LOLIS & BUCALA, 2003). Durch das Kallikrein-Kinin-System wird die Produktion an Plättchen-aktivierenden Faktoren und proinflammatorischen Mediatoren aufrechterhalten (LOLIS & BUCALA, 2003). Makrophagen/Monozyten, Neutrophile und andere Entzündungszellen setzen mikrobizide Wirkstoffe und immunregulatorische Mediatoren frei (proinflammatorische Zytokine, Chemokine, Prostaglandine, freie Radikale [reaktive Sauerstoff-Spezies, z.B. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und reaktive Stickstoff-Spezies]), welche die nachfolgende Immunantwort initiieren und die Pathogene bekämpfen sollen (LOLIS & BUCALA, 2003; RIEDEMANN *et al.*, 2003). Der Eintritt dieser Mediatoren in den Blutstrom und die Aufrechterhaltung ihrer Produktion führt zu fortschreitender Endothel- und Gefäßschädigung (LOLIS & BUCALA, 2003) und erhöhter Gefäßpermeabilität und Organschädigung (RIEDEMANN *et al.*, 2003).

Die Zytokine der Makrophagen und Monozyten bewirken eine vermehrte Produktion an Adhäsionsmolekülen des Endothels, z.B. P- und E-Selektine (LOLIS & BUCALA, 2003).

Dadurch werden die Neutrophilen ins Entzündungsgebiet gebracht und dort gehalten (LOLIS & BUCALA, 2003).

Die aktivierten Monozyten, Makrophagen sowie direkte Effekte der bakteriellen Bestandteile bewirken weiterhin die Aktivierung des Gerinnungssystems (LOLIS & BUCALA, 2003). Durch TNF- $\alpha$  und IL-1 der Makrophagen wird der Gewebefaktor aus Makrophagen und Endothelzellen freigesetzt und es kommt zu der Bildung von Thrombin und Fibrin (LOLIS & BUCALA, 2003). Durch eine vermehrte Freisetzung von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) aus Thrombozyten und Endothelzellen wird weniger Plasminogen aktiviert, weniger Plasmin gebildet und weniger Fibrin abgebaut (LOLIS & BUCALA, 2003). Gleichzeitig kommt es zu einer Produktion von Fibrinolyseinhibitoren und einer herabgesetzten Umwandlung von Protein C in aktiviertes Protein C (LOLIS & BUCALA, 2003). Durch an endotheliales Thrombomodulin gebundenes Thrombin erfolgt normalerweise die Aktivierung des Protein C (LOLIS & BUCALA, 2003). Da jedoch durch progressive Endothelschädigung eine beeinträchtigte Synthese des Thrombomodulins erfolgt, ist der Gehalt an aktiviertem Protein C dementsprechend herabgesetzt (LOLIS & BUCALA, 2003). Aktiviertes Protein C wirkt durch die Hemmung der Zytokinproduktion (TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6) und die Reduktion der adhäsiven Wechselbeziehungen zwischen Neutrophilen und Endothelzellen antiinflammatorisch (RIEWALD *et al.*, 2002). Es steigert indirekt durch die Hemmung des PAI-1 die Fibrinolyse (RIEDEMANN *et al.*, 2003). Neuere Daten belegen zunehmend eine zentrale Rolle für das Protein C in der Verknüpfung von entzündlichen Prozessen und Gerinnungsstörungen (FAUST *et al.*, 2001).

Während eines septischen Prozesses werden somit die antikoagulatorischen Prozesse gehemmt und es kommt zu einer verstärkten mikrovaskulären Thrombose, die in einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) resultiert (Kap. 2.6.1, S. 21) (LEVI & TEN CA-TE, 1999; ESMON, 2000). Im Zusammenhang mit der Expression hypotensiver Mediatoren (lokal oder systemisch), wie z.B. Stickoxid, Bradykinin, Plättchen-aktivierendem Faktor (PAF) oder Prostazyklin, kommt es zu einer Minderdurchblutung der Gewebe (LOLIS & BUCALA, 2003). Dieser Zustand der Patienten ist sehr kritisch, bei Ausfall eines oder mehrerer Organsysteme kommt es häufig zum Tod (LOLIS & BUCALA, 2003). Die schnelle Erholung der Organsysteme bei Überlebenden und die physiologische anatomische Beschaffenheit der Organe nach dem Organversagen deuten daraufhin, dass ischämische und hämorrhagische Schäden selten die Ursache sind (ANNANE *et al.*, 2005). Eine andere alternative Erklärung ist die Hemmung der Atmungskette der Mitochondrien durch Mediatoren wie TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , Stickoxid und Sauerstoffradikale (SINGER *et al.*, 2004). Dadurch kommt es zu einer zellulären Sauerstoff- und Energieunterversorgung, welche die Organschäden verursacht (SINGER *et al.*, 2004).

## 2.5 Klinik und Labordiagnostik bei SIRS/Sepsis

### 2.5.1 Klinische Symptome

Eine Hypothermie tritt bei SIRS/Sepsis seltener als Fieber auf (KREGER *et al.*, 1980). In einer humanmedizinischen Studie hatten nur 13% der Patienten mit gramnegativer Sepsis Untertemperatur (KREGER *et al.*, 1980). In dieser Untersuchung wurde festgestellt, dass die Unfähigkeit der Patienten, eine Temperatur von 37,6°C innerhalb der ersten 24 Stunden nach Sepsisbeginn zu halten, mit einer erhöhten Letalität verbunden war.

Tachypnoe und Tachykardie sind häufige, aber unspezifische Symptome (KREGER *et al.*, 1980; BALK & BONE, 1989; BRADY & OTTO, 2001). Die Tachypnoe tritt häufig in Verbindung mit einer Hyperventilation und daraus resultierender respiratorischer Alkalose auf (KREGER *et al.*, 1980; BALK & BONE, 1989). Während des Sepsisprozesses kann es durch eine Erweiterung des Alveolar-Arterien-Gradienten zu Störungen des Gasaustausches und Minderdurchblutung der Lunge kommen (BALK, 2000a). Akute Lungenschädigung und Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) treten bei 5-40% der Sepsispatienten in der Humanmedizin auf (BALK & BONE, 1989; RODRIGUES & FEIN, 1997). Sepsis ist der häufigste prädisponierende Faktor für ARDS (MARTIN & BERNARD, 2001). Einige Autoren sehen das ARDS als erste Manifestation eines MODS und glauben, dass es die ausgedehnte Endothelschädigung im Rahmen der überschießenden systemischen Entzündungsreaktion repräsentiert (BALK & BONE, 1989; PINSKY *et al.*, 1993). Bei Hunden tritt ARDS relativ selten auf (HARDIE *et al.*, 1987; GOODWIN & SCHAER, 1989). Bei Katzen scheint die Lunge das anfälligste Organ zu sein, denn das Versagen des Atmungsapparates ist der häufigste Befund bei Katzen mit Sepsis (BRADY *et al.*, 2000). Da die Beseitigung der Bakterien bei Katzen hauptsächlich in der Lunge erfolgt, erklärt das die höhere Anfälligkeit dieses Organs bei Katzen im Vergleich zu Hunden (KUIDA *et al.*, 1961).

Die meisten der Sepsispatienten zeigen klinische Symptome einer hyperdynamischen Phase (PARKER *et al.*, 1990; PARRILLO *et al.*, 1990; BRADY & OTTO, 2001). Diese ist durch ein normales bis ansteigendes Herzminutenvolumen und eine Abnahme des Gefäßwiderstandes gekennzeichnet (PARKER *et al.*, 1990; PARRILLO *et al.*, 1990; BRADY & OTTO, 2001). Klinische Zeichen sind rote (hyperämische) Schleimhäute, eine prompte KFZ, Tachykardie und ein pochender Puls (BRADY & OTTO, 2001). Diese frühe Phase der Sepsis wird hauptsächlich durch TNF- $\alpha$  verursacht (BRADY & OTTO, 2001). In labormedizinischen Studien konnten die klinischen Symptome wie Fieber, periphere Vasodilatation und erhöhte Gefäßpermeabilität durch die Gabe von TNF- $\alpha$  induziert werden (BRADY & OTTO, 2001). Klinisch sind eine Laktazidose und eine vermehrte Abweichung im Basenhaushalt Zeichen einer inadäquaten Durchblutung (SHIREY, 2000).

Der hyperdynamischen Phase der Sepsis folgt die hypodynamische Phase (BRADY *et al.*, 2000; BRADY & OTTO, 2001). Sie ist gekennzeichnet durch Tachykardie, blasse Schleimhäute, einer verlängerten KFZ und schlechter Pulsqualität (BRADY *et al.*, 2000).

Klinische Zeichen zentralnervöser Schädigungen werden in der Humanmedizin häufig

beobachtet (BOLTON, 1996). Sie treten laut KRIEGER (1997) besonders bei älteren Patienten auf und sind ebenfalls mit einer erhöhten Letalität assoziiert (SPRUNG *et al.*, 1990). Axonale Degeneration verursacht die bei Menschen mit Sepsis beschriebene Critical Illness Polyneuropathie (CIP) oder Sepsis-Polyneuropathie, die für die Beeinträchtigung der Atmung verantwortlich ist (BALK & BONE, 1989; BOLTON, 1996).

Oligurie oder Anurie sind Symptome für die Beeinträchtigung der Nieren (BALK, 2000a). Anhand Endotoxämie-Modellen an Ratten wurde vermutet, dass eine Nierenschädigung durch eine Ischämie verursacht wird (bedingt durch vermindertes arterielles Blutvolumen) (ENGLERT & FINK, 2005). Daten bei Sepsis-Modellen mit Schafen unterstützen jedoch die Behauptung der renalen Minderdurchblutung nicht (DI GIANTOMASSO *et al.*, 2003; WAN *et al.*, 2003). Auch in einer humanmedizinischen Studie konnte bei septischen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ein gut erhaltener renaler Blutfluß nachgewiesen werden (BRENNER *et al.*, 1990). Das bedeutet, dass die Nierenschädigung andere Ursachen als Veränderungen der Hämodynamik und des renalen Blutflusses haben muss (ENGLERT & FINK, 2005). So spielen zweifellos Zytokine und Entzündungsmediatoren wie TNF- $\alpha$  (CUNNINGHAM *et al.*, 2002), IL-1 (THIJS & THIJS, 1998), PAF (WANG & DUNN, 1987) und das High-mobility group B1 protein (HMGB1) (MIYAJI *et al.*, 2003) eine Rolle bei der Entwicklung des Nierenversagens (ENGLERT & FINK, 2005). Durchblutungsstörungen und der Einsatz nephrotoxischer Antibiotika können akute Tubulusnekrosen und ein akutes Nierenversagen verursachen (BALK & BONE, 1989; RODRIGUES & FEIN, 1997; ENGLERT & FINK, 2005). Laut WAN *et al.* (2003) sind die Ursachen für ein Nierenversagen während der Sepsis weniger akute Tubulusnekrosen, sondern vielmehr die akute Apoptose der Tubuluszellen. JO *et al.* (2002) erkannten das Einsetzen der Apoptose in renalen Tubuluszellen als Antwort auf LPS und verschiedene proinflammatorische Zytokine.

Der Darm ist das Schockorgan beim Hund (BRADY & OTTO, 2001). Durch SIRS wird die Durchblutung des Mesenteriums und dadurch die Darmintegrität vermindert (DAVIES & HAGEN, 1997). Symptome für Schädigungen des Gastrointestinaltraktes (GIT) sind z.B. eine verringerte Darmmotilität, Ulzerationen und stressinduzierte Darmblutungen (BALK & BONE, 1989; RODRIGUES & FEIN, 1997; BRADY & OTTO, 2001).

## 2.5.2 Laborbefunde

Der typischste hämatologische Befund der Sepsis ist eine Leukozytose mit Linksverschiebung, aber auch eine Leukopenie ist Zeichen einer Sepsis (Kap. 2.8.1, S. 36) (BALK & BONE, 1989; RODRIGUES & FEIN, 1997).

Durch die im Rahmen der Sepsis auftretenden Gerinnungsstörungen kommt es häufig zu einer Thrombozytopenie und DIC (Kap. 2.6, S. 19) (FRANCOIS *et al.*, 1997; GANDO *et al.*, 1998b; MAMMEN, 1998; STEPHAN *et al.*, 1999). Sepsis ist einer der häufigsten Gründe für eine Thrombozytopenie bei kritisch kranken Patienten (STEPHAN *et al.*, 1999).

Häufige mit Sepsis assoziierte Laborbefunde sind des Weiteren sowohl beim Menschen

als auch beim Tier Hyper- und Hypoglykämie, Laktazidose, Hypoalbuminämie, erhöhte Leberenzyme, Hyperbilirubinämie, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypophosphatämie und Hypomagnesiämie (RODRIGUES & FEIN, 1997; BRADY & OTTO, 2001).

Eine Hyperglykämie in frühen Stadien der Sepsis wird durch eine verstärkte Glykogenolyse durch gegenregulatorische Hormone wie Epinephrin, Wachstumshormon und Kortisol verursacht (BRADY & OTTO, 2001). Häufig kommt es auch zu einer gesteigerten Glukoneogenese in der Leber, die durch die Hyperglykämie nicht gehemmt wird (BONE *et al.*, 1997). Im späten Verlauf der Sepsis kommt es durch einen erhöhten Glukoseverbrauch im Gewebe und einer verminderten Glukoneogenese zu einer Hypoglykämie (MAITRA *et al.*, 2000).

Durch die inadäquate Durchblutung im Zusammenhang mit SIRS bzw. Sepsis kommt es zu einer Laktazidose (SHIREY, 2000).

Die Hypoalbuminämie spiegelt die gesteigerte Gefäßpermeabilität und eine verminderte Albuminsynthese der Leber wieder (Kap. 2.7.2.1, S. 35) (BRADY & OTTO, 2001).

Durch endotoxinbedingte Hemmung der membrangebundenen  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  und dadurch bedingter Verminderung des Galleflusses kommt es zu einer Hyperbilirubinämie (ZIMMERMAN *et al.*, 1979; BRADY & OTTO, 2001). Auch für TNF wurde in labormedizinischen Studien nachgewiesen, dass es die Membranpumpen der Hepatozyten und die Transporter der Gallensäuren auf 50-90% senkt und damit zu einer Cholestase und Hyperbilirubinämie führt (GREEN *et al.*, 1996; BOLDER *et al.*, 1997).

Mögliche Ursachen für die Entgleisung des Elektrolythaushaltes sind die oft mit SIRS bzw. Sepsis einhergehenden gastrointestinalen Symptome (KING, 1994).

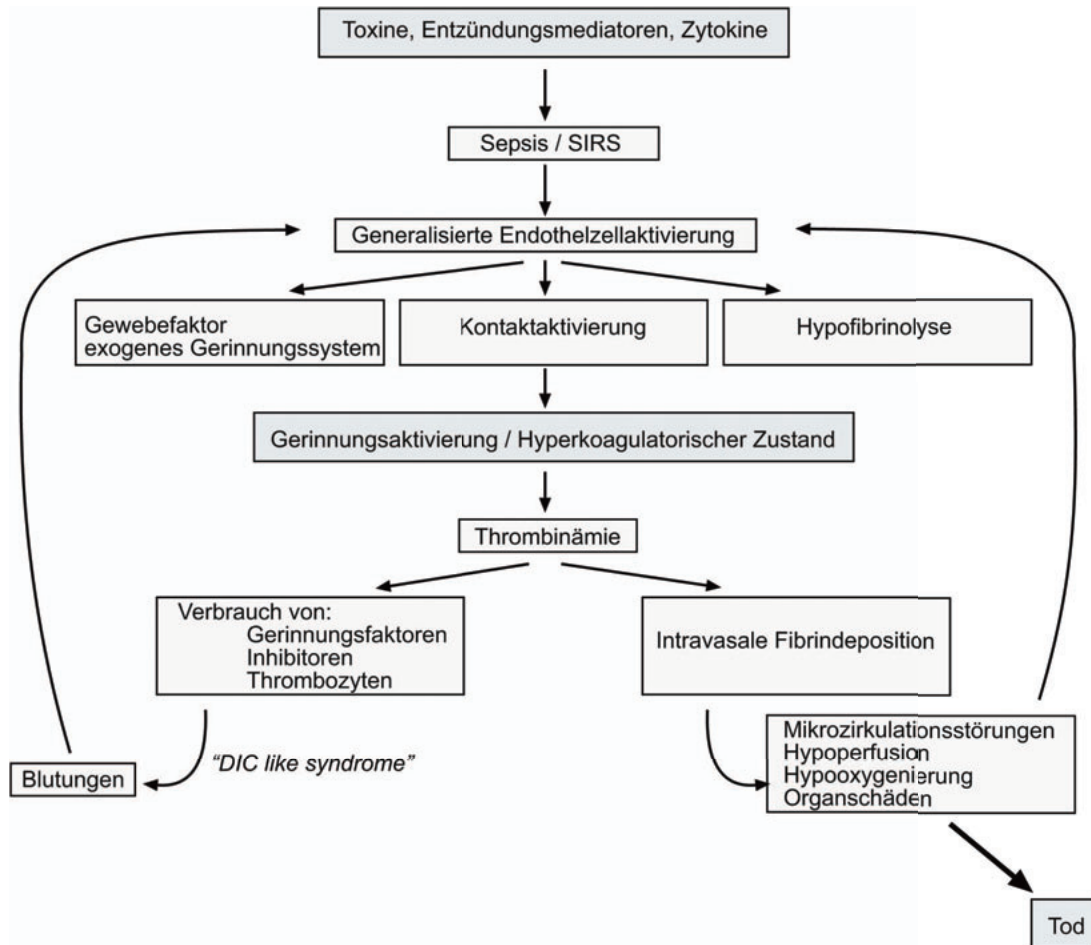
## 2.6 Hämostase bei SIRS/Sepsis

Während einer Sepsis kommt es zu einer meist ausgeprägten Aktivierung des Gerinnungssystems (Abb. 2.2). Nach einer Aktivierung läuft die Gerinnungskaskade physiologischerweise örtlich begrenzt ab und bewirkt eine auf die Gefäßläsion beschränkte lokale Blutstillung. Ein das Leben bedrohender generalisiert auftretender Gerinnungsvorgang mit Thrombosierung des zirkulierenden Blutes wird jedoch physiologischerweise durch eine Reihe von Faktoren verhindert (MISCHKE & NOLTE, 1992).

Zur DIC kann es damit nur kommen, wenn dieses dynamische Gleichgewicht wegen einer Insuffizienz der Komponenten, die die Hemmung der Blutgerinnung bewirken, und/oder einer massiven bzw. räumlich ausgedehnten Gerinnungsaktivierung, die die Kapazität der hemmenden Komponenten übersteigt, gestört wird (MISCHKE & NOLTE, 1992).

Agonisten für die Exprimierung des Gewebefaktors sind Endotoxine, die Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-1, sowie aktiviertes Komplement (HACK, 2002). Es erfolgt eine Gerinnung und gleichzeitige Fibrinolyse, wobei die Gerinnung typischerweise für mehrere Stunden anhält, die Fibrinolyse hingegen nur kurz (ca. 60 min) (HACK, 2002). Letztlich wird ein





**Abb. 2.2:** Pathophysiologische Abläufe im Gerinnungssystem bei Sepsis, modifiziert nach Knöbl (2002)

prokoagulatorischer Zustand erreicht (HACK, 2002).

Es wurde festgestellt, dass IL-6 ebenfalls die Bildung von Thrombin hervorruft, wobei der genaue Mechanismus unbekannt ist (HACK, 2002). Eine zusätzliche Quelle an Gewebefaktor sind möglicherweise Phospholipidbestandteile von endotoxinstimulierten Monozyten (HACK, 2002). Gerinnungsinhibitoren wie z.B. TFPI (Tissue factor pathway inhibitor), DEGR-VIIa (aktiv gehemmter FVIIa) und anti-TF mAb (monoclonal antibody) können den Ausgang einer Sepsis ebenso günstig beeinflussen wie aktiviertes Protein C (APC) und hohe Dosen an Antithrombin (AT) (HACK, 2002). Neben der Gerinnungshemmung konnte des Weiteren eine Abschwächung der Entzündungsreaktion beobachtet werden (HACK, 2002).

Während der Sepsis wird die Verlängerung der Gerinnungszeiten durch eine verminderte Konzentration an Gerinnungsfaktoren hervorgerufen. Dieses ist zum einen durch den Verbrauch im Rahmen einer DIC gegeben, zum anderen spielen Veränderungen durch eine verminderte Synthese an Gerinnungsfaktoren, z.B. durch eine Hepatopathie oder eine andauernde Akute-Phase-Reaktion, eine Rolle (HACK, 2002).



### 2.6.1 Disseminierte Intravasale Koagulation (DIC)

Für die Diagnose einer DIC gibt es weder in der Human- noch Veterinärmedizin übereinstimmende Kriterien bzw. einen einzelnen Test, der diagnostisch für eine DIC wäre (RITT *et al.*, 1997; BATEMAN *et al.*, 1999b; BATEMAN *et al.*, 1999a; LEVI *et al.*, 2005). So variiert die Inzidenz und Prävalenz der DIC bei Sepsispatienten in der Humanmedizin stark je nach Patienteneinteilung und Definition der DIC. In einer Studie von RANGEL-FRAUSTO *et al.* (1998) lag die Inzidenz der DIC bei Sepsis bei 16%, bei schwerer Sepsis bei 18% und beim Septischen Schock bei 38%. Auch bei klinisch nicht vorhandener DIC treten bei Sepsispatienten in der Humanmedizin erhöhte Spiegel an Thrombin-Antithrombin-Komplexen (TAT) auf, diese sind umso höher, je schwerer die Erkrankung ist (PARK *et al.*, 1999). Bei vielen Sepsispatienten liegen gleichzeitig als Zeichen einer aktivierten Fibrinolyse erhöhte Konzentrationen an Plasmin-Antiplasmin-Komplexen (PAP) vor. Zwischen Gerinnung und Fibrinolyse herrscht ein deutliches Ungleichgewicht, welches durch das Verhältnis von TAT/PAP wiedergegeben werden kann. Dieses Verhältnis ist wie zu erwarten bei Patienten mit Sepsis höher als bei nichtseptischen Patienten, sowie höher bei den Nichtüberlebenden im Gegensatz zu den Genesenden (PARK *et al.*, 1999).

Für den Hund beschreiben MISCHKE & NOLTE (1992) verschiedene labordiagnostische Möglichkeiten zur Diagnose einer Verbrauchskoagulopathie, die u.a. die Messung des gleichzeitigen Verbrauchs von Thrombozyten, Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren beinhaltet. Die meist genutzten labordiagnostischen Tests sind die Bestimmung der Thrombozytenzahl, der Gerinnungszeiten (z.B. PT und aPTT), der Fibrinogenspaltprodukte, der Fibrinogenkonzentration, der AT-Aktivität sowie die Suche nach Erythrozytenfragmenten (RITT *et al.*, 1997; BATEMAN *et al.*, 1999a; STOKOL *et al.*, 2000; DE LAFORCADE *et al.*, 2003).

Eine DIC wird vermutet, wenn neben einem zugrunde liegenden, für eine DIC prädisponierendem Krankheitsprozess (außer SIRS/Sepsis z.B. auch Neoplasien) mindestens drei Parameter eines solchen Gerinnungsprofils verändert sind (RITT *et al.*, 1997; BATEMAN *et al.*, 1999a; STOKOL *et al.*, 2000; DE LAFORCADE *et al.*, 2003). Laut RITT *et al.* (1997) sind die Thrombozytenzahl und die AT-Aktivität der sensitivste Hinweis für eine DIC beim Hund. WIINBERG *et al.* (2008) stellten bei 50 Hunden die Diagnose einer DIC mit Hilfe eines Expertenausschusses (bestehend aus einem Humanmediziner und 2 Veterinärmedizinern). Dabei wurden die Experten blind zu den Ergebnissen eines erweiterten Gerinnungsprofils (aPTT, PT, D-Dimere, Fibrinogen, Protein C, Protein S, AT, Plasminogen,  $\alpha$ 2-Antiplasmin und Thrombozytenzahl) befragt. Blind bedeutete, dass sie keine klinischen Informationen über die Hunde bekamen und auch nicht über das Ergebnis der anderen Experten informiert wurden. Die Diagnose wurde gestellt, wenn die Experten im Gerinnungsprofil Veränderungen gemäß der International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH) erkannten. Das waren z.B. eine Aktivierung der Gerinnung (PT, aPTT, PLT), der Verbrauch von Inhibitoren (AT, Protein C, Protein S) und ein Anstieg der fibrinolytischen Aktivität (D-Dimere, Plasminogen,  $\alpha$ 2-Antiplasmin). Die Hunde hat-

ten eine DIC, wenn mindestens zwei der drei Experten (einfache Mehrheit) die Diagnose stellten.

### 2.6.2 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die aPTT dient der Untersuchung des intrinsischen sowie gemeinsamen Gerinnungssystems und entspricht der Zeit von der Zugabe eines Oberflächenkontaktaktivators des intrinsischen Systems und Kalzium bis zur Bildung eines Fibringerinnsels. Für eine Verlängerung der aPTT muss die Konzentration der entsprechenden Faktoren auf weniger als 30% der physiologischen Konzentration reduziert sein (PRATER & TVEDTEN, 2006).

Die aPTT gilt als der sensitivste und spezifischste Test unter den Gerinnungstests (PRATER & TVEDTEN, 2006). Sie ist von den Vorphasenfaktoren VIII, IX, XI und XII, sowie von Präkallikrein und hochmolekulargewichtigem Kininogen abhängig und erfasst des weiteren einen Mangel an Faktor V und X, sowie etwas weniger empfindlich Fibrinogen und Prothrombin (BARTHELS & POLIWODA, 1993). Am Anfang einer Infektion sind aPTT (sowie PT) meist normal, im Zuge der fortschreitenden Entzündungsreaktion kann eine Verbrauchskoagulopathie zur deutlichen Verlängerung der Gerinnungszeiten führen (KNÖBL, 2002). So haben Hunde mit Sepsis eine signifikant längere aPTT (und PT) (DE LAFORCADE *et al.*, 2003). Andere Ursachen als eine DIC, die bei septischen Patienten mit veränderten Gerinnungsparametern einhergehen, sind z.B. eine Störung der Leberfunktion, Vitamin-K-Mangel oder immunologische Erkrankungen (KNÖBL, 2002). So ist in über 70% ein Sepsissyndrom in der Humanmedizin mit der Bildung von Lupus-Antikoagulantien verbunden. Diese sind Autoantikörper gegen phospholipidgebundene Proteine und bewirken eine Verlängerung der aPTT und anderer phospholipidabhängiger Gerinnungstests (KNÖBL, 2002).

### 2.6.3 Prothrombinzeit (PT)

Die PT dient der Beurteilung des extrinsischen und gemeinsamen Gerinnungssystems und entspricht der Zeit, die notwendig ist, um nach Zugabe von Thromboplastin und Kalzium einen Fibrinthrombus zu bilden (PRATER & TVEDTEN, 2006). Im Rahmen einer Sepsis kann es durch eine DIC und einen erworbenen Vitamin-K-Mangel (z.B. Leberinsuffizienz) zu einem Faktormangel des extrinschen Systems und damit zu einer Verlängerung der PT kommen (PRATER & TVEDTEN, 2006).

### 2.6.4 Antithrombin (AT)

Antithrombin (AT), alter Name Antithrombin III (OPAL *et al.*, 2002), ist ein von der Leber produzierter Serin-Protease-Hemmer (RÖMISCH *et al.*, 2002). Es liegt im Plasma vor und zu einem kleinen Teil auch auf der Zelloberfläche von Endothelzellen und Thrombozyten (RÖMISCH *et al.*, 2002). Seine antikoagulatorische Wirkung beruht auf der spezifischen

Hemmung von Thrombin und dem Gerinnungsfaktor Xa, zusätzlich hemmt es effektiv die Aktivierung der Faktoren VIIa, IXa, XIa und XIIa (OPAL *et al.*, 2002; RÖMISCH *et al.*, 2002). Antithrombin bindet und inaktiviert Thrombin, der gebildete Komplex wird durch das retikuloendotheliale System entfernt (OPAL *et al.*, 2002; RÖMISCH *et al.*, 2002).

Das AT-Molekül besitzt eine Heparin bindende Domäne, darüber erfolgt eine Konformationsänderung und Aktivierung des AT, wobei die enzymatische Aktivität des AT mehr als 1000-fach potenziert wird (HIRSCH *et al.*, 2001; RÖMISCH *et al.*, 2002). Heparansulfat und andere Glykosaminoglykane befinden sich endogen auf den Endothelzellen der kleinen Blutgefäße und binden in Abwesenheit exogen zugeführten Heparins an das AT (OPAL *et al.*, 2002; RÖMISCH *et al.*, 2002). Um die Hemmung von Thrombin zu erhöhen, muss das Heparinmolekül lang genug sein, um gleichzeitig AT und Thrombin binden zu können (HIRSCH *et al.*, 2001). Thrombin und FXa wirken über eine vermehrte Freisetzung von Zytokinen, erhöhte Leukozytenchemotaxis und vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen proinflammatorisch (LEVI *et al.*, 2003b). Die Hemmung von Thrombin und FXa hat demzufolge einen antiinflammatorischen Effekt (HOPPER & BATEMAN, 2005).

In den vergangenen Jahren wurde herausgefunden, das AT auch antiinflammatorische Eigenschaften hat, die unabhängig von der antikoagulatorischen Aktivität sind (OPAL *et al.*, 2002; RÖMISCH *et al.*, 2002). Hierzu zählen eine Reduktion der Leukozytenaktivierung und -adhäsion und eine AT-induzierte Prostazyklinfreisetzung, die eine Reduktion der Thrombozytenaggregation und die Herabsetzung der Produktion proinflammatorischer Zytokine bewirkt (UCHIBA *et al.*, 1998; TOTZKE *et al.*, 2001; RÖMISCH *et al.*, 2002). Des Weiteren hemmt AT direkt die Freisetzung von IL-6, sowie die Freisetzung des Gewebefaktors (SOUTER *et al.*, 2001). Die antiinflammatorische Wirkung des AT beruht auf der Bindung an die Endothelzellen über Glykosaminoglykane und wird offensichtlich durch die exogene Zufuhr von Heparin neutralisiert (PULLETZ *et al.*, 2000; HOFFMANN *et al.*, 2002; OPAL *et al.*, 2002).

Bei Menschen und Tieren mit Sepsis ist die AT-Konzentration im Plasma vermindert. Das Ausmaß dieser Verminderung korreliert mit der Schwere der Erkrankung und dem Überleben (LORENTE *et al.*, 1993; BARTON *et al.*, 1998; GANDO *et al.*, 1998b; DE LAFORCADE *et al.*, 2003). DE LAFORCADE *et al.* (2003) stellten bei Hunden mit Sepsis signifikant niedrigere AT-Konzentrationen als bei gesunden Hunden fest.

### 2.6.5 D-Dimere

D-Dimere entstehen bei der Fibrinolyse (STOKOL, 2003). Fibrin wird während der normalen Wundheilung oder pathologischer Thrombenbildung aus Fibrinogen durch Thrombin gebildet (STOKOL, 2003).

Zunächst wird aus dem Fibrinogen, unter Wirkung des Thrombins, ein lösliches Fibrinpolymer gebildet (STOKOL, 2003). Dieses wird durch den Faktor XIII, der von Thrombin aktiviert wird, in ein unlösliches querverbundenes Fibrinpolymer umgewandelt (STOKOL, 2003). Fibrinogen besteht aus 2 Paaren dreier Polypeptidketten ( $\gamma$ ,  $B\beta$  und  $A\alpha$ ), die an ih-

rem Amino-(N)-Ende über 5 Disulfidbrücken gebunden sind. Dieses zentrale N-Ende wird auch als E-Domäne bezeichnet, an diesem N-Ende befinden sich die Peptide der B $\beta$ - und A $\alpha$ -Kette (Fibrinopeptide A und B) (STOKOL, 2003). Das Fibrinmolekül hat zwei weitere Carboxyl-(COOH)-Enden, welche die D-Domänen darstellen (STOKOL, 2003). Das lösliche Fibrinpolymer entsteht, wenn Thrombin die Fibrinopeptide A und B von der E-Domäne abspaltet (STOKOL, 2003). Zwischen den E- und D-Domänen bilden sich nichtkovalente Bindungen (STOKOL, 2003). Es entstehen keine Quervernetzungen und der einzige Unterschied zum Fibrinogenmolekül besteht darin, dass das N-Ende des löslichen Fibrinpolymeres etwas kürzer ist. Gleichzeitig aktiviert das Thrombin (in Anwesenheit von Kalzium) den Faktor XIII, unter dessen Einfluss Querverbindungen zwischen den D-Domänen entstehen (STOKOL, 2003). D-Dimere bestehen aus den D-Domänen zweier über  $\gamma$ - $\gamma$ -Ketten gebundener Fibrinmonomere. Sie können nur nach plasminvermittelter Fibrinolyse nachgewiesen werden (STOKOL, 2003). Plasmin spaltet das Fibrin an zwei Stellen, zum einen im Bereich der D-Domäne und zum anderen zwischen D- und E-Domäne. Es greift jedoch nicht die  $\gamma$ - $\gamma$ -Bindungen an. So entstehen aus dem Fibrinogen und den löslichen Fibrinpolymeren die Fibrinogenspaltprodukte (FDP) und aus dem unlöslichen Fibrinpolymer die quervernetzten Spaltprodukte (u.a D-Dimere) (STOKOL, 2003).

Der Nachweis von FDPs spricht nur für eine Aktivierung von Plasmin. Sie können auch während der Fibrinogenolyse entstehen und dienen damit nicht dem Nachweis einer Thrombenbildung. Anders die D-Dimere; da für ihre Entstehung Thrombin benötigt wird, ist ihr Nachweis spezifisch für eine Fibrinolyse (STOKOL, 2003).

D-Dimere werden zumeist für den Nachweis thromboembolischer Erkrankungen sowohl in der Human- (BICK & BAKER, 1992; HORAN & FRANCIS, 2001; KELLY *et al.*, 2002) als auch Veterinärmedizin genutzt (CALDIN *et al.*, 2000; STOKOL *et al.*, 2000). Die Konzentration der D-Dimere ist im Rahmen von Operationen, Neoplasien, Infektionen, Herzversagen, Nierenversagen sowohl beim Menschen als auch beim Hund erhöht (ANDERSON & WELLS, 2000; HORAN & FRANCIS, 2001; KELLY *et al.*, 2002; STOKOL, 2003). Des Weiteren werden erhöhte D-Dimer-Konzentrationen beim Hund im Zusammenhang mit einer immunhämolytischen Anämie beschrieben (SCOTT-MONCRIEFF *et al.*, 2001). D-Dimere sind zwar spezifisch für die Fibrinolyse, nicht jedoch für thromboembolische Erkrankungen (inkl. DIC). Daher, und weil es zu wenig prospektive Studien über die klinische Rolle der D-Dimere und ihre diagnostische Verwendung gibt, sollte ihre Bestimmung nicht allein zur Diagnose einer DIC verwendet werden (STOKOL, 2003; ROSSMEISL, 2003). DE LAFORCADE *et al.* (2003) beschrieben signifikant höhere D-Dimer-Konzentrationen und Fibrinogenspaltprodukte bei Hunden mit Sepsis im Vergleich zu gesunden Hunden. Auch GRIFFIN *et al.* (2003) konnten anhand der D-Dimer-Konzentration zwischen gesunden Hunden und Hunden mit DIC bzw. thromboembolischen Erkrankungen oder Hunden mit inneren Blutungen unterscheiden.

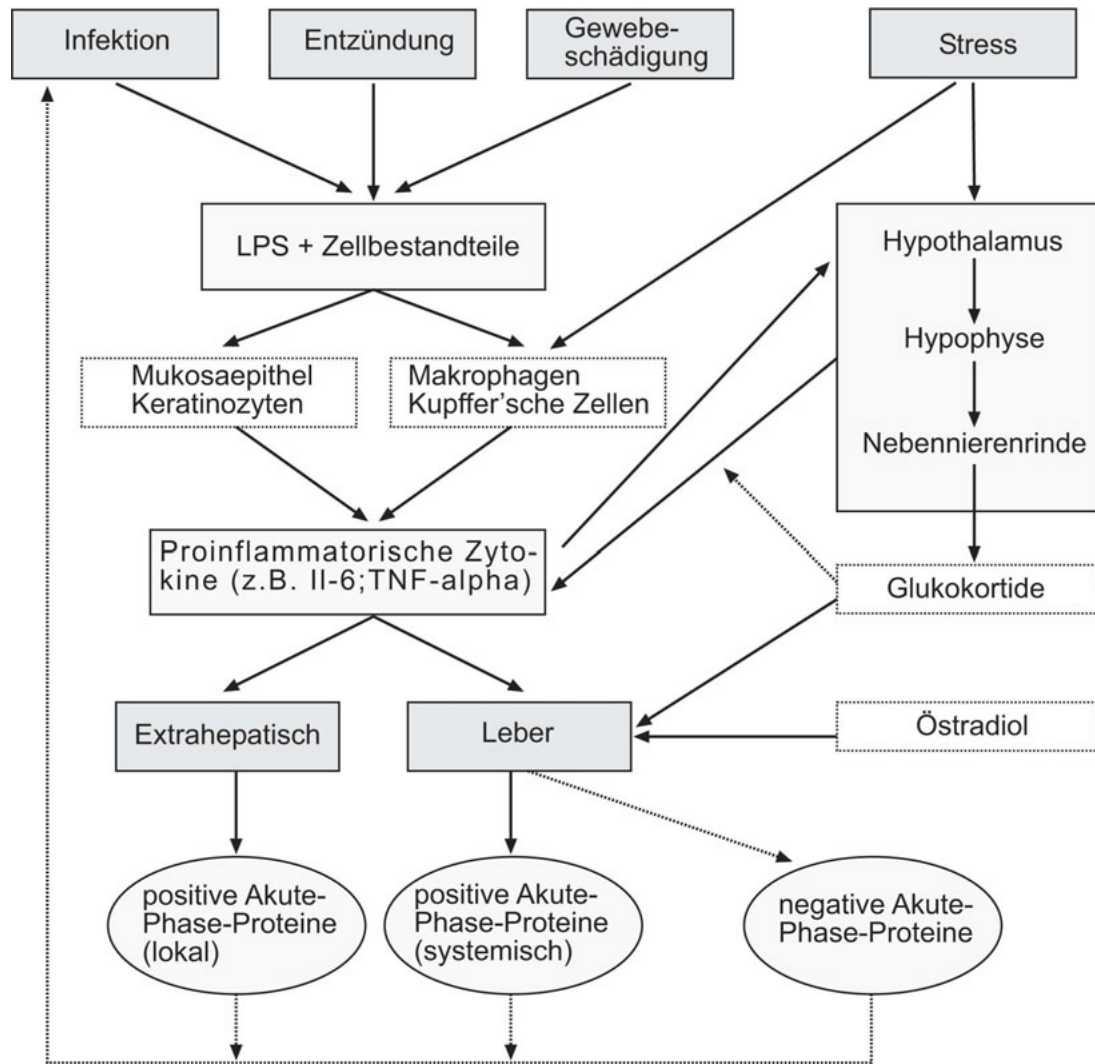
## 2.7 Akute-Phase-Reaktion und Akute-Phase-Proteine

Es gibt drei Hauptcharakteristika der Akute-Phase-Reaktion (CERON *et al.*, 2005):

1. Die Akute-Phase-Reaktion ist eine sehr schnelle Reaktion des Organismus auf Infektionen, Gewebeschäden, Tumorwachstum oder immunologische Veränderungen (HEINRICH *et al.*, 1990). Sie tritt auf, bevor das spezifische Immunsystem stimuliert wird und in vielen Fällen noch bevor es zu klinischen Symptomen kommt.
2. Die Akute-Phase-Reaktion ist hochgradig unspezifisch.
3. Die Produktion und Antwort der Akute-Phase-Proteine (APP) variieren je nach Tierart. Hunde zeigen z.B. im Gegensatz zu Katzen einen starken Anstieg des C-reaktiven Proteins nach einem entzündlichen Stimulus (KAJIKAWA *et al.*, 1999).

Die APP gelten als Bestandteile des angeborenen unspezifischen Immunsystems, welche bei der Wiederherstellung der Homöostase und der Eindämmung mikrobiellen Wachstums eine Rolle spielen, bevor die Tiere eine erworbene Immunität entwickeln (MURATA *et al.*, 2004). Sie stellen eine Gruppe von Proteinen dar, deren Konzentration bei Tieren, die externen oder internen Belastungen, wie zum Beispiel Infektionen, Entzündungen, chirurgischen Traumata oder Stress ausgesetzt sind, unterschiedlich hoch ist (MURATA *et al.*, 2004). Die zirkulierenden Konzentrationen hängen von der Schwere der Erkrankung und der Ausdehnung des Gewebedefektes ab, deswegen kann die Quantifizierung der APP diagnostische und prognostische Informationen bieten (MURATA *et al.*, 2004; RIKIHISA *et al.*, 1994; YAMAMOTO *et al.*, 1994a; YULE *et al.*, 1997; MATIJATKO *et al.*, 2002). Ein Anstieg der APP wurde sowohl bei akuten als auch chronischen Infektionen festgestellt (RIKIHISA *et al.*, 1994). Bei den verschiedenen Erkrankungen wurde keine Korrelation zwischen Antikörpertitern und den APP nachgewiesen (RIKIHISA *et al.*, 1994; MARTINEZ-SUBIELA *et al.*, 2002). Eine mögliche Erklärung besteht darin, dass die Erhöhung der APP mit der frühen Immunantwort einhergeht, die Antikörper aber erst später gebildet werden (CERON *et al.*, 2005).

Jedes individuelle APP kann pro- und antiinflammatorische Effekte haben (HOCHPIED *et al.*, 2003). Abhängig davon, ob die Konzentration der APP als Antwort auf eine Belastung des Organismus abfällt oder ansteigt, unterscheidet man sie in „negative“ und „positive“ APP (MURATA *et al.*, 2004). Zu den negativen Akute-Phase-Proteinen gehören das Albumin und das Transferrin (Kap. 2.7.2, S. 35). Positive APP sind Glykoproteine, die hauptsächlich von den Hepatozyten nach Stimulation durch proinflammatorische Zytokine (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$ ) (NAKAGAWA-TOSA *et al.*, 1995; ALSEMGEEST *et al.*, 1996; YOSHIOKA *et al.*, 2002) synthetisiert und in den Blutstrom entlassen werden (MURATA *et al.*, 2004). Zu ihnen zählen das C-reaktive Protein (CRP), Haptoglobin (Hp), Serum Amyloid A (SAA), Coeruloplasmin (Cp), Fibrinogen und alpha 1-acid-Glykoprotein (AGP)



**Abb. 2.3:** Induktion und Regulation der Antwort der Akute-Phase-Proteine, modifiziert nach Murata *et al.* (2003); [gestrichelte Linien: Suppression, durchgezogene Linien: Aktivierung, LPS: Lipopolysaccharide]

(Kap. 2.7.1, S. 28) (MURATA *et al.*, 2004). Neben der Produktion in der Leber ist bei den meisten untersuchten Säugetieren die extrahepatische Produktion möglich (UHLAR & WHITEHEAD, 1999; VREUGDENHIL *et al.*, 1999). Abb. 2.3 zeigt eine Übersicht über die komplexen Vorgänge der Induktion und Regulation der APP-Synthese (MURATA *et al.*, 2004).

Die Freisetzung der die APP-Synthese stimulierenden Zytokine erfolgt zum einen durch direkte Gewebeschädigung, durch Infektionen und Entzündungen (Abb. 2.1), des weiteren erfolgt jedoch auch stressbedingt eine vermehrte Ausschüttung (DEAK *et al.*, 1997; NUKINA *et al.*, 2001). Der genaue Mechanismus ist zwar noch nicht gänzlich erforscht, jedoch stellt die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) durch Stresssignale einen Auslöser der lokalen (intrahypophysär) und systemischen Zytokinproduktion dar; das führt direkt zur Synthese der APP in der Leber und deren Freisetzung (MURATA *et al.*, 2004). BETHIN *et al.* (2000) stellten fest, dass Glukokortiko-

ide, die über die Aktivierung der HHN-Achse gebildet werden, die proinflammatorischen Zytokine supprimieren und die Wirkung der antiinflammatorischen Zytokine begünstigen. Das IL-6 stimuliert die Produktion der Glukokortikoide über die HHN-Achse, die dann über einen negativen Feedback-Mechanismus die Ausschüttung des IL-6 hemmen (BETHIN *et al.*, 2000).

APP bei Hunden und Katzen können des weiteren bezüglich ihres Konzentrationsanstieges nach entzündlichen Stimuli in „major“ (10- bis 100-facher Anstieg), „moderate“ (2- bis 10-facher Anstieg) und „negative“ (Abfall) APP eingeteilt werden (MURATA *et al.*, 2004; CERON *et al.*, 2005).

Für die „major“ APP sind, besonders bei Katzen, die oberen Grenzen des Konzentrationsanstieges niedriger als die beim Menschen beschriebenen. Beim Menschen steigt die Konzentration der „major“ APP um das 1000-fache (CERON *et al.*, 2005). Beim Hund wurden Unterschiede hinsichtlich Höhe der Konzentration und Schnelle der Immunantwort (abhängig von verschiedenen Stimuli bzw. Krankheitsbildern) zwischen „major“ und „moderate“ APP festgestellt (CERON *et al.*, 2005). „Major“ APP zeigen einen frühzeitigen und hohen Konzentrationsanstieg und einen schnellen Konzentrationsabfall (CERON *et al.*, 2005). „Moderate“ APP benötigen mehr Zeit, um ihre maximale Konzentration zu erreichen und der Konzentrationsabfall erfolgt allmählich (CERON *et al.*, 2005). Interessanterweise liegen „moderate“ APP im Serum gesunder Tiere in höheren Konzentrationen vor als „major“ APP (CERON *et al.*, 2005). Daher ist die Gesamtmenge der „moderate“ APP, die während der Akute-Phase-Reaktion produziert wird, gewöhnlich höher als die der major APP (CERON *et al.*, 2005).

MURATA *et al.* (2004) bezeichnen des weiteren APP, deren Konzentration weniger als 2-fach ansteigt bzw. deren Konzentration weniger als 2-fach abfällt als „minor“ APP. Es gibt einige APP, die deutliche speziesspezifische Unterschiede bezüglich ihrer Reaktion auf die Stimuli zeigen. So ist zum Beispiel das CRP beim Hund ein „major“ APP, nicht aber bei anderen Spezies (Tab.2.2) (MURATA *et al.*, 2004). Im Vergleich mit anderen Entzündungsmarkern, wie z.B. der Leukozytenzahl, haben APP eine höhere diagnostische Sensitivität (CERON *et al.*, 2005). So sind Cp und Hp 6 mal sensitiver als die Leukozytenzahl, wenn es darum geht, Entzündungen anzuzeigen (SOLTER *et al.*, 1991). Des weiteren ist die Bestimmung der APP bei Tieren nützlich, deren Knochenmark nicht normal auf einen entzündlichen Stimulus reagieren kann (Myelosuppression durch Chemotherapeutika, Leukämie) (KJELGAARD-HANSEN *et al.*, 2003c). Ein weiterer Vorteil der APP gegenüber den Leukozyten ist ihre analytische Stabilität. Sie können auch in zuvor gefrorenem Serum bzw. Plasma nachgewiesen werden (SOLTER *et al.*, 1991). Theoretisch ist die Antwort der APP schneller als das Auftreten von Veränderungen im Blutbild, besonders bei Entzündungen, bei denen neue Leukozyten im Knochenmark gebildet werden müssen (CERON *et al.*, 2005). KJELGAARD-HANSEN *et al.* (2003c) und BURTON *et al.* (1994) haben jedoch in Studien mit Hunden gezeigt, dass ein signifikanter Anstieg der CRP-Konzentration nach chirurgischem Trauma nicht früher als Blutbildveränderungen erfolgt. APP haben nur eine

**Tab. 2.2:** „Major“, „moderate“ und „minor“ Akute-Phase-Proteine (APP) bei verschiedenen Tierarten, modifiziert nach Murata et al. (2003)

Akute-Phase-Proteine	Hund	Katze	Pferd	Schwein	Wiederkäuer
CRP	⊕		⊗	⊗	⊗
SAA	⊕	⊕	⊕	⊗ <sup>1</sup>	⊗-⊕
Haptoglobin	⊗	⊗	⊗	⊗	⊕
Fibrinogen	⊗		⊗-⊗	⊗-⊗	⊗
AGP	⊗	⊕	⊗-⊗	⊗	⊗
Coeruloplasmin	⊗		⊗	⊗	⊗
Transferrin	nu		⊖	⊖	⊖
Proteaseinhibitoren	nu		⊗	nu	⊗-⊗

⊕: Major APP (10 bis 100-facher Anstieg als Antwort auf Stimulus)

⊗: Moderate APP (2 bis 10-facher Anstieg)

⊗: Minor APP (<2-fachem Anstieg)

⊖: Minor APP (<2-fachem Abfall, negatives APP)

nu: nicht untersucht

<sup>1</sup>: über qualitative Nachweise herausgefunden (Heegard et al., 1998, Chamanza et al., 1999)

geringe diagnostische Spezifität, da sie bei verschiedenen Erkrankungen erhöht sind. Sie zeigen schnell und genau die Präsenz infektiöser und inflammatorischer Prozesse, jedoch nicht die zugrunde liegende Ursache (KENT, 1992; CERON et al., 2005). APP können als Leberfunktionstest herangezogen werden (CERON et al., 2005).

## 2.7.1 Positive Akute-Phase-Proteine

### 2.7.1.1 C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP hat seinen Namen aufgrund seiner Fähigkeit, das C-Polysaccharid von *Pneumococcus pneumoniae* (*Streptococcus pneumoniae*) kalziumabhängig zu binden (KRÜGER et al., 1995; CERON et al., 2005). Es wird hauptsächlich von der Leber als Teil der Akute-Phase-Reaktion nach Stimulation der Hepatozyten durch proinflammatorische Zytokine (IL-6, IL-1, TGF- $\beta$  und TNF- $\alpha$ ) gebildet (HOLM et al., 2004). Beim Hund wurde das CRP erstmals 1966 durch eine Kreuzreaktion mit humanem CRP in einem Latexagglutinationstest nachgewiesen (DILLMAN & COLES, 1966).

#### *Aufbau und chemische Eigenschaften des CRP*

Das canine CRP ist ein Glykoprotein, bestehend aus fünf nicht-kovalent gebundenen Untereinheiten, von denen im Unterschied zum humanen CRP zwei in jedem Molekül glykosyliert sind (CASPI et al., 1984). Es ähnelt im elektronenmikroskopischen Bild dem



humanen CRP (CASPI *et al.*, 1984). Das Molekulargewicht liegt laut CASPI *et al.* (1984) bei 100 kD, laut YAMAMOTO *et al.* (1992) bei circa 150 kD. Es ist ein thermolabiles Molekül, welches seine Antigenität bei einer Temperatur von 70°C verliert (YAMAMOTO *et al.*, 1992). Canines CRP ist laut RILEY & ZONTINE (1972) bei -10°C mindestens drei Monate stabil. DILLMAN & COLES (1966) berichteten über eine Stabilität von zwei Monaten bei einer Lagerung bei -20°C. Aufgrund desselben Verhaltens und derselben Funktion des caninen CRP im Vergleich zum humanen CRP kann man davon ausgehen, dass der Hund für die weitere Erforschung der Funktionen und der Produktion des CRP und bei spezifischen Fragestellungen ein gutes Tiermodell darstellt (YAMAMOTO *et al.*, 1992). Über die Halbwertszeit des CRP beim Hund gibt es keine Daten, jedoch scheint sie sehr kurz zu sein (CERON *et al.*, 2005), das humane CRP hat eine Halbwertszeit (HWZ) von 7 Stunden (KOLB-BACHOFEN, 1991; KRÜGER *et al.*, 1995).

### *Biologische Eigenschaften/Funktionen*

Das CRP hat antiinflammatorische Eigenschaften. MOLD *et al.* (2002) beschrieben die Schutzfunktion des CRP vor Infektionen, seine Aufgabe bei der Beseitigung von Gewebeschäden, bei der Vorbeugung vor Autoimmunisierung und der Regulation der Entzündungsantwort. Aufgrund seiner Struktur bindet es an eine Vielzahl pathogener Bakterien oder intrazellulärer Antigene und bewirkt die Identifizierung von Fremdmolekülen durch eine Strukturänderung (Opsonierung von Bakterien, Parasiten und Immunkomplexen) (KRÜGER *et al.*, 1995; MURATA *et al.*, 2004). Es erfolgt die Aktivierung des Komplementsystems (klassischer Weg) und eine Interaktion zwischen spezifischen Phagozyten-Rezeptoren (KRÜGER *et al.*, 1995; DU CLOS & MOLD, 2001). Durch letzteres wird die Phagozytose stimuliert und eine Produktion antiinflammatorischer Zytokine hervorgerufen. Dabei erfolgt die Verknüpfung der angeborenen unspezifischen Immunität mit der spezifischen erworbenen Immunität (DU CLOS & MOLD, 2001). CRP bindet an die Fc( $\gamma$ )-Rezeptoren von Lymphozyten und kann die antigeninduzierte Lymphozytenstimulation beeinflussen (PEPYS, 1981; PEPYS & BALTZ, 1983; BAUMANN & GAULDIE, 1994; STEEL & WHITEHEAD, 1994). Es hemmt als weitere antiinflammatorische Eigenschaft die Chemotaxis und den „respiratorischen Burst“ der neutrophilen Granulozyten (MORTENSEN & ZHONG, 2000). Es bindet des weiteren Chromatin, Histone und kleine nukleäre Ribonukleoproteinpartikel (KRÜGER *et al.*, 1995). Diese Eigenschaft ist besonders zur Verhinderung von Autoimmunreaktionen gegen körpereigene Kernantigene aufzufassen (KRÜGER *et al.*, 1995).

### *Bedeutung in Humanmedizin und Veterinärmedizin*

Das CRP ist sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin als ein nützlicher Entzündungsmarker bekannt und wird speziell in der Humanmedizin allein oder in Verbindung mit Procalcitonin (PCT) als Sepsismarker eingesetzt (CASTELLI *et al.*, 2004; POVOA *et al.*, 2005). CASTELLI *et al.* (2004) wiesen bei Patienten mit Infektionen deut-

lich höhere CRP-Konzentrationen nach als bei Patienten ohne Infektionen. Im klinischen Zusammenhang ist es schwer, CRP als einen unabhängigen Marker für eine Infektion zu verwenden, da es 1. eine Vielzahl an Faktoren gibt, die die Produktion von CRP induzieren und 2. die Infektion mit mehreren Erkrankungen einhergehen kann (CASTELLI *et al.*, 2004). Im Vergleich zu einem weiteren Sepsismarker, dem PCT, hat das CRP eine sehr langsame Kinetik (HWZ 7h), so dass die PCT-Konzentration eine Vorhersage über einen septischen Prozess schon 24-48 Stunden bevor es die CRP-Konzentration ermöglichen würde, erlaubt (CASTELLI *et al.*, 2004). Die langsame Kinetik des CRP zeigt sich auch im Vergleich zur Kinetik des IL-6, das innerhalb von 24 Stunden nach einem operativen Eingriff ansteigt (MARUNA *et al.*, 2002). Der Anstieg des CRP folgt deutlich später (bis ca. 72 Stunden postoperativ) (MARUNA *et al.*, 2002). Diese zeitliche Verzögerung begrenzt den Einsatz des CRP. Jedoch wurde in der Humanmedizin festgestellt, dass die CRP-Konzentration im Zuge einer erfolgreichen Therapie rapide abfällt (SCHOFIELD *et al.*, 1982). Es wurde als nützlicher Marker zur Festsetzung der Dauer einer Antibiotikatherapie bei neonataler Septikämie eingesetzt (EHL *et al.*, 1997; JASWAL *et al.*, 2003).

In veterinärmedizinischen Studien konnte ein Anstieg des CRP mit einem zunehmenden Schweregrad der Erkrankung in Verbindung gebracht werden (CASPI *et al.*, 1987; YAMAMOTO *et al.*, 1993b; YAMAMOTO *et al.*, 1994a; OTABE *et al.*, 2000; SPILLMANN *et al.*, 2002; HOLM *et al.*, 2004). Bei Hunden wurde abhängig von der Art der Stimuli ein unterschiedlicher Konzentrationsanstieg in einem unterschiedlichen Zeitraum festgestellt. So stieg z.B. das CRP bei Hunden nach chirurgischen Eingriffen oder Infektion mit *Bordetella bronchiseptica* innerhalb eines Tages auf das Konzentrationsmaximum, während nach einer Infektion mit intrazellulären Organismen, wie *Trypanosoma brucei* oder *Ehrlichia canis*, das Maximum der Konzentration erst 4-10 Tage post infektionem erreicht war (RIKIHISA *et al.*, 1994). Bei chirurgischen Traumata betrug die CRP-Konzentration das 95-fache, nach Inokulation von Terpentinöl das 40- bis 50-fache und nach intravenöser Gabe von *E. coli*-LPS das 23-fache der CRP-Konzentration vor der Entzündungsreaktion (CONNER *et al.*, 1988a; YAMASHITA *et al.*, 1994).

CRP ist das beim Hund am stärksten ansteigende APP (CASPI *et al.*, 1987; NDUNGU *et al.*, 1991; YAMAMOTO *et al.*, 1993b; RIKIHISA *et al.*, 1994; YAMAMOTO *et al.*, 1994b; MARTINEZ-SUBIELA *et al.*, 2002). Erhöhte CRP-Konzentrationen des Hundes konnten z.B. bei Inflammatory bowel disease (HAUPT *et al.*, 1997), Autoimmunerkrankungen (wie rheumatoider Arthritis, nichterosiver Polyarthritits sowie autoimmunhämolytischer Anämie) (CASPI *et al.*, 1987), Pankreatitis (HOLM *et al.*, 2004), Pneumonie (YAMAMOTO *et al.*, 1994a), Pyometra (FRANSSON *et al.*, 2004) oder nach Operationen festgestellt werden (YAMAMOTO *et al.*, 1993b) (Tab. 2.3). Bei Hündinnen mit Mammatumoren schienen die CRP-Werte mit dem Auftreten von Metastasen und Komplikationen im Vergleich zu lokalisierten malignen und benignen Tumoren zu steigen (CASPI *et al.*, 1987). PARRA *et al.* (2004) stellten fest, dass es anhand des CRP möglich ist, Ergussflüssigkeit nach Exsudat und Transsudat zu unterscheiden. Gesunde Hunde, die in privaten Haushalten

gehalten wurden, zeigten höhere CRP-Konzentrationen ( $8,4 \pm 4,6 \mu\text{g/l}$ ) als Hunde in sehr sauber gehaltenen Anlagen. Dieser Zusammenhang ist mit der größeren Stimulation des Immunsystems durch die Umweltfaktoren in den privaten Haushalten zu erklären (YAMAMOTO *et al.*, 1992; YAMAMOTO *et al.*, 1994a). Umwelteffekte sind auch die Ursache für die hohen intraindividuellen Schwankungen der CRP-Werte im Serum gesunder Hunde (OTABE *et al.*, 1998). Bei Katzen scheint das CRP bei einer entzündlichen Reaktion kaum zu reagieren bzw. steigt nur sehr gering (KAJIKAWA *et al.*, 1999).

**Tab. 2.3:** CRP-Konzentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) bei Hunden mit verschiedenen Erkrankungen; Median $\pm$ Standardabweichung (Messmethode in allen Studien: ELISA)

Studie	Erkrankung	n	kranke Hunde	n	Kontrollhunde
Holm <i>et al.</i> (2004)	Akute Pankreatitis	16	$56 \pm 13$	16	$3 \pm 1$
Fransson <i>et al.</i> (2004)	Mukometra	10	$54 \pm 66$	10	$20 \pm 8$
	Pyometra	54	$200 \pm 94$		
Yamamoto <i>et al.</i> (1994)	Pneumonie	20	$212 \pm 184$	150	$7 \pm 5$
Rikihisa <i>et al.</i> (1994)	Ehrlichia canis seropositiv	12	$49 \pm 29$	3	$3 \pm 18$

CRP, Cp und SAA werden im Gegensatz zu Hp, welches stark ansteigt, nicht durch die Gabe von Glukokortikoiden beeinflusst (CERON *et al.*, 2005). Es wurde festgestellt, dass die Konzentration der APP bei Hunden durch ständigen Umgang mit den Tieren oder wiederholte Blutabnahmen (DILLMAN & COLES, 1966; KJELGAARD-HANSEN *et al.*, 2003c; MARTINEZ-SUBIELA *et al.*, 2003a), durch Injektionen (MARTINEZ-SUBIELA *et al.*, 2003b) oder die Verabreichung von Kochsalzlösung oder anderen Plazebos (RIKIHISA *et al.*, 1994; YAMAMOTO *et al.*, 1994c) nicht beeinflusst wird. CRP kann für die Kontrolle des kurzzeitigen Behandlungserfolges mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) nicht herangezogen werden (CERON *et al.*, 2005). Einer der Gründe könnte sein, dass NSAID nicht direkt die Produktion von IL-6 hemmen (BORER *et al.*, 2003).

#### *Bestimmungsmethoden des CRPs*

Die Messung von CRP erfolgt im Allgemeinen durch einen Immunoassay, der spezifische Antikörper gegen canines CRP verwendet (CERON *et al.*, 2005). Um CRP als Routineparameter anwenden zu können, ist es wichtig, eine einfache, schnelle, kostengünstige Bestimmungsmethode zu entwickeln. Gegenwärtig ist ein kommerzieller ELISA für die Bestimmung von caninem CRP auf dem Markt (KJELGAARD-HANSEN *et al.*, 2003a). Es wurde herausgefunden, dass ein ebenfalls erhältlicher automatischer turbidimetrischer Immunoassay für humanes CRP für die Messung von caninem CRP genutzt werden kann

(KJELGAARD-HANSEN *et al.*, 2003b). Weitere Bestimmungsmöglichkeiten sind ein Latexagglutinationstest (TAGATA *et al.*, 1996) und ein Schnelltest (nach dem Prinzip der Immunochromatographie), der zwischen Konzentrationen von  $< 5\text{mg/l}$  und  $> 5\text{mg/l}$  differenzieren kann (MCGROTTY *et al.*, 2004). Letztgenannter Test ist jedoch stark durch falsch positive Ergebnisse limitiert (MCGROTTY *et al.*, 2004). Neuere Bestimmungsmethoden basieren auf der zeitaufgelösten Fluorometrie, sie wurden bisher für die Bestimmung von caninem CRP in Blut, Speichel und Ergussflüssigkeit evaluiert (PARRA *et al.*, 2004; PARRA *et al.*, 2005a; PARRA *et al.*, 2005b).

### 2.7.1.2 Fibrinogen

Fibrinogen ist ein  $\beta$ -Globulin, welches im Plasma aller Vertebraten vorkommt. Es ist aus drei nichtidentischen Polypeptidketten, die mittels Disulfidbrücken verbunden sind, und einem Glykoprotein aufgebaut (GENTRY, 1999; CERON *et al.*, 2005). Das Fibrinogen ist an der Homöostase und der Reparatur von Gewebeschäden beteiligt, indem es zum einen das Substrat für die Fibrinbildung und zum anderen die Matrix für die Einwanderung der Entzündungszellen darstellt (THOMAS, 2000). Fibrinogen bindet spezifisch an die CD11/CD18-Integrine der eingewanderten Phagozyten, wodurch eine Kaskade intrazellulärer Signale ausgelöst wird, die zu einer Verstärkung der Degranulation, Phagozytose, antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität und Verzögerung der Apoptose führt (STRIN *et al.*, 1998; RUBEL *et al.*, 2001). Fibrinogen, als Akute-Phase-Protein, ist einerseits ein guter Marker für Entzündungsreaktionen, andererseits dient es zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der DIC. Obwohl die pathophysiologische Reaktion von Fibrinogen auf Infektionen und Entzündungen bei Hunden und Katzen sowie anderen Säugetieren schon seit Jahren bekannt ist, wurde es in der Veterinärmedizin nicht in seiner Funktion als APP als Routineparameter eingesetzt (CERON *et al.*, 2005). Der klinische Wert als Diagnostikum und Parameter zur Verlaufskontrolle von Entzündungen ist niedriger als der von anderen positiven APP, wie beispielsweise Hp, Cp oder CRP (MARTINEZ-SUBIELA *et al.*, 2002). Diese APP reagieren schneller und mit einem höheren Anstieg auf Stimuli als das Fibrinogen (2- bis 4-facher Anstieg) (CERON *et al.*, 2005). Bei Hunden kommt das Fibrinogen stattdessen bei der Diagnose einer DIC und einer Hyperfibrinolyse zur Anwendung (MISCHKE *et al.*, 1998).

### 2.7.1.3 Haptoglobin (Hp)

Hp kann neben der Leber, auch in der Lunge, dem Fettgewebe, der Milz und den Nieren gebildet werden (DOBRYZYCKA, 1997; EBERSOLE & CAPPELLI, 2000). Es ist ein Bestandteil des Alpha-Globulins und bindet im Plasma freies Hämoglobin, das toxisch und proinflammatorisch ist (WAGENER *et al.*, 2001). Hp reduziert mit der Hämolyse verbundene oxidative Schäden (YANG *et al.*, 2003). Über den spezifischen Oberflächenrezeptor CD163 der Makrophagen wird der Haptoglobin-Hämoglobin-Komplex erkannt und mittels

Phagozyten neutralisiert (SCHAER *et al.*, 2002). Dem Hp kann eine Vielzahl immunmodulatorischer Effekte zugeschrieben werden, zum Teil erfolgen diese durch Bindung des Haptoglobins an CD11/CD18-Rezeptoren der Effektorzellen (EL-GHMATI *et al.*, 1996). ROSSBACHER *et al.* (1999) beschreiben einen hemmenden Effekt des Hp auf die Chemotaxis der Granulozyten, die Phagozytose und bakterizide Wirkung. Außerdem scheint es die Mastzellproliferation zu inhibieren (EL-GHMATI *et al.*, 2002), der spontanen Reifung epidermaler Langerhans-Zellen entgegenzuwirken (XIE *et al.*, 2000) oder die T-Zell-Proliferation zu unterdrücken (BASELER & BURRELL, 1983; MURATA & MIYAMOTO, 1993; ARREDOUANI *et al.*, 2003). Obwohl bei Hunden das Hp als essentielles Protein und nur moderates APP bekannt ist (CONNER *et al.*, 1988a), haben mehrere Studien Änderungen der Hp-Konzentration im Serum als diagnostischen und prognostischen Marker bei verschiedenen entzündlichen Situationen eingesetzt (SOLTER *et al.*, 1991; TOSA *et al.*, 1993; MARTINEZ-SUBIELA *et al.*, 2002). Bei Hunden mit Leishmaniose konnte ein 5-facher (MARTINEZ-SUBIELA *et al.*, 2002), nach Operationen ein 2- bis 3-facher Anstieg beobachtet werden (CONNER *et al.*, 1988a). Das Muster der Glykosylierung des Haptoglobins variiert bei Hunden mit verschiedenen inflammatorischen, autoimmunen und neoplastischen Erkrankungen (ANDERSSON *et al.*, 1998; ANDERSSON & SEVELIUS, 2001). Bei Hunden mit autoimmunhämolytischer Anämie wurden niedrige Hp-Spiegel beschrieben (HARVEY & WEST, 1987). Bei Hunden mit Hyperadrenokortizismus waren die Hp-Konzentrationen moderat erhöht, wahrscheinlich durch die endogene glukokortikoid-abhängige Stimulation der Hp-Produktion (CERON *et al.*, 2005). Hunde mit Diabetes mellitus und diabetischer Ketoazidose haben ebenfalls erhöhte Hp-Werte, dabei soll die mit der Krankheit verbundene chronische Entzündung eine Rolle spielen (MCGROTTY *et al.*, 2003).

#### 2.7.1.4 Serum Amyloid A (SAA)

Das SAA ist ein kleines Protein mit einem Molekulargewicht von 15 kD (CERON *et al.*, 2005). Es wird als Vorläufer für das Amyloid Protein A, das Hauptprotein des  $\alpha$ -Amyloids gesehen und ist so potentiell in die Entwicklung der Amyloidose und anderer chronischer Entzündungen, wie z.B. der rheumatoiden Arthritis, involviert (UHLAR & WHITEHEAD, 1999). Das SAA gehört zur Fraktion der High Density Lipoproteine (HDL) im Plasma. Seine physiologische Aufgabe bei der Wirtsantwort während einer Entzündung ist noch nicht geklärt, jedoch wurden verschiedene Effekte beschrieben (MURATA *et al.*, 2004). So wurde die Beteiligung bei der Entgiftung von Endotoxin, der Hemmung von Lymphozyten- und Endothelzellproliferation, der Hemmung der Thrombozytenaggregation und der Hemmung der T-Lymphozytenadhäsion an extrazelluläre Matrixproteine gezeigt (URIELI-SHOVAL *et al.*, 2000). SAA ist an der chemotaktischen Rekrutierung von Entzündungszellen zum Ort der Infektion beteiligt (XU *et al.*, 1995). Es spielt weiterhin eine Rolle bei der Downregulation des Entzündungsprozesses, indem es die Ausschüttung von Myeloperoxidase hemmt und die Granulozytenmigration dirigiert (GATT *et al.*,

1998). Epithelzellen des Darmes können SAA nach Stimulation durch proinflammatorische Mediatoren wie TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-1- $\beta$  freisetzen (VREUGDENHIL *et al.*, 1999). Das Protein ist wahrscheinlich an der lokalen Abwehrreaktion des Darmes gegenüber Endotoxinen beteiligt (MURATA *et al.*, 2004). Beim Menschen sind die Sensitivität des SAA, die Schnelligkeit seines Anstieges sowie der Bereich der SAA-Konzentration ähnlich denen des CRP (PEPYS & BALTZ, 1983). In der veterinärmedizinischen Diagnostik wird das SAA nicht so verbreitet eingesetzt wie das Haptoglobin, wahrscheinlich aufgrund der Schwierigkeiten, die sich bei der Messung wegen seiner hydrophoben Eigenschaft ergeben (ECKERSALL, 2000). Es gibt einen für canines SAA etablierten ELISA, welcher auch für Messungen des felines SAA verwendet werden kann (KAJIKAWA *et al.*, 1996). Das SAA steigt signifikant bei Hunden, die mit *Bordetella bronchiseptica* und dem Parvovirus infiziert wurden (YAMAMOTO *et al.*, 1994c; YULE *et al.*, 1997).

### 2.7.1.5 Coeruloplasmin (Cp)

Cp ist ein  $\alpha$ 2-Glykoprotein und gehört zu den kupferhaltigen Ferroxidasen (MARTINEZ-SUBIELA *et al.*, 2001). Es oxidiert toxisches Eisen in seine nicht-toxische Form (PATEL *et al.*, 2002). Es gibt keine Studien über die Struktur des Glykoproteins bei Hunden und Katzen (CERON *et al.*, 2005). Das humane Cp ist ein Protein mit einem Molekulargewicht von 151 kD, das ungefähr 0,34% Kupfer enthält, pro Molekül 8 Atome Kupfer (CERON *et al.*, 2005). Cp enthält zusätzlich Hexosamine, Hexose und Neuraminsäure (RICE, 1963). Es wird hauptsächlich in der Leber, aber auch extrahepatisch synthetisiert (PAN *et al.*, 1996; MAZUMDER *et al.*, 1997). Das Cp der Lunge wird hauptsächlich in den Epithelien des Respirationstraktes gebildet (YANG *et al.*, 1996). Cp beugt Gewebeschäden, die durch freie Radikale verursacht werden, vor und ist bei verschiedenen antioxidativen und zytoprotektiven Vorgängen beteiligt (INOUE *et al.*, 1999). Es wirkt antiinflammatorisch, indem es die Anzahl der am Endothel haftenden Neutrophilen reduziert und als ein extrazellulärer Radikalfänger fungiert (BROADLEY & HOOVER, 1989; SEGELMARK *et al.*, 1997). Cp wird weniger als die anderen APP zur Diagnose von Infektionen herangezogen (MURATA *et al.*, 2004), obwohl es verschiedene Studien gibt, die zeigen, dass es als Indikator für Infektionen bei Rindern (CONNER *et al.*, 1986; CONNER *et al.*, 1988b; CONNER *et al.*, 1989; CHASSAGNE *et al.*, 1998; SHELDON *et al.*, 2001), Pferden (BARTON & EMBURY, 1987; AUER *et al.*, 1989; FAGLIARI *et al.*, 1998), Hunden (CONNER *et al.*, 1988a) und Hühnern (PIERCY, 1979) dienen kann. Canines Cp kann als Parameter für eine frühe Trächtigkeitsdiagnose herangezogen werden (VANNUCCHI *et al.*, 2002). Der Anstieg der Cp-Konzentration bei Hunden ist höher und erfolgt frühzeitiger als beim Menschen (CONNER *et al.*, 1988a). Bei Hunden mit Leishmaniose konnte ein 5-facher (MARTINEZ-SUBIELA *et al.*, 2002), bei Hunden post operationem ein 2- bis 3-facher Anstieg festgestellt werden (CONNER *et al.*, 1988a).

### 2.7.1.6 Alpha 1-acid Glykoprotein (AGP)

Das AGP ist ein hauptsächlich von den Leberzellen synthetisiertes und sekretiertes Sialoglykoprotein (MURATA *et al.*, 2004). FOURNIER *et al.* (2000) beschrieben jedoch auch eine extrahepatische Produktion. Es hat ein Molekulargewicht von 43 kD und einen sehr hohen Kohlenhydratanteil von 45% (DELLO *et al.*, 1987; FOURNIER *et al.*, 2000). Lokales AGP trägt wahrscheinlich zur Aufrechterhaltung der Homöostase bei, indem es den hauptsächlich durch proinflammatorische Prozesse in den Epithel- und Endothelzellen hervorgerufenen Gewebeschaden reduziert (MURATA *et al.*, 2004). Systemisches AGP hat zwei physiologische Hauptfunktionen: Bindung von Wirkstoffen und Immunmodulation. Es bindet und transportiert endogene und exogene Substanzen, wie zum Beispiel Heparin, Histamin, Serotonin und Steroide (FOURNIER *et al.*, 2000). AGP ist ein natürlicherweise antiinflammatorisches Agens, es hemmt die Aktivierung von Neutrophilen und steigert die Sekretion von IL-1-Rezeptor-Antagonisten durch Makrophagen (FOURNIER *et al.*, 2000). AGP bindet direkt LPS und neutralisiert ihre Toxine. Dadurch steigert es wahrscheinlich direkt die LPS-Clearance (MOORE *et al.*, 1997). Es hemmt weiterhin mitogeninduzierte Lymphozytenproliferation (ITOH *et al.*, 1989) und die Aktivität der natürlichen Killerzellen (OKUMURA *et al.*, 1985). Hunde mit Hepatitis oder nach Gabe von Terpentinöl hatten erhöhte AGP-Konzentrationen (YAMASHITA *et al.*, 1994; SEVELIUS & ANDERSSON, 1995). Die AGP-Konzentrationen im Serum korrelieren positiv mit den Konzentrationen anderer APP (HAYASHI *et al.*, 2001) und der Gesamtsialinsäurekonzentration (N- und O-Derivate der Neuraminsäure) (THOUGAARD *et al.*, 1999).

## 2.7.2 Negative Akute-Phase-Proteine

### 2.7.2.1 Albumin

Albumin ist das am meisten im Blut vorliegende Protein, mit 35-50% des Plasmaproteins bei gesunden Hunden und Katzen. Es bildet das stärkste Band bei der Serumproteinelektrophorese (CERON *et al.*, 2005). Es gehört zu den kleinsten Plasmaproteinen. Aufgrund der relativ großen Konzentration und seiner kleinen Moleküle ist es für über 75% des kolloidosmotischen Drucks im Plasma verantwortlich, des weiteren stellt es die Hauptquelle für Aminosäuren dar, die vom tierischen Organismus - wenn notwendig - genutzt werden können (WEISS & JELKMAN, 1997; CERON *et al.*, 2005). Albumin ist für das Binden und den Transport verschiedener Stoffe zuständig, so z.B. Bilirubin, Urobilin, Fettsäuren, gallensaure Salze und einiger körperfremder Stoffe, wie z.B. Penicillin, Sulfonamide und Quecksilber (WEISS & JELKMAN, 1997). HARDIE (1995) beschrieb bei Hunden und Katzen mit Sepsis das Auftreten einer Hypoalbuminämie. Während einer Sepsis entwickelt sich das „capillary leak syndrome“, das mit dem Verlust des Albumins aus dem Gefäßsystem einhergeht und zu einem herabgesetzten onkotischen Druck führt (HARDIE, 1995; BRADY & OTTO, 2001; DE LAFORCADE *et al.*, 2003; MARGARSON & SONI, 2004). Dadurch kommt es zu starken Beeinträchtigungen des Organismus z.B. in Form von respi-

ratorischen Problemen aufgrund eines Lungenödems. Eine neuere Hypothese besagt, dass der Effekt der Akute-Phase-Reaktion auf die Konzentration der negativen APP stärker ist als der Ernährungszustand der Tiere (FUHRMAN *et al.*, 2004), d.h. niedrige Konzentrationen an Albumin weisen eher auf eine Akute-Phase-Reaktion als auf eine Mangelernährung hin.

### 2.7.2.2 Transferrin

Transferrin ist ein Plasmaglykoprotein, das für den Transport von Eisen im Blut verantwortlich ist (CERON *et al.*, 2005). Es hat eine einzelne Peptidkette, bestehend aus 700 Aminosäuren (CERON *et al.*, 2005). Bei einem neutralen pH-Wert bindet Transferrin Eisen als Eisenion an zwei Bindungsstellen. Das Ion liegt jedoch dissoziiert vor, wenn der pH-Wert unter 5,5 fällt (SMITH, 1997). LAW (2002) schreibt dem Transferrin aufgrund der Bindung von Eisenionen eine Beteiligung bei der angeborenen Immunität zu, da das Eisen so dem Zugriff von Pathogenen und Parasiten entzogen ist. Man kann die Transferrinkonzentration mit einem Immunoassay messen, gewöhnlicherweise wird es jedoch über die Gesamteisenbindungskapazität bestimmt (SMITH, 1997; BRAUN *et al.*, 2001). Analog zu einer Hypoalbuminämie spricht eine erniedrigte Konzentration an Transferrin eher für den Ablauf einer Akute-Phase-Reaktion als für das Vorliegen einer Mangelernährung (FUHRMAN *et al.*, 2004).

## 2.8 Weitere Entzündungsparameter

### 2.8.1 Leukozyten

Der häufigste hämatologische Befund bei einer Sepsis ist die Leukozytose, jedoch kann man bei unveränderter Leukozytenzahl eine Sepsis nicht ausschließen (CRUZ & DELLINGER, 2002). Beim Menschen steigen die Leukozyten gewöhnlich über 10.000 Zellen/mm<sup>3</sup> (CRUZ & DELLINGER, 2002). Eine bakterielle Infektion kann weiterhin über eine Linksverschiebung identifiziert werden (CRUZ & DELLINGER, 2002). Die Linksverschiebung spiegelt eine erhöhte Anzahl unreifer neutrophiler Granulozyten (Stabkerniger) wieder. Durch eine Sepsis oder Endotoxämie erfolgt eine ungleichmäßige Entwicklung der Neutrophilen (asynchrone Reifung), wodurch eine zuverlässige Bestimmung des Reifungsgrades erschwert werden kann. Je nach Ausmaß der Linksverschiebung kann man auf den Schweregrad der Entzündung Rückschlüsse ziehen (RASKIN *et al.*, 2006). Als Vorstufen der segmentkernigen Neutrophilen gelten die Myeloblasten, Promyelozyten, Myelozyten, Metamyelozyten und stabkernigen Neutrophilen. Aus dem Knochenmark treten in der Regel die am weitesten entwickelten Vorstufen in die Blutbahn über (stabkernige neutrophile Granulozyten), handelt es sich um jüngere Zellen, kann man von einer hochgradigen Entzündung ausgehen (RASKIN *et al.*, 2006).

Auch die Leukopenie kann Zeichen einer Sepsis sein. Sie ist zum einen Ausdruck der



sepsisbedingten Suppression des Knochenmarks, die zu einem Abfall der weißen Blutkörperchen führt und mit einer erhöhten Letalität einhergeht (CRUZ & DELLINGER, 2002). Zum anderen führt aber auch der Verbrauch der Leukozyten (durch zunehmende Leukozytenadhäsion und periphere Sequestration) zu einer Leukopenie und erhöhter Letalität (MORENO *et al.*, 2002). Umweltfaktoren und Immunstimuli (z.B. LPS) können die Wirtsantwort stark beeinflussen und eine abnehmende Empfindlichkeit der Leukozyten für Endotoxin oder eine Endotoxin-Toleranz hervorrufen (PAPASIAN & MORRISON, 2002). Bei der Untersuchung dieser Leukozyten konnte eine deutlich herabgesetzte Produktion von TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$  oder anderen Zytokinen nach Stimulation mit LPS beobachtet werden (PAPASIAN & MORRISON, 2002). Tatsächlich ist dieses Phänomen jedoch nicht spezifisch für Endotoxin oder Sepsis, es tritt in vielen Stresssituationen (Traumata, Verbrennungen, Blutungen oder chirurgische Eingriffe) auf. Man kann diese geringere Empfindlichkeit auch als CARS bezeichnen (Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome). Während der systemischen Entzündung scheint beides aufzutreten (SIRS vorwiegend im entzündeten Gewebe und CARS im Blut) (CAVAILLON & ADYB-CONQUY, 2002). Die durch SIRS und Sepsis verursachten Endothelschäden (Kap. 2.4, S. 13) führen zu einer Akkumulation der Leukozyten, wodurch der Entzündungsprozess ausgelöst und aufrechterhalten wird. Das Gehirn scheint gegen diese Ansammlung von Leukozyten resistent zu sein und so entzündungsbedingten Schäden vorzubeugen (PHILIPS & BENNETT, 2002). Hauptschutzmechanismus ist die Bluthirnschranke, deren Integrität zwar durch die Sepsis funktionell gestört wird, aber durch die unbeschädigt bleibenden „tight junctions“ wird die Passage von Zellen verhindert (PHILIPS & BENNETT, 2002). Zusätzlich exprimiert das zerebrovaskuläre Endothel nur sehr geringe Konzentrationen der Leukozytenadhäsionsmoleküle (VCAM)-1 (vascular cell adhesion molecule) und (ICAM)-1 (intercellular adhesion molecule) (PHILIPS & BENNETT, 2002).

Die Apoptose der neutrophilen Granulozyten und Alveolarmakrophagen ist während des septischen Prozesses herabgesetzt, Lymphozyten unterliegen einer schnellen Apoptose. Die genaue Bedeutung dieses Phänomens ist noch nicht geklärt (HOTCHKISS *et al.*, 1999; OBERHOLZER *et al.*, 2001; ANNANE *et al.*, 2005). Während der Reifung der neutrophilen Granulozyten im Knochenmark können toxische Veränderungen des Zellkerns, des Zytoplasmas (z.B. Einschluss von Döhle-Körperchen) und der Zellgröße entstehen. Diese toxischen neutrophilen Granulozyten können zur frühen und sensitiven Diagnose schwerer Krankheitszustände herangezogen werden. Sie treten auf, bevor es zur einer Linksverschiebung und Veränderung in der Anzahl der Neutrophilen kommt (AROCH *et al.*, 2005). Bei Hunden mit toxischen neutrophilen Granulozyten traten im Vergleich zu Hunden ohne toxische neutrophile Granulozyten u.a. gehäuft Erkrankungen auf, die eine Prädisposition für Sepsis darstellen (z.B. Pyometra, Parvovirose, Peritonitis) (AROCH *et al.*, 2005). Hunde mit toxischen neutrophilen Granulozyten hatten signifikant schwerere Krankheitsverläufe, eine höhere Prävalenz für hämatologische Laborwertveränderungen (z.B. Leukozytose, Leukopenie, Anämie), für Hypoalbuminämie und verringerte Elektrolytkonzentra-

tionen als Hunde ohne toxische neutrophile Granulozyten (AROCHE *et al.*, 2005).

### 2.8.2 Weitere Marker in der Humanmedizin

Bei septischen Patienten sind weiterhin das HMGB1 (High-mobility group B1 protein) (RIEDEMANN *et al.*, 2003), das PCT (Prokalzitonin) (CASTELLI *et al.*, 2004; CASTELLI *et al.*, 2006), der TREM-1 (Triggering receptor expressed on myeloid cells) (GIBOT *et al.*, 2004) und der MIF (Macrophage migration inhibitory factor) (GANDO *et al.*, 2001; LEHMANN *et al.*, 2001) erhöht und können z.T. diagnostisch für eine Sepsis sein. So kann laut MARX *et al.* (2005a) die Bestimmung des PCT zum Ausschluß bzw. zur Sicherung der Diagnose Sepsis beitragen und TREM-1-Plasmakonzentrationen von 60 mg/l oder mehr weisen ebenfalls auf eine Infektion bei SIRS-Patienten hin (GIBOT *et al.*, 2004). Erhöhte Spiegel an MIF korrelieren mit einer schlechten Prognose, sowohl bei Sepsis als auch bei nicht septischen, aber kritisch kranken Patienten (GANDO *et al.*, 2001; LEHMANN *et al.*, 2001). HGMB1 und MIF sind weiterhin therapeutisch interessante Angriffspunkte, da man festgestellt hat, dass z.B. Ethylpyruvat die HGMB1-Produktion hemmt und dadurch das Überleben bei Mäusen mit experimentell induzierter Sepsis verbesserte (sofern es 24h nach Auslösen der Sepsis verabreicht wurde) (ULLOA *et al.*, 2002). Auch durch die Blockade von MIF bei Mäusen mit experimentell induzierter Sepsis verbesserte sich deren Überlebenschance, die Gabe von MIF hingegen steigerte die Sterblichkeit der Mäuse (CALANDRA *et al.*, 2000).

## 2.9 Diagnostik von SIRS/Sepsis

Die Diagnose von SIRS/Sepsis ist aufgrund des komplexen Krankheitsbildes schwierig (GRAMM *et al.*, 1995). Das entscheidende Kriterium für eine Unterscheidung zwischen Sepsis und SIRS ist der Nachweis bzw. Verdacht einer Infektion (Kap. 2.1, S. 9). Die Diagnose Sepsis muss für eine rechtzeitige und adäquate Therapie so früh wie möglich gestellt werden. Für das Management des Patienten ist besonders in der Veterinärmedizin neben der Diagnose auch die Prognose für den Krankheitsverlauf von großer Bedeutung. Da der Tierbesitzer die Therapie finanziert, muss er in die Entscheidung über die weitergehende Behandlung einbezogen werden.

Wichtige Anzeichen einer Sepsis sind dem klinischen Zustand des Menschen oder Tieres zu entnehmen (Kap. 2.5, S. 17) (BALK, 2000b; BRADY & OTTO, 2001). DE LAFORCADE *et al.* (2003) diagnostizierten bei 20 Hunden Sepsis anhand der Sepsis-Kriterien (Infektion, Hypo- oder Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe, Veränderungen der Leukozytenzahl bzw. Linksverschiebung). Klinische Zeichen für Infektionen beim Menschen sind z.B. purulente Sekretion von Wunden, purulentes Sekret in normalerweise sterilen Körperhöhlen (z.B. Peritoneal-, Pleurahöhle, Blase) oder purulente Zerebrospinalflüssigkeit, Purpura fulminans oder ein Toxic-Shock-Syndrome (ANNANE *et al.*, 2005).

Ist die Infektion nicht offensichtlich, muss durch mikrobiologische Untersuchungen (Blutkultur, Tupferprobe, zytologischer Nachweis) versucht werden, den Erreger zu identifizieren (HAUPTMAN *et al.*, 1997; BRADY & OTTO, 2001; ANNANE *et al.*, 2005). Da das Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchung erst nach 6-48 Stunden erhältlich ist, es in 30% der Fälle negativ ist und oft auch nicht der Erreger selbst, sondern dessen Toxine den septischen Prozess verursachen, werden zumindest in der Humanmedizin die konventionellen mikrobiologischen Untersuchungen zukünftig möglicherweise von molekularen Methoden verdrängt (PCR, microarray-based rapid (<4h) detection) (SARAVOLATZ *et al.*, 2003; ANNANE *et al.*, 2005). Die Suche nach Biomarkern für Sepsis blieb bisher erfolglos (ANNANE *et al.*, 2005). In der Humanmedizin wird der routinemäßige Nachweis von Endotoxin und PCT oder anderen Markern im Serum nicht empfohlen (ANNANE *et al.*, 2005), da die Endotoxämie zwar in 30-40% der Fälle bei gramnegativer Sepsis auftritt, jedoch auch bei grampositiver Sepsis vorkommt (HURLEY, 2000). PCT ist zwar bei Patienten mit Sepsis erhöht, ermöglicht jedoch keine Unterscheidung zwischen Infektion und Inflammation (GATTAS & COOK, 2003).

In der Humanmedizin kommen zur besseren Eingrenzung der Diagnose und vor allem für die Prognosestellung Scoring Systeme zur Anwendung. Es gibt 2 Typen von Scoring Systemen, die in der Humanmedizin für den Intensivpatienten entwickelt wurden:

1. die Scoring Systeme, die auf einen Endpunkt fokussiert sind (Überleben)
2. die Scoring Systeme, die die Entwicklung der Erkrankung beschreiben (Organ dysfunction scores) (VINCENT *et al.*, 2000).

In der Humanmedizin gibt es für den septischen Patienten nur wenige Scoring Systeme, obgleich einige für die Sepsis angepasst wurden (LE GALL *et al.*, 1995; KNAUS *et al.*, 1996).

Zu den Scoring Systemen, die eine Aussage über das Überleben der Patienten geben, gehören z.B. der APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) (KNAUS *et al.*, 1985; KNAUS *et al.*, 1991) und SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) (LE GALL *et al.*, 1984). Laut JÄHNE (2005) kommt diesen klinischen Prognosescores in der Humanmedizin gegenwärtig die größere Bedeutung zu, verglichen mit den biochemischen Indikatoren (IL-18, IL-6 und PCT). Diese Scores wurden mittels der Daten sehr großer Patientendatenbanken entwickelt und sind nur in Patientengruppen, die ähnlich denen der Originaldatenbank sind, effektiv (VINCENT *et al.*, 2000). Regionale und internationale Unterschiede zwischen der Patientendemographie oder den Aufnahmekriterien für die Intensivstation können das Verhalten solcher Scores beeinflussen (MORENO & MORAIS, 1997; MORENO *et al.*, 1998). Das Sterberisiko für den einzelnen Patienten ist laut LEMESHOW *et al.* (1995) nicht abschätzbar.

Organ failure scores wurden entwickelt, um die Organeinschränkungen (auch für das Individuum) zu beschreiben, z.B. MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) (MARS-HALL *et al.*, 1995) und SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) (VINCENT *et al.*,

2000). Die meisten humanmedizinischen Scores wurden anhand der Daten von Intensivpatienten entwickelt, einige auch speziell bei Sepsispatienten (ELEBUTE & STONER, 1983; STEVENS, 1983; MEEK *et al.*, 1991; BAUMGARTNER *et al.*, 1992). So z.B. der SOFA Score. Er wurde speziell anhand septischer Patientendaten ermittelt, kann jedoch auch bei nichtseptischen Kranken angewandt werden (VINCENT *et al.*, 2000). Oft berücksichtigen diese Organ failure Scores jedoch die vorbestehenden Organerkrankungen nicht, evaluieren physiologische Daten zusammen mit therapeutischen Interventionen und verwenden unterschiedliche Definitionen, so dass der Einsatz direkt am Krankenbett erschwert ist (MORENO *et al.*, 2002). Deswegen sollten in der Praxis, wenn vorhanden, übereinstimmende Definitionen für z.B. ARDS (BERNARD *et al.*, 1994) oder DIC (TAYLOR *et al.*, 2001) angewendet werden, um den Gesundheitszustand und notwendige Therapiemaßnahmen einschätzen zu können (ANNANE *et al.*, 2005).

JOHNSON *et al.* (2004) beschrieben Ähnlichkeiten des MODS bei Mensch und Hund. Damit liegt nahe, dass ebenso wie für den Menschen für Hunde Scoring Systeme entwickelt wurden, die die Einschränkung der Organfunktionen beschreiben. Obwohl es auch in der Veterinärmedizin Scoring Systeme für Tiere mit traumatischen Verletzungen, kritischen Krankheiten und Pankreatitis gibt, ist ihr Einsatz nicht weit verbreitet (KING *et al.*, 1994; ROCKAR & DROBATZ, 1994; RUAUX & ATWELL, 1998). JOHNSON *et al.* (2004) betonen, dass ein einzelner Score für den individuellen Patienten die klinische Erfahrung nicht ersetzen kann. Auch der von KING *et al.* (1994) entwickelte Survival Prediction Index (SPI) für kritisch kranke Hunde kann eher bei Patientenpopulationen als am individuellen Hund angewendet werden. In den SPI gehen 18 Variablen ein: Körpertemperatur, arterieller Blutdruck, Körpergewicht, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, Bikarbonatgehalt im Blut, Neurostatus, Kreatinin, Hämatokrit, Leukozyten, Albumin, Gesamteiweiß, Alter, Glukose, Bilirubin, konservative oder chirurgische Behandlung, akute oder chronische Erkrankung. Eine Untersuchung über die Ermittlung des SPI zu unterschiedlichen Zeitpunkten (SPI II) ergab keine Verbesserung bezüglich der prognostischen Aussage über das Überleben der kritisch kranken Hunde (KING *et al.*, 2001).

## 2.10 Therapeutische Grundlagen und neue Ansätze in der Therapie

Die veterinärmedizinischen Therapiemöglichkeiten, die mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung kostenintensiver werden, hängen unter anderem stark von den Interessen und finanziellen Möglichkeiten der Tierbesitzer ab. Dadurch ist ihr Einsatz besonders bei schweren Krankheitsverläufen möglicherweise begrenzt (z.B. Hämodialyse, mechanische Beatmung). Grundsätzlich bestehen für die Humanmedizin und die Veterinärmedizin die gleichen Grundsätze und Therapiemöglichkeiten. Die Therapie der Sepsis wird unterteilt in

1. die kausale Therapie
2. die intensivmedizinisch-unterstützende Therapie
3. die zusätzlichen therapeutischen Ansätze (Maßnahmen, die zusätzlich und parallel zur Standardtherapie zur Anwendung kommen) (MARX *et al.*, 2005a).

Grundpfeiler der kausalen Sepsistherapie sind die chirurgische Herdsanierung sowie die gezielte antimikrobielle Therapie, wobei in der Initialphase meist nur eine kalkulierte antimikrobielle Therapie (Einsatz von Antiinfektiva bei [noch] unbekanntem Erreger) möglich ist (MARX *et al.*, 2005a). Eine inadäquate Antibiotikatherapie stellt einen wesentlichen Risikofaktor für die Krankenhausletalität septischer Patienten dar (MARX *et al.*, 2005a). In einer Studie von KOLLEF *et al.* (1999) betrug die Krankenhausletalität 42% bei Patienten, die eine inadäquate Antibiotikatherapie erhielten, gegenüber 17,7% bei Patienten, die kalkuliert antibiotisch behandelt wurden. In der Humanmedizin liegt bei über 40% der Patienten mit Sepsis ein chirurgisch nicht sanierbarer Fokus vor (MARX *et al.*, 2005a). In der Veterinärmedizin wird die Notwendigkeit antimikrobieller Therapien ebenfalls beschrieben (GREENFIELD & WALSHAW, 1987; BREWER & KOTERBA, 1988; DOW *et al.*, 1989; BRADY & OTTO, 2001). Um die Entwicklung der Sepsis zum septischen Schock zu verhindern, sind für die Humanmedizin folgende therapeutischen Maßnahmen als notwendig beschrieben (ANNANE *et al.*, 2005):

1. prophylaktischer Einsatz von Antiinfektiva (BERNARD *et al.*, 1999; SHARMA & HOWDEN, 2001)
2. Aufrechterhalten des normalen Blutglukosespiegels (VAN DEN BERGHE *et al.*, 2001)
3. selektive Darmdekontamination (SDD) (DE JONGE *et al.*, 2003; MARX *et al.*, 2005a); unter der SDD versteht man die topische Applikation nichtabsorbierbarer Antibiotika in den Oropharynx und Magen, zur Prävention von Infektionen, die von der mikrobiellen Darmflora ausgehen (KRUEGER *et al.*, 2003)
4. vorbeugende Maßnahmen zur Vermeidung iatrogenen Infektionen (TABLAN *et al.*, 2004)
5. Immuntherapien wie Impfungen (DEAR *et al.*, 2003; FOXWELL *et al.*, 2003) und die Gabe intravenöser Immunglobuline (CAFIERO *et al.*, 1992; DOUZINAS *et al.*, 2000)

In der Humanmedizin sind neue Ansatzpunkte in der Therapie im Wesentlichen darauf gerichtet, die systemische Entzündungskaskade zu unterbrechen (LOLIS & BUCALA, 2003):

1. Anti-Endotoxin-Therapie (Hemmung der Endotoxin-Wirkung) (LOLIS & BUCALA, 2003)

2. gezielter Einsatz von Glukokortikoiden (bei beeinträchtiger Funktion der Nebenniere im Rahmen der Sepsis kommt es nach Gabe von niedrigdosiertem Hydrokortison und Fludrokortison zu einer Reduktion der Sterbewahrscheinlichkeit) (LOLIS & BUCALA, 2003)
3. antithrombotische Therapien (Einsatz von aktiviertem Protein C, Antithrombin und Heparin); Allerdings beschrieb eine humanmedizinische Studie keinen positiven Einfluss auf die 28-Tage-Letalität (WARREN *et al.*, 2001), so dass man die Gabe von AT bei der Behandlung von schwerer Sepsis und septischem Schock nicht empfiehlt (DELLINGER *et al.*, 2004).
4. Anti-Zytokin-Therapie (LOLIS & BUCALA, 2003)
5. Insulintherapie (Aufrechterhaltung des Blutglukosespiegels) (LOLIS & BUCALA, 2003)
6. Komplementbezogene Therapien (Hemmung der Überproduktion von C5a) (LOLIS & BUCALA, 2003)

Für die Untersuchung und Behandlung von Hunden und Katzen mit Sepsis sind in der Veterinärmedizin „Kirby’s rule of 20“ beschrieben (PURVIS & KIRBY, 1994). Diese Regeln dienen als Leitfaden für das Management dieser Patienten und das rechtzeitige Diagnostizieren und Therapieren eines beginnenden bzw. vorhandenen Organversagens:

1. Aufrechterhaltung des Flüssigkeitshaushaltes.
2. Aufrechterhaltung des onkotischen Drucks. Neben den synthetischen Kolloiden hat in der Humanmedizin auch das natürliche Kolloid Humanalbumin eine Bedeutung für die effektive Volumentherapie. Es ist allerdings nicht mehr häufig erste Wahl (DELLINGER *et al.*, 2004). Wie in der Humanmedizin muss auch beim Tier das Blutvolumen genauestens überwacht werden, indirekte Aussagen erhält man durch die Messung des arteriellen Drucks, der Herzfrequenz, der Urinmenge sowie des Hämatokrits (BRADY & OTTO, 2001). Genauere Informationen über das Blutvolumen erhält man über die Messung des zentralen Venendrucks (ZVD), jedoch sollte man sich nicht allein auf diesen Parameter verlassen (BRADY & OTTO, 2001). Aggressive Infusionstherapie bei Patienten mit erniedrigtem onkotischen Druck und erhöhter Gefäßpermeabilität kann zu einer Volumenüberladung führen (BRADY & OTTO, 2001). Diese manifestiert sich bei der Katze zumeist als Pleuraerguß oder Lungenödem, beim Hund als schwere Ödematisierung des Darmes (BRADY & OTTO, 2001). Beim Hund scheinen generalisierte Ödeme ein negativer prognostischer Indikator zu sein (BRADY & OTTO, 2001).
3. Aufrechterhaltung des Blutzuckers (zwischen 100-200 mg/dl). Initial sollte der Infusion keine Glukose zugesetzt werden, eine Hypoglykämie sollte zunächst mit 25%iger Glukoselösung (0,25-0,5 g/kg i.v.) gefolgt von 1,25-2,5%iger Glukosekonzentration in der weiteren Infusion behandelt werden.

4. Aufrechterhaltung des Elektrolyt- und Säuren/Basen-Haushaltes.
5. Zufuhr von Sauerstoff, gegebenenfalls Beatmung. Wichtig ist das sorgfältige Auskultieren der Lunge sowie die regelmäßige Kontrolle der Blutgase, um ein ARDS rechtzeitig zu erkennen. Sauerstoff kann am besten über eine Nasensonde oder eine Sauerstoffhaube/-box zugeführt werden.
6. Beobachten von Verhalten (Bewusstsein und Hirnfunktionen). Bei einem Abfall des Bewusstseins sollten die Serumsmolalität und Blutglukosekonzentration überprüft und potentielle Ursachen für einen erhöhten intrakraniellen Druck ausgeschlossen werden.
7. Aufrechterhaltung des Blutdrucks. Der systolische Blutdruck sollte über 90 mmHg liegen, der mittlere arterielle Blutdruck über 60 mmHg. Ziel ist es, die Sauerstoffversorgung des Gewebes aufrechtzuerhalten (BRADY & OTTO, 2001; RIVERS *et al.*, 2001). Als Vasopressor ist Dopamin oder Norepinephrin Mittel der Wahl, obwohl humanmedizinische Phase II Studien widersprüchliche Ergebnisse lieferten (HOLLENBERG *et al.*, 2004; MULLNER *et al.*, 2004). Bei kardial bedingter Hypotension kann auch zuerst die Anwendung inotroper Medikamente indiziert sein (ANNANE *et al.*, 2005). Bei Hunden und Katzen sind Dobutamin und Dopamin Mittel der Wahl, Epinephrin sollte als 2. Wahl Verwendung finden (BRADY & OTTO, 2001).
8. Kontrolle von Herzfrequenz, -rhythmus und Kontraktilität.
9. Kontrolle der Albuminkonzentration. Bei einer Hypoalbuminämie von  $<2,0$  g/dl sollten die Hunde und Katzen frisch gefrorenes Plasma oder Vollblut erhalten.
10. Kontrolle des Gerinnungssystems für das rechtzeitige Erkennen einer DIC. 5 Komponenten bei der DIC-Therapie sind zu beachten: a) Verbesserung der Oxygenierung und Perfusion, b) Behandlung der zugrunde liegenden Ursache, c) Unterstützung der Zielorgane (Lunge, Nieren, Herz, Gehirn, Darm), d) bei AT-Verbrauch: Transfusion von frisch gefrorenem Plasma oder Vollblut, e) Heparinisierung bei ausreichend vorhandenem AT (50-100 U/kg s.c. alle 8h).
11. Aufrechterhaltung des Hämatokrits bzw. der Hämoglobinkonzentration. In der Humanmedizin kamen in einer Studie über die Therapie von schwerer Sepsis und septischem Schock bei einer venösen Sauerstoffsättigung von unter 70% Bluttransfusionen zum Einsatz (ein Hämatokrit von mindestens 30% sollte erreicht werden) (RIVERS *et al.*, 2001). Auch für Hund und Katze ist eine häufige Kontrolle von Hämatokrit und Gesamteiweiß von Bedeutung, da Anämie und Hypoproteinämie die Infusionstherapie aufgrund einer gefährlichen Verdünnung des Blutes limitieren (BRADY & OTTO, 2001).

12. Kontrolle der Nierenfunktion. Bei Risikopatienten sollten die Urinmenge sowie täglich Serumkreatinin, Serumharnstoff und Urinstatus kontrolliert werden. Zu Beginn eines akuten Nierenversagens kann die Gabe von 0,1-0,25 g/kg Mannitol hilfreich sein. Leiden die Patienten an einem akuten Nierenversagen, ist in der Humanmedizin eine tägliche Hämodialyse (SCHIFFL *et al.*, 2002) oder kontinuierliche venovenöse Hämofiltration indiziert (SCHRIER & WANG, 2004).
13. Kontrolle des Immunstatus, der Wahl und Dosierung des Antibiotikums sowie der Leukozytenzahl.
14. Kontrolle und Unterstützung der Darmmotilität und Schleimhautintegrität.
15. Tägliche Reevaluierung der Medikamentendosierung sowie des Medikamentenstoffwechsels. (Bestehen eventuelle Leber- und Nierenschädigungen, die eine Dosisanpassung erfordern?)
16. Gewährleistung der Nahrungszufuhr. Dies kann oral oder parenteral erfolgen, um einer negativen Energiebilanz entgegen zu wirken und den daraus folgenden verstärkten Proteinabbau, die Schwächung des Immunsystems, die Atrophie und Einschränkung der viszeralen Organe und die Schädigung der Darmbarriere zu vermeiden. Katzen entwickeln bei anhaltender Inappetenz schnell eine hepatische Lipidose.
17. Überprüfung der Schmerzreaktionen.
18. Anweisung des Pflegepersonals im Umgang mit dem Hund oder der Katze. Bewegungsmöglichkeiten sollten ermöglicht werden, (wenn möglich Kot- und Urinabsatz außerhalb der Box gewährleisten), Pflege und Kontrolle der Katheter
19. Bei vorhandenen Wunden: Wundkontrolle und Verbandswechsel.
20. Tender Loving Care. Hund oder Katze sollten möglichst wenig Angst- und Stresszuständen ausgesetzt werden. Frische Decken, frische Katzentoiletten, eventuelle Versteckmöglichkeiten für Katzen gehören ebenso dazu, wie das Ermöglichen von Ruhephasen, durch Zeiten, in denen das Licht ausgeschaltet wird (wenn möglich).



# 3 Material und Methoden

## 3.1 Probanden

Im Rahmen dieser Studie wurden Hunde mit SIRS, die in der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der FU Berlin und in der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München im Zeitraum eines Jahres (07/2004-07/2005) vorgestellt wurden, untersucht. Einschlusskriterien waren die von DE LAFORCADE *et al.* (2003) und HAUPTMAN *et al.* (1997) für die Veterinärmedizin modifizierten Kriterien für SIRS und Sepsis, ergänzt durch die Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) für die Diagnose und Therapie der Sepsis (REINHART *et al.*, 2006) (Tab. 3.1). Die Hunde mussten mindestens 2 kg Körpergewicht aufweisen, um in die Studie aufgenommen zu werden. Die Hunde wurden in Gruppe 1 (non-septic SIRS) oder Gruppe 2 (Sepsis) eingeteilt. Die Einteilung basierte auf den Untersuchungen des ersten Tages (Tag 0). Bei allen Hunden wurden Alter, Rasse, Geschlecht, Körpergewicht, Impf- und Entwurmungsstatus sowie vorbestehende Erkrankungen und regelmäßige Medikamentengabe erfasst.

**Tab. 3.1:** *Einschlusskriterien für non-septic SIRS und Sepsis, modifiziert nach de Laforcade et al. (2003) und Hauptman et al. (1997)*

SIRS, wenn $\geq 2$ der folgenden Kriterien erfüllt	
Hypo- oder Hyperthermie ( $^{\circ}\text{C}$ )	$< 37,8$ oder $> 39,4$
Tachykardie (Herzschläge/min)	$> 140$
Tachypnoe (Atemzüge/min)	$> 20$
Leukopenie oder Leukozytose (Zellen/ $\mu\text{l}$ )	$< 6000$ bzw. $> 16000$
Linksverschiebung (% stabkernige neutrophile Granulozyten)	$> 3\%$
Sepsis = SIRS + Infektion	
<i>Infektion: histologische, mikrobiologische und/oder zytologische Bestätigung (eitriges Exsudat) einer Infektion, klinisch vermutete Infektion</i>	

## 3.2 Studiendesign

Die Hunde wurden, sofern sie überlebten, über einen Zeitraum von mindestens 3 Tagen (Tag 0, 1 und 2) mindestens viermal täglich klinisch untersucht, wobei Tag 0 dem Tag der Erstuntersuchung entsprach. Die Erstuntersuchung erfolgte entweder an dem Tag,

an dem der Hund in der Klinik vorgestellt wurde oder an dem Tag, an dem ein in der Klinik befindlicher Hund SIRS/Sepsis entwickelte. Mindestens einmal täglich (nach Möglichkeit viermal täglich) wurde der systolische Blutdruck gemessen. An Tag 0 wurde nach Möglichkeit eine Blutkultur angelegt. Sofern ein Infektionsherd vorhanden war, erfolgte die Entnahme von Tupferproben. Hunde wurden, auch wenn sie kein positives mikrobiologisches Testergebnis hatten, in die Gruppe 2 eingeteilt, solange ein makroskopischer Sepsisherd und eine positive Zytologie vorhanden waren.

Das Überleben der Hunde wurde innerhalb eines Zeitraumes von 14 Tagen überprüft. Starben die Hunde zu einem späteren Zeitpunkt, galten sie bei der Auswertung der Ergebnisse trotzdem als überlebende Hunde. Die Bezeichnung gestorben bzw. nicht-überlebend traf auf Hunde zu, die von selbst starben bzw. euthanasiert wurden. Es wurden nur Hunde in die Studie aufgenommen, die sich während der Euthanasie in Agonie bzw. dem Endstadium der Erkrankung befanden. Patienten, die aufgrund finanzieller Nöte der Besitzer eingeschläfert werden mussten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Hunde wurden nur in die Studie aufgenommen, wenn die Besitzer einem stationären Aufenthalt des Hundes zustimmten.

An Tag 0, 1 und 2 wurden, sofern die Tiere überlebten, Blutproben aus der Vena jugularis sinistra bzw. dextra oder peripher nach vorheriger Desinfektion der Entnahmestelle aus der Vena cephalica antebrachii oder Vena saphena lateralis unter Verwendung steriler Einmalkanülen (Neoject<sup>®</sup> Einmalkanülen 20G, Dispomed Witt oHG, Gelnhausen, D) für folgende Laboruntersuchungen entnommen:

1. hämatologische Untersuchung: mindestens 1 ml Kalium-EDTA-Blut (Probengefäß 1,3 ml K3E oder Röhre 4ml K3E, Sarstedt, Nümbrecht, D).
2. blutchemische Untersuchungen (Bestimmung von Natrium, Kalium, Glukose, Protein, Albumin, Bilirubin, ALT, AP, Kreatinin und Harnstoff): mindestens 2 ml Lithium-Heparin-Blut (Röhre 4 ml LH, Sarstedt, Nümbrecht, D).
3. Bestimmung der aPTT, PT, des Antithrombins (AT) und der D-Dimere: 1,8 ml Blut in ein Polypropylenröhrchen mit 0,2 ml 3,13%igem Natriumcitrat (Braun Melsungen AG, Melsungen, D). Das Röhrchen (Röhre 5 ml TS, Sarstedt, Nümbrecht, D) wurde sofort nach Blutabnahme vorsichtig geschwenkt.
4. Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP): mindestens 2 ml Serum (Röhre 4ml Z, Sarstedt, Nümbrecht, D) in einem Probengefäß (Mikroröhre 2 ml mit Verschluss, Sarstedt, Nümbrecht, D) bei zunächst -20°C eingefroren und bei -70°C gelagert.

Die Referenzbereiche für die untersuchten Parameter sind in Tab. 3.2 aufgeführt.

**Tab. 3.2:** Laborinterne Referenzbereiche der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere, FU Berlin und der Medizinischen Kleintierklinik, LMU München, für Blutbild, Blutchemie und Gerinnung

Parameter		Berlin (Min-Max)	München (Min-Max)
Blutbild		Cell-Dyn <sup>®</sup> 3500	Cell-Dyn <sup>®</sup> 3500
WBC	G/l	56-140	55-93
Hkt	l/l	0,42-0,56	0,35-0,58
PLT	G/l	165-400	150-500
Blutchemie		KONELAB 30i	Roche Hitachi 911
Natrium	mmol/l	140-150	143-160
Kalium	mmol/l	3,6-4,8	3,9-5,8
Glukose	mmol/l	4,5-6,2	3,3-6,3
GE	g/l	54-66	48-76
Albumin	g/l	28-36	25-44
Bilirubin	$\mu$ mol/l	bis 5,13	bis 4,79
ALT	U/l	bis 76	bis 91
AP	U/l	bis 97	bis 225
Kreatinin	$\mu$ mol/l	53-106 (<20kg) 53-124 ( $\leq$ 20kg)	31,8-117
Harnstoff	mmol/l	3,5-10	3,3-8,3
Gerinnung			
aPTT	s	14,8-20	10-13,1
PT	s	15-21	16-27
AT	% Aktivität	80-120	95-130
D-Dimere	ng/ml	0-250 (negativ)	0-250 (negativ)

### 3.3 Patientenmonitoring

Die klinische Untersuchung erfolgte mindestens viermal täglich. Folgende Parameter wurden erfasst: Verhalten des Hundes (Seitenlage, somnolent, apathisch, aufmerksam, munter), Rektaltemperatur, Farbe (rot, rosa, blassrosa, verwaschen, zyanotisch, ikterisch) und Feuchte (trocken, mäßig feucht, feucht) der Körperschleimhäute, kapilläre Füllungszeit (KFZ; prompt, < 2s, verzögert), Pulsfrequenz, Herzfrequenz und Atemfrequenz. Der systolische Blutdruck wurde mindestens einmal täglich über drei Tage gemessen. Die Blutdruckmessung in Berlin erfolgte mit dem digitalen Blutdruckmessgerät ProCare Auscultatory 300 der Firma GE Medical Systems, Freiburg, D (syst., diast., mittlerer Blutdruck) oder dem Ultraschall-Doppler Ultrasonic Doppler Flow Detector, Model 811-B der Firma Parks Medical Electronics, Inc., Aloha, USA (syst. Blutdruck). Die zur Größe des Hundes passende Manschette (ca. 40% des Umfangs der Gliedmaße an der Stelle der Messung)

wurde medioproximal des rechten oder linken Carpalgelenkes über der Arteria radialis angelegt. Für die Messung des systolischen Blutdrucks mittels des Ultraschall-Dopplers wurde die Sonde so platziert, dass die Kristalle quer über dem Lumen der Aa. digitales palmares communes lagen. Zuvor wurde der Bereich ausrasiert und mittels Ultraschallgel eine bessere Ankopplung geschaffen. Sowohl bei der Messung mit dem ProCare Auscultatory 300 als auch mit dem Ultraschall-Doppler wurden für den jeweiligen Messzeitpunkt mindestens 3 Werte bestimmt und der Mittelwert errechnet.

## 3.4 Mikrobiologische Untersuchungen

### 3.4.1 Blutkultur

Für das Anlegen der Blutkultur wurden aus der Vena jugularis sinistra oder dextra mindestens 3 ml, maximal 10 ml Blut mittels einer 5- oder 10-ml-Spritze (Braun Injekt, Braun Melsungen AG, Melsungen, D) und einer Einmalkanüle (Neobject<sup>®</sup> Einmalkanülen 24G, Dispomed Witt oHG, Gelnhausen, D) steril abgenommen. Dazu wurde die Entnahmestelle sorgfältig rasiert, gereinigt und mit Alkohol oder Povidon-Jod 5% (Braunoderm, Braun Melsungen AG, Melsungen, D) desinfiziert. Die Abnahme des Blutes sowie das Einbringen in das Kulturmedium erfolgten mit sterilen Handschuhen. Je nach klinischem Zustand des Tieres wurde ein zentraler Venenkatheter (ZVK) gelegt (Cavafix<sup>®</sup> MT oder -<sup>®</sup> Certo, abhängig von der Größe des Hundes, Braun Melsungen AG, Melsungen, D). In diesen Fällen erfolgte die Blutabnahme aus dem ZVK, ebenfalls unter sterilen Bedingungen. Zur Anwendung kam sowohl in München als auch in Berlin das OXOID SIGNAL-Blutkultur-System, Firma Oxoid limited, Hampshire, GB. Das Blutkultursystem wurde nach dem Beimpfen bei 37°C in einem Wärmeschrank inkubiert. Nach 10 Minuten wurde unter Beachtung der Sterilität die Signalkammer aufgesetzt. Das Blutkultursystem wurde am selben oder darauf folgenden Tag an das Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen der FU Berlin bzw. das Institut für Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenmedizin der LMU München zur mikrobiologischen Untersuchung gesandt. Dort erfolgte die weitere Inkubation und erregerspezifische Subkultivierung sowie das Anfertigen eines Antibiotogramms.

### 3.4.2 Tupferproben

Sofern bei den erkrankten Hunden ein Infektionsherd identifiziert werden konnte, wurde davon eine Tupferprobe (BBLTM CultureSwab<sup>TM</sup> Collection & Transport System, Copan for Becton, Dickinson and Company, Sparks, USA) entnommen und ebenfalls an das Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen der FU Berlin bzw. das Institut für Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenmedizin der LMU München gesandt. Bei einer Harnwegsinfektion erfolgte die Aufbewahrung des Urins in einem dafür vorgesehenen sterilen Urinröhrchen (Röhre 15ml, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, D). Bei einigen Pa-

tienten wurde ein Abstrich bzw. ein Punktat vom Infektionsherd zytologisch untersucht (Diff-Quick<sup>®</sup>-Färbung, LT Sys<sup>®</sup>-Heama-Schnellfärbung, Labor + Technik Eberhard Lehmann, Berlin, D). Zahlreiche neutrophile Granulozyten und intrazelluläre Bakterien sprachen für eine Entzündung bzw. Infektion.

## 3.5 Laboruntersuchungen

### 3.5.1 Hämatologische Untersuchungen

Leukozytenzahl, Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt, Hämatokrit sowie Thrombozytenzahl wurden in München mit dem CELL-DYN<sup>®</sup> 3500 (Fa. Abbott, Wiesbaden/USA) und in Berlin entweder ebenfalls mit dem CELL-DYN<sup>®</sup> 3500 (Fa. Abbott, Wiesbaden/USA) oder im Notfall mit dem Medonic CA 620 (Fa. A. Menarini Diagnostics Deutschland, Neuss, D) bestimmt. Bei Agglutination der Erythrozyten erfolgte zusätzlich die Bestimmung des Mikrohämatokrits (Mikro-Hämatokrit-Kapillaren, Brand GmbH, Wertheim, D). Zusätzlich wurde ein Differentialblutbild erstellt. Auf einem Objektträger wurde ein Tropfen Kalium-EDTA-Blut ausgestrichen und entweder nach Diff-Quick<sup>®</sup> (LT Sys<sup>®</sup>-Heama-Schnellfärbung, Labor + Technik Eberhard Lehmann, Berlin, D) oder Giemsa bzw. May-Grünwald (Giemsas Azur-Eosin-Methylenblaulösung und May-Grünwalds Eosin Methylenblaulösung, Merck, Darmstadt, D) angefärbt.

### 3.5.2 Blutchemische Untersuchungen

Vor der Bestimmung wurde das Lithium-Heparin-Blut bei 3500 Umdrehungen/min 5 Minuten zentrifugiert und Plasma abzentrifugiert. Die Bestimmung der Elektrolyte (Natrium, Kalium), Glukose, Nierenwerte (Harnstoff, Kreatinin), Leberenzyme (ALT, AP), Bilirubin, Protein und Albumin erfolgte in Berlin mit dem KONELAB 30i (Fa. Thermo Clinical Labsystems, Dreieich, D) und in München mit dem Hitachi 911 (Fa. Roche, Mannheim, D).

## 3.6 Gerinnungsdiagnostik

Alle koagulometrischen Tests wurden mit einem Koagulometer nach Schnitger und Gros (Fa. Amelung, Lemgo, D) durchgeführt. Die Bestimmung der PT und aPTT erfolgte innerhalb einer halben Stunde nach Blutabnahme. Das Blut wurde zunächst bei 3500 Umdrehungen/min 10 Minuten zentrifugiert, danach wurde das Plasma abpipettiert und für die Bestimmung der Gerinnungsparameter verwendet. Ein Teil des Plasmas wurde für die spätere Bestimmung des AT und der D-Dimere bei -70°C eingefroren.

### 3.6.1 Bestimmung der Prothrombinzeit (PT) und aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT)

Die PT wurde mit dem Test Hepato Quick<sup>®</sup> (Fa. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, D) und die aPTT mit dem Test Pathromtin\*\*SL (Fa. Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, D) bestimmt. MISCHKE *et al.* (1991; 2000) fanden eine ausreichende Sensitivität dieser Tests.

### 3.6.2 Bestimmung des Antithrombins (AT)

Für die Bestimmung des AT wurde in Berlin und München das Testkit TECHNOCHROM AT modular, Fa. Technoclone GmbH, Wien, A verwendet. Die Bestimmung erfolgte nach einer chromogenen Untersuchungsmethode mit dem KONELAB 30i in Berlin bzw. dem Hitachi 911 in München. Dem Patientenplasma wird dabei Heparin und Thrombin in einer bestimmten Konzentration zugesetzt. Das Heparin bildet mit dem im Plasma enthaltenen AT einen Komplex, der einen Teil des in der Lösung befindlichen Thrombins inaktiviert. Die freie Restmenge an Thrombin ist umgekehrt proportional dem AT-Gehalt des Plasmas. Über die Zugabe des chromogenen Thrombin-Substrates wird aus dem Restthrombin der Farbstoff p-Nitroanilin freigesetzt. Die jetzt messbare Extinktionszunahme (gemessen bei 405 nm) ist ebenfalls umgekehrt proportional zur AT-Aktivität. Für die Bestimmung des AT im Patientenplasma wurde dieses vorverdünnt (1:81) und 50  $\mu$ l dieser Probenverdünnung wurden mit 500  $\mu$ l AT Reagent A1 (Thrombin) versetzt. Anschließend erfolgte eine Inkubation von 90 Sekunden. Nach der Inkubation wurden 200  $\mu$ l AT Substrat Th-1 hinzupipettiert und nach 3 min Inkubation wurde die Extinktion bei 405 nm abgelesen. Im Abstand von einer Minute wurden jetzt die Extinktionsdifferenzen gemessen und mit Hilfe einer Bezugskurve ausgewertet und in AT-Aktivität in Prozent umgerechnet. Für die Kalibrierung des Gerätes wurde die Coagulation Reference (Fa. Technoclone GmbH, Wien, A) verwendet. Als Kontrollen wurden sowohl in Berlin als auch in München zum einen die vom Hersteller mitgelieferten Coagulation Control A (verändert, 50% AT-III-Aktivität) und Coagulation Control N (normal, 100% AT-III-Aktivität) und ein laborinterner Standard verwendet. Letzterer wurde in Berlin aus einem Plasmapool von 23 klinisch gesunden Hunden hergestellt.

### 3.6.3 Bestimmung der D-Dimere

Die Fibrin-D-Dimere wurden in Berlin und München mittels eines Latex-Agglutinationstests (ACCUCLOT<sup>™</sup> D-Dimere, Fa. Trinity Biotech; Wicklow, Ireland) semi-quantitativ bestimmt. STOKOL *et al.* (2000) ermittelten eine 100%ige Sensitivität für diesen Latex-Agglutinationstests bei 20 Hunden mit einer DIC und 97%ige Spezifität bei 30 gesunden Hunden. In diesem für die Bestimmung von D-Dimeren im Humanplasma oder Serum zugelassenen Test werden monoklonale Antikörper verwendet, die spezifisch mit Fibrin-

D-Dimeren reagieren, nicht jedoch mit Fibrinospaltprodukten. STOKOL *et al.* (2000) stellen fest, dass die verwendeten Antikörper auch mit den D-Dimeren in caninem Plasma reagieren. Die Reagenzien wurden vor Verwendung 10 min bei Raumtemperatur aufgewärmt. Die D-Dimer-Latexsuspension wurde vor Verwendung durch wiederholtes Kippen aufgeschüttelt. Zum Nachweis der D-Dimere wurden je 20  $\mu\text{l}$  Probe sowie positives und negatives Kontrollplasma in die Kreise auf den mitgelieferten Testkarten pipettiert. In die gleichen Kreise wurde anschließend 20  $\mu\text{l}$  D-Dimer-Latex pipettiert und mit einem Mischstäbchen die Probe mit der entsprechenden Latexsuspension vermischt. Mit einer Stoppuhr wurde überprüft, ob innerhalb von 180 bis 200 Sekunden eine Agglutination eintrat, dabei wurden die Testkarten vorsichtig geschwenkt. Anhand der Agglutination wurde eine positive (inhomogen, aggregierende Partikel erscheinen milchig) oder negative (homogen) Reaktion ermittelt. Für die positiv getesteten Proben erfolgte eine semiquantitative Bestimmung. Bei einem positivem Ergebnis in einer unverdünnten Probe konnte man von einem D-Dimer-Gehalt von 250-500 ng/ml ausgehen, über seriell verdünnte Proben (1:2, 1:4, 1:8) war eine semiquantitative Aussage möglich (500-1000 ng/ml, 1000-2000 ng/ml, >2000 ng/ml).

### 3.6.4 Diagnose einer Disseminierten Intravasalen Koagulation (DIC)

Eine DIC liegt, wie in Kap. 2.6.1, S. 21 näher erläutert, vor, wenn eine prädisponierende Erkrankung besteht und mindestens drei Gerinnungsparameter verändert sind (z.B. aPTT, PT, Fibrinospaltprodukte, Fibrinogen, AT-Aktivität oder Erythrozytenfragmente). Hatten die in dieser Studie untersuchten Hunde mindestens drei der folgenden Laborveränderungen, wurde eine DIC angenommen:

1. Thrombozytopenie (<165G/l [Berlin] bzw. <150G/l [München])
2. Verlängerung der aPTT (> 20s [Berlin] bzw. > 13,1s [München]) und/oder PT (>21s [Berlin] bzw. > 27s [München])
3. erniedrigte AT-Aktivität (<80% [Berlin] bzw. <95% [München])
4. positiver D-Dimer-Nachweis (>250ng/ml)

## 3.7 CRP-Bestimmung

Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins aus caninem Serum erfolgte mittels des Phase<sup>TM</sup> Range Canine C-Reactive Protein Assay der Firma Tridelata Development Limited, Wicklow, Ireland im Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Potsdam. Dieses Testkit ist ein Festphasen Sandwich Immunoassay (ELISA). In die Reaktionsräume der beschichteten Mikrotiterplatte (96-Well-Mikrotiterplatte) wurden jeweils 100  $\mu\text{l}$  von zuvor

hergestellten Standards (6 verschiedene CRP-Konzentrationen und ein Leerwert) sowie 100  $\mu\text{l}$  der zu bestimmenden Serumproben pipettiert. Danach wurde die Platte abgedeckt und bei 37°C 15 min inkubiert. Währenddessen konnte das in den Standards und Seren der Probanden enthaltene CRP an den an die Mikrotiterplatte gebundenen Antikörper (coating-Antikörper) binden. Nach dem Inkubieren wurde die Platte durch Absaugen entleert und viermal mit einem Waschpuffer gewaschen, dadurch konnte das ungebundene Material entfernt werden. Nach dem Waschen wurden in jeden Reaktionsraum 100  $\mu\text{l}$  des HRP (horseradish peroxidase) markierten Anti-canine-CRP-Antikörperkonjugates gegeben und die abgedeckte Platte anschließend bei 37°C inkubiert. Während der Inkubation konnte durch diesen HRP markierten Detektions-Antikörper jedes CRP spezifisch gebunden werden (Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex; Sandwich-ELISA). Nach einer erneuten Waschung wurden in jeden Reaktionsraum 100  $\mu\text{l}$  der TMB-Substratlösung hinzugegeben und die abgedeckte Platte nun bei Raumtemperatur (18-25°C) 15 min inkubiert. Während dieser Zeit fand die enzymatisch katalysierte Farbreaktion statt. Diese Reaktion wurde nach 15 min durch Hinzugeben von 100  $\mu\text{l}$  Stopplösung in jeden Reaktionsraum beendet. Anschließend wurde der CRP-Gehalt der Seren mittels Extinktion, gemessen bei 415 nm am Photometer Microplate Reader, Model 550, Fa. Bio Rad, München, D ermittelt. Die Intensität der Farbentwicklung ist proportional zum CRP-Gehalt der Probe. Für jede Probe wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt und der Mittelwert bestimmt. Als Kontrollgruppe und für die Erstellung des Referenzbereiches (1,9-4,3  $\mu\text{g/ml}$ ) diente das Serum von 15 klinisch gesunden Hunden.

## 3.8 Therapie

Die Behandlung der Hunde mit SIRS/Sepsis erfolgte unter Berücksichtigung der therapeutischen Richtlinien (Kap. 2.10, S. 40). Dazu zählten die schnelle chirurgische Herdsanierung, sofern ein Infektionsherd identifiziert wurde (z.B. Pyometra, intestinaler Fremdkörper, Versorgung von Bisswunden/Abszessen), bei Sepsisverdacht der sofortige Einsatz von Breitspektrumantibiotika sowie die intensivmedizinische Betreuung bei kritischem Allgemeinzustand und drohendem Organversagen. Entsprechend dem Krankheitszustand des jeweiligen Hundes erforderliche Infusionstherapien zur Aufrechterhaltung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes sowie Schmerztherapien wurden eingeleitet. Je nachdem welche Symptome die Hunde zeigten (z.B. Vomitus) erfolgte der Einsatz der notwendigen Medikamente (z.B. Antiemetika, H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten).

## 3.9 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 14.0 für Windows, SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA. Für die Beschreibung der Verteilung der untersuchten Laborparameter wurden das Maximum, das Minimum und der Median verwendet. Der



Verlauf verschiedener Parameter innerhalb des Untersuchungszeitraumes von drei Tagen wurde durch Berechnen der Differenzen von Tag 0 bis Tag 2 charakterisiert. Dabei wurde nur der Unterschied zwischen Tag 0 und Tag 2 berücksichtigt (Tag 2 minus Tag 0). Ein Anstieg der Konzentration wurde durch eine positive Differenz, ein Abfall der Konzentration durch eine negative Differenz angegeben. Die grafische Darstellung erfolgte mittels Boxplots und Balkendiagrammen. Unterschiede zwischen den überlebenden bzw. nicht-überlebenden Hunden, sowie zwischen den Hunden der Gruppen 1 und 2 bezüglich der verschiedenen Parameter wurden im Sinne einer explorativen Statistik mit dem Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Ein Unterschied zwischen den Gruppen lag vor, wenn  $p$  kleiner 0,05 war. Sofern ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Überleben/Tod der Hunde mit non-septic SIRS bzw. Sepsis bestand, wurde der Einfluß der Parameter (Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, PT, AT und CRP) auf die Überlebenschance der Hunde mittels binärer logistischer Regression untersucht.

# 4 Ergebnisse

## 4.1 Probanden

67 Hunde gingen in die Studie ein, davon wurden 38 Tiere in der Klinik für kleine Haustiere der FU Berlin vorgestellt und 29 in der Medizinischen Tierklinik der LMU München.

### 4.1.1 Gruppeneinteilung

Die Hunde wurden in zwei Gruppen eingeteilt. 15 Hunde mit non-septic SIRS bildeten die Gruppe 1 (4 Berliner, 11 Münchner Probanden) und 52 Hunde mit Sepsis bildeten die Gruppe 2 (34 Berliner, 18 Münchner Probanden).

### 4.1.2 Rasse, Alter, Geschlecht

Es waren vermehrt Mischlinge (n=13) und Golden Retriever (n=7), Deutsche Schäferhunde und Deutsche Doggen (je n=4), Rauhaarteckel, Rottweiler und Cocker Spaniel (je n=3) vertreten. Zwei Hunde gehörten jeweils den Rassen Sibirian Husky, Hovawart, West Highland White Terrier und Neufundländer an, die übrigen Hunde 22 verschiedenen Rassen. Die Hunde hatten zum Zeitpunkt der Vorstellung ein Alter von 6 Monaten bis 14 Jahren (M=9 Jahre). Insgesamt handelte es sich um 38 (57%) männliche Hunde, davon 8 kastriert und 29 (43%) weibliche, davon 5 kastriert.

### 4.1.3 Grunderkrankungen, Vorstellungsgrund

Bei 32 von 67 Hunden (48%) waren laut Besitzer vorbestehende Erkrankungen vorhanden, bei 23 Hunden (34%) keine. Von 12 Hunden (18%) war es nicht bekannt (Tab. 4.1, S. 55).

Insgesamt wurden die Hunde am häufigsten mit gastrointestinalen Symptomen (44/67, 66%), z.B. Vomitus, Diarrhoe, Meläna vorgestellt. Der zweithäufigste Vorstellungsgrund waren unspezifische Symptome (18/67, 27%) wie z.B. Mattigkeit, Inappetenz und Fieber, gefolgt von Problemen des Bewegungsapparates (10/67, 15%), PU/PD (8/67, 12%) und Symptomen des Harn- und Geschlechtstraktes (8/67, 12%). Acht von 67 Hunden (12%) wurden wegen Hecheln bzw. Atemnot, 5 von 67 Hunden (7%) mit postoperativen Komplikationen und 3 von 67 Hunden (4%) in Seitenlage vorgestellt. Ein Hund konnte mehrere der oben genannten Symptome aufweisen. Die Dauer der Symptome bis zur Vorstellung

**Tab. 4.1:** Von Besitzern berichtete vorbestehende Erkrankungen bei 32 Hunden, bei 6 Hunden lag mehr als eine Erkrankung vor, individuelle Erkrankungen sind nach Organsystemen zusammengefasst

Erkrankung	<i>n</i>	<i>n</i> /32
Bewegungsapparat	13	41%
Herz-Kreislaufsystem	9	28%
Neoplasie	5	16%
Nervensystem	4	13%
Haut	2	6%
Innere Organe	2	6%
Endokrinologisches System	1	3%
Augenerkrankungen	1	3%
Autoimmunerkrankungen	1	3%
Infektionen (rez. Fieber)	1	3%

in der Klinik schwankte zwischen ein bis 65 Tagen (M=2 Tage). Hunde, die überlebten, hatten im Median einen Tag weniger Symptome als Hunde, die starben.

#### 4.1.4 Einschlusskriterien für non-septic SIRS/Sepsis

12 Hunde erfüllten bei Erstvorstellung (Tag 0) 2 Einschlusskriterien (2 Hunde hatten non-septic SIRS und 10 Hunde Sepsis), davon überlebten 7 Hunde (58%). 38 Hunde hatten 3 Einschlusskriterien (10 Hunde hatten non-septic SIRS und 28 Hunde Sepsis), davon überlebten 22 Hunde (58%). 17 Hunde wiesen 4 Einschlusskriterien auf (3 Hunde hatten non-septic SIRS und 14 Hunde Sepsis), davon überlebten 12 Hunde (71%) (Tab. 4.2, S. S. 56).

#### 4.1.5 Diagnosen

Zu den Erkrankungen, die non-septic SIRS verursachten, zählten Pankreatitis (n=3) sowie nekrotisches Lungenkarzinom, Peritonitis (Uroabdomen), Hitzschlag, Hämometra, Mesenterialinfarkt, intestinaler Fremdkörper, steroid-responsive Meningitis, Magenulkus, Milztumor, Hepatopathie, juvenile Zellulitis und Fieber unklarer Genese (je n=1) (Tab. 4.6, S. 60). Hunde mit Sepsis litten an Peritonitis (n=11, verursacht durch: intestinale Perforation [n=6], Malignes Lymphom mit Darmperforation, perforierende Bisswunde, Magenperforation, eitrige Cholezystitis und Leberabszess [je n=1, der Hund mit dem Leberabszess hatte zusätzlich eine Pneumonie]), Pyometra (n=10), Prostataabszess (n=6), Pneumonie (n=3), Pneumonie und Neoplasie (n=2), Pneumonie und Hepatopathie (n=1), Pneumonie, Pankreatitis und Pyodermie (n=1), Pneumonie, Megaösophagus, Leishmaniose und Anaplasiose (n=1), Abszesse der Haut (inkl. Phlegmone) (n=7, bei einem Hund trat der

**Tab. 4.2:** Häufigkeit der verschiedenen Einschlusskriterien bei 67 an non-septic SIRS/Sepsis erkrankten Hunden und unterschieden nach Überleben/Tod (\*/†)

<b>Einschlusskriterium</b>	<b>gesamt (n=67)</b>	<b>* (n=41)</b>	<b>†(n=26)</b>
<b>Temperaturerhöhung</b>			
>39,4	41	28	13
Anteil an Gesamtpopulation, den * und †	61 %	68 %	50 %
Anteil an Hunden mit veränderter <i>T</i>		68 %	32 %
<b>Temperaturerniedrigung</b>			
<37,8	8	3	5
Anteil an Gesamtpopulation, den * und †	12 %	7 %	19 %
Anteil an Hunden mit veränderter <i>T</i>		38 %	62 %
<b>Herzfrequenz</b>			
>140/min	29	18	11
Anteil an Gesamtpopulation, den * und †	43 %	44 %	42 %
Anteil an Hunden mit veränderter <i>HF</i>		62 %	38 %
<b>Atemfrequenz</b>			
>20/min	62	38	24
Anteil an Gesamtpopulation, den * und †	93 %	93 %	92 %
Anteil an Hunden mit veränderter <i>AF</i>		61 %	39 %
<b>Leukozytenzahl</b>			
<6000	18	11	7
>16000	36	25	11
gesamt (Leukopenie+Leukozytose)	54	36	18
Anteil an Gesamtpopulation, den * und †	81 %	88 %	69 %
Anteil an Hunden mit veränderter <i>WBC</i>		67 %	33 %
<b>LV</b>			
>3 % stabkernige neutrophile Granulozyten	36	21	15
Anteil an Gesamtpopulation (n=57), den * und †	63 %	51 %	58 %
Anteil an Hunden mit <i>LV</i>		58 %	42 %
<i>T: Temperatur, HF: Herzfrequenz, AF: Atemfrequenz</i>			
<i>WBC: Anzahl der Leukozyten, LV: Linksverschiebung</i>			

Abszess in Verbindung mit einem Polytrauma auf), Phlegmone und Empyem des Sprunggelenkes (n=1), Parvovirose (n=3), Myiasis, Mastitis, Salmonellose, nekrotische Tonsillitis und Pyelonephritis (je n=1). Bei einem Hund mit einer positiven Blutkultur konnte die zugrunde liegende Ursache nicht identifiziert werden (Tab. 4.6, S. 60).

**Tab. 4.3:** Anzahl der bestehenden Erkrankungen je Organsystem bei 67 Hunden; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und unterschieden nach Überleben/Tod (\*/†); Todesrate (†-rate) je betroffenes Organsystem; ein Hund konnte mehr als eine Erkrankung haben

Organsystem	n	n/67	Gr.1	Gr.2	*	†	†-rate
Verdauungstrakt	22	33 %	7	15	12	10	45 %
Urogenitaltrakt	19	28 %	2	17	14	5	26 %
Respirationstrakt	10	15 %	1	9	2	8	80 %
Andere	10	15 %	4	6	6	4	40 %
Haut	9	13 %	1	8	4	5	56 %
Bewegungsapparat	6	9 %	-	6	2	4	67 %

#### 4.1.6 Stationärer Aufenthalt und Letalität

Die Hunde wurden mindestens einen, maximal 32 Tage stationär behandelt (M=5 Tage). Hunde, die überlebten, hatten einen signifikant längeren stationären Aufenthalt (M=6 Tage) als Hunde, die starben (M=2 Tage,  $p < 0,001$ ). Die Überlebensrate innerhalb von 14 Tagen lag insgesamt bei 61% (41/67). 10 der 15 Hunde mit non-septic SIRS (67%) und 31 der 52 Hunde mit Sepsis (60%) überlebten. 39% aller Hunde (26/67) starben (n=7) bzw. wurden euthanasiert (n=19) (Tab. 4.6, S. 60). Die Gründe für eine Euthanasie waren ein sehr schlechter Allgemeinzustand mit infauster Prognose (Endstadium der Erkrankung; 15/19) oder der Hund befand sich in Agonie (4/19). Der Zeitpunkt des Todes (14 Tage betrachtet) lag bei 6 von 26 nicht-überlebenden Hunden (23%) an Tag 0, bei 11 von 26 Hunden (42%) an Tag 1 oder 2 und bei 9 von 26 nicht-überlebenden Hunden (35%) nach Tag 2 (Tab. 4.6, S. 60). Von den 41 Hunden, die 14 Tage nach der Diagnose non-septic SIRS bzw. Sepsis noch lebten, starben 5 Hunde im weiteren Krankheitsverlauf, wobei non-septic SIRS bzw. Sepsis als mögliche Todesursache nicht ausgeschlossen werden konnten (Tab. 4.6, S. 60). Bezieht man diese 5 Hunde in die Gesamtsterberate mit ein, so liegt diese statt bei 39% bei 46%. Bezüglich der betroffenen Organsysteme war die Letalität mit 80% bei Erkrankungen des Respirationstraktes am größten (Tab. 4.3). Am häufigsten starben Hunde mit Pneumonie, gefolgt von Hunden mit Pankreatitis, Neoplasie und Peritonitis (Tab. 4.4, S. 58).

**Tab. 4.4:** Häufigkeit der non-septic SIRS/Sepsis zugrunde liegenden Erkrankungen (wenn die Erkrankung bei mehr als 2 Hunden auftrat); unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und unterschieden nach Überleben/Tod (\*/†)

Erkrankung	n	Gr.1	Gr.2	*	†
Peritonitis	12	1	11	6	6
Pyometra	10	-	10	7	3
Pneumonie	9	-	9	2	7
Abszess	8	-	8	5	3
Prostataabszess	6	-	6	5	1
Neoplasie	5	2	3	2	3
Pankreatitis	4	3	1	1	3
Parvovirose	3	-	3	2	1

## 4.2 Mikrobiologische Untersuchungen

34 der 67 Hunde (51%) hatten vor Studieneingang Antiinfektiva erhalten, 8 Hunde wurden in die Gruppe mit non-septic SIRS eingeteilt. 26 von 34 Hunden (76%) entwickelten trotz Vorbehandlung eine Sepsis. Bei 3 dieser 26 Hunde konnten Bakterien im Blut nachgewiesen werden (Tab. 4.6, S. 60).

### 4.2.1 Blutkultur

Bei 57 der 67 Hunde wurde eine Blutkultur angelegt, die in 49 Fällen negativ war. Bei 8 von 57 Patienten (14%) war die Blutkultur positiv (Tab. 4.5, S. 59). 6 dieser 8 Hunde starben (75%).

### 4.2.2 Tupferproben

Unabhängig von der Blutkultur wurden bei 49 Hunden weitere mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt (n=58). Dabei erfolgten bei 40 Hunden nur eine, bei 9 Hunden zwei mikrobiologische Untersuchungen (unterschiedliche Entnahmeorte) (Tab. 4.6, S. 60). Am häufigsten wurden Urinproben mikrobiologisch untersucht (18/58, 31%), gefolgt von Tupferproben aus der Bauchhöhle (7/58, 12%), Wundtupfern, Vaginalabstrichen, Tupferproben aus Abszesshöhlen und Prostatasekret (je 5/58, 9%), Tupferproben im Rahmen einer Tracheobronchiallavage (3/58, 5%), intranasalen Tupferproben und Kotproben (je 2/58, 3%). Jeweils einmal wurden die Synovia, Liquor, Galle, ein Abstrich der Tonsillen, ein Tupfer aus einem entzündeten Mammarkomplex und die Spitze eines ZVK untersucht (1/58, 2%) (Tab. 4.6, S. 60). In 19 Fällen erfolgte eine zytologische Untersuchung, die in 16 Fällen positiv war. Von den insgesamt durchgeführten 58 mikrobiologischen Untersuchungen (ohne Blutkultur) waren 35 positiv (60%). Zusammen mit den 8 positiv getesteten Blutkulturen ergaben sich 43 Isolate, bei denen am häufigsten *E. coli* vertreten

**Tab. 4.5:** Erkrankungen der an non-septic SIRS/Sepsis erkrankten Hunde mit positiver Blutkultur (BK), in der Blutkultur nachgewiesene Erreger sowie Krankheitsverlauf der Hunde

Erkrankung	in der BK nachgewiesene Erreger	Auftreten des in der BK nachgewiesenen Erregers außerhalb des Blutes	Krankheitsverlauf
Gelenkempyem, Phlegmone	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	nein	entlassen
Salmonellose	<i>Salmonella enterica</i> sp. <i>enterica</i> Gruppe B ( <i>S. typhimurium</i> )	im Kot, zusätzlich: <i>E. coli</i> , <i>Clostridium</i> <i>perfringens</i>	an Tag 43 euthanasiert (aufgrund Wesensveränderungen)
Peritonitis (Leberabszess), Pneumonie	β-hämolisierender <i>Staphylococcus intermedius</i>	in der Bauchhöhle	an Tag 0 euthanasiert
Myiasis	<i>E. coli</i>	nicht überprüft	an Tag 3 euthanasiert
Pyometra	<i>E. coli</i>	im Vaginalsekret	an Tag 5 euthanasiert
Fieber unklarer Genese	<i>E. coli mucoid</i>	nein	an Tag 2 gestorben
Parvovirose	<i>Acinetobacter baumannii</i>	nicht überprüft	an Tag 2 gestorben
Pyometra	<i>E. coli</i>	im Harn	an Tag 0 gestorben (post operationem)

war (14/43, 33%). Zusätzlich konnte dieser Keim in 8 Mischkulturen nachgewiesen werden. Es wurden insgesamt mehr gramnegative Bakterien (20/43, 47%) als grampositive Bakterien (10/43, 23%) nachgewiesen. Von den 43 Isolaten waren 13 Mischkulturen (30%) (Tab. 4.6, S. 60). Anaerobe Bakterien wurden 9 mal in 6 Mischkulturen (6x *Clostridium perfringens* und je 1x *Bacteroides* sp., *Prevotella* sp. und *Porphyromonas* sp.) und einmal in Reinkultur (*Prevotella* sp.) nachgewiesen. Insgesamt waren sie ebenso häufig wie grampositive Bakterien vertreten (10/43, 23%) (Tab. 4.6, S. 60). Die Letalitätsrate war bei den Hunden, bei denen gramnegative Erreger nachgewiesen wurden höher (8 von 17 Hunden starben, 47%) als bei den Hunden, bei denen grampositive Erreger nachgewiesen wurden (4/10, 40%). Nur 3 der 13 Hunde, bei denen Mischkulturen auftraten, starben (23%). Alle Hunde mit Beteiligung von anaeroben Bakterien überlebten (Tab. 4.6, S. 60).

**Tab. 4.6:** Erkrankung der an non-septic SIRS/Sepsis erkrankten Hunde, Art der mikrobiologischen Probe, nachgewiesene Erreger (exkl. Blutkultur), antibiotische Vorbehandlung sowie Gruppenzugehörigkeit der Hunde (Gr.1/2), Krankheitsverlauf (\*/†), ggf. Todeszeitpunkt (T)

Gruppe	Erkrankung	Ort/ Probenentnahme	Art der Erreger	Antibiose
1 *	Hämometra	Zytologie vom Uterusinhalt	negativ	ja
1 *	Mesenterialinfarkt	Bauchhöhlentupfer	negativ	ja
1 *	Magenulkus	Urin	negativ	nein
1 *	Hepatopathie	Urin	negativ	ja
1 *	intestinaler Fremdkörper	Zytologie aus der Bauchhöhle	negativ	nein
1 *	steroid-responsive Meningitis	Liquor	negativ	ja
1 *	juvenile Zellulitis	Mikrobiologie von Hautbiopsie	negativ	ja
1 *	Hitzschlag	Urin	negativ	nein
1 * T15 G	Pankreatitis	Urin/ Galle	negativ/ negativ	nein
1 *	Fieber unklarer Genese	Urin/ Serologie bzw. PCR für Anaplasma, Borrelia, Ehrlichia, Babesia und Leishmania/ Histopathologie	negativ/ negativ/ negativ	nein
1 †T1 E	Milztumor	kein Test	-	ja
1 †T2 E	Pankreatitis	kein Test	-	nein
1 †T5 E	Pankreatitis	kein Test	-	nein
1 †T2 E	nekrotische Lungenkarzinome	Urin	negativ	ja
1 †T2 G	Peritonitis (Uroabdomen)	Zytologie aus der Bauchhöhle	negativ	ja
2 *	Aspirationspneumonie, Myeloische Leukämie	Zytologie von intranasalem Sekret	positiv	ja
2 *	Mastitis	Tupfer aus Mammarkomplex	<i>Staph. intermedius</i>	nein

Fortsetzung auf nächster Seite



Tab. 4.6 – Fortsetzung

Gruppe	Erkrankung	Ort/ Probenentnahme	Art der Erreger	Anti- biotische
2 *	Abszess (Halsbereich)	Tupfer aus Abszesshöhle	<i>Prevotella</i> sp.	nein
2 *	Abszess (Perianalbereich)	Tupfer aus Abszesshöhle	$\beta$ -hämolyisierende <i>Strept.</i> sp.	ja
2 *	Pyometra	Tupfer vom Vaginalsekret	<i>E. coli</i>	ja
2 *	Pyometra	Zytologie aus Uterusinhalt	positiv	nein
2 *	Pyometra	Tupfer vom Vaginalsekret	<i>Klebsiella</i> sp.	nein
2 *	Parvovirose	Kot/ Parvo-Test	Mischkultur <sup>1</sup> / positiv	ja
2 *	Pyometra	Tupfer vom Vaginalsekret	Mischkultur <sup>2</sup>	nein
2 *	Prostataabszess	Tupfer/ Zytologie von Prostatasekret	negativ/ positiv	ja
2 *	nekrotische Tonsillitis	Abstrich der Tonsillen	Mischkultur <sup>3</sup>	ja
2 *	Peritonitis (intestinale Perforation)	Bauchhöhlentupfer	Mischkultur <sup>4</sup>	ja
2 *	Peritonitis (eitriges Cholezystitis)	Bauchhöhlentupfer/ Wundtupfer/ Histopathologie	negativ/ Mischkultur <sup>5</sup> / positiv für Infektion	ja
2 *	Phlegmone	Tupfer aus Abszesshöhle/ Wundtupfer post OP	negativ/ <i>Acinetobacter</i> sp.	ja
2 *	Parvovirose	Parvo-Test	positiv	ja
2 *	Prostataabszess	Urin/ Zytologie von Prostatasekret	negativ/ positiv	nein
2 * BKp	Gelenkempyem, Phlegmone	Synovia	negativ	ja
2 *	Prostataabszess	Tupfer von Prostatasekret/ Urin	<i>Strept. canis</i> / Mischkultur <sup>6</sup>	nein
2 *	Pyelonephritis	Urin	<i>E. coli</i>	ja

Fortsetzung auf nächster Seite

Tab. 4.6 – Fortsetzung

Gruppe	Erkrankung	Ort/ Probenentnahme	Art der	Erreger	Anti- biotische
2 *	Peritonitis (intestinale Perforation [FK])	Urin/ der Bauchhöhle	Zytologie aus	<i>Proteus mirabilis</i> / positiv	nein
2 *	Peritonitis (intestinale Perforation [FK])	Zytologie aus der Bauchhöhle		positiv	ja
2 *	Pyometra	Zytologie aus Ute- rusinhalt		positiv	ja
2 *	Prostataabszess	Urin/ Prostatasekret	Tupfer aus	<i>E. coli</i> / <i>E. coli</i>	nein
2 *	Abszeß (Glied- maßenbereich)	Tupfer aus Abszess- höhle		β-hämolysierende <i>Staph. intermedius</i>	nein
2 *	Pyometra	Zytologie von Ute- rusinhalt		positiv	ja
2 *	Pneumonie	Tracheobronchial- lavage		alpha- hämolysierende <i>Strept. sp.</i>	ja
2 *	Pyometra	Urin/ vom Vaginalsekret	Zytologie	negativ/ Cocci	nein
2 * T39 E	Peritonitis (intestinale Perforation)	Bauchhöhlentupfer		Mischkultur <sup>7</sup>	nein
2 * T43 E BKp	Salmonellose	Kot		Mischkultur <sup>8</sup>	nein
2 * T25 E	Peritonitis (Ma- lignes Lymphom mit Darmperfo- ration)	Bauchhöhlentupfer		Mischkultur <sup>9</sup>	nein
2 * T30 E	Prostataabszess	Tupfer aus Prosta- tasekret/ Wundtupfer		<i>E. coli</i> / Mischkultur <sup>10</sup>	ja
2 †T1 E BKp	Peritonitis (Le- berabszess), Pneumonie	Bauchhöhlentupfer		β-hämolysierende <i>Staph. intermedius</i>	ja

Fortsetzung auf nächster Seite

Tab. 4.6 – Fortsetzung

Gruppe	Erkrankung	Ort/ Probenentnahme	Art der	Erreger	Anti- biose
2 †T2 E	Peritonitis (intestinale Perforation [FK])	Zytologie aus der Bauchhöhle	aus der	positiv	ja
2 †T0 E	Pneumonie	Zytologie aus intra- nasalem Sekret	intra- nasalem	positiv	ja
2 †T5 E BKp	Pyometra	Tupfer vom Vagi- nalsekret	vom Vagi- nalsekret	<i>E. coli</i>	nein
2 †T1 E	Phlegmone	Wundtupfer		Mischkultur <sup>11</sup>	nein
2 †T0 E	Peritonitis (per- forierende Biss- wunde)	Zytologie aus der Bauchhöhle	aus der	positiv	nein
2 †T0 E	Aspirations- pneumonie	intranasale Tupfer- probe	intranasale Tupfer- probe	Mischkultur <sup>12</sup>	nein
2 †T0 E	Peritonitis (Ma- genperforation)	Bauchhöhlentupfer	Bauchhöhlentupfer	<i>Staph. intermedius</i>	nein
2 †T0 E	Phlegmone	Wundtupfer		<i>Strept. canis</i>	nein
2 †T4 E	Aspirations- pneumonie, Megaösophagus, Leishmaniose, Anaplasmose	Tracheobronchial- lavage, Serologie bzw. PCR für Anaplasma, Ehrli- chia, Babesia und Leishmania	Tracheobronchial- lavage, Serologie bzw. PCR für	<i>E. coli</i> , Anaplasmen IFAT > 1:256, zahl- reiche Morulae, PCR pos., <i>E.canis</i> : IFAT + PCR negativ, <i>B.canis</i> : IFAT 1:32, PCR neg., L.inf. IFAT 1:512	ja
2 †T1 E	Prostataabszess	Tupfer aus Prosta- tasekret	aus Prosta- tasekret	<i>E. coli</i>	nein
2 †T7 E	Peritonitis (intestinale Perforation [FK])	Spitze ZVK/ Urin/ Zytologie aus der Bauchhöhle	Spitze ZVK/ Urin/ Zytologie aus der	negativ/ negativ/ positiv	ja
2 †T8 E	Aspirations- pneumonie, Pankreatitis, Pyodermie	Urin/ Zytologie der Hautveränderungen	Urin/ Zytologie der	negativ/ positiv, Cocci	nein

Fortsetzung auf nächster Seite

Tab. 4.6 – Fortsetzung

Gruppe	Erkrankung	Ort/ Probenentnahme	Art der Erreger	Antibi- biose
2 †T3 BKp	E Myiasis	kein Test	-	nein
2 †T12	E Polytrauma, Phlegmone	Zytologie aus der Abszesshöhle	positiv	ja
2 †T6	G Pyometra	Tupfer vom Vagi- nalsekret/ Urin	<i>E. coli</i> / negativ	ja
2 †T2 BKp	G Parvovirose	Parvo-Test	positiv	ja
2 †T0 BKp	G Pyometra	Urin	<i>E. coli</i>	nein
2 †T1	G Aspirations- pneumonie und Hepatopathie	intranasale Tupfer- probe	Mischkultur <sup>13</sup>	ja
2 †T3	G Pneumonie, Adenokarzinom der Schilddrüse	Urin/ Tracheo- bronchiallavage/ Zytologie aus Tra- cheobronchiallavage	negativ/ negativ/ positiv	nein
2 †T2 BKp	G Erkrankung un- bekannt	Urin	negativ	nein

*E: Euthanasie; G: Gestorben; FK: Fremdkörper; BKp: Blutkultur positiv; IFAT: Immunfluoreszenz-Antikörpertest; <sup>1</sup>: Parasiten neg., Protozoen neg., Enterokokken, E.coli, Candida albicans; <sup>2</sup>:  $\beta$ -hämolyisierende E.coli, Clostridium perfringens; <sup>3</sup>: Staph. intermedius,  $\beta$ -hämolyisierende Strept. sp.; <sup>4</sup>: Pseudomonas aeruginosa, Clostridium perfringens; <sup>5</sup>: E.coli, Enterococcus sp.; <sup>6</sup>: E.coli, Strept. canis; <sup>7</sup>: E.coli, Enterococcus sp., Clostridium perfringens, Proteus mirabilis; <sup>8</sup>: E.coli, Salmonella enterica sp. enterica, Clostridium perfringens; <sup>9</sup>: E.coli, Enterococcus sp., Clostridium perfringens, Prevotella sp., Porphyromonas sp., Bacteroides sp.; <sup>10</sup>: E.coli, Proteus mirabilis, Clostridium sp., anhämolysische Strept. sp.; <sup>11</sup>: Staph. intermedius, Pasteurella multocida; <sup>12</sup>: Strept. canis, Pasteurella sp., Staph. intermedius, Klebsiella pneumoniae; <sup>13</sup>: Acinetobacter baumannii, Enterococcus sp.*

## 4.3 Patientenmonitoring

### 4.3.1 Klinische Untersuchung

Da die Tiere sofern möglich viermal am Tag klinisch untersucht wurden, gab es für die dabei erfassten Parameter (Verhalten, Rektaltemperatur, Farbe und Feuchte der Körperschleimhäute, Pulsfrequenz, Herzfrequenz, Atemfrequenz) maximal 4 Werte. Für die Auswertung der Ergebnisse wurde daher für alle Parameter der als für die Gesundheit des Tieres am bedenklichsten zu betrachtende Wert gewählt.

#### 4.3.1.1 Verhalten

Die Hunde wurden in 5 Verhaltenskategorien eingeteilt:

1. Seitenlage, nicht ansprechbar: auch durch Manipulation war es nicht möglich, die Aufmerksamkeit des Hundes zu erregen
2. somnolent: der Hund war sehr teilnahmslos, schläfrig; eine Reaktion auf den Untersucher erfolgte nur durch besondere Ansprache bzw. Manipulation
3. apathisch: sehr träge, müde; Aufmerksamkeit des Hundes war jedoch leichter als bei 2. zu erregen
4. aufmerksam: ruhiges, normales Verhalten, schnelle Reaktion des Hundes auf Ansprache
5. munter: normales Verhalten, reger Anteil an Stationsbetrieb, Hund macht sich z.T. selbst bemerkbar

Bei extrem ängstlichen Hunden und Hunden, die sich in der Aufwachphase post operationem befanden, wurde das Verhalten nicht beurteilt (Tag 0 n=2, Tag 1 n=1, Tag 2 n=3). Die Mehrzahl der Hunde war an Tag 0 apathisch (30/65) oder aufmerksam (19/65), an Tag 1 waren 24 von 56 Hunden aufmerksam und 14 von 56 Hunden apathisch und an Tag 2 waren 19 von 44 Hunden aufmerksam und 11 Hunde munter. Die höchste Letalitätsrate im Hinblick auf das Verhalten traf an allen 3 Tagen auf Hunde zu, die sich in Seitenlage befanden, gefolgt von Hunden, die somnolent waren. Sowohl an Tag 0 als auch an Tag 1 befanden sich mehr Hunde mit Sepsis in Seitenlage (Tag 0: 7/8, 88%, Tag 1: 4/6, 67%) oder waren somnolent (Tag 0: 7/8, 88%, Tag 1: 2/3, 67%) als Hunde mit non-septic SIRS (Abb. 4.1, S. 66).

#### 4.3.1.2 Rektaltemperatur

An Tag 0 hatten 14 Hunde Temperaturen im Normalbereich, 13 Hunde eine Hypothermie und 40 Hunde eine Hyperthermie. An Tag 1 und 2 hatten die meisten Hunde Temperaturen im Normalbereich. An Tag 0 war die Letalität bei Hunden mit Normaltemperatur

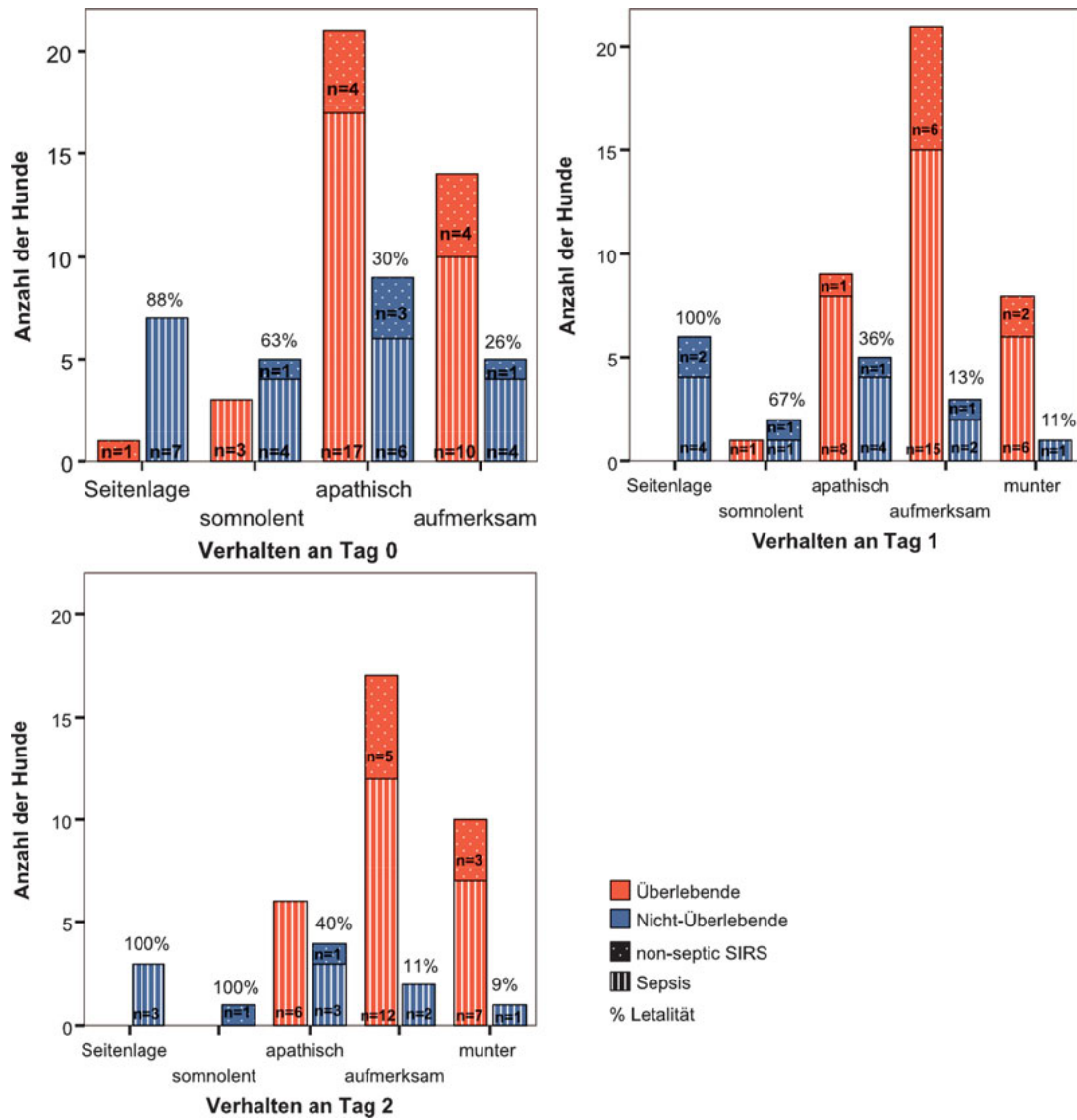


Abb. 4.1: Verhalten der Hunde an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach non-septic SIRS und Sepsis und Überleben/Tod

am höchsten, gefolgt von Hunden mit Hypothermie. An Tag 1 und 2 war die Letalität bei Hunden mit Hyperthermie gefolgt von Hunden mit Hypothermie am höchsten. Zwischen Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis sowie zwischen den überlebenden und nicht-überlebenden Hunden bestanden an Tag 0 keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Temperatur (Tab. 4.7, S. 67; Abb. 4.2, S. 68).

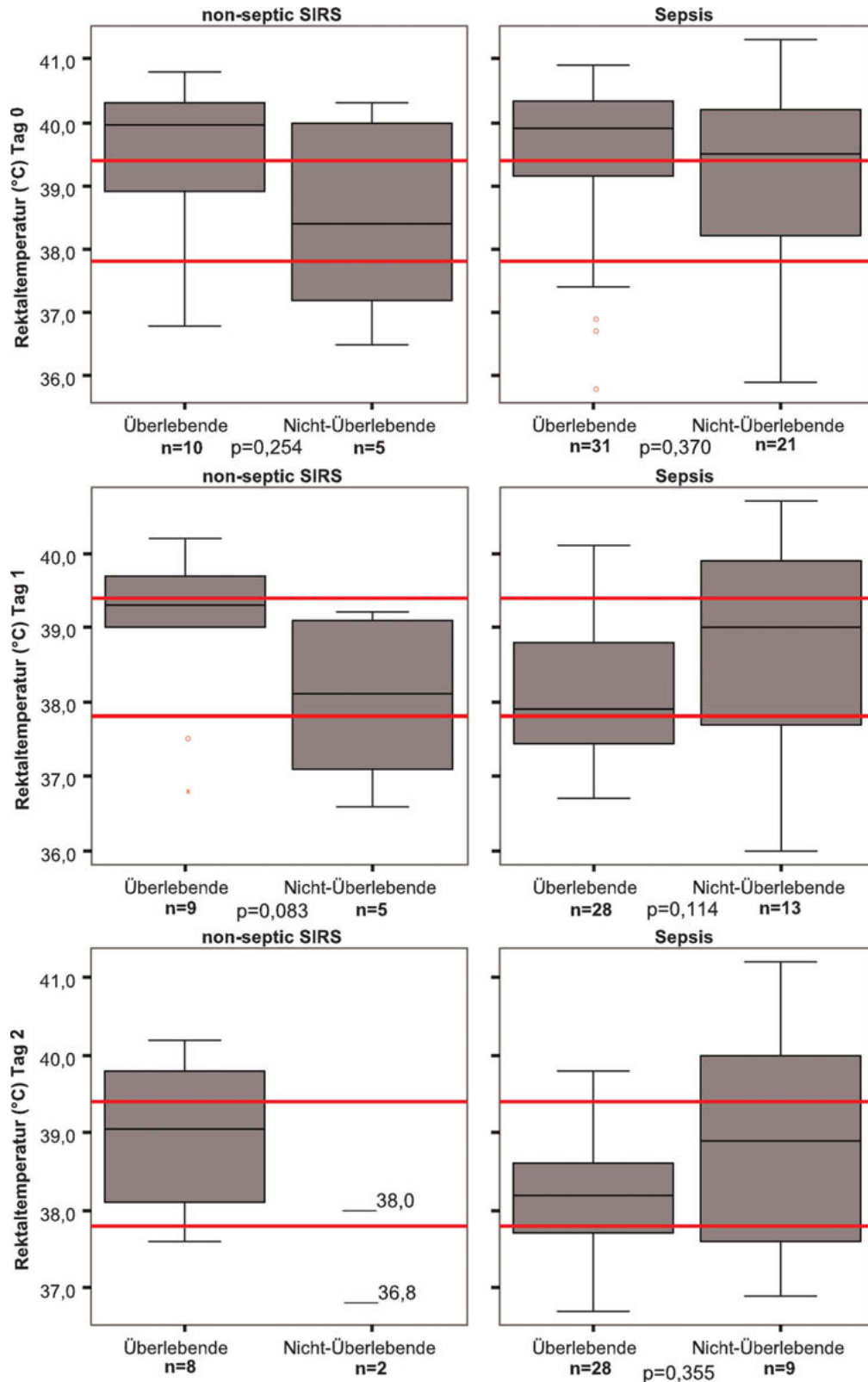
**Tab. 4.7:** Anzahl der Hunde mit Rektaltemperatur ( $T$ ) im Normalbereich ( $37,8-39,4^\circ\text{C}$ ), mit Hypothermie ( $<37,8^\circ\text{C}$ ) und Hyperthermie ( $>39,4^\circ\text{C}$ ) an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und Überleben/Tod ( $*/\dagger$ ), Todesrate ( $\dagger$ -rate);  $p$ -Werte wurden aufgrund des Einflusses der Therapie auf die Temperatur nur für Tag 0 berechnet, statistische Signifikanz bei  $p<0,05$

Temperatur	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	$pT_{\text{ges}}$ (1/2)	*	$\dagger$	$\dagger$ - rate	$pT_{\text{ges}}$ (* $\dagger$ )
Tag 0	67	15	52	0,741	41	26		0,202
Normbereich	14	2	12		7	7	50%	
Hypothermie	13	4	9		7	6	46%	
Hyperthermie	40	9	31		27	13	33%	
Tag 1	55	14	41		37	18		
Normbereich	26	7	19		19	7	27%	
Hypothermie	19	4	15		13	6	32%	
Hyperthermie	10	3	7		5	5	50%	
Tag 2	47	10	37		36	11		
Normbereich	24	4	20		21	3	13%	
Hypothermie	14	3	11		10	4	29%	
Hyperthermie	9	3	6		5	4	44%	

#### 4.3.1.3 Körperschleimhäute

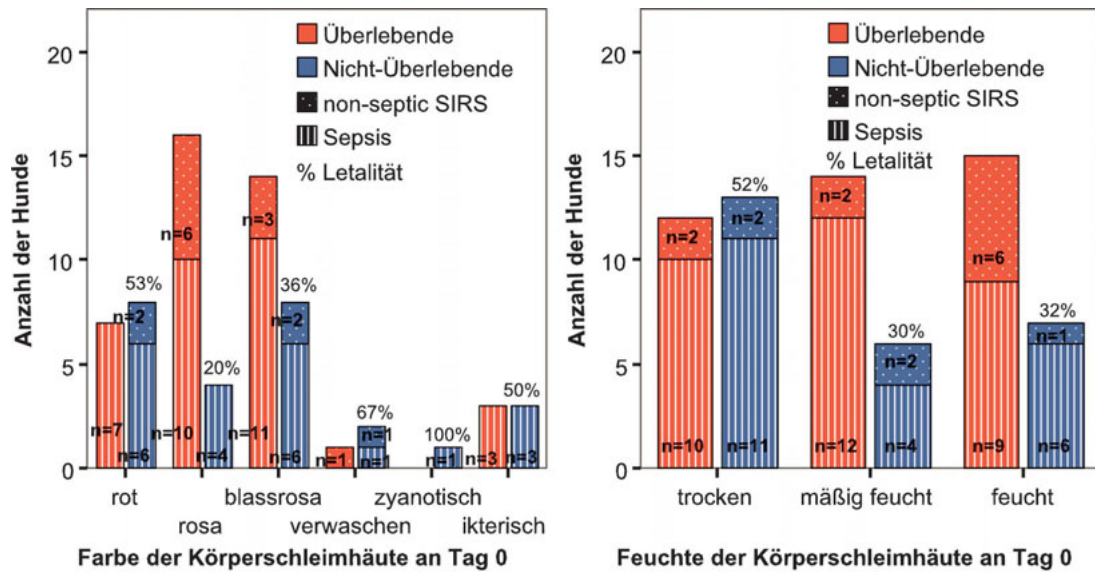
Die Farbe der Schleimhäute wurde als rot (hyperämisch), rosa, blassrosa, verwaschen, zyanotisch und ikterisch beurteilt. An Tag 0 hatten die meisten Hunde blassrosafarbene Schleimhäute, gefolgt von rosafarbenen und roten Schleimhäuten. 6 Hunde hatten ikterische Schleimhäute und ein Hund hatte zyanotische Schleimhäute, diese 7 Hunde waren septisch. Der Hund mit Zyanose starb. Hohe Letalitätsraten traten des weiteren bei Hunden mit verwaschenen (67%), hyperämischen (53%) und ikterischen Schleimhäuten (50%) auf (Abb. 4.3, S. 69).

Die Feuchte der Schleimhäute wurde als trocken, mäßig feucht und feucht beurteilt. Die Anzahl der Hunde mit trockenen, mäßig feuchten und feuchten Schleimhäuten lag an Tag 0 in einem ähnlichen Bereich. Die Letalitätsrate bei Hunden, die trockene Schleimhäute hatten, lag bei 52%. Bei Hunden mit mäßig feuchten Schleimhäuten lag sie bei 30% und bei Hunden mit feuchten Schleimhäuten bei 32% (Abb. 4.3, S. 69).



**Abb. 4.2:** Rektaltemperatur an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod (die roten Linien begrenzen den Normbereich [37,8° C-39,4° C]); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box





**Abb. 4.3:** Farbe und Feuchte der Körperschleimhäute an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Sepsis; unterschieden nach Überleben/Tod

#### 4.3.1.4 Kapilläre Füllungszeit (KFZ)

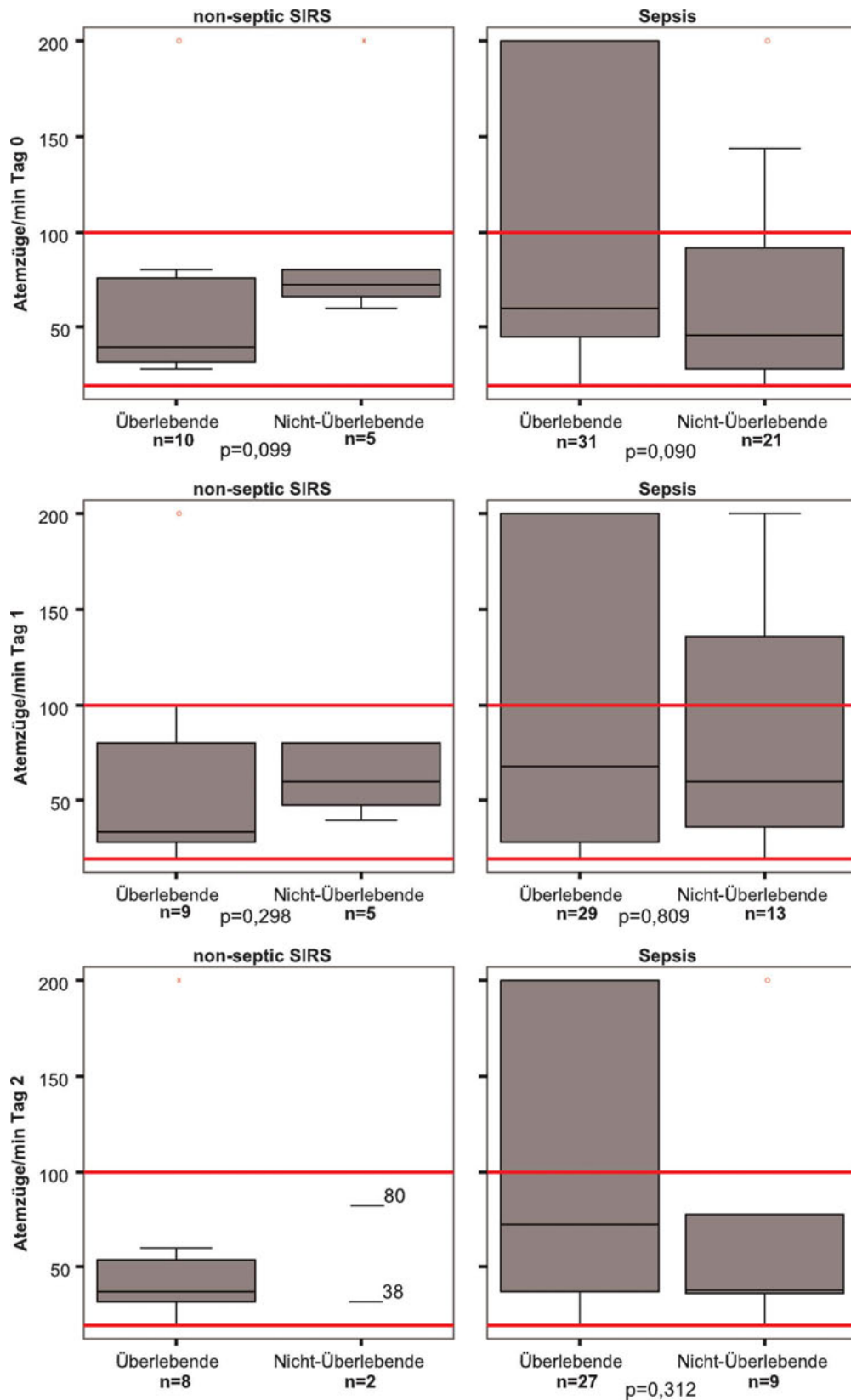
Die KFZ wurde als prompt, kürzer als 2s und verzögert beurteilt, wobei eine prompte und eine verzögerte KFZ als verändert gewertet wurde. Eine normale KFZ hatten an Tag 0, 1 und 2 ähnlich viele Hunde (Tag 0: n=46, Tag 1: n=48, Tag 2: n=46). An Tag 0 hatten 21 Hunde eine veränderte KFZ, an Tag 1 und 2 waren es weniger (Tag 1: n=8, Tag 2: n=10) (Tab. 4.8). An Tag 0 war die Letalitätsrate bei Hunden mit einer verzögerten KFZ am höchsten (78%), 7 Hunde starben, davon hatten 6 Hunde eine Sepsis. Von 12 Hunden, die eine prompte KFZ hatten, starben 3 Hunde mit Sepsis (25%).

**Tab. 4.8:** Kapilläre Füllungszeit (KFZ) bei an non-septic SIRS/Sepsis erkrankten Hunden an Tag 0, angegeben für alle Hunde und unterschieden nach Überlebende und Nicht-Überlebende

	KFZ						
	alle Hunde		Überlebende		Nicht-Überlebende		
	n	n/67	n	n/41	n	n/26	†-rate
prompt	12	18%	9	22%	3	11%	25%
verzögert	9	13%	2	5%	7	27%	78%
<2s	46	69%	30	73%	16	62%	35%

#### 4.3.1.5 Atemfrequenz

Für die Auswertung der Atemfrequenz wurde der höchste Wert des Tages gewählt. An keinem der Untersuchungstage hatten Hunde eine Atemfrequenz kleiner 20 Atemzüge/min. Nur 4 Hunde an Tag 0 und 1 und 3 Hunde an Tag 2 hatten eine Atemfrequenz von genau 20 Atemzüge/min. Der Rest der Hunde erfüllte mit mehr als 20 Atemzüge/min die



**Abb. 4.4:** Atemzüge/min an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod (die roten Linien begrenzen den Bereich zwischen 20 Atemzüge/min und 100 Atemzüge/min); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box

Einschlusskriterien für non-septic SIRS bzw. Sepsis. Eine Atemfrequenz von mehr als 100 Atemzüge/min kam an Tag 0 bei 18 von 67 Hunden (27%), an Tag 1 bei 18 von 56 (32%) und an Tag 2 bei 13 von 46 Hunden (28%) vor (Abb. 4.4, S. 70).

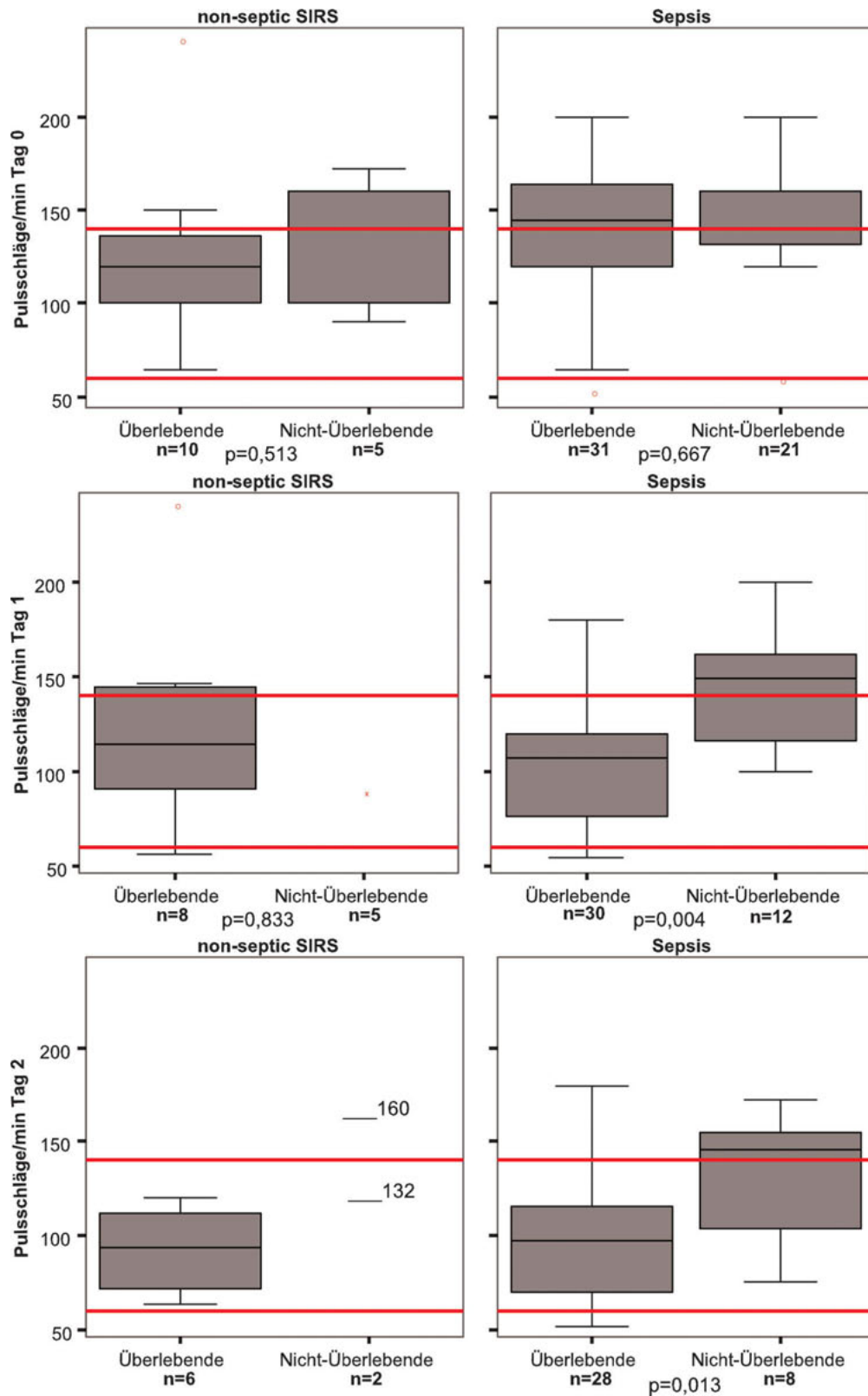
#### 4.3.1.6 Pulsfrequenz (Herzfrequenz), Pulsdefizit

Für die Auswertung der Pulsfrequenz wurde der für den Gesundheitszustand des Hundes bedenklichste Wert genommen. Lag eine Bradykardie vor, wurde die niedrigste Pulsfrequenz in die Auswertung einbezogen, andernfalls die höchste Pulsfrequenz. An Tag 0 hatten 2 von 67 Hunden (3%), an Tag 1 4 von 55 Hunden (7%) und an Tag 2 einer von 44 Hunden (2%) eine Bradykardie (Pulsschläge <60/min). Eine Tachykardie trat an Tag 0 bei 32 von 67 Hunden (48%) auf, an Tag 1 bei 14 von 55 Hunden (25%) und an Tag 2 bei 8 von 44 Hunden (18%). An Tag 1 und 2 hatten die überlebenden Hunde signifikant niedrigere Pulsfrequenzen als die nicht-überlebenden Hunde (pTag1=0,004 [38 Überlebende/ 17 Nicht-Überlebende]; pTag2=0,001 [34 Überlebende/ 10 Nicht-Überlebende]) (Abb. 4.5, S. 72).

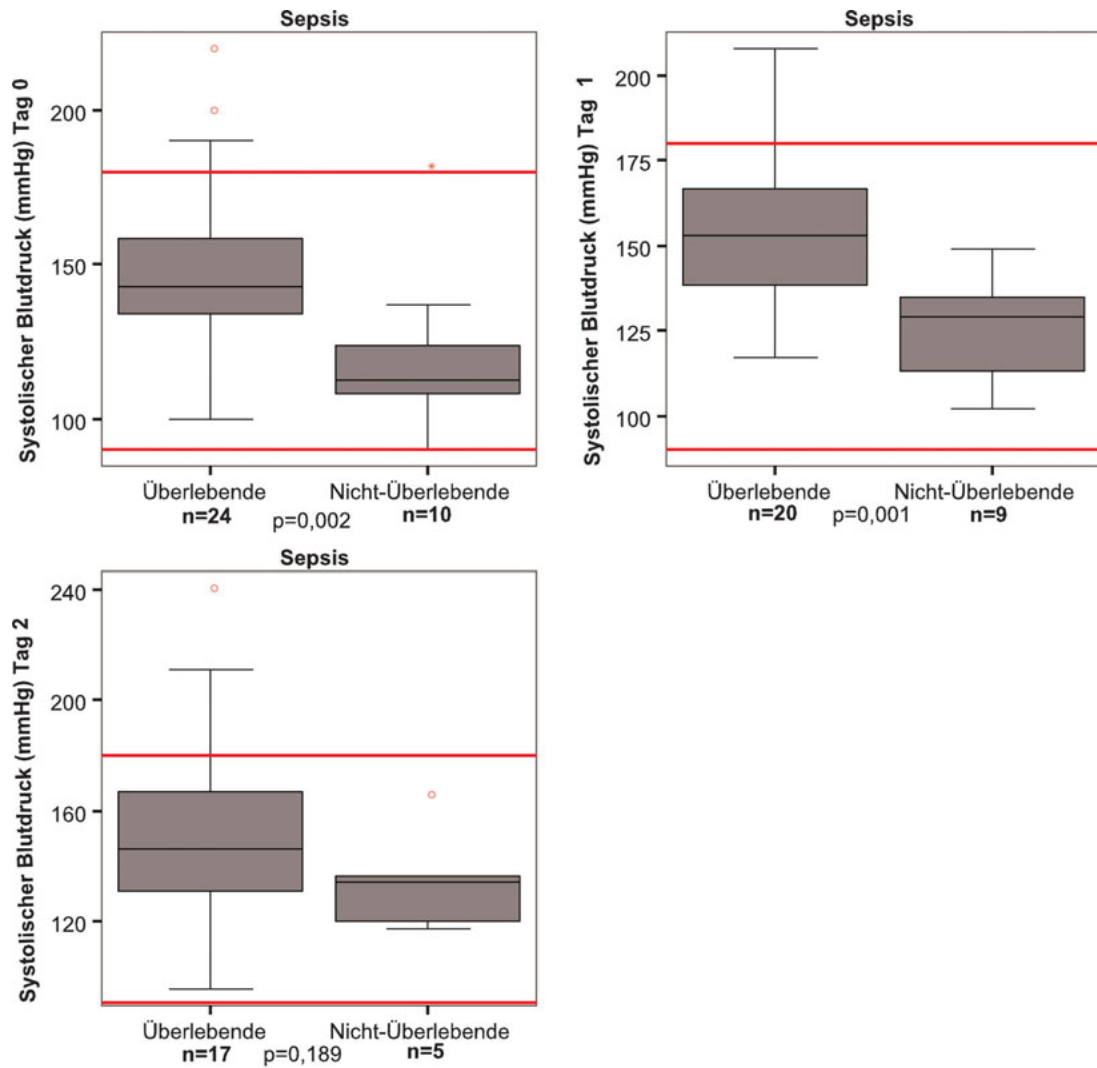
Von den 67 Hunden hatte nur ein Hund ein Pulsdefizit. Er hatte zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung 180 Pulsschläge/min und 200 Herzschläge/min. Bei diesem Patienten der Gruppe 2 handelte es sich um eine 5-jährige, männliche, unkastrierte Deutsche Dogge mit Dilatativer Kardiomyopathie (DCM), welche wegen eines Prostataabszesses vorgestellt wurde und nach 8 Tagen entlassen werden konnte.

#### 4.3.2 Blutdruckmessung (systolischer Blutdruck)

Bei den Ergebnissen für die Blutdruckmessung wurde der Mittelwert der an Tag 0, 1 und 2 gemessenen Drücke ausgewertet. An Tag 0 und 1 hatten die insgesamt überlebenden Hunde signifikant höhere Blutdruckwerte als die nicht-überlebenden Hunde (Tab. 4.9, S.74). Das wurde auch bei den Hunden der Gruppe 2 deutlich (Abb. 4.6).



**Abb. 4.5:** Pulsschläge/min an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod (die roten Linien begrenzen den Normbereich [60 Pulsschläge/min - 140 Pulsschläge/min]); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box



**Abb. 4.6:** Systolischer Blutdruck an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod (die roten Linien begrenzen den Normbereich [90 mmHg - 180 mmHg]); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box

**Tab. 4.9:** Systolischer Blutdruck (Syst. BD) in mmHg bei an non-septic SIRS/Sepsis erkrankten Hunden an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach Überleben/Tod (\*/†); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$  (für den Unterschied zwischen Hunden der Gr. 1 und 2 wurde aufgrund der Teilmendiskrepanz kein  $p$  ermittelt)

Syst. BD	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	*	†	p(*/†)
Tag 0						
n	40	6	34	26	14	0,001
Min-Max	90-220	90-140	90-220	90-220	90-182	
Median	136	120	137	141	116	
Tag 1						
n	36	7	29	23	13	0,006
Min-Max	90-208	90-140	102-208	90-208	102-149	
Median	139	120	147	149	130	
Tag 2						
n	24	2	22	18	6	0,537
Min-Max	95-241	120/180	95-241	95-241	117-180	
Median	145	150	145	146	135	

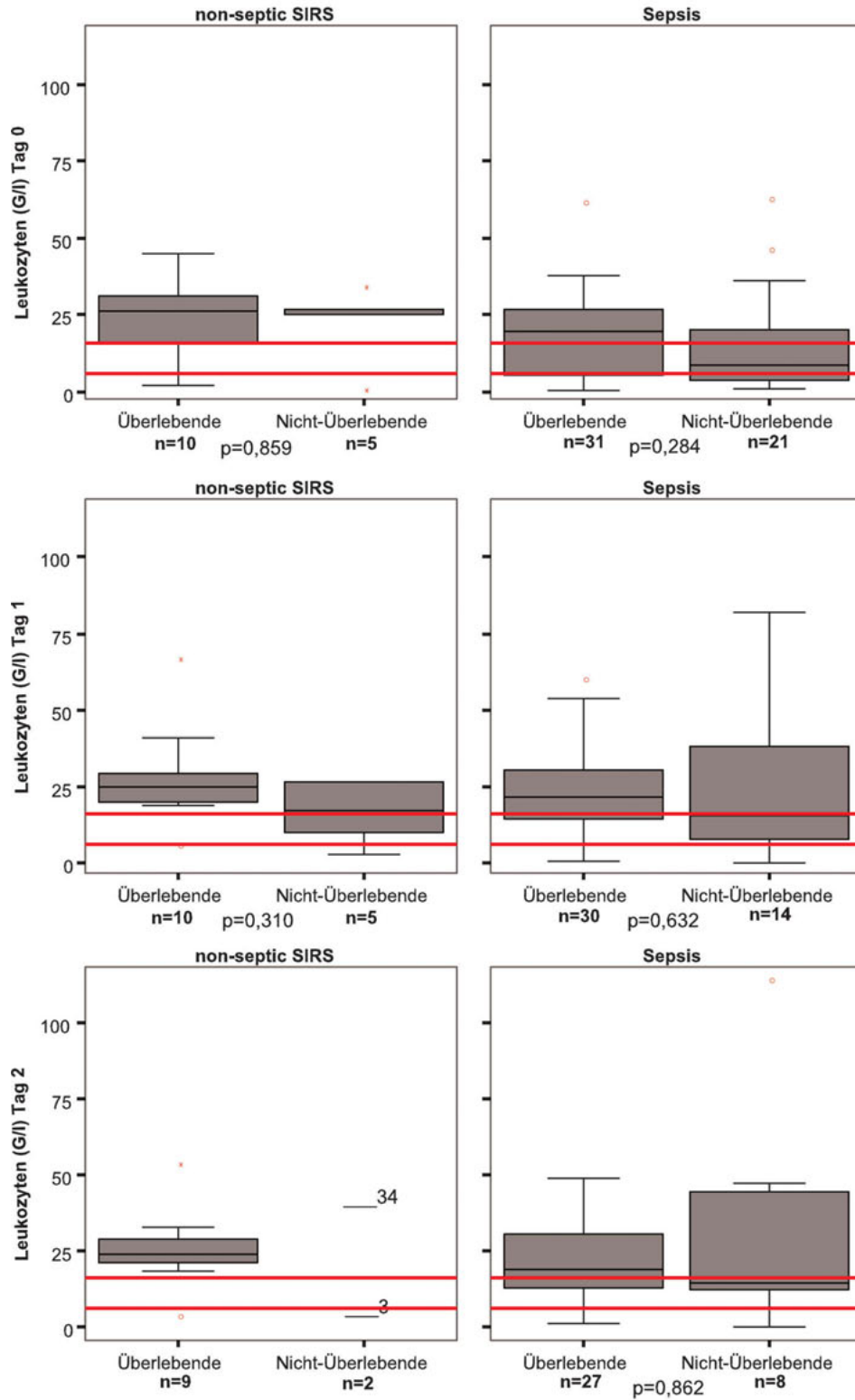
## 4.4 Hämatologische Untersuchungen

### 4.4.1 Leukozyten/Linksverschiebung

Die Hunde hatten an allen drei Untersuchungstagen häufiger eine Leukozytose, als eine Leukopenie oder eine normale Leukozytenzahl. Es bestanden zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Leukozytenzahl zwischen den überlebenden und nicht-überlebenden Hunden bzw. Hunden mit non-septic SIRS und Sepsis (Tab. 4.10, S. 76; Abb. 4.7, S. 75).

Der Verlauf der Leukozyten von Tag 0 bis Tag 2 wurde bei 46 von 67 Hunden bestimmt. Bei 20 Hunden (20/46, 43%) stieg die Leukozytenzahl an. Davon überlebten 16 Hunde (6 Hunde der Gr. 1 und 10 Hunde der Gr. 2), 4 Hunde der Gr. 2 überlebten nicht. Bei 25 Hunden (25/46, 54%) sank die Leukozytenzahl; 20 Hunde überlebten (3 Hunde der Gr. 1 und 17 Hunde der Gr. 2), 5 Hunde überlebten nicht (1 Hund der Gr. 1 und 4 Hunde der Gr. 2). Ein Hund hatte keine Veränderung der Leukozytenzahl von Tag 0 bis Tag 2. Zwischen den 36 überlebenden und 10 nicht-überlebenden Hunden konnte kein Unterschied bezüglich des Verlaufs der Leukozyten festgestellt werden ( $p=0,990$ ).

An Tag 0, 1 und 2 hatten mehr Hunde mit Sepsis eine Linksverschiebung als Hunde mit non-septic SIRS (Tab. 4.10; Tag 0: 60% vs. 33%, Tag 1: 68% vs. 47%, Tag 2: 69% vs. 45%). An Tag 0 und 2 hatten häufiger Hunde, die nicht-überlebten eine Linksverschiebung als Hunde, die überlebten (Tag 0: 58% vs. 51%, Tag 2: 80% vs. 58%). An Tag 1 hatten jeweils 63% der überlebenden bzw. nicht-überlebenden Hunde eine Linksverschiebung.



**Abb. 4.7:** Leukozytenzahl an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod (die roten Linien begrenzen den Normbereich [6-16 G/l]); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box

**Tab. 4.10:** Anzahl der Hunde mit Leukozyten im Normbereich (6-16 G/l), Leukopenie (<6 G/l), Leukozytose (>16 G/l) und Linksverschiebung (>3% stabkernige neutrophile Granulozyten) an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und Überleben/Tod (\*/†), Todesrate (†-rate); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

WBC	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	pWBC <sub>ges</sub> (1/2)	*	†	†-rate	pWBC <sub>ges</sub> (*/†)
Tag 0	67	15	52	0,101	41	26		0,294
Normbereich	13	1	12		5	8	62%	
Leukopenie	18	3	15		11	7	39%	
Leukozytose	36	11	25		25	11	31%	
LV	36	5	31		21	15	42%	
Tag 1	59	15	44	0,601	40	19		0,355
Normbereich	12	1	11		7	5	42%	
Leukopenie	8	2	6		4	4	50%	
Leukozytose	39	12	27		29	10	26%	
LV	37	7	30		25	12	32%	
Tag 2	46	11	35	0,525	36	10		0,646
Normbereich	14	-	14		10	4	29%	
Leukopenie	4	2	2		2	2	50%	
Leukozytose	28	9	19		24	4	14%	
LV	29	5	24		21	8	28%	

*WBC: Leukozytenzahl; LV: Linksverschiebung*

#### 4.4.2 Hämatokrit (Hkt)

An Tag 0 lag der Hkt der Hunde häufiger im Normbereich, an Tag 1 und 2 war er hingegen häufiger erniedrigt. Ein erhöhter Hkt kam nur an Tag 0 und nur bei 4 Hunden vor, alle vier starben oder wurden euthanasiert. An Tag 0 und 1 hatten nicht-überlebende Hunde einen geringgradig höheren Hkt als überlebende Hunde (Tag 0:  $p=0,050$ , Tag 1:  $p=0,072$ , Tab. 4.11, S. 77; Abb. 4.8, S. 78).

Bei 11 von 44 Hunden (25%), bei denen der Hkt-Verlauf kontrolliert wurde (3 Hunde, die eine Bluttransfusion erhielten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen), erfolgte von Tag 0 bis Tag 2 ein Hkt-Anstieg. Davon überlebten 9 Hunde (2 Hunde der Gr. 1 und 7 Hunde der Gr. 2), 2 Hunde der Gr. 2 überlebten nicht. Bei 4 dieser 11 Hunde lag der Hkt an Tag 0 und 2 trotzdem unterhalb des Referenzbereiches (1 Hund überlebte nicht). Der Hkt fiel bei 33 von 44 Hunden (75%). 26 Hunde überlebten (7 Hunde der Gr. 1 und 19 Hunde der Gr. 2), 7 Hunde überlebten nicht (2 Hunde der Gr. 1 und 5 Hunde der Gr. 2). Bei 10 von 33 Hunden mit einem Hkt-Abfall lag der Wert an Tag 0 bereits unterhalb des Referenzbereiches, alle Hunde überlebten. Insgesamt hatten die 9 nicht-überlebenden Hunde einen geringgradig stärkeren Hkt-Abfall als die 35 überlebenden Hunde ( $p=0,104$ ).



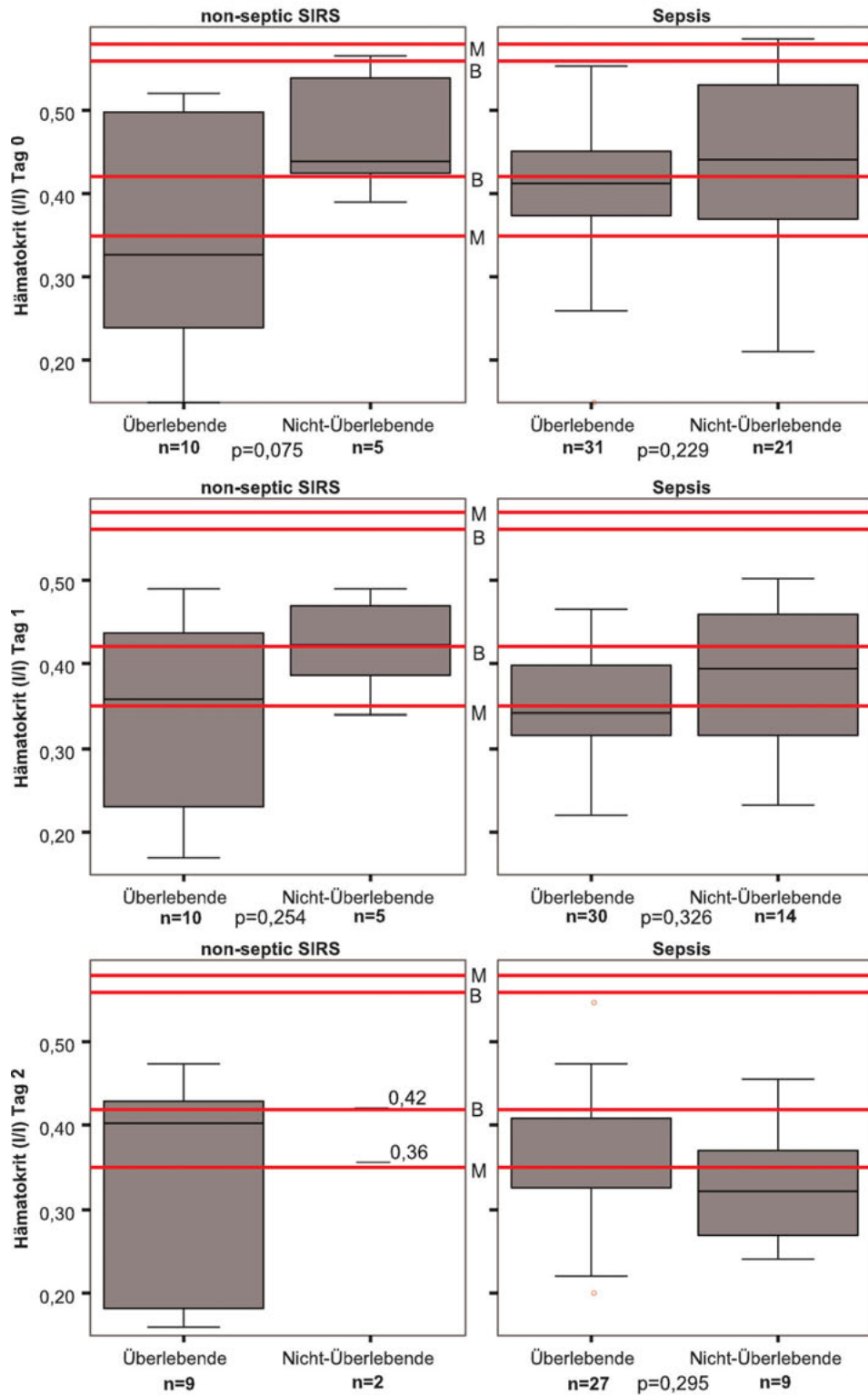
**Tab. 4.11:** Anzahl der Hunde mit Hämatokrit (Hkt) im Normbereich (0,42 l/l - 0,56 l/l [Berlin] bzw. 0,35 l/l - 0,58 l/l [München]), erniedrigtem Hkt (< 0,42 l/l [Berlin] bzw. < 0,35 l/l [München]) und erhöhtem Hkt (> 0,56 l/l [Berlin] bzw. > 0,58 l/l [München]) an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und Überleben/Tod (\*/†), Todesrate (†-rate); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; 3 Hunde, die eine Bluttransfusion erhielten, sind in der Tabelle an Tag 0 enthalten

Hkt	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	pHkt <sub>ges</sub> (1/2)	*	†	†- rate	pHkt <sub>ges</sub> (* / †)
Tag 0	67	15	52	0,475	41	26		0,050
Normbereich	38	8	30		23	15	39%	
Hkt erniedrigt	25	6	19		18	7	28%	
Hkt erhöht	4	1	3		-	4	100%	
Tag 1	59	15	44	0,454	40	19		0,072
Normbereich	21	8	13		13	8	38%	
Hkt erniedrigt	38	7	31		27	11	29%	
Hkt erhöht	-	-	-		-	-		
Tag 2	47	11	36	0,738	36	11		0,611
Normbereich	15	6	9		12	3	20%	
Hkt erniedrigt	32	5	27		24	8	25%	
Hkt erhöht	-	-	-		-	-		

#### 4.4.3 Thrombozyten

An Tag 0, 1 und 2 hatten die Hunde häufiger Thrombozytenzahlen im Normbereich als eine Thrombozytopenie bzw. Thrombozytose. Eine Thrombozytopenie trat an allen drei Tagen bei ungefähr einem Drittel der Hunde auf (Tag 0: 18/67, 27%; Tag 1: 18/58, 31%; Tag 2: 14/46, 30%). Die Letalität bei Hunden mit Thrombozytopenie war an allen drei Untersuchungstagen höher als bei den Hunden mit Thrombozytenwerten im Normbereich. Es bestanden weder an Tag 0, 1 oder 2 statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Thrombozytenzahl zwischen den überlebenden und nicht-überlebenden Hunden bzw. Hunden mit non-septic SIRS und Sepsis (Tab. 4.12, S. 79; Abb. 4.9, S. 80).

Bei 12 von 43 Tieren (28%) erfolgte ein Anstieg der Thrombozyten im Verlauf von Tag 0 bis Tag 2. Alle 12 Hunde überlebten (3 Hunde der Gr. 1 und 9 Hunde der Gr. 2; 3 Hunde, die eine Bluttransfusion erhielten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen). Von diesen 12 Hunden hatten 4 Hunde an Tag 0 und 2 Thrombozytenzahlen unterhalb

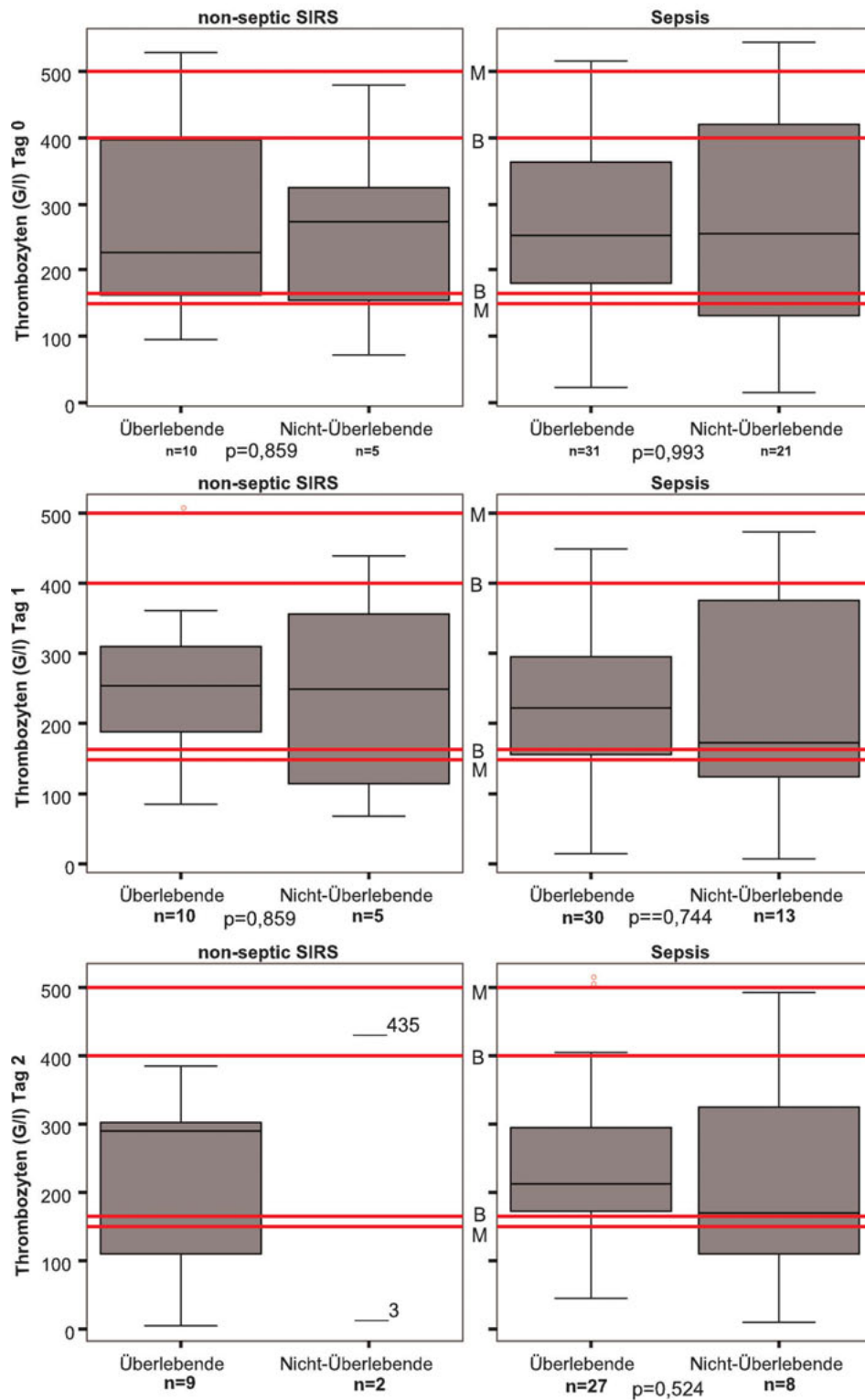


**Abb. 4.8:** Hämatokrit an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod (die roten Linien begrenzen den Normbereich [0,42 l/l - 0,56 l/l [Berlin, B] bzw. 0,35 l/l - 0,58 l/l [München, M]); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; 3 Hunde, die eine Bluttransfusion erhielten, sind in der Abbildung für Tag 0 enthalten

**Tab. 4.12:** Anzahl der Hunde mit Thrombozyten (PLT) im Normbereich (165-400 G/l [Berlin] bzw. 150-500 G/l [München]), Thrombozytopenie (< 165 G/l [Berlin] bzw. < 150 G/l [München]) und erhöhter Thrombozytenzahl (>400 G/l [Berlin] bzw. > 500 G/l [München]) an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und Überleben/Tod (\*/†), Todesrate (†-rate); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

PLT	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	pPLT <sub>ges</sub> (1/2)	*	†	†- rate	pPLT <sub>ges</sub> (* / †)
Tag 0	67	15	52	0,964	41	26		0,969
Normbereich	39	10	29		24	15	38%	
Thrombozyto- penie	18	4	14		10	8	44%	
PLT erhöht	10	1	9		7	3	30%	
Tag 1	58	15	43	0,429	40	18		0,737
Normbereich	36	11	25		27	9	25%	
Thrombozyto- penie	18	3	15		10	8	44%	
PLT erhöht	4	1	3		3	1	25%	
Tag 2	46	11	35	1	36	10		0,627
Normbereich	29	7	22		24	5	17%	
Thrombozyto- penie	14	4	10		9	5	36%	
PLT erhöht	3	-	3		3	-	0%	

des Referenzbereiches. Bei 33 von 43 Tieren (72%) sank die Thrombozytenzahl. Davon überlebten 23 Hunde (6 Hunde der Gr. 1 und 17 Hunde der Gr. 2), 8 Hunde überlebten nicht (2 Hunde der Gr. 1 und 6 Hunde der Gr. 2). Bei 2 Hunden lagen sowohl an Tag 0 als auch an Tag 2 die Thrombozytenzahlen unterhalb des Referenzbereiches. Die 8 nicht-überlebenden Hunde hatten im Vergleich zu den 35 überlebenden Hunden einen geringgradig stärkeren Thrombozytenabfall ( $p=0,260$ ).



**Abb. 4.9:** Thrombozyten an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod (die roten Linien begrenzen den Normbereich [165 G/l - 400 G/l [Berlin, B] bzw. 150 G/l - 500 G/l [München, M]); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen

## 4.5 Blutchemische Untersuchungen

### 4.5.1 Elektrolyte

Da die Hunde während des stationären Aufenthaltes Infusionen zur Stabilisierung und Aufrechterhaltung des Elektrolyt- sowie Glukosehaushaltes erhielten, wurden die Natrium- sowie Kalium- und Glukosekonzentrationen nur an Tag 0 ausgewertet.

#### *Natrium*

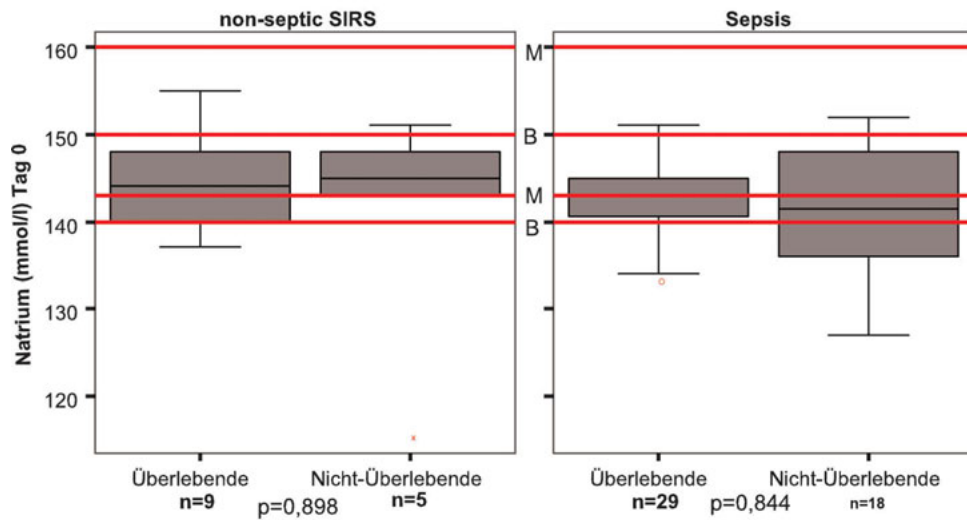
Über die Hälfte der Hunde (32/61, 52%) hatten zum Zeitpunkt der Vorstellung einen normalen Natriumgehalt im Plasma. 25 von 61 Hunden (41%) hatten eine Hyponatriämie und 4 von 61 Hunden (7%) eine Hypernatriämie. Die Letalität war bei Hunden mit einem erhöhten Plasma-Natriumgehalt am höchsten, gefolgt von Hunden mit einer Hyponatriämie. Bezüglich der Natriumkonzentration gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis bzw. zwischen den überlebenden und nicht-überlebenden Hunden (Tab. 4.13; Abb. 4.10, S. 82).

**Tab. 4.13:** Anzahl der Hunde mit Natriumkonzentrationen (Na) im Normbereich (140-150 mmol/l [Berlin] bzw. 143-160 mmol/l [München]), Hyponatriämie (< 140 mmol/l [Berlin] bzw. < 143 mmol/l [München]) und Hypernatriämie (>150 mmol/l [Berlin] bzw. > 160 mmol/l [München]) an Tag 0; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und Überleben/Tod (\*/†), Todesrate (†-rate); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

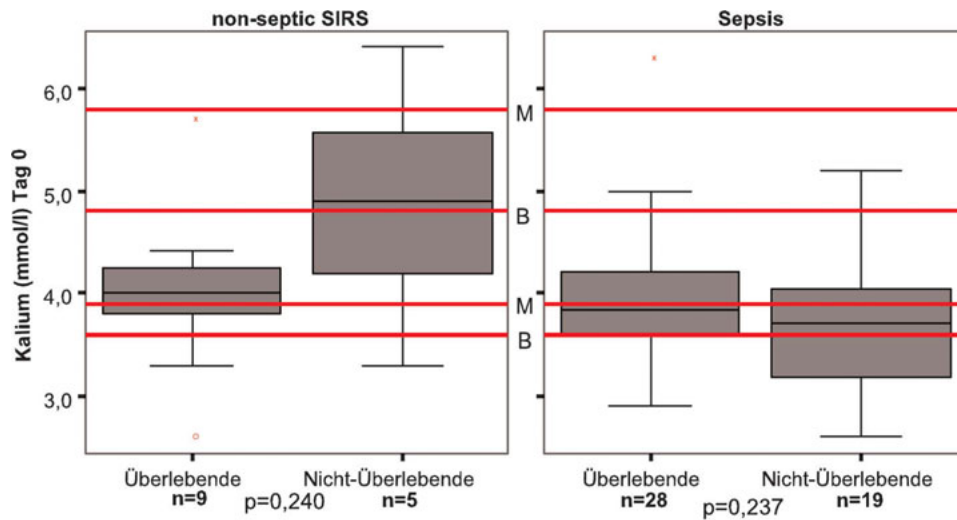
Natrium	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	pNa <sub>ges</sub> (1/2)	*	†	†- rate	pNa <sub>ges</sub> (* / †)
Tag 0	61	14	47	0,236	38	23		0,952
Normbereich	32	7	25		22	10	31%	
Hyponatriämie	25	5	20		14	11	44%	
Hypernatriämie	4	2	2		2	2	50%	

#### *Kalium*

Die meisten Hunde (61%) hatten an Tag 0 einen normalen Kaliumgehalt im Plasma, 33% hatten eine Hypokaliämie und 6% eine Hyperkaliämie. Die Letalität war bei Hunden mit einer Hyperkaliämie am höchsten, gefolgt von Hunden mit einer Hypokaliämie. Zwischen Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis bzw. zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Hunden gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede, obwohl Hunde mit Sepsis geringgradig niedrigere Kaliumwerte hatten als Hunde mit non-septic SIRS (Tab. 4.14; Abb. 4.11, S. 82).



**Abb. 4.10:** Natriumkonzentration an Tag 0 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod (die roten Linien begrenzen den Normbereich [140 mmmol/l - 150 mmol/l [Berlin, B] bzw. 143 mmol/l - 160 mmol/l [München, M]); Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box



**Abb. 4.11:** Kaliumkonzentration an Tag 0 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod (die roten Linien begrenzen den Normbereich [3,6 mmol/l - 4,8 mmol/l [Berlin, B] bzw. 3,9 mmol/l - 5,8 mmol/l [München, M]); Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box

**Tab. 4.14:** Anzahl der Hunde mit Kaliumkonzentrationen ( $K$ ) im Normbereich (3,6-4,8 mmol/l [Berlin] bzw. 3,9-5,8 mmol/l [München]), Hypokaliämie (< 3,6 mmol/l [Berlin] bzw. < 3,9 mmol/l [München]) und Hyperkaliämie (> 4,8 mmol/l [Berlin] bzw. > 5,8 mmol/l [München]) an Tag 0; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und Überleben/Tod (\*/†), Todesrate (†-rate); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

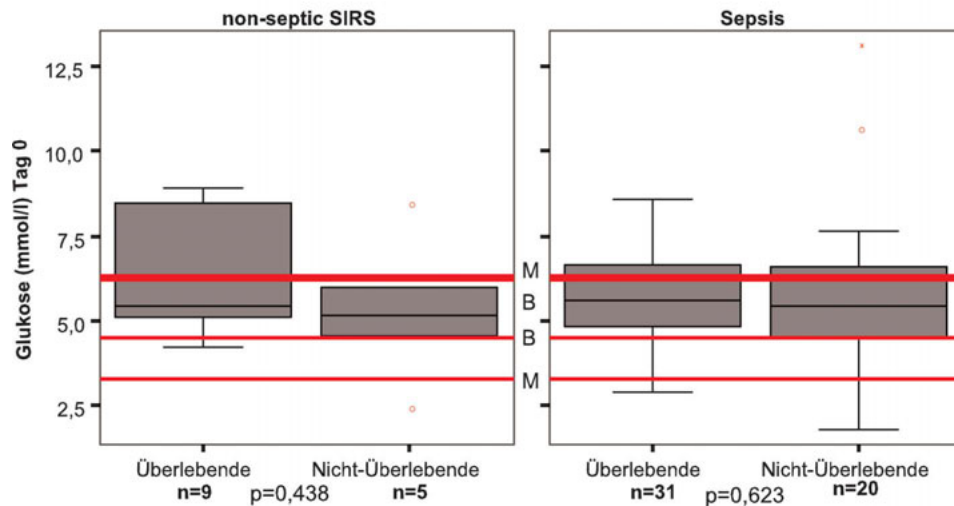
Kalium	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	pK <sub>ges</sub> (1/2)	*	†	†- rate	pK <sub>ges</sub> (*/†)
	61	14	47	0,086	37	24		0,590
Normbereich	37	8	29		26	11	30%	
Hypokaliämie	20	4	16		10	10	50%	
Hyperkaliämie	4	2	2		1	3	75%	

#### 4.5.2 Glukose

Mehr als die Hälfte der Hunde (36/65, 55%) hatte an Tag 0 einen normalen Glukosegehalt im Blut, ein Drittel hatte eine Hyperglykämie (21/65, 33%) und 12% der Hunde (8/65) hatten eine Hypoglykämie. Die Letalität war bei Hunden, die eine Hypoglykämie hatten am höchsten, gefolgt von Hunden, die einen normalen Glukosespiegel hatten. Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Glukosekonzentration zwischen Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis bzw. überlebenden und nicht-überlebenden Hunden (Tab. 4.15; Abb. 4.12).

**Tab. 4.15:** Anzahl der Hunde mit Glukosekonzentrationen (Glc) im Normbereich (4,5-6,2 mmol/l [Berlin] bzw. 3,3-6,3 mmol/l [München]), Hypoglykämie (< 4,5 mmol/l [Berlin] bzw. < 3,3 mmol/l [München]) und Hyperglykämie (> 6,2 mmol/l [Berlin] bzw. > 6,3 mmol/l [München]) an Tag 0; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und Überleben/Tod (\*/†), Todesrate (†-rate); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

Glukose	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	pGlc <sub>ges</sub> (1/2)	*	†	†- rate	pGlc <sub>ges</sub> (*/†)
	65	14	51	0,756	40	25		0,434
Normbereich	36	9	27		23	13	36%	
Hypoglykämie	8	1	7		2	6	75%	
Hyperglykämie	21	4	17		15	6	29%	



**Abb. 4.12:** Glukosekonzentration an Tag 0 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod (die roten Linien begrenzen den Normbereich [4,5 mmol/l - 6,2 mmol/l [Berlin, B] bzw. 3,3 mmol/l - 6,3 mmol/l [München, M]); Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box

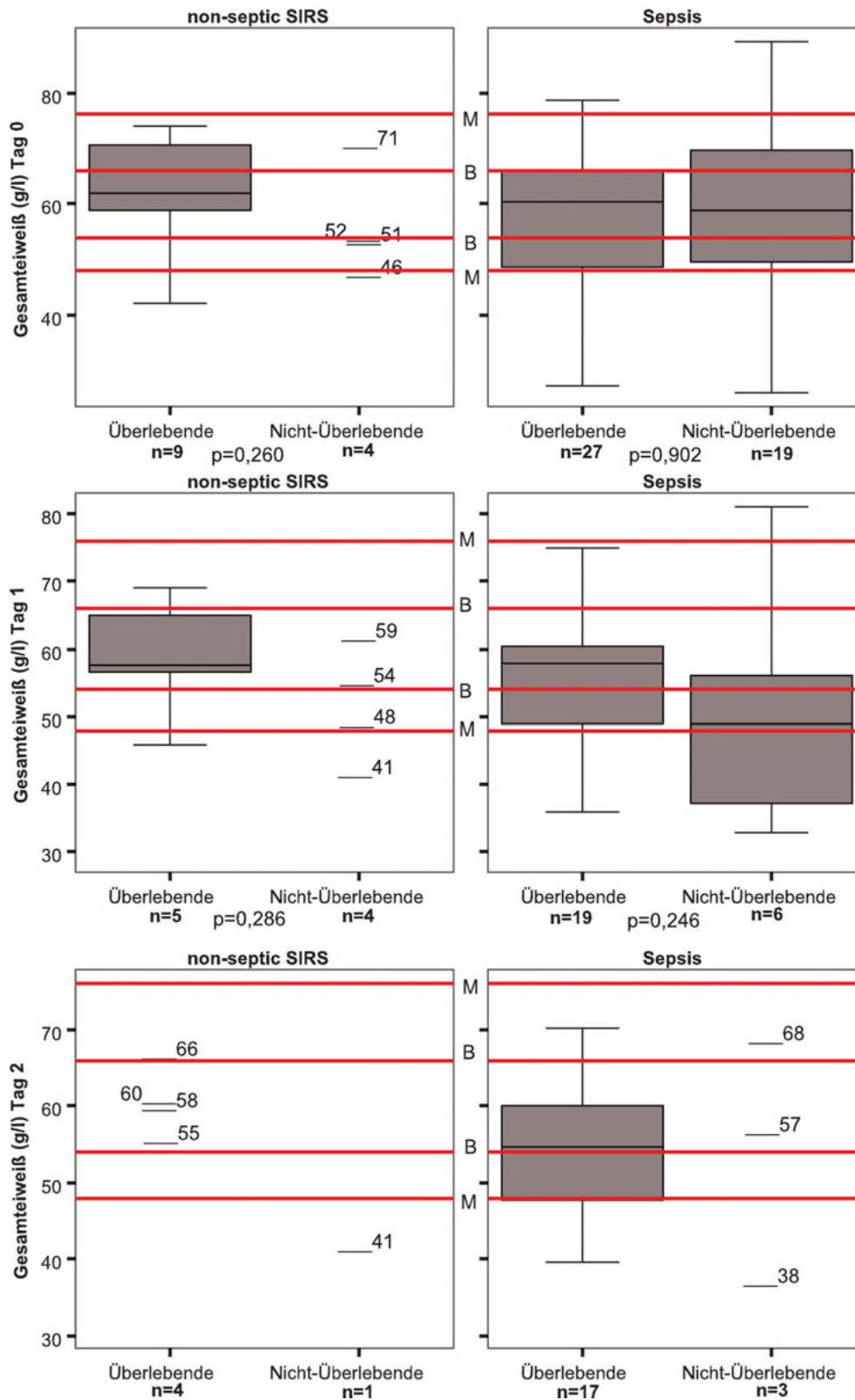
### 4.5.3 Proteine

#### *Gesamteiweiß (GE)*

14 Hunde erhielten im Rahmen der Therapie Blut- und/oder Plasmatransfusionen. Von diesen Hunden wurde nur der GE-Wert an Tag 0 in die Auswertung einbezogen. An allen drei Untersuchungstagen hatten die Hunde am häufigsten normale GE-gehalte, gefolgt von Hunden mit erniedrigten Werten. Die Letalität lag an Tag 0 bei Hunden mit erniedrigtem GE-gehalt und Hunden mit erhöhten Werten in einem ähnlichen Bereich (47% vs. 46%). Von 2 Hunden, die an Tag 1 und 2 ein erhöhtes GE hatten, starb jeweils ein Hund. Obwohl die überlebenden Hunde an Tag 1 geringgradig höhere GE-Werte hatten, bestanden zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Hunden (Tab. 4.16; Abb. 4.13, S. 85).

Von 24 Hunden wurde der Verlauf des GE bestimmt. Bei 5 von 24 Hunden (21%) stieg das GE, davon überlebten 4 Hunde (1 Hunde der Gr. 1 und 3 Hunde der Gr. 2), 1 Hund mit Sepsis überlebte nicht. Bei 19 Hunden (79%) fiel das GE. 16 Hunde überlebten (3 Hunde der Gr. 1 und 13 Hunde der Gr. 2), 3 Hunde überlebten nicht (1 Hund der Gr. 1 und 2 Hunde der Gr. 2). Für die 20 überlebenden und 4 nicht-überlebenden Hunde, bei denen der Verlauf des GE gemessen wurde, wurde aufgrund der unterschiedlichen Teilmengen kein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.





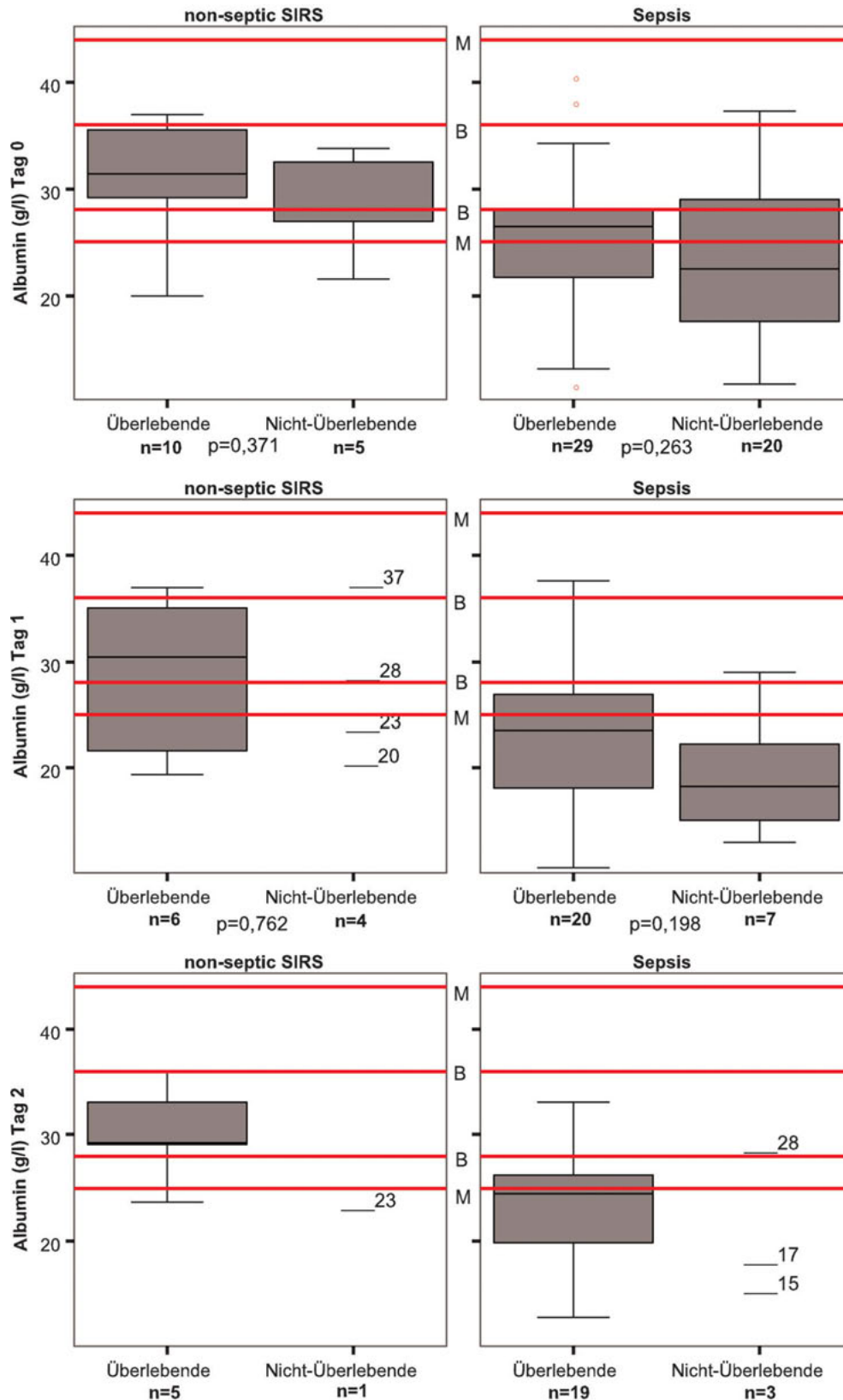
**Abb. 4.13:** Gesamteiweißgehalt an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod; (die roten Linien begrenzen den Normbereich [54 g/l - 66 g/l [Berlin, B] bzw. 48 g/l - 76 g/l [München, M]); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

**Tab. 4.16:** Anzahl der Hunde mit Gesamtproteingehalt (GE) im Normbereich (54-66 g/l [Berlin] bzw. 48-76 g/l [München]), erniedrigtem GE (< 54 g/l [Berlin] bzw. < 48 g/l [München]) und erhöhtem GE (> 66 g/l [Berlin] bzw. > 76 g/l [München]) an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und Überleben/Tod (\*/†), Todesrate (†-rate); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

GE	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	pGE <sub>ges</sub> (1/2)	*	†	†-rate	pGE <sub>ges</sub> (*/†)
Tag 0	59	13	46	0,681	36	23		0,680
Normbereich	29	9	20		20	9	31%	
GE erniedrigt	17	3	14		9	8	47%	
GE erhöht	13	1	12		7	6	46%	
Tag 1	34	9	25	0,730	24	10		0,118
Normbereich	19	6	13		15	4	21%	
GE erniedrigt	13	3	10		8	5	38%	
GE erhöht	2	-	2		1	1	%	
Tag 2	25	5	20	0,621	21	4		0,496
Normbereich	15	4	11		14	1	7%	
GE erniedrigt	8	1	7		6	2	25%	
GE erhöht	2	-	2		1	1	50%	

### Albumin

Von den 14 Hunden, die im Rahmen der Therapie Blut- und/oder Plasmatransfusionen erhielten, wurde nur der Albuminwert von Tag 0 ausgewertet. Der Anteil der Hunde mit Hypoalbuminämie war an Tag 0, 1 und 2 größer als der Anteil der Hunde mit Normalalbuminämie und stieg von Tag 0 auf Tag 2 (Tag 0: 38/64, 59%; Tag 1: 27/37, 73%; Tag 2: 22/28, 79%). Die Letalität war bei Hunden mit normalen und erniedrigten Albuminwerten an Tag 0 und 2 ähnlich hoch, an Tag 1 lag sie bei Hunden mit normalem Albumingehalt höher als bei Hunden mit Hypoalbuminämie. Hunde mit non-septic SIRS hatten an allen drei Untersuchungstagen höhere Albuminwerte als Hunde mit Sepsis (statistisch signifikant, Tab. 4.17). Zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Hunden bestand kein statistisch signifikanter Unterschied, obwohl überlebende Hunde an allen drei Untersuchungstagen geringgradig höhere Albuminkonzentrationen hatten als nicht-überlebende Hunde (Tab. 4.17; Abb. 4.14, S. 87). Der Verlauf der Albuminkonzentration wurde bei 27 Hunden erfasst. 2 Hunde mit Sepsis hatten einen Albuminanstieg (1 Hund überlebte, 1 Hund überlebte nicht). Bei 25 von 27 Hunden (93%) fiel die Albuminkonzentration. Davon überlebten 22 Hunde (5 Hunde der Gr. 1 und 17 Hunde der Gr. 2), 3 Hunde überlebten nicht (1 Hund der Gr. 1 und 2 Hunde der Gr. 2). Für die 23 überlebenden Hunden und die 4 nicht-überlebenden Hunde, bei denen der Verlauf des Albumins bestimmt werden konnte, wurde aufgrund der unterschiedlichen Teilmengen kein p-Wert ermittelt.



**Abb. 4.14:** Albumingehalt an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod; (die roten Linien begrenzen den Normbereich [28 g/l - 36 g/l [Berlin, B] bzw. 25 g/l - 44 g/l [München, M)]; statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen

**Tab. 4.17:** Anzahl der Hunde mit Normalalbuminämie (28-36 g/l [Berlin] bzw. 25-44 g/l [München]) und Hypoalbuminämie (< 28 g/l [Berlin] bzw. < 25 g/l [München]) an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und Überleben/Tod (\*/†), Todesrate (†-rate); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

Albumin (Alb)	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	pAlb <sub>ges</sub> (1/2)	*	†	†-rate	pAlb <sub>ges</sub> (*/†)
Tag 0	64	15	49	0,004	39	25		0,191
Normbereich	26	11	15		16	10	38%	
Hypoalbuminämie	38	4	34		23	15	39%	
Tag 1	37	10	27	0,019	26	11		0,316
Normbereich	10	6	4		6	4	40%	
Hypoalbuminämie	27	4	23		20	7	26%	
Tag 2	28	6	22	-	24	4		-
Normbereich	6	4	2		5	1	17%	
Hypoalbuminämie	22	2	20		19	3	14%	

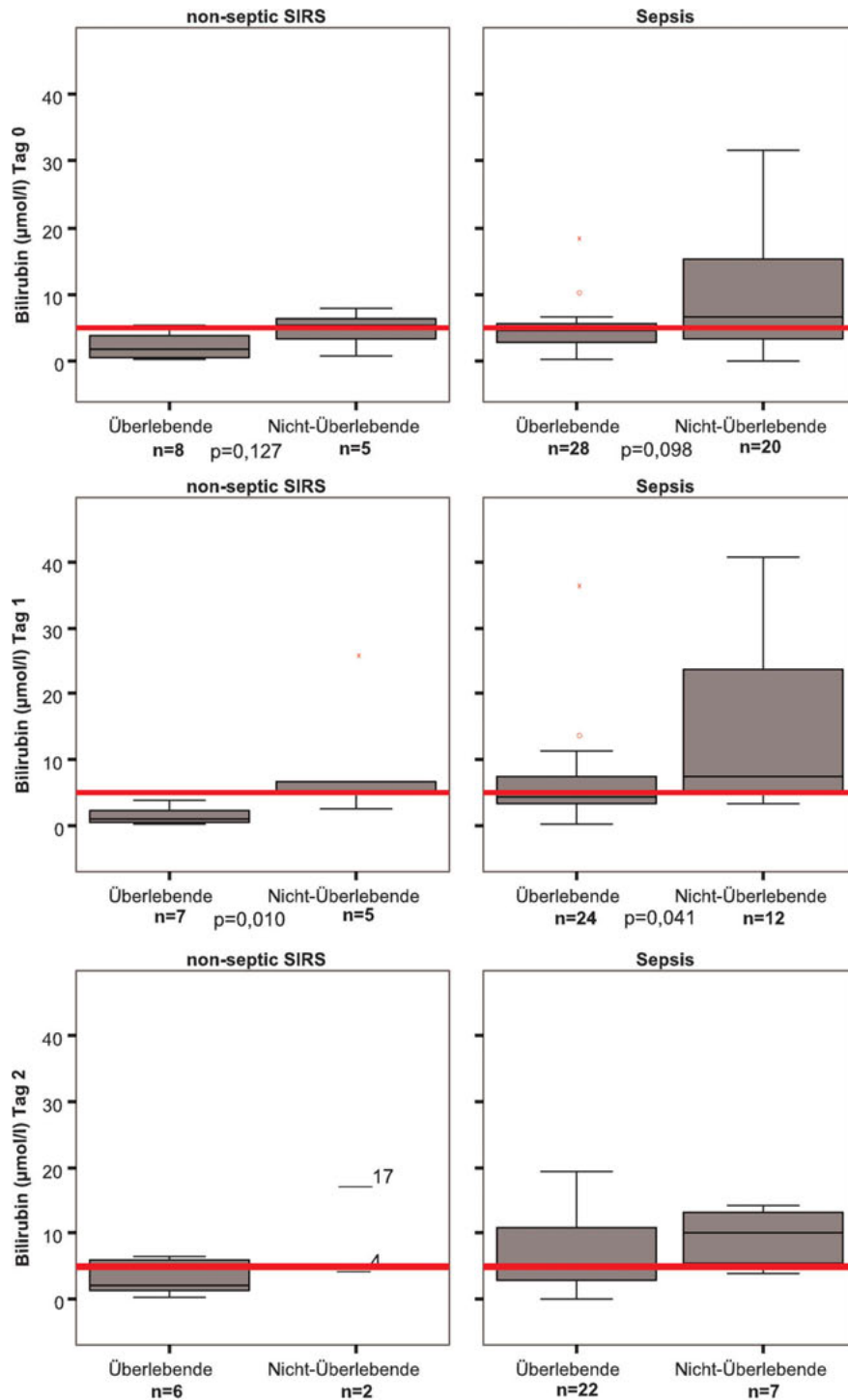
#### 4.5.4 Leberwerte

##### *Bilirubin*

An Tag 1 und 2 hatten die Hälfte der Hunde eine Hyperbilirubinämie, an Tag 0 waren es etwas weniger Hunde (Tab. 4.18, Tag 0: 24/61, 39%; Tag 1: 24/48, 50%, Tag 2: 19/37, 51%). Die Letalität war an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit einer Hyperbilirubinämie höher als bei Hunden mit einer Bilirubinkonzentration im Normbereich. Hunde mit non-septic SIRS hatten an Tag 1 signifikant niedrigere Bilirubinwerte als Hunde mit Sepsis (an Tag 0 lag der p-Wert nur knapp über dem Signifikanzniveau,  $p=0,052$ ). Des weiteren hatten Hunde, die überlebten, an Tag 0 und 1 signifikant niedrigere Bilirubinwerte als Hunde, die nicht überlebten (Tab. 4.18; Abb. 4.15, S. 89).

Der Bilirubinverlauf von Tag 0 bis 2 wurde bei 34 Hunden erfasst. Bei 22 Hunden (22/34, 65%) stieg der Bilirubinwert. Davon überlebten 16 Hunde (4 Hunde der Gr. 1 und 12 Hunde der Gr. 2), 6 Hunde überlebten nicht (1 Hund der Gr. 1 und 5 Hunde der Gr. 2). Bei 10 Hunden kam es zu einem Bilirubinabfall. Davon überlebten 7 Hunde (1 Hund der Gr. 1 und 6 Hunde der Gr. 2), 3 Hunde überlebten nicht (1 Hund der Gr. 1 und 2 Hunde der Gr. 2). Bei zwei Hunden mit Sepsis blieb das Bilirubin unverändert, sie überlebten. Obwohl die 9 Hunde, die nicht überlebten, einen stärkeren Anstieg des Bilirubins hatten, als die 25 Hunde, die überlebten, war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ( $p=0,645$ ).

Obwohl der Bilirubinwert bei den nicht-überlebenden Hunden an Tag 0 und 1 signifi-



**Abb. 4.15:** Bilirubinkonzentration an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod; (die roten Linien begrenzen den Normbereich  $< 5,13 \mu\text{mol/l}$  [Berlin, B] bzw.  $< 4,79 \mu\text{mol/l}$  [München, M]); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box; zur besseren Übersicht wurden an Tag 0 2 Extremwerte ( $156 \mu\text{mol/l}$  [Gr.2/\*],  $88 \mu\text{mol/l}$  [Gr.2/†]), an Tag 1 1 Extremwert und 1 Ausreißer und  $185 \mu\text{mol/l}$  [Gr.2/\*],  $74$  [Gr.2/†] und an Tag 2 2 Extremwerte  $179$  [Gr.2/\*],  $87$  [Gr.2/†]) von der grafischen Darstellung ausgeschlossen

**Tab. 4.18:** Anzahl der Hunde mit Bilirubin im Normbereich ( $< 5,13 \mu\text{mol/l}$  [Berlin] bzw.  $< 4,79 \mu\text{mol/l}$  [München]) und Hyperbilirubinämie ( $> 5,13 \mu\text{mol/l}$  [Berlin] bzw.  $> 4,79 \mu\text{mol/l}$  [München]) an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und Überleben/Tod (\*/†), Todesrate (†-rate); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

Bilirubin	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	pBili <sub>ges</sub> (1/2)	*	†	†- rate	pBili <sub>ges</sub> (*/†)
Tag 0	61	13	48	0,052	36	25		0,026
Normbereich	37	9	28		26	11	30%	
Hyperbili- rubinämie	24	4	20		10	14	58%	
Tag 1	48	12	26	0,017	31	17		0,006
Normbereich	24	8	16		20	4	17%	
Hyperbili- rubinämie	24	4	20		11	13	54%	
Tag 2	37	8	29	0,137	28	9		0,068
Normbereich	18	5	13		15	3	17%	
Hyperbili- rubinämie	19	3	16		13	6	32%	

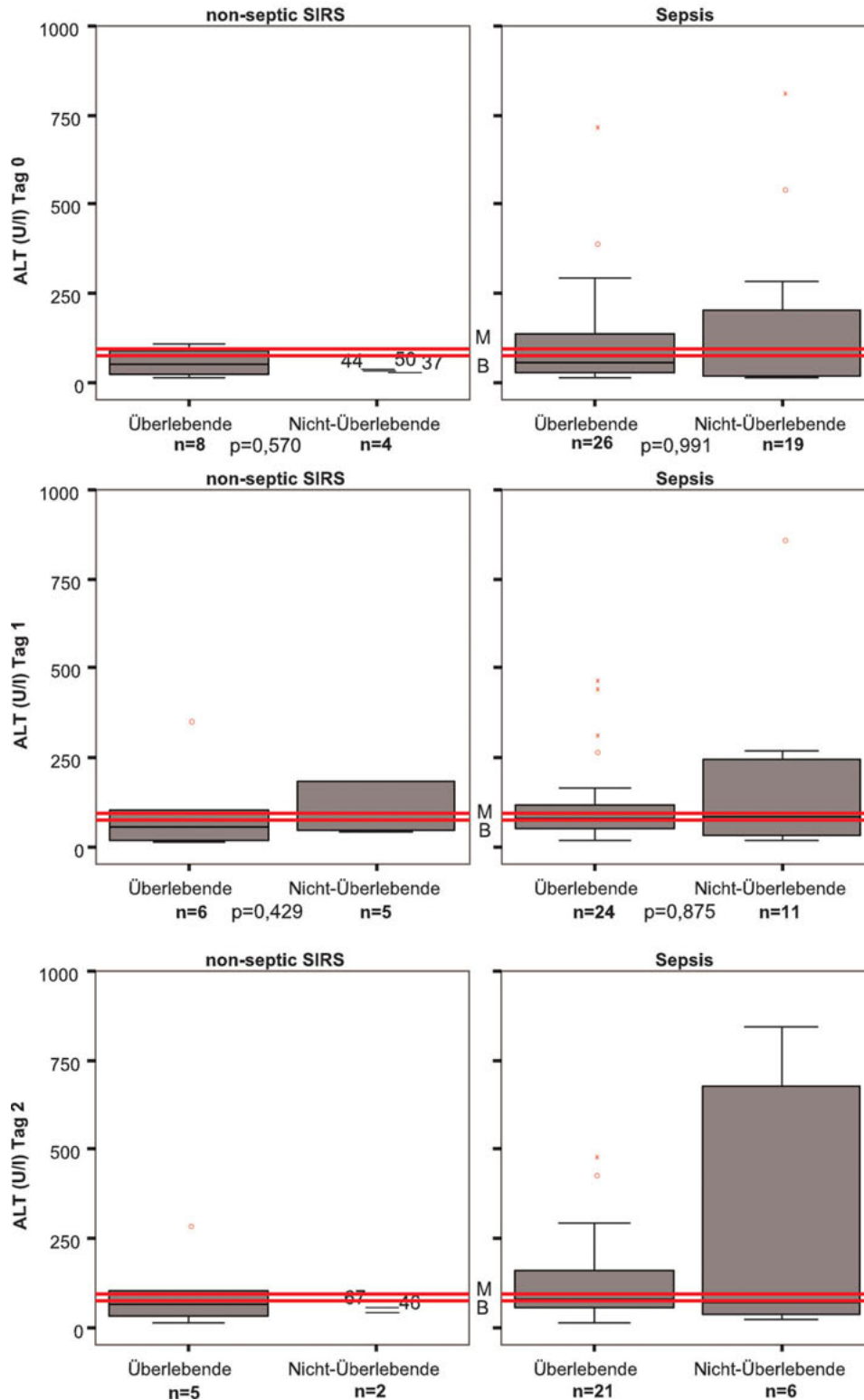
kant höher war als bei den überlebenden Hunden, konnte mittels der binären logistischen Regression weder für die Bilirubinkonzentration an Tag 0, 1 oder 2 noch für den Verlauf des Bilirubins eine Eignung als prognostischer Parameter für die Überlebenschance ermittelt werden.

#### *Alaninaminotransferase (ALT) und Alkalische Phosphatase (AP)*

Bei 57 von 67 Hunden wurden an Tag 0 die ALT und AP bestimmt, davon hatten 18 Hunde (32%) eine Erhöhung beider Leberwerte. An Tag 1 hatten 16 von 45 Hunden (36%) und an Tag 2 12 von 34 Hunden (35%) eine Erhöhung beider Leberenzyme.

An Tag 0, 1 und 2 hatten über die Hälfte der Hunde eine ALT im Normbereich (Tag 0: 37/57, 65%; Tag 1: 24/46, 52%; Tag 2: 20/34, 59%). Die Letalität war an Tag 0 bei Hunden mit einer erhöhten ALT am höchsten. An Tag 1 lag die Letalität bei Hunden mit normaler bzw. erhöhter ALT in einem ähnlichen Bereich und an Tag 2 war sie bei Hunden mit einer erhöhten ALT niedriger. Es bestanden weder zwischen Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis noch zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Hunden statistisch signifikante Unterschiede (Tab. 4.19).

Der Verlauf der ALT von Tag 0 bis Tag 2 wurde bei 32 Hunden erfasst. 14 von 32 Hunden (44%) hatten einen ALT-Anstieg. Davon überlebten 10 Hunde (1 Hund der Gr. 1 und 9 Hunde der Gr. 2) und 4 Hunde überlebten nicht (1 Hund der Gr. 1 und 3 Hunde der Gr. 2). Bei 17 Hunden (53%) fiel die ALT. Davon überlebten 13 Hunde (4 Hunde der Gr. 1



**Abb. 4.16:** Alaninaminotransferase (ALT) an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod; (die roten Linien begrenzen den Normbereich [ $< 76$  U/l [Berlin, B] bzw.  $< 91$  U/l [München, M]); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box; zur besseren Übersicht wurden an Tag 0 2 Extremwerte (1513 U/l [Gr.1/†], 1201 U/l [Gr.2/†]) und an Tag 1 2 Extremwerte [1394 U/l [Gr.1/†], 1463 [Gr.2/†]) von der grafischen Darstellung ausgeschlossen

**Tab. 4.19:** Anzahl der Hunde mit Alaninaminotransferase (ALT) im Normbereich ( $< 76$  U/l [Berlin] bzw.  $< 91$  U/l [München]) und erhöhter ALT ( $> 76$  U/l [Berlin] bzw.  $> 91$  U/l [München]) an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und Überleben/Tod (\*/†), Todesrate (†-rate); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

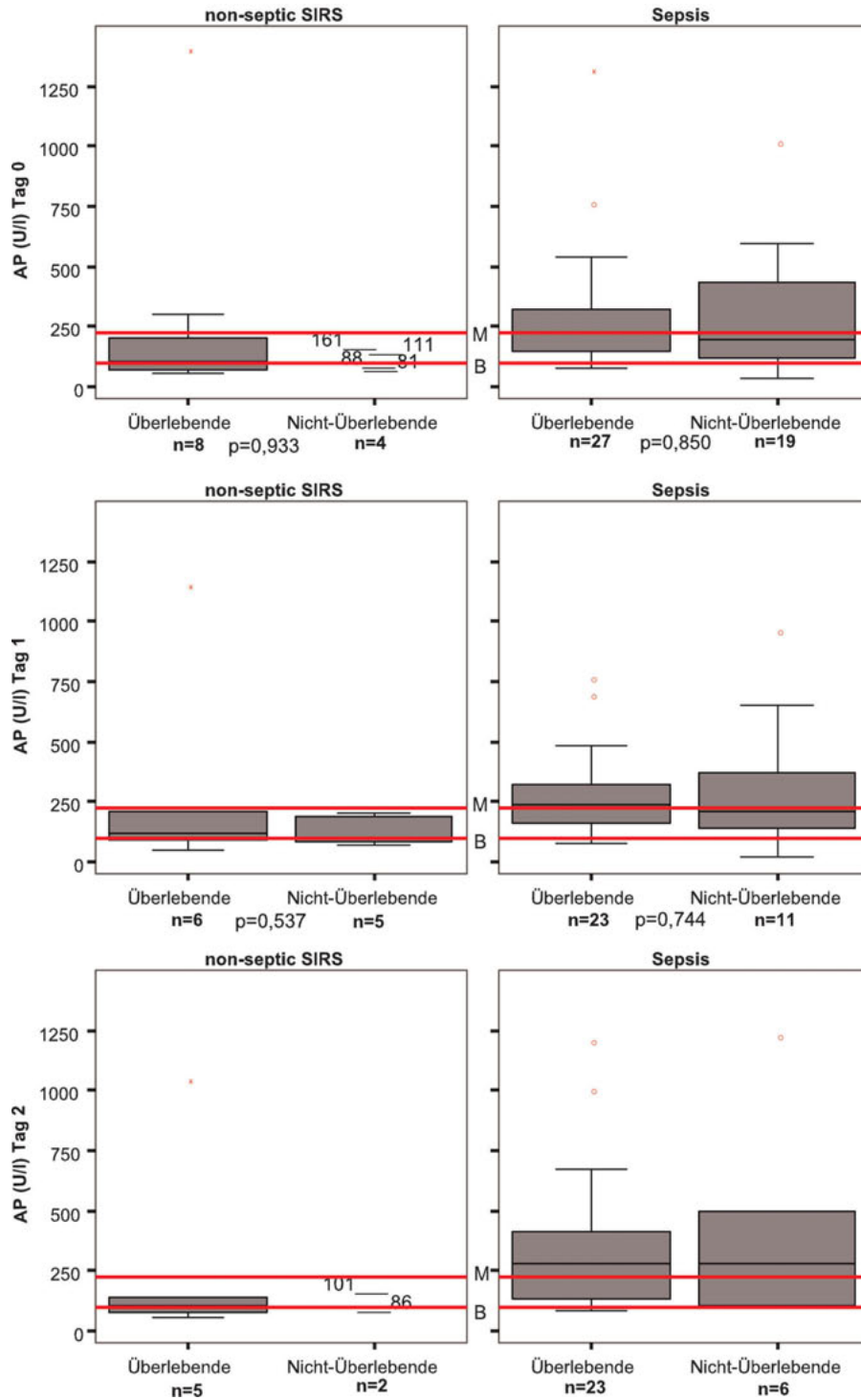
ALT	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	pALT <sub>ges</sub> (1/2)	*	†	†-rate	pALT <sub>ges</sub> (*/†)
Tag 0	57	12	45	0,725	34	23		0,788
Normbereich	37	9	28		24	13	35%	
ALT erhöht	20	3	17		10	10	50%	
Tag 1	46	11	35	0,509	30	16		0,636
Normbereich	24	7	17		16	8	33%	
ALT erhöht	22	4	18		14	8	36%	
Tag 2	34	7	27	0,239	26	8		0,827
Normbereich	20	5	15		14	6	30%	
ALT erhöht	14	2	12		12	2	14%	

und 9 Hunde der Gr. 2) und 4 Hunde überlebten nicht (1 Hund der Gr. 1 und 3 Hunde der Gr. 2). Ein Hund mit non-septic SIRS, der überlebte, hatte keine Veränderung der ALT. Zwischen den 24 überlebenden und den 8 nicht-überlebenden Hunden bestand bezüglich des ALT-Verlaufes von Tag 0 bis Tag 2 kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,949$ ).

Die AP war bei den meisten Hunden an allen drei Untersuchungstagen erhöht (Tag 0: 38/58, 66%; Tag 1: 28/45, 62%, Tag 2: 27/36, 75%). Die Letalität bei Hunden mit einer normalen AP und bei Hunden mit einer erhöhten AP lag an Tag 0 und 2 in einem ähnlichen Bereich, an Tag 1 war sie bei Hunden mit einer erhöhten AP niedriger. Hunde mit non-septic SIRS hatten an allen drei Untersuchungstagen statistisch signifikant niedrigere AP-Werte als Hunde mit Sepsis (Tab. 4.20; Abb. 4.17, S. 93).

Der Verlauf der AP von Tag 0 bis Tag 2 wurde bei 34 Hunden erfasst. 15 von 34 (44%) Hunden hatten einen AP-Anstieg. Davon überlebten 11 Hunde (2 Hunde der Gr. 1 und 9 Hunde der Gr. 2) und 4 Hunde überlebten nicht (1 Hund der Gr. 1 und 3 Hunde der Gr. 2). Bei 18 Hunden (53%) fiel die AP, davon überlebten 14 Hunde (2 Hunde der Gr. 1 und 12 Hunde der Gr. 2) und 4 Hunde überlebten nicht (1 Hund der Gr. 1 und 3 Hunde der Gr. 2). Bei einem Hund mit non-septic SIRS, der überlebte, kam es zu keiner Veränderung der AP. Zwischen den 26 überlebenden und 8 nicht-überlebenden Hunden bestand bezüglich des AP-Verlaufes von Tag 0 bis Tag 2 kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,413$ ).





**Abb. 4.17:** Alkalische Phosphatase (AP) an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod; (die roten Linien begrenzen den Normbereich [ $< 97$  U/l [Berlin, B] bzw.  $< 225$  U/l [München, M]); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box; zur besseren Übersicht wurden an Tag 0 3 Extremwerte (2166 U/l [Gr.2/\*], 1946 U/l [Gr.2/†] und 1567 U/l [Gr.2/†]) von der grafischen Darstellung ausgeschlossen

**Tab. 4.20:** Anzahl der Hunde mit Alkalischer Phosphatase (AP) im Normbereich ( $< 97$  U/l [Berlin] bzw.  $< 225$  U/l [München]) und erhöhter AP ( $> 97$  U/l [Berlin] bzw.  $> 225$  U/l [München]) an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und Überleben/Tod (\*/†), Todesrate (†-rate); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

AP	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	pAP <sub>ges</sub> (1/2)	*	†	†-rate	pAP <sub>ges</sub> (*/†)
Tag 0	58	12	46	0,009	35	23		0,793
Normbereich	20	9	11		12	8	40%	
AP erhöht	38	3	35		23	15	39%	
Tag 1	45	11	34	0,017	29	16		0,297
Normbereich	17	9	8		9	8	47%	
AP erhöht	28	2	26		20	8	29%	
Tag 2	36	7	29	0,018	28	8		0,614
Normbereich	9	5	4		7	2	22%	
AP erhöht	27	2	25		21	6	22%	

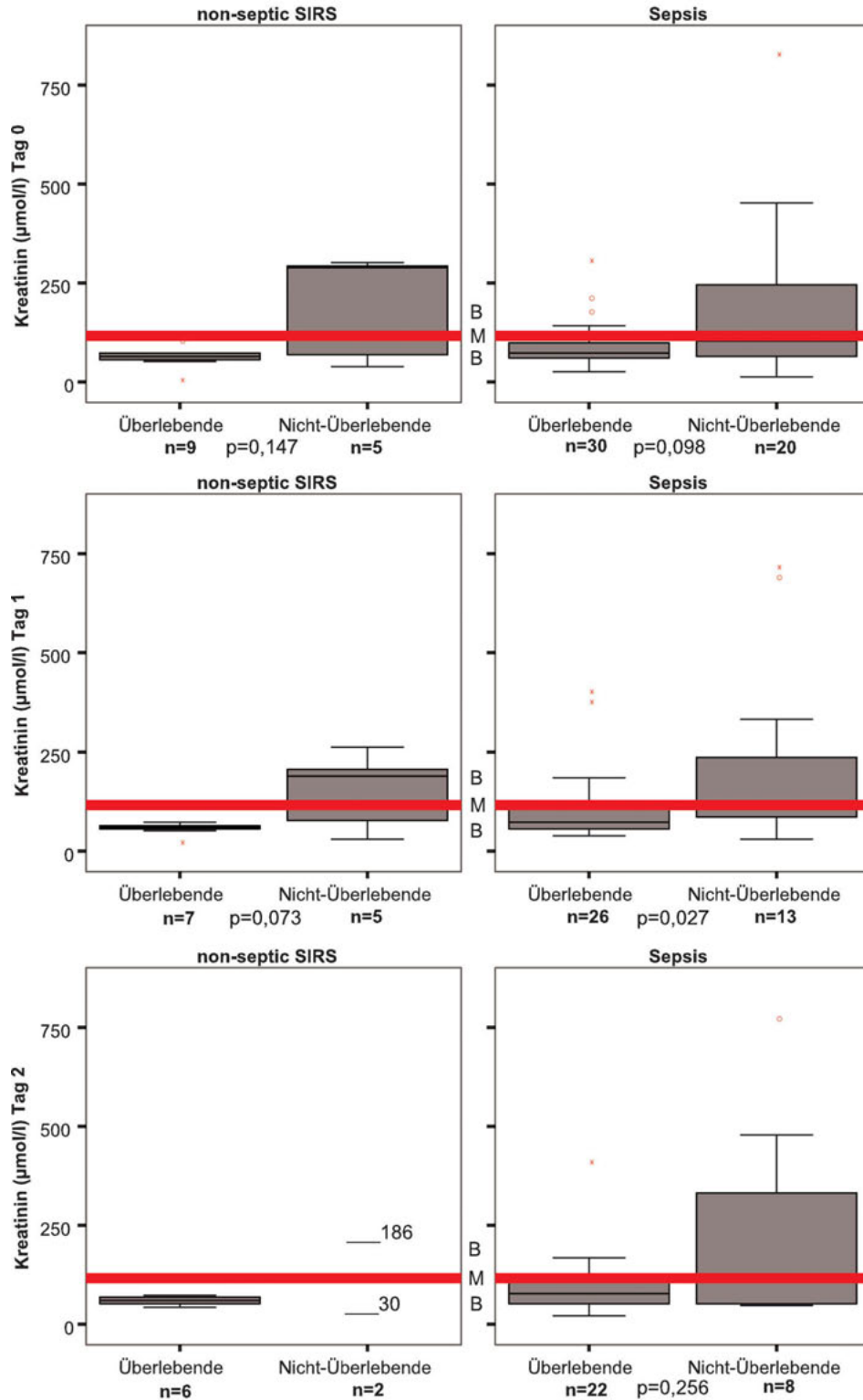
#### 4.5.5 Nierenwerte

##### *Kreatinin*

Die meisten Hunde hatten an Tag 0, 1 und 2 Kreatininwerte im Normbereich. An allen drei Untersuchungstagen hatten ungefähr ein Viertel der Hunde eine Azotämie (Tag 0: 18/64, 28%; Tag 1: 15/51, 29%, Tag 2: 10/38, 26%). Die Letalität war bei Hunden mit einer Azotämie am höchsten, an Tag 0 und 1 zählten mehr als die Hälfte der Hunde zu den Nicht-Überlebenden. An Tag 0 und 1 hatten die überlebenden Hunde statistisch signifikant niedrigere Kreatininkonzentrationen als die nicht-überlebenden Hunde (Tab. 4.21; Abb. 4.18, S. 95).

Von 38 Hunden wurde der Verlauf der Kreatininkonzentration von Tag 0 bis Tag 2 erfasst. Bei 10 der 38 Hunde (26%) stieg das Kreatinin. Davon überlebten 7 Hunde (1 Hund der Gr. 1 und 6 Hunde der Gr. 2) und 3 Hunde (der Gr. 2) überlebten nicht. 4 dieser 10 Hunde mit einem Kreatininanstieg hatten an Tag 2 eine Azotämie. Bei 27 von 38 Hunden (71%) fiel das Kreatinin. Davon überlebten 20 Hunde (5 Hunde der Gr. 1 und 15 Hunde der Gr. 2), 7 Hunde überlebten nicht (2 Hunde der Gr. 1 und 5 Hunde der Gr. 2). 6 Hunde hatten trotz Kreatininabfall an Tag 2 noch immer eine Azotämie (3 Hunde überlebten). Bei einem Hund mit Sepsis kam es weder zu einem Anstieg noch zu einem Abfall des Kreatinins. Zwischen den 28 überlebenden und 10 nicht-überlebenden Hunden bestand bezüglich des Kreatininverlaufes kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,368$ ).

Die binäre logistische Regression ergab für das Kreatinin an Tag 0 für die Unterscheidung der Hunde nach Überleben bzw. Tod einen p-Wert von 0,007 und für das Kreatinin an Tag 1 einen p-Wert von 0,035. An Tag 0 wird für 36 von 39 tatsächlich überlebenden Hunden korrekt das Überleben prognostiziert und für 9 von 25 Hunden wird korrekt



**Abb. 4.18:** Kreatinin an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod; (die roten Linien geben die obere Grenze des Referenzbereiches an [ $> 106 \mu\text{mol/l}$  und  $> 124 \mu\text{mol/l}$  [Berlin, B] bzw.  $> 117 \mu\text{mol/l}$  [München, M]); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box

**Tab. 4.21:** Anzahl der Hunde mit Kreatinin (Krea) im Normbereich ( $53\text{-}106\ \mu\text{mol/l}$  (Hunde  $< 20\ \text{kg}$ );  $53\text{-}124\ \mu\text{mol/l}$  (Hunde  $\geq 20\ \text{kg}$ ) [Berlin] bzw.  $31,8\text{-}117\ \mu\text{mol/l}$  [München]), erniedrigtem Krea ( $< 53\ \mu\text{mol/l}$  [Berlin] bzw.  $< 31,8\ \mu\text{mol/l}$  [München]) und Azotämie ( $> 106\ \mu\text{mol/l}$  und  $> 124\ \mu\text{mol/l}$  [Berlin] bzw.  $> 117\ \mu\text{mol/l}$  [München]) an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr. 1) und Sepsis (Gr. 2) und Überleben/Tod (\*/†), Todesrate (†-rate); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

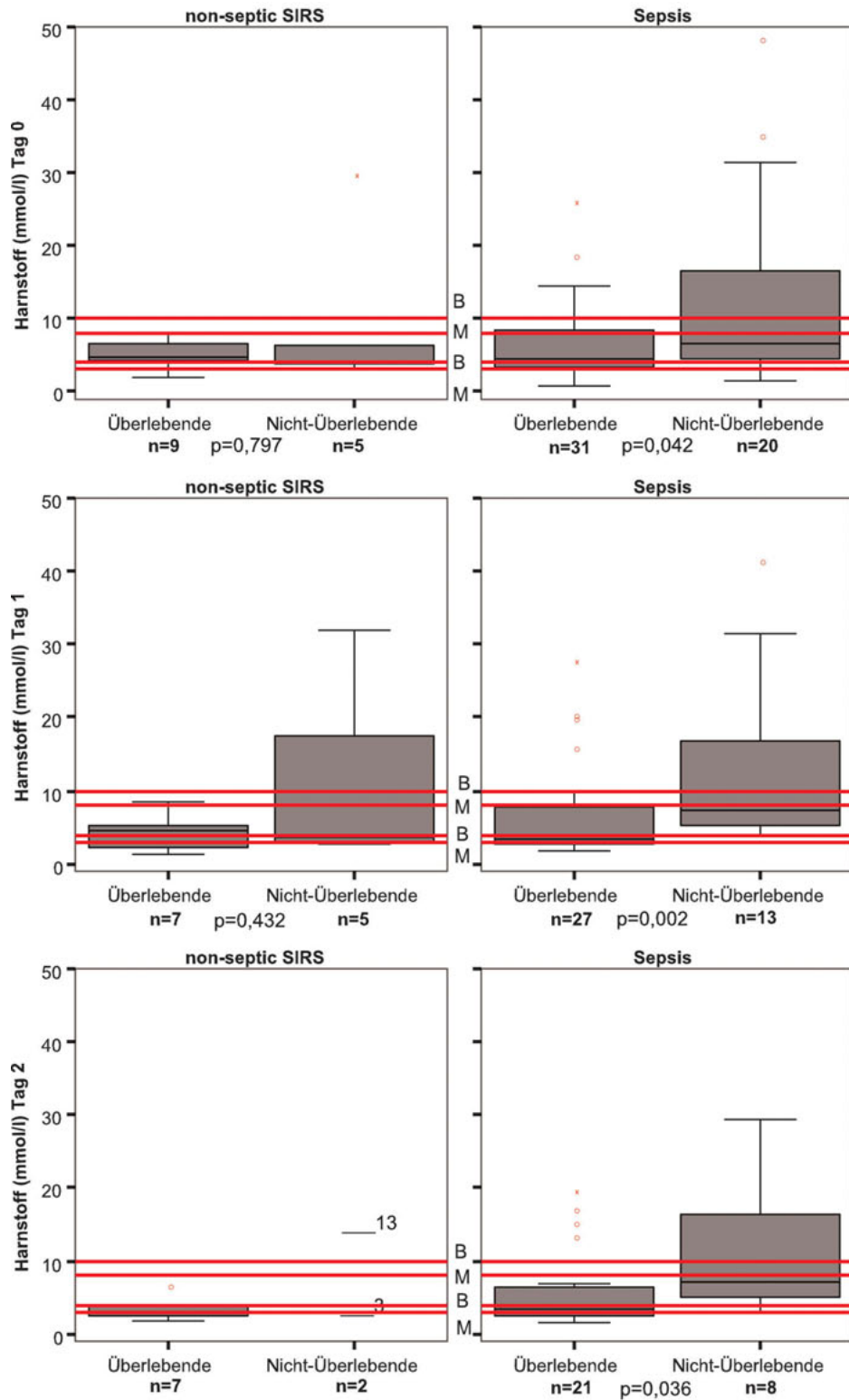
Kreatinin	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	pKrea <sub>ges</sub> (1/2)	*	†	†- rate	pKrea <sub>ges</sub> (* / †)
Tag 0	64	14	50	0,455	39	25		0,026
Normbereich	42	10	32		30	12	29%	
Kreatinin er- niedrigt	4	1	3		3	1	25%	
Azotämie	18	3	15		6	12	67%	
Tag 1	51	12	39	0,244	33	18		0,005
Normbereich	31	7	24		24	7	23%	
Kreatinin er- niedrigt	5	2	3		3	2	40%	
Azotämie	15	3	12		6	9	60%	
Tag 2	38	8	30	0,183	28	10		0,257
Normbereich	21	6	15		19	2	10%	
Kreatinin er- niedrigt	7	1	6		4	3	43%	
Azotämie	10	1	9		5	5	50%	

der Tod vorausgesagt. Insgesamt ergibt sich eine Falschaussage für 19 von 64 Hunden (30%, 3 Hunde überlebten, obwohl der Tod vorhergesagt wurde und 16 Hunde starben bzw. wurden euthanasiert, obwohl das Überleben prognostiziert wurde). An Tag 1 betraf die Falschaussage 14 von 51 Hunden (28%, für 2 der tatsächlich überlebenden Hunde wurde der Tod vorhergesagt und für 12 der tatsächlich nicht-überlebenden Hunde das Überleben). Für die Kreatininkonzentration an Tag 2 sowie den Kreatininverlauf von Tag 0 bis Tag 2 ergab die binäre logistische Regression keinen Einfluss auf Überleben bzw. Tod.

### Harnstoff

An Tag 0 und 1 hatten die meisten Hunde Harnstoffkonzentrationen im Normbereich. Die Letalität war an allen drei Untersuchungstagen bei Hunden mit erhöhtem Harnstoffgehalt am höchsten. Hunde, die überlebten, hatten an Tag 0, 1 und 2 statistisch signifikant niedrigere Harnstoffgehalte (Tab. 4.22, S. 98; Abb.4.19, S. 97).

Bei 12 von 38 Hunden (32%), bei denen der Harnstoffverlauf von Tag 0 bis Tag 2 erfasst wurde, stieg die Harnstoffkonzentration. Davon überlebten 8 Hunde (1 Hund der Gr. 1 und 7 Hunde der Gr. 2) und 4 Hunde überlebten nicht (1 Hund der Gr. 1 und 3



**Abb. 4.19:** Harnstoff an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod; (die roten Linien begrenzen den Normbereich [3,5-10 mmol/l [Berlin, B] bzw. 3,3-8,3 mmol/l [München, M]); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box

**Tab. 4.22:** Anzahl der Hunde mit Harnstoff (Hst) im Normbereich (3,5-10 mmol/l [Berlin] bzw. 3,3-8,3 mmol/l [München]), erniedrigtem Harnstoff (< 3,5 mmol/l [Berlin] bzw. < 3,3 mmol/l [München]) und erhöhtem Harnstoff (> 10 mmol/l [Berlin] bzw. > 8,3 mmol/l [München]) an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und Überleben/Tod (\*/†), Todesrate (†-rate); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

Hst	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	pHst <sub>ges</sub> (1/2)	*	†	†- rate	pHst <sub>ges</sub> (*/†)
Tag 0	65	14	51	0,690	40	25		0,040
Normbereich	34	10	24		22	12	35%	
Hst erniedrigt	14	3	11		10	4	29%	
Hst erhöht	17	1	16		8	9	53%	
Tag 1	52	12	40	0,434	34	18		0,003
Normbereich	23	4	19		15	8	35%	
Hst erniedrigt	16	5	11		14	2	13%	
Hst erhöht	13	3	10		5	8	62%	
Tag 2	38	9	29	0,234	28	10		0,018
Normbereich	14	3	11		10	4	29%	
Hst erniedrigt	16	5	11		14	2	13%	
Hst erhöht	8	1	7		4	4	50%	

Hunde der Gr. 2). 5 dieser 12 Hunde hatten an Tag 2 einen erhöhten Harnstoffwert. Bei 26 von 38 Hunden (68%) fiel die Harnstoffkonzentration. Davon überlebten 20 Hunde (6 Hunde der Gr. 1 und 14 Hunde der Gr. 2) und 6 Hunde überlebten nicht (1 Hund der Gr. 1 und 5 Hunde der Gr. 2). 3 Hunde hatten trotz fallender Harnstoffkonzentration auch an Tag 2 erhöhte Werte. Zwischen den 28 überlebenden und 10 nicht-überlebenden Hunden konnte bezüglich des Harnstoffverlaufes kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=1$ ).

Mittels der binären logistischen Regression konnte für die Harnstoffkonzentration an Tag 0, 1 und 2 ein Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Hunde festgestellt werden (Tag 0:  $p=0,027$ , Tag 1:  $p=0,015$ , Tag 2:  $p=0,049$ ). An Tag 0 wurde für 21 von 65 Hunden (32%) eine falsche Aussage bezüglich Überleben/Tod getroffen. Für 3 von 40 Hunden, die tatsächlich überlebten, wurde der Tod und für 18 von 25 Hunden, die tatsächlich nicht überlebten, das Überleben prognostiziert. An Tag 1 betraf die Falschaussage 15 von 52 Hunden (29%). Für 4 von 34 tatsächlich überlebenden Hunden wurde der Tod und für 11 von 18 tatsächlich nicht-überlebenden Hunden wurde das Überleben vorhergesagt. An Tag 2 wurde für 10 von 38 Hunden (26%) eine falsche Vorhersage getroffen, für 2 von 28 tatsächlich überlebenden Hunden wurde der Tod und für 8 von 10 tatsächlich nicht-überlebenden Hunden das Überleben ermittelt. Für den Harnstoffverlauf von Tag 0 bis Tag 2 wurde kein Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Hunde festgestellt.

## 4.6 Gerinnungsdiagnostik

### 4.6.1 Prothrombinzeit (PT)

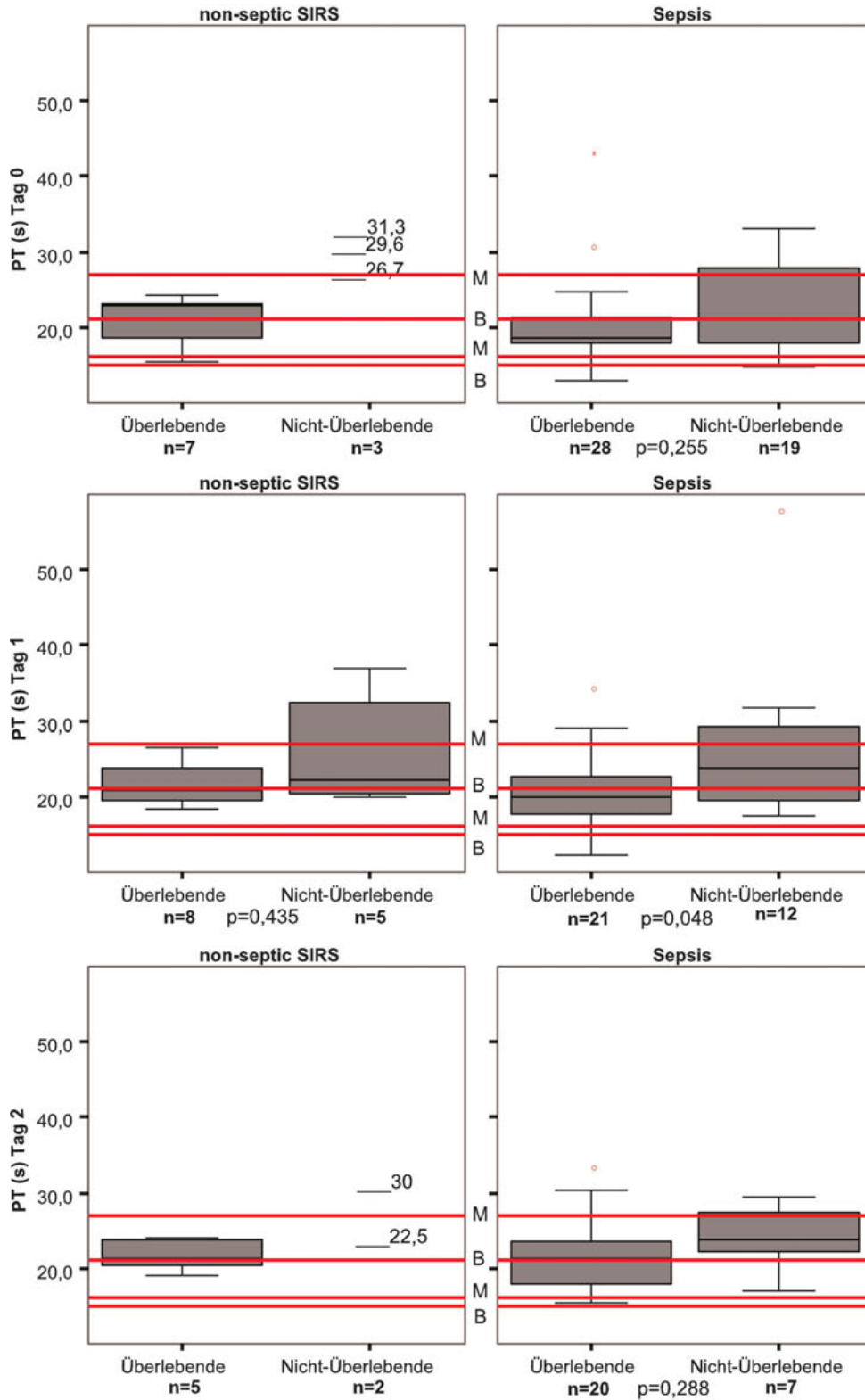
An Tag 0 und 1 hatten die meisten Hunde eine PT im Normbereich. Die Letalität war an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit einer verlängerten PT am höchsten. An Tag 1 hatten Hunde, die überlebten, eine signifikant kürzere PT als Hunde, die nicht überlebten (Tab. 4.23, S. 99; Abb. 4.20, S. 100).

**Tab. 4.23:** Anzahl der Hunde mit Prothrombinzeit (PT) im Normbereich (15-21 s [Berlin] bzw. 16-27 s [München]), verkürzter PT (< 15 s [Berlin] bzw. < 16 s [München]) und verlängerter PT (> 21 s [Berlin] bzw. > 27 s [München]) an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und Überleben/Tod (\*/†), Todesrate (†-rate); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

PT	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	pPT <sub>ges</sub> (1/2)	*	†	†-rate	pPT <sub>ges</sub> (*/†)
Tag 0	57	10	47	0,145	35	22		0,094
Normbereich	36	5	31		27	9	25%	
PT verkürzt	4	1	3		2	2	50%	
PT verlängert	17	4	13		6	11	65%	
Tag 1	46	13	33	0,380	29	17		0,031
Normbereich	25	10	15		17	8	32%	
PT verkürzt	1	-	1		1	-	0%	
PT verlängert	20	3	17		11	9	45%	
Tag 2	34	7	27	0,617	25	9		0,130
Normbereich	16	5	11		12	4	25%	
PT verkürzt	1	-	1		1	-	0%	
PT verlängert	17	2	15		12	5	29%	

Der Verlauf der PT von Tag 0 bis Tag 2 wurde bei 30 Hunden erfasst. Davon hatten 23 Hunde (77%) an Tag 2 eine längere PT als an Tag 0. 15 dieser Hunde überlebten (2 Hunde der Gr. 1 und 13 Hunde der Gr. 2) und 8 Hunde überlebten nicht (1 Hund der Gr. 1 und 7 Hunde der Gr. 2). Bei 7 Hunden (23%) war die PT an Tag 2 kürzer als an Tag 0, alle Hunde (1 Hund der Gr. 1 und 6 Hunde der Gr. 2) überlebten. Obwohl die Differenz der PT zwischen Tag 0 und Tag 2 bei den 22 überlebenden Hunden kleiner war als bei den 8 nicht-überlebenden Hunden, bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,156$ ).

Die binäre logistische Regression ergab für die PT an Tag 1 einen p-Wert von 0,036 für die Unterscheidung der Hunde nach Überleben/Tod. Insgesamt ergab sich eine Falschaussage für 14 von 46 Hunden (30%). Für 3 von tatsächlich 29 überlebenden Hunden wurde der Tod und für 11 von tatsächlich 17 nicht-überlebenden Hunden wurde das Überleben prognostiziert. Für die PT an Tag 0 und 2 sowie den PT-Verlauf wurde kein Einfluß auf



**Abb. 4.20:** Prothrombinzeit (PT) an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod; (die roten Linien begrenzen den Normbereich [15-21 s [Berlin, B] bzw. 16-27 s [München, M]); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box



das Überleben bzw. Sterben der Hunde festgestellt.

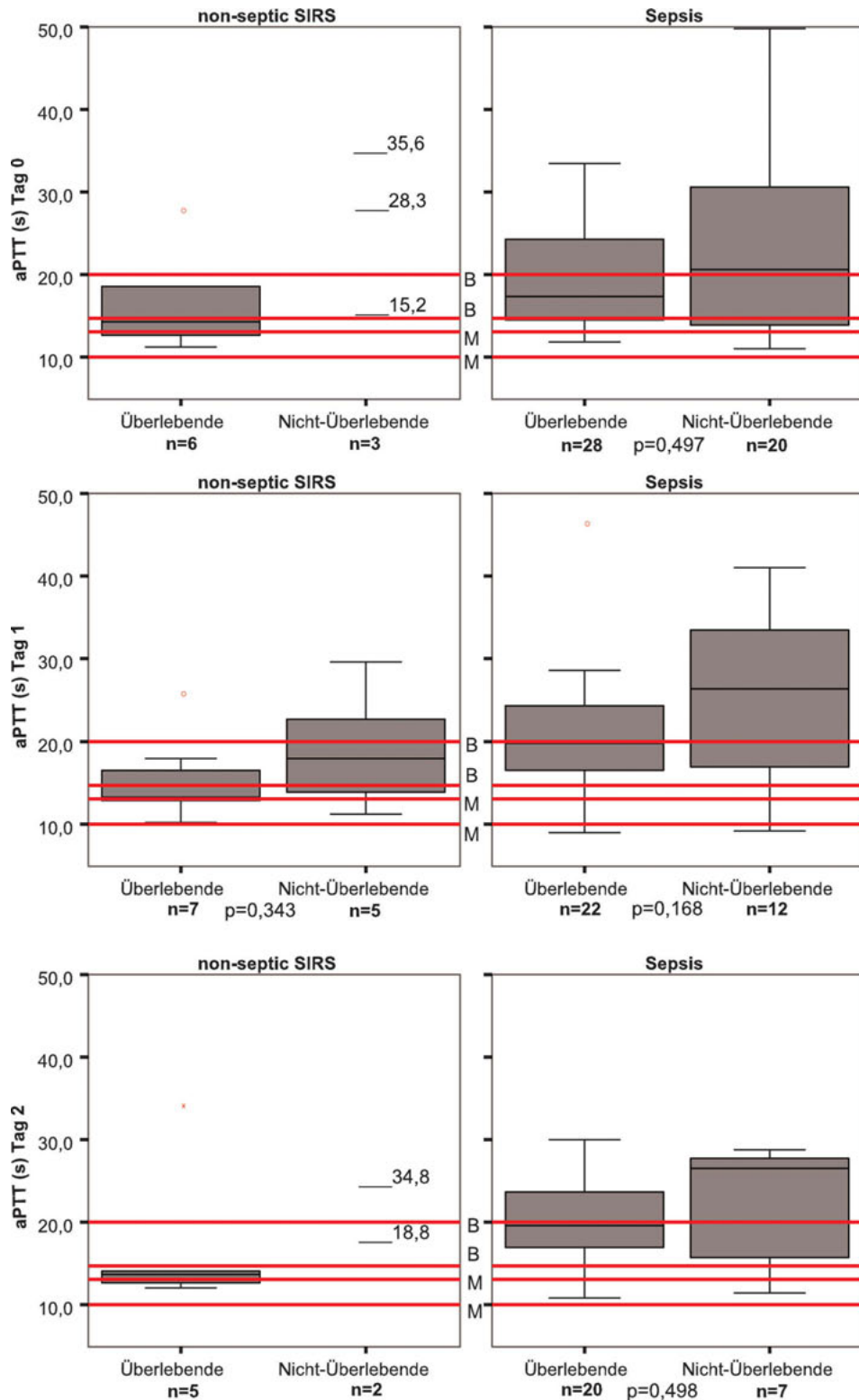
#### 4.6.2 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

An Tag 0, 1 und 2 hatten die meisten Hunde eine verlängerte aPTT. Die Letalität war bei Hunden mit einer veränderten aPTT (verkürzt oder verlängert) am höchsten. An Tag 1 hatten Hunde mit non-septic SIRS eine statistisch signifikant kürzere aPTT als Hunde mit Sepsis (Tab. 4.24, S. 101; Abb. 4.21, S. 102).

**Tab. 4.24:** Anzahl der Hunde mit aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) im Normbereich (14,8-20 s [Berlin] bzw. 10-13,1 s [München]), verkürzter aPTT (< 14,8 s [Berlin] bzw. < 10 s [München]) und verlängerter aPTT (> 20 s [Berlin] bzw. > 13,1 s [München]) an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und Überleben/Tod (\*/†), Todesrate (†-rate); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

aPTT	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	paPTT <sub>ges</sub> (1/2)	*	†	†-rate	paPTT <sub>ges</sub> (*/†)
Tag 0	57	9	48	0,615	34	23		0,190
Normbereich	19	4	15		15	4	21%	
aPTT ver- kürzt	4	-	4		2	2	50%	
aPTT verlän- gert	34	5	29		17	17	50%	
Tag 1	46	12	34	0,033	29	17		0,169
Normbereich	18	6	12		15	3	17%	
aPTT ver- kürzt	2	-	2		1	1	50%	
aPTT verlän- gert	26	6	20		13	13	50%	
Tag 2	34	7	27	0,403	25	9		0,216
Normbereich	12	2	10		10	2	20%	
aPTT ver- kürzt	-	-	-		-	-		
aPTT verlän- gert	22	5	17		15	7	32%	

Der Verlauf der aPTT wurde bei 29 Hunden bestimmt. Davon hatten 14 Hunde (48%) an Tag 2 eine längere aPTT als an Tag 0. 11 dieser Hunde überlebten (1 Hund der Gr. 1 und 10 Hunde der Gr. 2) und 3 Hunde überlebten nicht (1 Hund der Gr. 1 und 2 Hunde der Gr. 2). 15 Hunde (52%) hatten an Tag 2 eine kürzere aPTT als an Tag 0. Davon überlebten 10 Hunde (1 Hund der Gr. 1 und 9 Hunde der Gr. 2) und 5 Hunde mit Sepsis überlebten nicht. Zwischen den 21 überlebenden Hunden und den 8 nicht-überlebenden



**Abb. 4.21:** Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod; (die roten Linien begrenzen den Normbereich [14,8-20 s [Berlin, B] bzw. 10-13,1 s [München, M]); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box

Hunden konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Verlaufs festgestellt werden ( $p=0,681$ ).

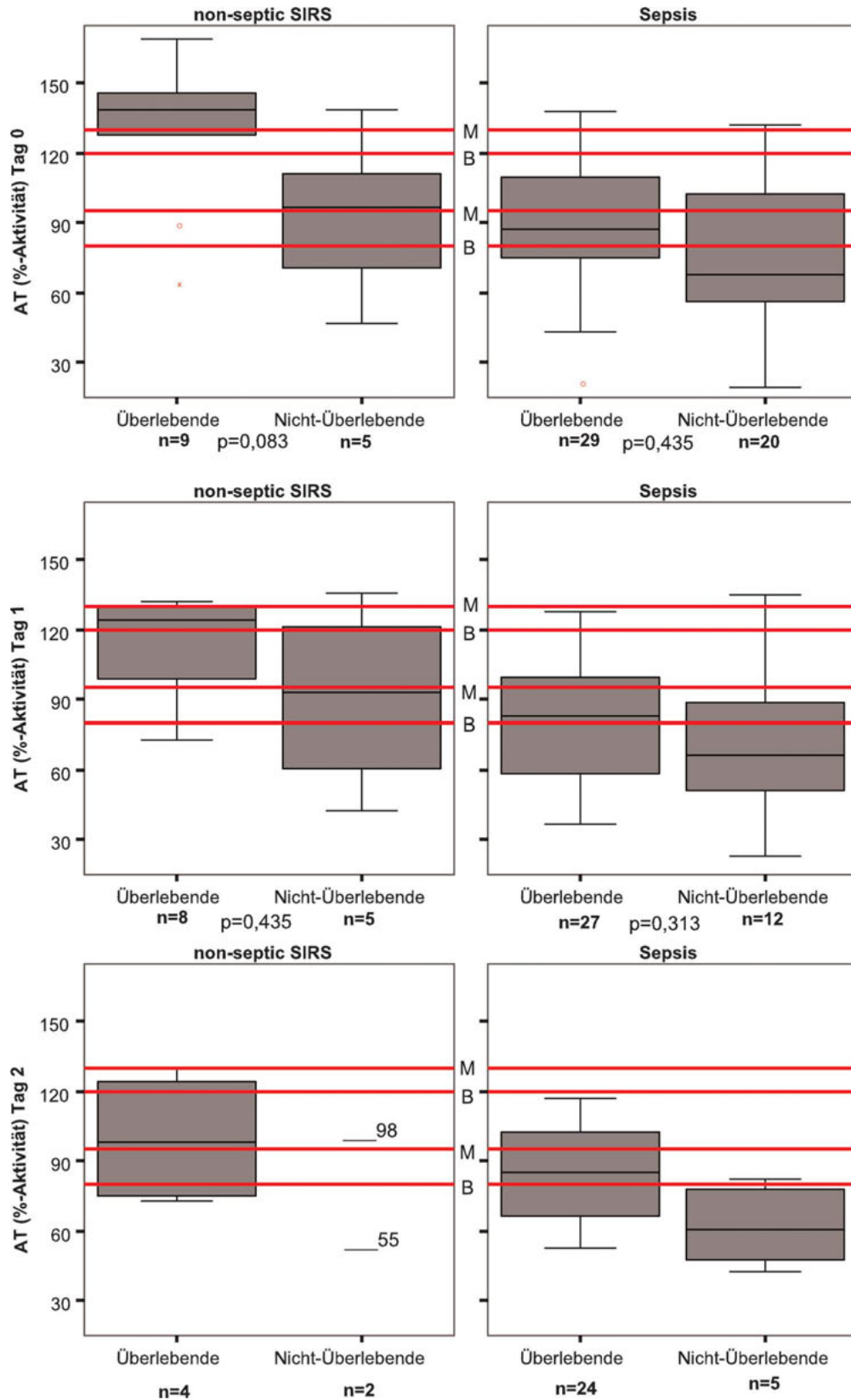
### 4.6.3 Antithrombin (AT)

13 Hunde, die im Rahmen der Behandlung Plasmatransfusionen erhielten, wurden in die Auswertung mit einbezogen (2 Hunde der Gr. 1 und 11 Hunde der Gr. 2). An Tag 0, 1 und 2 hatten circa die Hälfte der Hunde erniedrigte AT-Aktivitäten. Bei 21 von 63 Hunden (33%) war das AT an Tag 0 kleiner 75% (8 Hunde überlebten und 13 Hunde überlebten nicht). 7 Hunde hatten an Tag 0 AT-Aktivitäten kleiner 50% (3 Hunde überlebten, 4 Hunde überlebten nicht). Die Letalität war an allen drei Untersuchungstagen bei Hunden mit erniedrigten AT-Werten am höchsten. Hunde mit non-septic SIRS hatten an Tag 0 und 1 statistisch signifikant höhere AT-Aktivitäten als Hunde mit Sepsis. Überlebende Hunde hatten an Tag 0, 1 und 2 höhere AT-Werte als nicht-überlebende Hunde, an Tag 2 war dieser Unterschied statistisch signifikant (Tab. 4.25; Abb. 4.22, S. 104).

**Tab. 4.25:** Anzahl der Hunde mit Antithrombin-Aktivität (AT) im Normbereich (80-120% [Berlin] bzw. 95-120% [München]), erniedrigter AT-Aktivität (< 80% [Berlin] bzw. < 95% [München]) und erhöhter AT-Aktivität (> 120% [Berlin] bzw. > 130% [München]) an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und Überleben/Tod (\*/†), Todesrate (†-rate); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

AT	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	pAT <sub>ges</sub> (1/2)	*	†	†-rate	pAT <sub>ges</sub> (*/†)
Tag 0	63	14	49	0,003	38	25		0,066
Normbereich	19	4	15		12	7	37%	
AT erniedrigt	31	3	28		16	15	48%	
AT erhöht	13	7	6		10	3	23%	
Tag 1	52	13	39	0,016	35	17		0,205
Normbereich	17	6	11		14	3	18%	
AT erniedrigt	29	4	25		17	12	59%	
AT erhöht	6	3	3		4	2	33%	
Tag 2	35	6	29	0,379	28	7		0,028
Normbereich	19	3	16		17	2	11%	
AT erniedrigt	16	3	13		11	5	31%	
AT erhöht	-	-	-		-	-		

Von 33 Hunden, bei denen der Verlauf des AT erfasst wurde, hatten 15 Hunde (45%) einen Anstieg der AT-Aktivität. Davon überlebten 13 Hunde (1 Hund der Gr. 1 und 12 Hunde der Gr. 2) und 2 Hunde überlebten nicht (je 1 Hund aus Gr. 1 und 2). Bei 18 Hunden fiel das AT. Davon überlebten 13 Hunde (2 Hunde der Gr. 1 und 11 Hunde der Gr. 2) und 5 Hunde überlebten nicht (1 Hund der Gr. 1 und 4 Hunde der Gr. 2). Obwohl



**Abb. 4.22:** Antithrombin (AT) an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod; (die roten Linien begrenzen den Normbereich [80-120% [Berlin, B] bzw. 95-130% [München, M]); statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box

nicht-überlebende Hunde einen stärkeren Abfall des AT als überlebende Hunde hatten, war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ( $p=0,169$ ).

Die binäre logistische Regression ergab für das AT an Tag 0 ein  $p$  nur wenig oberhalb des Signifikanzbereiches ( $p=0,058$ ). An Tag 2 ergab sich ein Einfluss des AT auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Hunde ( $p=0,049$ ). Für 5 von 35 Hunden (14%) wurde eine falsche Aussage bezüglich des Überlebens getroffen. 28 tatsächlich überlebende Hunde wurden korrekt als überlebend und 5 von 7 tatsächlich nicht-überlebenden Hunden wurden fälschlich als überlebend eingeschätzt. Für das AT an Tag 1 und für den AT-Verlauf von Tag 0 bis Tag 2 ergab sich kein Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Hunde.

#### 4.6.4 D-Dimere

An Tag 0 war der Nachweis der D-Dimere bei 14% der Hunde (8/57) negativ, an Tag 1 bei 11% (5/44) und an Tag 2 bei 18% (7/38). An Tag 1 und 2 hatten mehr überlebende als nicht-überlebende Hunde ein negatives Testergebnis. Die meisten Hunde hatten an Tag 0, 1 und 2 einen D-Dimergehalt von 250-500 ng/ml, gefolgt von Hunden mit einem D-Dimergehalt von 500-1000 ng/ml und 1000-2000 ng/ml. Werte  $> 2000$  ng/ml kamen an Tag 0 bei 3 Hunden, an Tag 1 bei 4 Hunden und an Tag 2 bei keinem Hund vor. Die höchste Letalitätsrate hatten an Tag 0 und 1 Hunde mit einem D-Dimergehalt  $> 2000$  ng/ml und an Tag 2 Hunde mit einem D-Dimergehalt von 500-1000 ng/ml (Abb. 4.23).

#### 4.6.5 Disseminierte Intravasale Koagulation (DIC)

An Tag 0 wurden bei 51 Hunden 5 Gerinnungsparameter (PLT, aPTT, PT, AT, D-Dimere) bestimmt, an Tag 1 bei 35 und an Tag 2 bei 21 Hunden. An Tag 0 hatten 43% der Hunde (22/51) eine DIC, davon überlebten 11 Hunde (1 Hund der Gr. 1 und 10 Hunde der Gr. 2) und 11 Hunde überlebten nicht (2 Hunde der Gr. 1 und 9 Hunde der Gr. 2). An Tag 1 hatten 60% der Hunde (21/35) eine DIC, davon überlebten 11 Hunde der Gr. 2 und 10 Hunde überlebten nicht (2 Hunde der Gr. 1 und 8 Hunde der Gr. 2). An Tag 2 hatten 48% der Hunde (10/21) eine DIC, davon überlebten 5 Hunde der Gr. 2 und 5 Hunde überlebten nicht (1 Hund der Gr. 1 und 4 Hunde der Gr. 2). An allen drei Tagen zählten ungefähr die Hälfte der Hunde mit DIC zu den Nicht-Überlebenden (Tag 0: 11/22, 50%; Tag 1: 10/21, 48%; Tag 2: 5/10; 50%) (Tab. 4.26). Die Sterberate bei Hunden ohne DIC an Tag 0, 1 und 2 war geringer (Tag 0: 10/29, 34%, Tag 1: 3/14, 21%, Tag 2: 1/11, 9%). 7 Hunde hatten sowohl an Tag 0 als auch an Tag 1 und 2 eine DIC, davon überlebten 4 Hunde mit Sepsis und 3 Hunde überlebten nicht (1 Hund der Gr. 1 und 2 Hunde der Gr. 2). Keine DIC an Tag 0, 1 und 2 hatten 5 überlebende Hunde mit Sepsis.

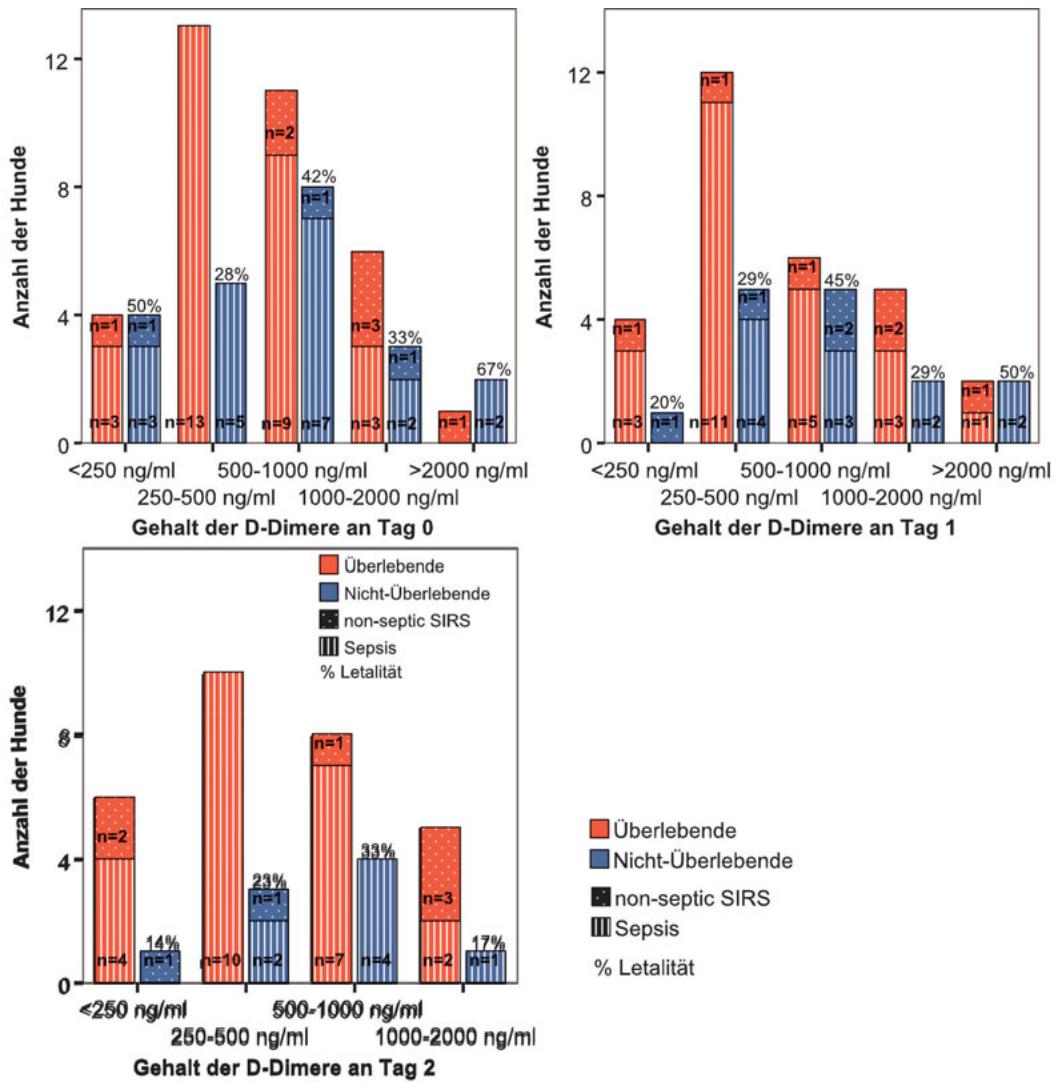


Abb. 4.23: Gehalt der D-Dimere an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Sepsis, unterschieden nach Überleben/Tod

**Tab. 4.26:** Anzahl der Hunde mit Disseminierter Intravasaler Koagulopathie (DIC) an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr. 1) und Sepsis (Gr. 2) und Überleben/Tod (\*/†); DIC: mindestens 3 der folgenden Laborveränderungen: 1. Thrombozytopenie (T<sub>cp</sub>, <165 G/l [Berlin], <150 G/l [München]); 2. Verlängerung der aPTT (>20 s [Berlin], >13,1 s [München]) und/oder der PT (>21 s [Berlin], >27s [München]); 3. erniedrigte AT-Aktivität (AT, <80% [Berlin], <95% [München]); 4. D-Dimere positiv (DD, >250 ng/ml)

Parameter	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	*	†
DIC Tag 0	22	3	19	11	11
T <sub>cp</sub>	11	3	8	4	7
aPTT, PT	22	3	19	11	11
AT	21	3	18	10	11
DD	19	1	18	10	9
DIC Tag 1	21	2	19	11	10
T <sub>cp</sub>	13	2	11	6	7
aPTT, PT	20	2	18	10	10
AT	18	2	16	8	10
DD	21	2	19	11	10
DIC Tag 2	10	1	9	5	5
T <sub>cp</sub>	7	1	6	3	4
aPTT, PT	10	1	9	5	5
AT	9	1	8	5	4
DD	10	1	9	5	5

## 4.7 CRP-Bestimmung

Die CRP-Konzentration der 15 Kontrollhunde lag zwischen 1,9  $\mu\text{g/ml}$  und 4,3  $\mu\text{g/ml}$  ( $M=2,4 \mu\text{g/ml}$ ). An non-septic SIRS und Sepsis erkrankte Hunde hatten an Tag 0, 1 und 2 signifikant höhere CRP-Werte als die Kontrollgruppe, der Mann-Whitney-U-Test ergab an allen drei Tagen einen p-Wert kleiner 0,001. Nur ein überlebender Hund mit non-septic SIRS hatte an Tag 0 und 1 eine normale CRP-Konzentration (Tab. 4.28; Tab. 4.29, S. 112). In Tabelle 4.27 ist die Höhe des CRP bei an non-septic SIRS bzw. Sepsis aufgrund verschiedener Erkrankungen leidenden Hunde angegeben.

**Tab. 4.27:** CRP-Konzentration in  $\mu\text{g/ml}$  an Tag 0 bei an non-septic SIRS (Gr. 1) bzw. Sepsis (Gr. 2) aufgrund verschiedener Erkrankungen leidenden Hunde; Median $\pm$ Standardabweichung

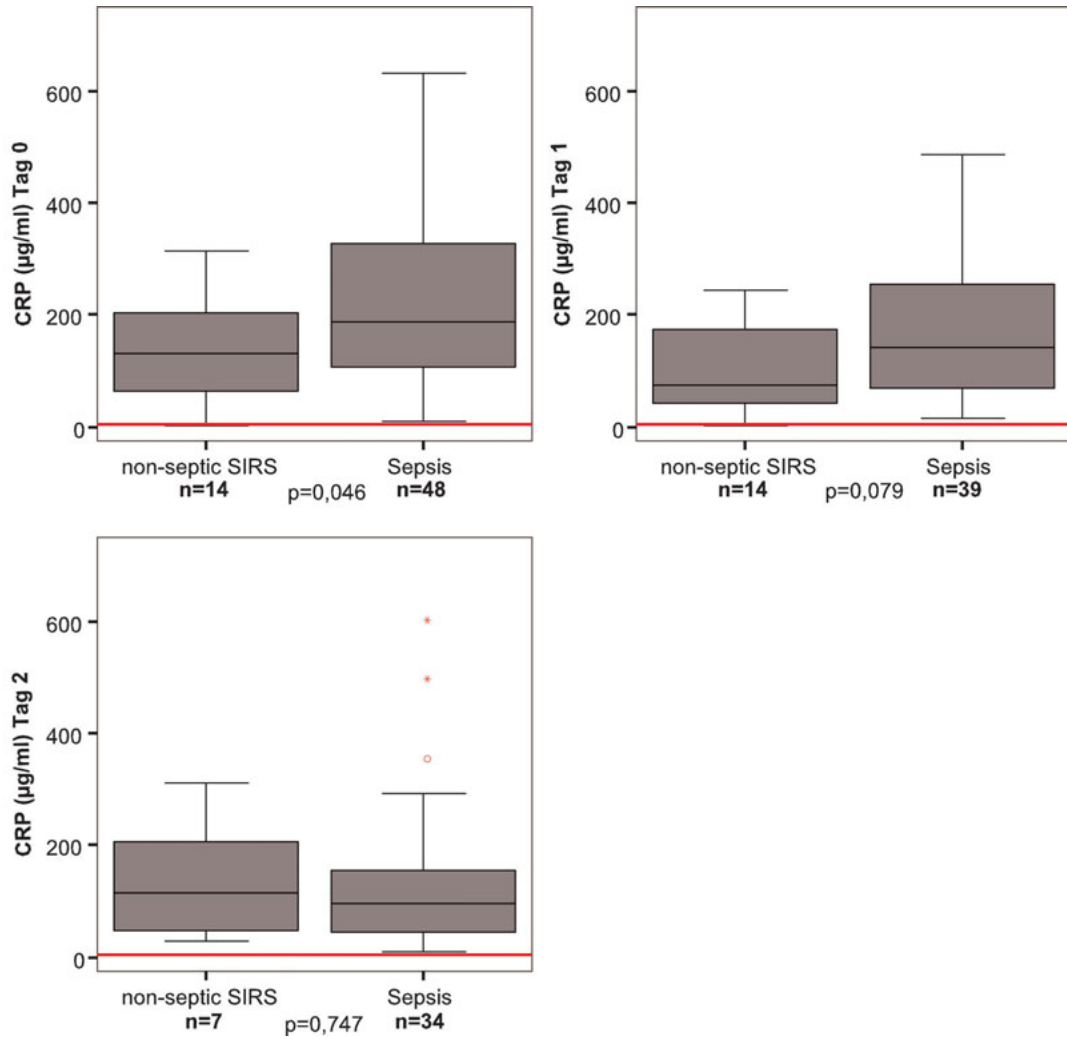
Erkrankung	Gruppe	n	Min-Max	M $\pm$ SD
Peritonitis	Gr. 1+2	10	77-493	184 $\pm$ 135
	Gr. 1	1	262	
	Gr. 2	9	77-493	182 $\pm$ 142
Pankreatitis	Gr. 1+2	4	20-589	147 $\pm$ 259
	Gr. 1	3	20-231	63 $\pm$ 112
	Gr. 2	1	589	
Pneumonie	Gr. 2	9	9-589	215 $\pm$ 173
Abszesse	Gr. 2	8	20-632	194 $\pm$ 188
Pyometra	Gr. 2	8	110-417	232 $\pm$ 126
Prostataabszess	Gr. 2	6	18-493	141 $\pm$ 166
Parvovirose	Gr. 2	3	30-272	248 $\pm$ 133

An Tag 0 hatten Hunde mit non-septic SIRS statistisch signifikant niedrigere CRP-Konzentrationen als Hunde mit Sepsis ( $p=0,046$ ; Abb. 4.24, S. 109). Obwohl die überlebenden Hunde an Tag 2 niedrigere CRP-Werte als die nicht-überlebenden Hunde hatten, bestand weder an Tag 0, 1 noch 2 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den überlebenden und nicht-überlebenden Hunden (Tab. 4.28; Abb. 4.25, S. 110).

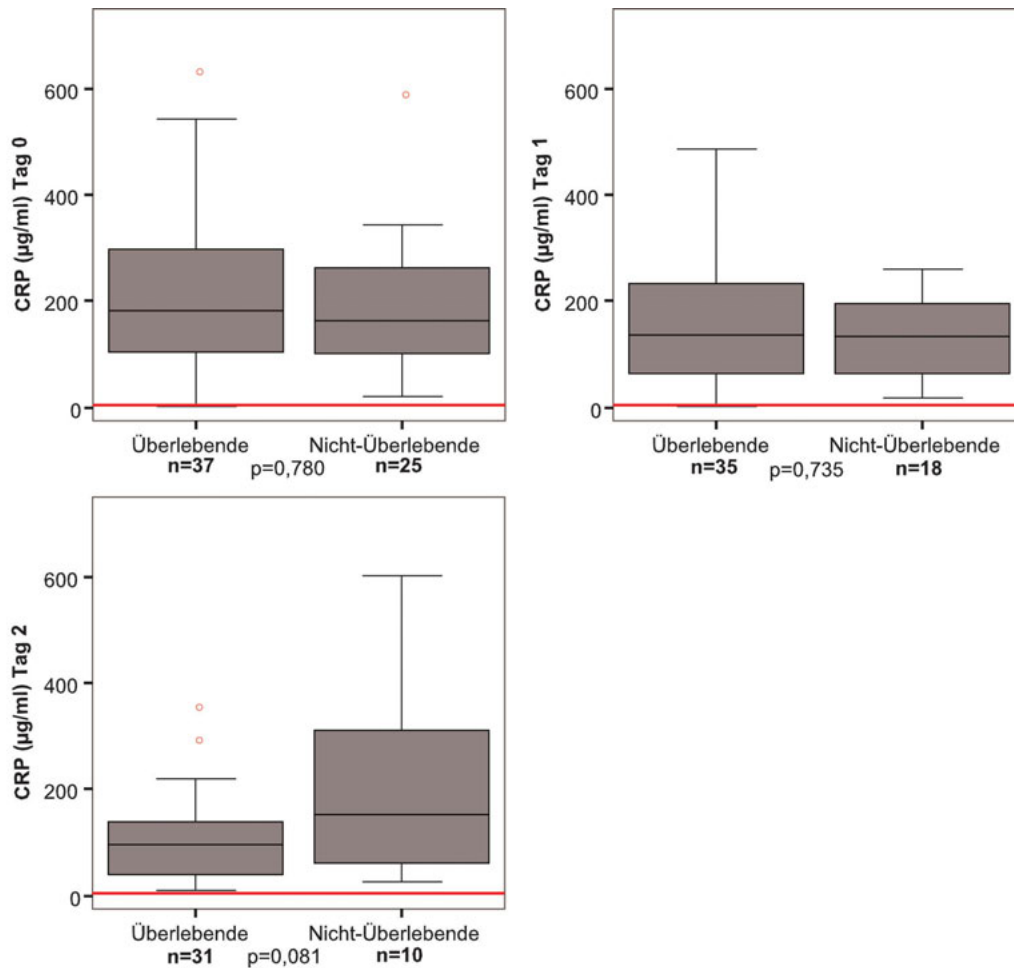
An Tag 0 und 1 hatten mehr als die Hälfte der Hunde CRP-Konzentrationen zwischen 100  $\mu\text{g/ml}$  und 500  $\mu\text{g/ml}$  (Tag 0: 44/62, 71%; Tag 1: 30/52, 58%), gefolgt von Hunden mit CRP-Werten zwischen 4,3  $\mu\text{g/ml}$  und 100  $\mu\text{g/ml}$ . An Tag 0 hatten 4 Hunde und an Tag 1 und 2 jeweils 1 Hund eine CRP-Konzentrationen größer als 500  $\mu\text{g/ml}$  (Tab. 4.29, S. 112).

Zur Beurteilung der prognostischen Wertigkeit des CRP hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit der Hunde erfolgte die Bestimmung des CRP-Verlaufes von Tag 0 bis Tag 2. Der Verlauf des CRP wurde bei 41 Hunden bestimmt (Tab. 4.28, S. 111; Abb. 4.26, S. 112). Bei 10 Hunden (24%) stieg das CRP. Davon überlebten 3 Hunde (1 Hund der Gr. 1 und 2 Hunde der Gr. 2) und 7 Hunde überlebten nicht (2 Hunde der Gr. 1 und 5 Hunde der Gr. 2). 31 Hunde (76%) hatten einen CRP-Abfall. Davon überlebten 28





**Abb. 4.24:** CRP-Konzentration an Tag 0, 1 und 2 bei Hunden mit non-septic SIRS und Sepsis; statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; die rote Linie gibt die obere Grenze des Referenzbereiches an ( $4,3 \mu\text{g/ml}$ ); Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box



**Abb. 4.25:** CRP-Konzentration an Tag 0, 1 und 2 bei überlebenden und nicht-überlebenden Hunden; statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; die rote Linie gibt die obere Grenze des Referenzbereiches an ( $4,3 \mu\text{g/ml}$ ); Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen

**Tab. 4.28:** CRP-Konzentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) bei Hunden mit non-septic SIRS/Sepsis an Tag 0, 1 und 2 sowie CRP-Verlauf von Tag 0 bis Tag 2; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr. 1) und Sepsis (Gr. 2) und Überleben/Tod (\*/†); CRP-Anstieg: CRP an Tag 2 - CRP an Tag 0 = positive Differenz, CRP-Abfall: CRP an Tag 2 - CRP an Tag 0 = negative Differenz

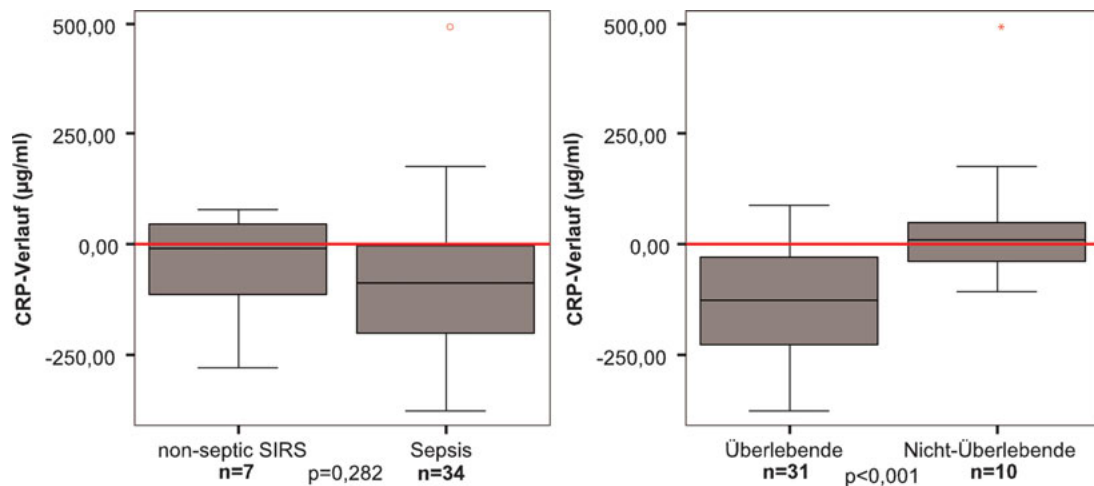
CRP	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	*	†
Tag 0					
n	62	14	48	37	25
Min-Max	1-632	1-315	9-632	1-632	20-589
Median	178	132	187	182	164
Tag 1					
n	53	14	39	35	18
Min-Max	2-769	2-244	16-769	2-486	17-769
Median	137	75	142	137	133
Tag 2					
n	41	7	34	31	10
Min-Max	10-603	29-311	10-603	10-353	26-603
Median	97	116	97	96	153
Verlauf					
n	41	7	34	31	10
Min-Max	-377 bis 498	-280 bis 78	-377 bis 493	-377 bis 87	-108 bis 493
Median	-83	-9	-88	-128	11

Hunde (4 Hunde der Gr. 1 und 24 Hunde der Gr. 2) und 3 Hunde mit Sepsis überlebten nicht. Hunde mit Sepsis hatten einen geringgradig stärkeren CRP-Abfall als die Hunde mit non-septic SIRS ( $p=0,282$ , Tab. 4.28; Abb. 4.26). Die 31 überlebenden Hunde hatten einen signifikant stärkeren CRP-Abfall als die 10 nicht-überlebenden Hunde ( $p=0,001$ , Tab. 4.28; Abb. 4.26).

Für die CRP-Konzentration an Tag 0 und 1 ergab sich mittels der binären logistischen Regression kein Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Hunde. Für den Einfluß des CRP an Tag 2 wurde ein  $p$ -Wert von 0,029 ermittelt. Von 31 tatsächlich überlebenden Hunden wurden 30 Hunde (97%) korrekt als überlebend eingeschätzt, 1 Hund fälschlich als nicht-überlebend. Von den 10 tatsächlich nicht-überlebenden Hunden wurde für 3 Hunde (30%) der Tod vorausgesagt, für 7 Hunde das Überleben. Es ergab sich eine Falschaussage für 8 von 41 Hunden (20%). Für den CRP-Verlauf konnte ebenfalls ein Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Hunde ermittelt werden ( $p=0,014$ ). So wurde für 29 von 31 tatsächlich überlebenden Hunden (94%) korrekt das Überleben prognostiziert. Für 3 von 10 tatsächlich gestorbenen Hunden (30%) wurde der Tod vorhergesagt. Es ergab sich eine falsche Prognose für 9 von insgesamt 41 Hunden (22%), bei denen der CRP-Verlauf bestimmt werden konnte. 2 von 31 Hunden wurden fälschlicherweise als nicht-überlebend eingeschätzt und 7 von 10 Hunden fälschlicherweise als überlebend.

**Tab. 4.29:** Anzahl der Hunde mit CRP-Konzentrationen  $\leq 4,3 \mu\text{g/ml}$ ,  $4,3\text{-}100 \mu\text{g/ml}$ ,  $> 100\text{-}500 \mu\text{g/ml}$  und  $> 500 \mu\text{g/ml}$  an Tag 0, 1 und 2; unterschieden nach non-septic SIRS (Gr.1) und Sepsis (Gr.2) und Überleben/Tod (\*/†), Todesrate (†-rate)

CRP	alle Hunde	Gr.1	Gr.2	*	†	†-rate
Tag 0	62					
$\leq 4,3 \mu\text{g/ml}$	1	1	-	1	-	0%
$>4,3\text{-}100 \mu\text{g/ml}$	13	4	9	7	6	46%
$>100\text{-}500 \mu\text{g/ml}$	44	9	35	27	17	39%
$>500 \mu\text{g/ml}$	4	-	4	2	2	50%
Tag 1	52					
$\leq 4,3 \mu\text{g/ml}$	1	1	-	1	-	0%
$>4,3\text{-}100 \mu\text{g/ml}$	21	7	14	13	8	38%
$>100\text{-}500 \mu\text{g/ml}$	30	6	24	21	9	30%
$>500 \mu\text{g/ml}$	1	-	1	-	1	100%
Tag 2	41					
$>4,3\text{-}100 \mu\text{g/ml}$	22	3	19	19	3	14%
$>100\text{-}500 \mu\text{g/ml}$	18	4	14	12	6	33%
$>500 \mu\text{g/ml}$	1	-	1	-	1	100%



**Abb. 4.26:** CRP-Verlauf von Tag 0 bis Tag 2; unterschieden nach non-septic SIRS und Sepsis und Überleben/Tod; CRP-Anstieg: CRP an Tag 2 - CRP an Tag 0 = positive Differenz, CRP-Abfall: CRP an Tag 2 - CRP an Tag 0 = negative Differenz; statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ ; Ausreißer (Kreise) sind Werte, welche zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; Extremwerte (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box

# 5 Diskussion

## 5.1 Probanden

### 5.1.1 Gruppeneinteilung, Einschlusskriterien für SIRS/Sepsis

Die in dieser Studie verwendeten Einschlusskriterien für SIRS bzw. Sepsis waren zum Großteil nur klinische Parameter und daher sehr unspezifisch. Es sind jedoch die bisher einzigen in der Veterinärmedizin etablierten Kriterien für die Diagnose SIRS bzw. Sepsis beim Hund, deren Sensitivität und Spezifität untersucht wurden (HAUPTMAN *et al.*, 1997). HAUPTMAN *et al.* (1997) ermittelten eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 64% für die SIRS/Sepsis-Kriterien (mindestens 2 der 4 Einschlusskriterien). Das bedeutet, dass bei 36% der Hunde die Diagnose für Sepsis „falsch positiv“ und bei 3% der Hunde die Diagnose für Sepsis „falsch negativ“ war. Statistische Analysen (Multiple Logistic Regression) der Diagnosekriterien für Sepsis, die stufenweise ein mathematisches Modell zur Sepsisdiagnose ermitteln sollten, ergaben nur eine geringfügige Verbesserung der Sensitivität bzw. Spezifität im Vergleich zu den genannten „mindestens 2 von 4 Einschlusskriterien“ (HAUPTMAN *et al.*, 1997).

Aufgrund der starken Abhängigkeit der Einschlusskriterien von der Klinik besteht das Risiko, einen Hund wegen einer Tachypnoe sowie Tachykardie, die eventuell stressbedingt ist, als einen an SIRS/Sepsis erkrankten Hund einzustufen. Um möglichst „falsch positive“ SIRS-Patienten zu identifizieren, wurden die SIRS-Kriterien mehrmals täglich überprüft. Des Weiteren besteht ein Risiko, auch Sepsispatienten als „falsch positiv“ oder fälschlich als SIRS einzuordnen, zum einen aufgrund der geringen Spezifität der Einschlusskriterien und zum anderen, da es nicht immer möglich ist, einen Infektionsherd zu identifizieren (z.B. aufgrund der Gabe von Antibiotika vor Einleitung der mikrobiologischen Untersuchungen).

### 5.1.2 Diagnosen

Als unmittelbare Sepsisursache konnten vorwiegend Erkrankungen des Verdauungs- (22%) und Urogenitaltraktes (19%) identifiziert werden (Kap. 4.1.5, S. 55). Das entspricht den bei DE LAFORCADE *et al.* (2003) genannten Grunderkrankungen (Verdauungstrakt [35%], Geschlechts- und Harntrakt [25% und 10%]).

Peritonitis, Pneumonie und Bisswunden bzw. infizierte Wunden sind häufige Infektionen mit erhöhtem Sepsisrisiko (OTTO, 2002). In dieser Studie waren die 4 häufigsten Erkran-

kungen bei Hunden mit non-septic SIRS und Sepsis Peritonitis, Pyometra, Pneumonie und Abszesse (Kap. 4.1.5, S. 55).

In humanmedizinischen Studien wurden häufig Infektionen des Thorax angeführt, gefolgt von Infektionen des Abdomens und Urogenitalapparates (ALBERTI *et al.*, 2002; ANNANE *et al.*, 2003; MARTIN *et al.*, 2003; DANAI & MARTIN, 2005). In der Humanmedizin gewannen die Thoraxinfektionen im Vergleich zu den Infektionen des Abdomens als Ursachen für den septischen Schock zunehmend an Bedeutung, möglicherweise aufgrund der steigenden Anwendung und zunehmenden Dauer der mechanischen Beatmung (VINCENT, 2002).

### 5.1.3 Letalität

Die Überlebensrate von 60% bei Hunden mit Sepsis (Kap. 4.1.6, S. 57) entsprach den in anderen veterinärmedizinischen Studien beschriebenen Überlebensraten von 50-80% (WOOLFSON & DULISH, 1986; GREENFIELD & WALSHAW, 1987; KING, 1994; HAUPTMAN *et al.*, 1997; DE LAFORCADE *et al.*, 2003).

Studien bei Menschen mit SIRS geben Letalitätsraten von 22-28% (14-Tage-Letalität) und 41-43% (30-Tage-Letalität) an, unabhängig davon, ob eine Infektion (Sepsis) oder Schock vorlagen (BONE, 1992). ALBERTI *et al.* (2003) berichten von Letalitätsraten von 25% bei Patienten mit unkomplizierten Infektionen oder Sepsis, von 40% bei schwerer Sepsis und von 60% bei Patienten mit septischem Schock. Auch andere Studien berichten von einer Letalität von 40-70% bei Patienten mit septischem Schock (RANGEL-FRAUSTO *et al.*, 1995; JÄHNE, 2005). Diese Letalitätsraten (40-70%) sind ähnlich hoch wie die Letalitätsrate der Hunde mit Sepsis, die in dieser Studie festgestellt wurde. Dabei ist jedoch zu beachten, dass in dieser Studie die Hunde der Gruppe 2 nicht nach unkompliziertem Sepsisverlauf, schwerer Sepsis und septischem Schock unterschieden wurden. Diese Gruppierung der Hunde mit Sepsis erfolgte nicht, da nicht alle der für diese Einteilung notwendigen Parameter (z.B. Blutgase) bei jedem Tier ermittelt wurden. Anhand der klinischen Untersuchung und der Interpretation der Laborbefunde ist jedoch zu vermuten, dass ein Großteil der Hunde eine schwere Sepsis hatte. Unter dieser Annahme entspricht die Letalitätsrate in unserer Studie den Ergebnissen von ALBERTI *et al.* (2003).

Die Überlebensrate der Hunde mit SIRS war mit 67% etwas höher als bei den septischen Hunden.

## 5.2 Mikrobiologische Untersuchungen

### 5.2.1 Blutkultur

14% der Blutkulturen waren positiv (Kap. 4.2.1, S. 58). Dieses Ergebnis entspricht einer Studie aus der Humanmedizin von AALTO *et al.* (2004), von 92 humanen Blutkulturen waren 13 positiv, also ebenfalls 14%. HIRSH *et al.* (1984) wiesen bei 134 von 581 kranken

Hunden (23%) positive Blutkulturen nach. DOW *et al.* (1989) hatten eine ähnlich hohe Rate positiver Blutkulturen (22%) bei 19 von 86 Hunden.

Für die geringe Anzahl positiver Blutkulturen in vorliegender Studie könnte die Vorbehandlung mit Antibiotika ursächlich sein, bei 51% der Hunde (34/67) war dies der Fall. Von diesen 34 Hunden wurde bei 26 Hunden eine Sepsis festgestellt. Bei 3 Hunden konnten trotz Gabe von Antibiotika Erreger im Blut nachgewiesen werden. Durch eine vorherige Verabreichung von Antibiotika wird meist nur das bakterielle Wachstum verzögert (DOW & JONES, 1989; DOW *et al.*, 1989). Die Chance, die Erreger nachzuweisen, bleibt bestehen.

Neben der Blutabnahme vor dem Einsatz von Antibiotika sind daher auch der Abnahmezeitpunkt und das Abnahmevolumen wichtige Faktoren; das Blut sollte so schnell wie möglich bei Fieberanstieg abgenommen werden (REIMER *et al.*, 1997). Die Hunde wurden aber erst nach dem Ausbruch der Krankheit vorgestellt, so dass eine Abnahme des Blutes vor einem Fieberanstieg ausgeschlossen war und die Mikroorganismen die Blutbahn bereits verlassen haben konnten.

TILTON (1982) beschreibt die Notwendigkeit von drei Probenentnahmen zu drei verschiedenen Zeitpunkten mit jeweils mindestens einer Stunde Abstand für einen maximalen Effekt des Bakteriennachweises. LI *et al.* (1994) hingegen stellten keinen Unterschied fest, wenn die Blutkulturen gleichzeitig oder in Intervallen über einen Zeitraum von 24 Stunden abgenommen wurden.

Zwei oder drei Blutkulturen sind fast immer für den Nachweis einer Bakteriämie nötig, eine Blutkultur genügt nur selten (ARONSON & BOR, 1987). In vorliegender Studie wurde zumeist nur eine Blutkultur angelegt.

Bei einer Bakteriämie liegen nur wenige Bakterien im Blut vor (COHEN & LYNN, 1998). Einige Studien zeigen, dass eine Erhöhung des Blutvolumens die Sensitivität des Bakteriennachweises verbessern kann (TENNEY *et al.*, 1982; MERMEL & MAKI, 1993; LI *et al.*, 1994). WILSON *et al.* (1988) hingegen stellten keine Beeinflussung der Nachweisrate durch eine Erhöhung des Blutvolumens fest, jedoch wurde eine schnellere Anzucht gewährleistet. Beim erwachsenen Menschen werden 10 ml Blut (ARONSON & BOR, 1987), beim Kind bzw. Säugling 1-5 ml (REIMER *et al.*, 1997) als Mindestvolumen für Blutkulturen empfohlen. Volumina in der Höhe von 20 bis 30 ml erhöhen auch beim Hund (mit Endokarditis) die Chance der Bakterienanzucht (HÄGGSTRÖM *et al.*, 2005). In vorliegender Studie wurden mindestens 5 ml Blut, zumeist 10 ml, abgenommen.

Ein weiterer möglicher Grund für eine negative Blutkultur ist das nicht seltene Auftreten einer intermittierenden Bakteriämie (DOW & JONES, 1989). Da Sepsis außerdem durch die Toxine der Erreger und weniger durch die Erreger selbst hervorgerufen werden kann (z.B. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, enterohämorrhagische *E. coli*), kann es auch dadurch zu einem negativen Ergebnis einer Blutkultur kommen (ANNANE *et al.*, 2005).

### 5.2.2 Erreger

Die bei HARDIE (1995) angegebenen typischen Erreger bei verschiedenen Erkrankungen von Hunden, die mit Sepsis assoziiert sind, stimmen weitestgehend mit denen in dieser Studie gefundenen überein. Es wurden mehr gramnegative als grampositive Keime isoliert (Kap. 4.2.2, S. 58). Dieses Ergebnis entspricht weiteren veterinärmedizinischen Studien, z.B. bei Hunden mit Pyothorax (WALKER *et al.*, 2000), Hunden mit Erkrankungen des unteren Respirationstraktes (ANGUS *et al.*, 1997), Hunden mit septischer Peritonitis (KING, 1994) und bei Hunden mit Sepsis (DE LAFORCADE *et al.*, 2003).

Als gramnegativer Keim wurde in dieser Arbeit am häufigsten *E. coli* nachgewiesen (in 14/43 Isolaten, 33%). Dies war auch bei den meisten der zuvor genannten veterinärmedizinischen Untersuchungen der Fall (KING, 1994; ANGUS *et al.*, 1997; BRADY *et al.*, 2000; DE LAFORCADE *et al.*, 2003). In der Humanmedizin steht *E. coli* als Verursacher nosokomialer Infektionen, einer bedeutenden Ursache für Sepsis auf Intensivstationen, nach *Staphylococcus aureus*, koagulase-negativen *Staphylococcus* und *Pseudomonas aeruginosa* an vierter Stelle (VINCENT, 2002). Neben *E. coli* werden auch *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp. und *Enterobacter* spp. bei Hunden mit Bakteriämie und Sepsis gefunden (DOW *et al.*, 1989; HARDIE, 1995; DE LAFORCADE *et al.*, 2003). Das konnte in vorliegender Studie ebenfalls festgestellt werden.

Zu den häufigsten isolierten grampositiven Keimen bei Bakteriämie und Sepsis beim Hund gehören koagulase-positive *Staphylococcus* spp. und  $\beta$ -hämolyisierende *Streptococcus* spp. (DOW *et al.*, 1989; HARDIE, 1995; DE LAFORCADE *et al.*, 2003; GREINER *et al.*, 2007a). Diese Erreger wurden in vorliegender Arbeit ebenfalls öfter nachgewiesen.

Anaerobe Bakterien (*Clostridium perfringens*, *Bacteroides* sp., *Prevotella* sp. und *Porphyromonas* sp.) wurden bis auf eine Reinkultur (*Prevotella* sp.) nur in Mischkulturen nachgewiesen und ebenso häufig wie grampositive Bakterien. DE LAFORCADE *et al.* (2003) wiesen Anaerobier seltener als gramnegative bzw. grampositive Keime bei Hunden mit Sepsis nach.

DOW *et al.* (1989) untersuchten den Zusammenhang zwischen den Erregern, die eine Bakteriämie verursachten, der Schwere des Krankheitszustandes der betroffenen Hunde sowie der Letalität. Ob die Bakteriämie von gramnegativen, grampositiven, anaeroben Bakterien oder mehreren Erregern verursacht wurde, hatte keinen Einfluß auf die Letalität der Hunde und die Schwere ihres Krankheitsverlaufes. Hatten die Hunde aber eine schwere Erkrankung und eine Bakteriämie, wiesen sie ein signifikant höheres Sterberisiko als Hunde ohne Bakteriämie oder mit einem unkomplizierten Krankheitsverlauf auf (DOW *et al.*, 1989). GREINER *et al.* (2008) stellten ebenfalls keinen Unterschied zwischen einer Bakteriämie mit grampositiven oder gramnegativen Erregern und der Letalität fest. In der vorliegenden Arbeit wurde nur bei 14% der Hunde eine Bakteriämie nachgewiesen. 75% der Hunde starben, diese hatten hauptsächlich gramnegative Erreger im Blut.



## 5.3 Patientenmonitoring

### 5.3.1 Klinische Untersuchung

#### 5.3.1.1 Verhalten, KFZ, Körperschleimhäute

Die Beurteilung von Verhalten, der KFZ sowie Farbe und Feuchte der Körperschleimhäute ist sehr subjektiv. Trotzdem waren in dieser Studie die physiologischen Werte für Verhalten, Schleimhäute und KFZ umso stärker verändert, je schwerer die Hunde erkrankt waren, d.h. nicht-überlebende Hunde hatten stärkere Veränderungen klinischer Parameter als überlebende Hunde.

#### 5.3.1.2 Temperatur

DE LAFORCADE *et al.* (2003) stellten im Gegensatz zu HAUPTMAN *et al.* (1997) keine Unterschiede bezüglich der Körpertemperatur zwischen 20 Hunden mit Sepsis und 28 gesunden Hunden fest. Bei HAUPTMAN *et al.* (1997) hatten 30 Hunde mit Sepsis signifikant höhere Körpertemperaturen als 320 Hunde ohne Sepsis. Diese 350 Hunde zählten zu den Patienten des Soft Tissue Surgery Service, Michigan State University, im Zeitraum von 01/1995 bis 01/1996 (Ovariohysterektomien/Kastrationen wurden ausgeschlossen). In der vorliegenden Arbeit wurde kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe angestellt.

Da Fieber ein primärer Abwehrmechanismus ist, kommt es aufgrund der systemischen Entzündungsreaktion anfangs zu einem Temperaturanstieg (CUNHA, 2002). Fieber kann den Ausgang einer Infektion positiv beeinflussen, eine Untertemperatur beeinflusst diesen eher negativ (DINARELLO, 1997; CUNHA, 2002). Insgesamt hatten in dieser Studie an Tag 0 die meisten Hunde eine Hyperthermie (Kap. 4.3.1.2, S. 65). Das entspricht einer Studie von KING (1994), wo nur 3 von 23 Hunden und Katzen mit septischer Peritonitis normale Körpertemperaturen aufwiesen. In einer Studie über Hunde mit Bakteriämie hatten 75% der Hunde Fieber und in einer Studie über Hunde mit schwerer Sepsis, wo der Infektionsherd chirurgisch entfernt wurde, hatten 40% Fieber und 3% eine Hypothermie (CALVERT *et al.*, 1985; HARDIE *et al.*, 1986). In vorliegender Arbeit kam eine Hyperthermie im Vergleich zu einer Hypothermie an Tag 0 ebenfalls öfter vor. Ein signifikanter Temperaturunterschied zwischen den überlebenden und nicht-überlebenden Hunden konnte in vorliegender Arbeit nicht festgestellt werden. Das entspricht dem Ergebnis eines Vergleichs der überlebenden und gestorbenen Hunde mit septischer Peritonitis (BENTLEY *et al.*, 2007).

#### 5.3.1.3 Atemfrequenz

In den Untersuchungen von DE LAFORCADE *et al.* (2003) war die Atemfrequenz bei septischen Hunden signifikant höher als bei gesunden Hunden. HAUPTMAN *et al.* (1997) fanden eine signifikant höhere Atemfrequenz bei gestorbenen Hunden mit Sepsis im Vergleich zu überlebenden Hunden mit Sepsis. BENTLEY *et al.* (2007) konnten diesen Unterschied

zwischen überlebenden und gestorbenen Hunden mit septischer Peritonitis nicht bestätigen. In der vorliegenden Untersuchung konnten weder signifikante Unterschiede zwischen Hunden mit non-septic SIRS und Sepsis, noch zwischen den überlebenden und nicht-überlebenden Hunden festgestellt werden, jedoch hatten an allen drei Untersuchungstagen über die Hälfte der Hunde eine Tachypnoe (Kap. 4.3.1.5, S. 69).

Eine Tachypnoe kann ein Anzeichen für eine beeinträchtigte Funktion des Respirationstraktes im Rahmen einer Sepsis sein (SUTER, 2002). Infektionen der Lunge und anderer Organe bzw. Körperregionen (z.B. durch Abschwemmung der Erreger aus infizierten Regionen in das Lungengewebe) führen zu einer deutlichen Veränderung des Lungengewebes, der Alveolarräume sowie Atemwege (SUTER, 2002). Veränderungen des Herz-Kreislaufes, wie zum Beispiel eine hyperdynamische Blutzirkulation in der frühen hyperdynamischen Phase der Sepsis und Mikrozirkulationsstörungen beeinträchtigen ebenfalls die Durchblutung und den Gasaustausch der Lunge (SUTER, 2002). Die Minderdurchblutung der Lunge und die Störung des Gasaustausches wird durch eine Erweiterung des Alveolar-Arterien-Gradienten hervorgerufen (BALK, 2000b). SIRS ist prädisponierend für die Entwicklung eines ARDS bzw. ALI (Acute Lung Injury) (MARTIN & BERNARD, 2001; DECLUE & COHN, 2007). Aufgrund der massiven Entzündungskaskade kommt es zu ausgeprägten Schäden des Lungengewebes (DECLUE & COHN, 2007).

#### 5.3.1.4 Pulsfrequenz

An Tag 0 hatten fast die Hälfte der Hunde eine Tachykardie (Kap. 4.3.1.6, S. 71). An Tag 1 und 2 hatten nicht-überlebende Hunde mit SIRS/Sepsis statistisch signifikant höhere Pulsfrequenzen als überlebende Hunde. Dies stand im Gegensatz zu dem Ergebnis zweier Studien über Hunde mit septischer Peritonitis, wo keine Unterschiede bezüglich der Herzfrequenz zwischen überlebenden und gestorbenen Tieren festgestellt wurde (KING, 1994; BENTLEY *et al.*, 2007).

Höhere Pulsfrequenzen bei den nicht-überlebenden Hunden spiegeln (ebenso wie erhöhte Atemfrequenzen) den Schweregrad der Erkrankung wieder. DE LAFORCADE *et al.* (2003) und HAUPTMAN *et al.* (1997) wiesen für Hunde mit Sepsis signifikant höhere Pulsfrequenzen nach als für Hunde ohne Sepsis.

Bei der Sepsis kommt es zunächst zu einer initialen hyperdynamischen Phase, die neben Fieber und hyperämischen Schleimhäuten durch eine Tachykardie (als Folge der Vasodilatation) gekennzeichnet ist (BRADY *et al.*, 2000). Um den Blutdruck aufrechtzuerhalten, kommt es zur kompensatorischen Erhöhung des Herzzeitvolumens (Erhöhung von Herzfrequenz und Kontraktionskraft). Mit dem Bestehenbleiben der mit einer Sepsis verbundenen physiologischen Veränderungen kann es zur Dekompensation der Anpassungsmechanismen kommen. Die Folge ist Hypotension und Schock.

Im Rahmen der Sepsis kann es durch mehrere Faktoren, z.B. Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, Hypoxie, Hypovolämie und Schmerz, zu einer beeinträchtigten Herzfunktion kommen (JOHNSON *et al.*, 2004). Es wird des weiteren angenommen, dass die

Herzfunktion durch einen zirkulierenden „myocardial depressant factor“ (MDF) gestört wird, als mögliche Substanzen gelten TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , Stickoxide und/oder der Plättchen-aktivierende Faktor (ALBERTI *et al.*, 2003).

### 5.3.2 Blutdruck

Die meisten Hunde mit SIRS/Sepsis hatten an allen 3 Untersuchungstagen Blutdruckwerte im Normbereich (Kap. 4.3.2, S. 71). An Tag 0 und 1 hatten überlebende Hunde signifikant höhere Blutdruckwerte als nicht-überlebende Hunde. Es wird ersichtlich, dass ein Zusammenhang zwischen niedrigen Blutdruckwerten und der Schwere des Krankheitsverlaufes besteht. Deshalb ist eine rechtzeitige adäquate Therapie wichtig. Unzureichende Therapie führt zu anhaltend niedrigem Blutdruck, der eine fortdauernden Schädigung der Organsysteme bis hin zum Multiorganversagen und letztlich dem Tod bewirken kann. In einer Studie von BENTLEY *et al.* (2007) waren der initiale systolische, mittlere und diastolische Blutdruck bei überlebenden Hunden mit septischer Peritonitis ebenfalls höher als bei den gestorbenen Hunden. Bei KING (1994) wurde nicht der systolische, sondern der mittlere arterielle Blutdruck bestimmt. Sie stellte zwar keine statistische Signifikanz, aber ebenso eine Tendenz fest, dass überlebende Tiere mit septischer Peritonitis einen höheren mittleren arteriellen Blutdruck hatten als gestorbene.

In experimentellen Studien konnte nach Hervorrufen einer Sepsis beim Hund ebenfalls ein (reversibler) Abfall des systolischen Blutdrucks gemessen werden (NATANSON *et al.*, 1986). Ein niedriger systolischer Blutdruck lässt sich mit dem Pathomechanismus von SIRS bzw. Sepsis erklären. Durch fortschreitende Endothelschädigung kann es aufgrund einer Abnahme des Gefäßwiderstandes und durch Mikrozirkulationsstörungen, sowie durch die lokale oder systemische Ausschüttung von Mediatoren (Bradykinin, Prostazyklin und Plättchen-aktivierendem Faktor) zu einer Hypotension und Minderdurchblutung kommen (LOLIS & BUCALA, 2003). Durch lokale Thrombenbildung und eine Hypoxie des Myokards kommt es zu einer gesteigerten systolischen Dysfunktion.

## 5.4 Hämatologische Untersuchungen

### 5.4.1 Leukozyten

An Tag 0, 1 und 2 hatten die Hunde häufiger eine Leukozytose als eine Leukopenie bzw. Leukozytenzahlen im Normbereich (Kap. 4.4.1, S. 74). Dies entsprach einer Studie über Hunde mit septischer Peritonitis, wo eine Leukozytose ebenfalls häufiger vorkam (45%) als eine Leukopenie (14%) (KING, 1994).

Zwischen den Hunden mit non-septic SIRS und Sepsis bestanden zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede. Ein Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe wurde in vorliegender Studie nicht vorgenommen. In einer Studie von HAUPTMAN *et al.* (1997) hatten an Sepsis erkrankte Hunde signifikant höhere Leukozytenzahlen als Hunde

ohne Sepsis. Dieses entspricht einer Studie von FRANSSON *et al.* (2007), bei der 53 Hunde mit Pyometra (30 dieser 53 Hunde erfüllten die von HAUPTMAN *et al.* (1997) vorgeschlagenen SIRS-Kriterien) ebenfalls signifikant höhere Leukozytenzahlen als 16 gesunde Kontrollhunde hatten. Zwischen Hunden mit Sepsis und gesunden Hunden konnten DE LAFORCADE *et al.* (2003) keinen signifikanten Unterschied nachweisen.

An keinem der Untersuchungstage bestanden zwischen nicht-überlebenden Hunden und überlebenden Hunden statistisch signifikante Unterschiede. Das entspricht den Ergebnissen der zuvor genannten Studien über Hunde mit septischer Peritonitis (KING, 1994; BENTLEY *et al.*, 2007).

Die Letalität bei Hunden mit Leukopenie war an allen drei Tagen höher als bei Hunden mit Leukozytose. Das stützt die Ergebnisse einer humanmedizinischen Studie, in der herausgefunden wurde, dass ein Zunehmen der Leukozytenadhäsion und peripheren Sequestration, also ein Abfall der zirkulierenden Leukozytenzahl, eine Bedeutung für die Entwicklung eines Organversagens haben kann (GAWAZ *et al.*, 1995). Initial kommt es bei Sepsis bzw. SIRS zu einem Anstieg der Leukozyten. Infolge der fortdauernden systemischen Entzündung fällt die Leukozytenzahl bis hin zur Leukopenie. Die Leukopenie ist ein Hinweis für die sepsisbedingte Suppression des Knochenmarks und den gesteigerten Verbrauch der Leukozyten. Beides geht mit einer erhöhten Letalität einher (MORENO *et al.*, 2002).

### 5.4.2 Hämatokrit

Ein erhöhter Hämatokrit kam nur an Tag 0 und nur bei 6% der Hunde mit SIRS/Sepsis vor (Kap. 4.4.2, S. 76). Bei Hunden mit Sepsis wird in mehreren Studien eine Hämokonzentration beschrieben. Diese wird durch den Flüssigkeitsverlust aus dem Intravaskularraum durch die gesteigerte Gefäßpermeabilität verursacht (HARDIE *et al.*, 1983; KING, 1994). Durch die Erhöhung des Hämatokrits wird die Viskosität des Blutes erhöht, welches eine Beeinträchtigung des Blutflusses und damit der Sauerstoffversorgung der Gewebe zur Folge hat (PURVIS & KIRBY, 1994; KIRBY, 1995). In vorliegender Studie starben alle 4 Hunde mit Hämokonzentration. Bei Hunden, die einen erniedrigten Hämatokrit hatten, lag die Überlebensrate an allen drei Untersuchungstagen über 70%. Dieses Ergebnis verdeutlicht die Notwendigkeit einer adäquaten Flüssigkeitszufuhr, um die Hämodynamik aufrechtzuerhalten.

Obwohl die nicht-überlebenden Hunde an Tag 0 höhere Hämatokritwerte als die überlebenden Hunde hatten ( $p=0,05$ ), bestanden, wie bei KING (1994), keine statistisch signifikanten Unterschiede (weder an Tag 0, 1 oder 2). Im Gegensatz dazu stellten BENTLEY *et al.* (2007) bei gestorbenen Hunden mit Peritonitis signifikant niedrigere Hämatokritkonzentrationen als bei überlebenden Hunden fest.

37% der erkrankten Hunde hatten an Tag 0 eine Anämie. Nur bei drei Hunden konnte die Anämie in Zusammenhang mit einer Blutung und der bestehenden Erkrankung gebracht werden (ein Hund hatte eine Hämometra, 2 Hunde hatten blutende Magenuzera).

Die Anämie lässt sich jedoch auch durch eine Hämolyse im Rahmen einer Sepsis und durch eine sogenannte „Anemia of inflammatory disease“ erklären. Bei der Katze wird eine gesteigerte Zerstörung der Erythrozyten nach experimentellem Herbeiführen eines Abszesses als Ursache für eine Anämie angegeben (WEISS *et al.*, 1983; WEISS & MCCLAY, 1988). Beim Menschen wird eine Verminderung der Erythropoese als Folge einer Entzündung beschrieben (LEE, 1983). Die Anämie bei der Entzündungsreaktion wird als Folge der Akute-Phase-Reaktion gesehen (YAMASHITA *et al.*, 1994), im Rahmen derer es zu einem Abfall von Transferrin und einem Anstieg der Ferritin-Konzentration kommt (LISTE BURILLO *et al.*, 1994). Durch die Abnahme von verfügbarem Eisen in der Zirkulation soll das Wachstum der Bakterien, die Eisen für ihren Stoffwechsel benötigen, eingeschränkt werden (FLO *et al.*, 2004). Eine sepsisassoziierte DIC kann durch Blutungen und mikrovaskulärer Hämolyse zu einer Anämie beitragen (JOHNSON *et al.*, 2004). Durch eine erniedrigte Erythrozytenkonzentration wird durch den damit assoziierten Hämoglobinmangel die Sauerstoffversorgung der Gewebe beeinträchtigt, der Hämatokrit sollte daher bei mindestens 30% liegen (PURVIS & KIRBY, 1994; KIRBY, 1995).

### 5.4.3 Thrombozyten

Bei SIRS/Sepsis besteht die Tendenz abfallender Thrombozytenzahlen, entweder im Rahmen einer DIC oder unabhängig von ihr (SUGERMAN *et al.*, 1982b). In vorliegender Studie hatten an Tag 0, 1 und 2 ca. ein Drittel der Hunde eine Thrombozytopenie (Kap. 4.4.3, S. 77). KING (1994) wies bei Hunden mit septischer Peritonitis eine Thrombozytopenie nach, konnte aber, wie auch in vorliegender Studie, keinen Zusammenhang zum Ausgang der Sepsis herstellen. Eine Thrombozytopenie wird auch in der Humanmedizin häufig in Verbindung mit Sepsis beschrieben (FRANCOIS *et al.*, 1997; GANDO *et al.*, 1998a; MAMMEN, 1998; STEPHAN *et al.*, 1999).

Gründe für den verstärkten Abfall der Thrombozyten bei Verschlimmerung des Krankheitsbildes können zum einen eine DIC aber auch die Entstehung von Thrombozytenantikörpern sein (CRUZ & DELLINGER, 2002). Des weiteren wird bei Hunden mit septischer Peritonitis eine Thrombozytopenie, die nicht im Zusammenhang mit einer DIC, sondern durch die Sequestration der Thrombozyten in den Kapillaren bzw. der Milz entsteht, beschrieben (PENNINGTON *et al.*, 1994; KING, 1994). Auch eine schwere generalisierte Vaskulitis führt durch die Aktivierung der Thrombozyten, der Gerinnung und des fibrinolytischen Systems zu einem gesteigerten Thrombozytenverbrauch und initiiert eine DIC (BICK & BAKER, 1992).

Zwischen Hunden mit non-septic SIRS und Hunden mit Sepsis und zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Hunden konnten an Tag 0, 1 und 2 keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Thrombozytenzahl festgestellt werden. In einer Studie über Hunde mit Pyometra mit bzw. ohne SIRS konnte ebenfalls kein Unterschied bezüglich der Thrombozyten nachgewiesen werden (FRANSSON *et al.*, 2007). HAUPTMAN *et al.* (1997) stellten jedoch bei septischen Hunden signifikant weniger Thrombozyten

fest als bei nicht-septischen Hunden. Zwischen der Thrombozytenzahl bei überlebenden und verstorbenen Hunden mit Sepsis konnten diese Autoren, wie auch BENTLEY *et al.* (2007), entsprechend den Ergebnissen vorliegender Studie, keinen Unterschied erkennen. Im Gegensatz zu diesen veterinärmedizinischen Studien wurde bei 69 humanen Patienten mit septischem Schock und einer Thrombozytopenie eine signifikant höhere Letalität als bei Patienten ohne Thrombozytopenie ermittelt (SHARMA *et al.*, 2007). Eventuell ist die fehlende Signifikanz in unserer Studie und in den genannten veterinärmedizinischen Untersuchungen durch eine zu niedrige Fallzahl begründet. Des Weiteren wurden die in vorliegender und in den oben erwähnten Studien untersuchten Hunde nicht hinsichtlich Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock eingeteilt.

## 5.5 Blutchemische Untersuchungen

### 5.5.1 Elektrolyte

Sowohl beim Hund (HARDIE, 1995), als auch beim Menschen (RODRIGUES & FEIN, 1997) sind Hyponatriämie und Hypokaliämie im Zusammenhang mit SIRS/Sepsis beschrieben. Bei Menschen mit MODS manifestieren sich Beeinträchtigungen des Verdauungsapparates (GIT) als Ileus, Nahrungsintoleranz, der Entwicklung von Ulzerationen im GIT und/oder einer Cholezystitis (BONE *et al.*, 1992). Bei Hunden kommt es schon in frühen Stadien des MODS zu Störungen des GIT (HARDIE, 1995), welche wie beim Menschen zu Vomitus, Magenulzerationen, Malnutrition und dem Verlust von Flüssigkeit und Elektrolyten aufgrund von Diarrhoe führen können (JOHNSON *et al.*, 2004).

In vorliegender Studie hatten mehr Hunde eine Hyponatriämie und Hypokaliämie als eine Hypernatriämie und Hyperkaliämie (Kap. 4.5.1, S. 81). Dies steht im Gegensatz zu einer Studie über Hunde mit septischer Peritonitis, in der bei 9 von 10 Hunden das Natrium erhöht war (KING, 1994). Ein Zusammenhang zwischen der Natriumkonzentration und der Letalität bestand bei nicht (KING, 1994).

In Bezug auf Kalium bestätigte die Studie von KING (1994) das Ergebnis vorliegender Untersuchung, 10 Hunde hatten bei KING (1994) ein erniedrigtes Kalium und nur ein Hund war hyperkaliämisch. In der vorliegenden Studie hatten 33% der Hunde an Tag 0 eine Hypokaliämie und 7% eine Hyperkaliämie, welche durch ein akutes Nierenversagen verursacht sein könnte.

### 5.5.2 Glukose

Bei Hunden mit Sepsis wurden verschiedene Glukoseveränderungen beschrieben (BRADY *et al.*, 2000); auch in der Humanmedizin kommt es sowohl zu Hyper- als auch Hypoglykämien, die jeweils mit einer ungünstigen Prognose für den Krankheitsausgang in Verbindung gebracht werden (PREYRA & WORSTER, 2003; BRANCO *et al.*, 2007).

Typischerweise tritt zunächst eine Hyperglykämie, gefolgt von einer Hypoglykämie auf (GOODWIN & SCHAER, 1989). Die Hyperglykämie entsteht in der frühen Phase der Sepsis. Durch Epinephrin, Wachstumshormon und Kortisol kommt es zu einer verstärkten Glykogenolyse (BRADY & OTTO, 2001). In der Leber erfolgt eine gesteigerte Glukoneogenese, die durch die Hyperglykämie nicht gehemmt wird (BONE *et al.*, 1997). Aufgrund erhöhter Glukagon- und zu niedriger Insulinspiegel erfolgt statt der Glykolyse bevorzugt der Fettsäuremetabolismus und die Hyperglykämie wird aufrechterhalten (BRADY & OTTO, 2001).

Die ausgeprägte Hypoglykämie im späten Verlauf der Sepsis ist bedingt durch einen erhöhten Glukoseverbrauch im Gewebe und durch eine verminderte Glukoneogenese (MAITRA *et al.*, 2000). Eine fortdauernde Hypoglykämie kann zu irreversiblen Zellschäden, Gewebe- und Organschäden und zum Tod führen (IMAMURA *et al.*, 1975; SCHUMER, 1976). Aber auch eine Hyperglykämie kann auf die Zellen toxisch wirken und eine gesteigerte Apoptose hervorrufen (VAN DEN BERGHE, 2004; ROLO & PALMEIRA, 2006). Die Hyperglykämie beeinflusst systemisch direkt die Akute-Phase-Reaktion. Es kommt zu einer erhöhten Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), zu einer Beeinträchtigung der Neutrophilen-Chemotaxis und der Phagozytose, sowie zu einer Verminderung des Gefäßwiderstandes (VAN DEN BERGHE, 2004; MARIK & RAGHAVAN, 2004).

In vorliegender Studie kam bei 12% der Hunde eine Hypoglykämie und bei 33% der Hunde eine Hyperglykämie vor (Kap. 4.5.2, S. 83). Die Letalität war bei Hunden mit einer Hypoglykämie am höchsten. KING (1994) konnte den Zusammenhang zwischen einer Hypoglykämie und einer erhöhten Letalität nicht bestätigen. Wie in vorliegender Studie wurde auch in anderen veterinärmedizinischen Studien (BENTLEY *et al.*, 2007; HAUPTMAN *et al.*, 1997) kein Unterschied bezüglich der Glukosekonzentration zwischen überlebenden und gestorbenen Hunden mit Sepsis festgestellt. Auch zwischen septischen und gesunden Hunden (DE LAFORCADE *et al.*, 2003) und septischen und nicht septischen Hunden (HAUPTMAN *et al.*, 1997) wurde kein Unterschied hinsichtlich der Glukosekonzentration beschrieben.

Bei Kindern mit einem septischen Schock wurden signifikant höhere Glukosespiegel bei den gestorbenen Patienten im Vergleich zu den überlebenden gefunden (BRANCO *et al.*, 2007). In einer Studie von VAN DEN BERGHE *et al.* (2001) wurde eine signifikante Reduktion der Letalität bei kritisch kranken Personen festgestellt, die eine intensive Insulin-Therapie zur Aufrechterhaltung normaler Blutglukosespiegel erhielten, im Gegensatz zu kritisch kranken Patienten mit konventionellem Insulineinsatz erst bei sehr hohen Blutglukosekonzentrationen.

### 5.5.3 Albumin

Das Albumin ist ein negatives Akute-Phase-Protein und bei einer systemischen Entzündungsreaktion erniedrigt. In vorliegender Studie hatten die Hunde an allen drei Unter-

suchungstagen häufiger eine Hypoalbuminämie als eine Normalalbuminämie (Kap. 4.5.3, S. 84). Niedrige Albuminkonzentrationen und Albuminkonzentrationen unterhalb des Referenzbereiches bei Hunden mit Sepsis konnten auch in anderen veterinärmedizinischen Studien nachgewiesen werden (SMILEY & GARVEY, 1994; DE LAFORCADE *et al.*, 2003; GREENFIELD & WALSHAW, 1987; KING, 1994; HARDIE, 1995).

Verursacht wird eine Hypoalbuminämie durch eine gesteigerte Gefäßpermeabilität und den damit verbundenen Verlust von Plasmaproteinen, des weiteren durch eine Verschiebung der Synthese in der Leber zugunsten der positiven Akute-Phase-Proteine, durch Mangelernährung oder eine Sequestration (HARDIE, 1995; BRADY & OTTO, 2001; DE LAFORCADE *et al.*, 2003; MARGARSON & SONI, 2004). In einer humanmedizinischen Studie wurde neben der gesteigerten Verteilung des Albumins aus dem Gefäßsystem ins Gewebe auch ein erhöhter Abbau sowie eine verkürzte Halbwertszeit bei septischen Patienten nachgewiesen (LI *et al.*, 2003). O'LEARY *et al.* (2003) wiesen eine reduzierte Syntheserate des Albumins bei experimentell induzierter Sepsis bei Ratten nach. Durch den mit einer Hypoalbuminämie verbundenen verringerten onkotischen Druck sind Ödeme (peripher, Lungenödem) und damit einhergehende Probleme (z.B. respiratorische Beeinträchtigungen) die Folge.

Die Albuminkonzentration war bei Hunden, die nicht überlebten, geringgradig niedriger als bei Hunden, die überlebten. Es bestand jedoch wie bei KING (1994) kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Zwischen den überlebenden und gestorbenen Hunden mit septischer Peritonitis konnte bezüglich der Albuminkonzentration am Vorstellungstag sowie bezüglich des Albuminabfalls während des stationären Aufenthaltes kein Unterschied festgestellt und kein Zusammenhang der Hypoalbuminämie mit dem Ausgang einer Sepsis hergestellt werden (KING, 1994). Im Gegensatz dazu fanden BENTLEY *et al.* (2007) bei Hunden, die an einer septischen Peritonitis starben, signifikant niedrigere Albuminkonzentrationen als bei Hunden, die überlebten. Auch in einer anderen veterinärmedizinischen Untersuchung kritisch kranker Hunde bestand ein Zusammenhang zwischen Letalität und Hypoalbuminämie (SMILEY & GARVEY, 1994). Beim Menschen ist bekannt, dass eine persistierende Hypoalbuminämie mit einer höheren Letalität korreliert (GOLDWASSER & FELDMAN, 1997; VINCENT *et al.*, 2003; SUNG *et al.*, 2004; HOROWITZ & TAI, 2007).

#### 5.5.4 Leberwerte

An Tag 0 hatten 39% und an Tag 1 und 2 ca. die Hälfte der Hunde eine Hyperbilirubinämie (Kap. 4.5.4, S. 88). Sowohl beim Menschen (BALK, 2000b; JOHNSON *et al.*, 2004; ENGLERT & FINK, 2005), als auch beim Hund (TABOADA & MEYER, 1989; KING, 1994; HARDIE, 1995; OTTO, 2002; DE LAFORCADE *et al.*, 2003), wird eine Hyperbilirubinämie und Erhöhung der Leberenzyme im Zusammenhang mit SIRS/Sepsis beschrieben.

Ursache für die Hyperbilirubinämie ist eine intrahepatische Cholestase und eine evtl. im Zusammenhang mit einer Sepsis auftretende Hämolyse (DE LAFORCADE *et al.*, 2003; TABOADA & MEYER, 1989). Die Entstehung der intrahepatischen Cholestase wird mit einer,



durch die Endotoxine gram-negativer Bakterien verursachten Hemmung der membrangebundenen  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  und daraus folgendem verminderten Gallefluß erklärt (ZIMMERMAN *et al.*, 1979). Auch für TNF wurde in labormedizinischen Studien nachgewiesen, dass es die Membranpumpen der Hepatozyten und die Transporter der Gallensäuren auf 50-90% senkt und damit zu einer Cholestase führt (GREEN *et al.*, 1996; BOLDER *et al.*, 1997). Die erhöhten Leberenzyme spiegeln Leberzellnekrosen wider (Hardie 1995).

KING (1994) konnte bei Hunden und Katzen mit septischer Peritonitis eine Erhöhung der AP und ALT, sowie des Bilirubins in einem ähnlichen Maße wie in vorliegender Untersuchung feststellen.

In unserer Studie hatten überlebende Hunde an allen drei Untersuchungstagen signifikant niedrigere Bilirubinwerte als nicht-überlebende Hunde. Das widerspricht Studien über Hunde mit septischer Peritonitis, wo kein Unterschied zwischen gestorbenen und überlebenden Hunden mit Sepsis nachgewiesen wurde (BENTLEY *et al.*, 2007; KING, 1994). Das Ergebnis korreliert aber mit den Ergebnissen von ALBERTI *et al.* (2005), die beim Menschen einen Zusammenhang zwischen einer Erhöhung des Bilirubins und dem Fortschreiten der Sepsis feststellten. Die in vorliegender Studie festgestellten signifikant höheren Bilirubinwerte bei nicht-überlebenden Hunden könnten hinweisend auf ein Leberversagen im Rahmen eines MODS sein.

### 5.5.5 Nierenwerte

Sowohl in der Human- (BALK & BONE, 1989; RODRIGUES & FEIN, 1997; JOHNSON *et al.*, 2004; ENGLERT & FINK, 2005) als auch in der Veterinärmedizin (KING, 1994; OTTO, 2002) wird als eine Folge von SIRS/Sepsis eine akute Tubulusnekrose und akutes Nierenversagen beschrieben. In der Humanmedizin sind 23% der Patienten mit schwerer Sepsis und 50% der Patienten mit septischem Schock von einem akuten Nierenversagen betroffen (NEVEU *et al.*, 1996). Sepsis und akutes Nierenversagen stellen ein erhöhtes Sterberisiko dar. Es wird von einer Letalitätsrate von 75% berichtet (DHAINAUT *et al.*, 2003).

In unserer Studie hatten überlebende Hunde an Tag 0 und 1 signifikant niedrigere Kreatininwerte und an Tag 0, 1 und 2 signifikant niedrigere Harnstoffwerte als nicht-überlebende Hunde (Kap. 4.5.5, S. 94). Dieses Ergebnis konnte durch eine Studie von BENTLEY *et al.* (2007) über Hunde mit septischer Peritonitis nicht bestätigt werden. DE LAFORCADE *et al.* (2003) stellten bei dem Vergleich 20 septischer Hunde mit 28 gesunden Hunden keine Unterschiede bezüglich des Kreatinin- bzw. Harnstoffwertes fest.

In unserer Studie war die Letalität bei Hunden, die eine Azotämie hatten, am höchsten; das verdeutlicht die Beeinträchtigung der Nierenfunktion im Rahmen von SIRS/Sepsis. Mittels der binären logistischen Regression ergab sich sowohl für das Kreatinin (an Tag 0 und 1), als auch für den Harnstoff (an Tag 0, 1 und 2) ein p-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus. Eine prognostische Aussage über die Überlebenswahrscheinlichkeit war trotzdem nicht möglich, da das Regressionsmodell eine zu hohe Falschaussage für die insgesamt überlebenden bzw. gestorbenen Hunde traf.

## 5.6 Gerinnungsdiagnostik

In der Human- (BALK, 2000b; WARREN *et al.*, 2001; JOHNSON *et al.*, 2004; HOPPER & BATEMAN, 2005) und Veterinärmedizin sind Veränderungen der Gerinnungsparameter mit und ohne Entwicklung einer DIC im Zusammenhang mit SIRS/Sepsis beschrieben (SUGERMAN *et al.*, 1982a; KING, 1994; BATEMAN *et al.*, 1999a; OTTO *et al.*, 2000; DE LAFORCADE *et al.*, 2003; HOPPER & BATEMAN, 2005; BENTLEY *et al.*, 2007).

### 5.6.1 Prothrombinzeit (PT) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

In unserer Studie waren die PT und die aPTT bei den überlebenden Hunden mit SIRS bzw. Sepsis kürzer als bei den nicht-überlebenden Hunden (Kap. 4.6.1, S. 99; Kap. 4.6.2, S. 101). Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand jedoch nur für die PT an Tag 1, jedoch war aufgrund einer insgesamt zu hohen Falschaussage bezüglich der Sterbewahrscheinlichkeit keine Vorhersage über Überleben/Tod möglich. In einer Studie über Hunde mit septischer Peritonitis wurden im Gegensatz zu unserer Studie bei 30 gestorbenen Hunden signifikant längere aPTT-Zeiten festgestellt als bei 20 überlebenden Hunden (BENTLEY *et al.*, 2007). Dies galt nicht für die PT, bei diesem Parameter war die Anzahl der untersuchten Hunde jedoch auch deutlich geringer (6 gestorbene vs. 9 überlebende Hunde). Die Fallzahl für die aPPT und PT bei den in unserer Studie untersuchten Hunden entsprach in etwa der Fallzahl der Hunde in der Studie von BENTLEY *et al.* (2007) für die aPTT. Eine mögliche Erklärung für die fehlende Signifikanz im Hinblick auf die Gerinnungsparameter könnte darin liegen, dass in unserer Studie eine deutlich inhomogenere Patientengruppe untersucht wurde. D.h. bei BENTLEY *et al.* (2007) wurden nur Hunde mit septischer Peritonitis untersucht, in unserer Studie hingegen hatten nur 11 von 52 Hunden mit Sepsis eine septische Peritonitis. Des weiteren wurden auch die Hunde mit non-septic SIRS in unsere Auswertung einbezogen. Im Vergleich zu BENTLEY *et al.* (2007) wies KING (1994) weder für die aPTT noch die PT einen Unterschied zwischen überlebenden und gestorbenen Tieren mit septischer Peritonitis (n=15) nach.

Eine Verlängerung der PT und aPTT bei 20 septischen Hunden im Vergleich zu 28 gesunden Hunden wurde von DE LAFORCADE *et al.* (2003) beobachtet. Bei Hunden mit Parvovirose kam es im Vergleich zu gesunden Hunden ebenfalls zu einer Verlängerung der aPTT (OTTO *et al.*, 2000). Lange Gerinnungszeiten erklären sich durch Verbrauch oder verminderter Synthese von Gerinnungsfaktoren oder einer Synthese nicht funktionierender Gerinnungsfaktoren, wenn es durch eine Cholestase zu einer verminderten Aufnahme von Vitamin K kommt (HACK, 2002). Bei an Sepsis gestorbenen Menschen wurden Zeichen einer stärkeren Gerinnungsaktivierung und stärkeren Hemmung der Fibrinolyse als bei überlebenden Patienten mit Sepsis festgestellt (LORENTE *et al.*, 1993).

### 5.6.2 Antithrombin (AT)

Bei Menschen wird in der frühen Phase der schweren Sepsis ein steiler Abfall der AT-Konzentration beschrieben (FOURRIER *et al.*, 1992; LORENTE *et al.*, 1993) und eine schnelle Verarmung an AT während des septischen Schocks geht mit einer ungünstigen Prognose einher (MESTERS *et al.*, 1996). In einer Studie in welcher der Effekt des Einsatzes hochdosierten ATs bei Menschen mit schwerer Sepsis untersucht wurde, hatten 50% der Erkrankten zu Beginn der Therapie eine AT-Aktivität  $<60\%$  (WARREN *et al.*, 2001). Trotz AT-Gabe wurden keine Unterschiede zwischen der 28-Tage-Letalität der Placebogruppe (38,7%) und der tatsächlich behandelten Population (38,9%) festgestellt. Bei Hunden wird AT zum Nachweis einer erhöhten Gerinnungsneigung und prognostisch genutzt (WELLES, 1996). Gründe für die Reduktion des AT-Spiegels sind eine Kombination aus Verbrauch, Spaltung mittels Elastase durch aktivierte neutrophile Granulozyten und eine ungenügende Synthese (GREEN, 1988; LEVI *et al.*, 2005).

Hunde mit Sepsis hatten in vorliegender Studie an Tag 0 und 1 statistisch signifikant niedrigere AT-Aktivitäten als Hunde mit non-septic SIRS (Kap. 4.6.3, S. 103). Des Weiteren hatten nicht-überlebende Hunde niedrigere AT-Werte als überlebende Hunde, obgleich dieser Unterschied nur an Tag 2 statistisch signifikant war. In einer humanmedizinischen Studie, in der in regelmäßigen Abständen das AT gemessen wurde, hatten Patienten, die starben, ebenfalls niedrigere Werte als Patienten, die überlebten (LORENTE *et al.*, 1993). Zum Zeitpunkt der Vorstellung gab es wie in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede (LORENTE *et al.*, 1993). Bei nicht-überlebenden Hunden mit DIC wurden signifikant niedrigere AT-Aktivitäten im Vergleich zu überlebenden Hunden festgestellt (WIINBERG *et al.*, 2008). Bei septischen Hunden wurde ein signifikant niedrigeres AT als bei gesunden Kontrollhunden ermittelt (DE LAFORCADE *et al.*, 2003).

GREEN (1988) ging von einem mäßigen Thromboserisiko bei einer AT-Aktivität von 50 bis 75% aus, wenn die AT-Aktivität unter 50% fällt, war es sehr viel höher. Unsere Untersuchungen ergaben an Tag 0 eine AT-Aktivität von  $<75\%$  bei 21 von 63 Hunden mit SIRS/Sepsis (33%) und eine AT-Aktivität von  $<50\%$  bei 7 Hunden (11%). Verglichen mit den Ergebnissen von DE LAFORCADE *et al.* (2003) hatten in unserer Studie weniger Hunde diese niedrigen AT-Aktivitäten. Bei DE LAFORCADE *et al.* (2003) hatten 15 von 20 Hunden mit Sepsis (75%) eine AT-Aktivität von  $<75\%$  und 7 von 20 Hunden (35%) eine AT-Aktivität von  $<50\%$ . Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem AT und der Letalität nachgewiesen werden (DE LAFORCADE *et al.*, 2003).

BATEMAN *et al.* (1999a) wiesen erniedrigte AT-Aktivitäten bei Hunden mit einer DIC nach. Von 59 Hunden mit mäßiger Gerinnungsstörung (Gerinnungsparameter 10% außerhalb des Referenzbereiches) hatten 16 Hunde eine DIC (27%) und bei 15 dieser 16 Hunde lag die AT-Aktivität  $<70\%$  (Referenzbereich 78-114%) (BATEMAN *et al.*, 1999a). In vorliegender Arbeit hatten von 22 Hunden mit einer DIC (an Tag 0) 16 Hunde (73%) eine AT-Aktivität  $<70\%$  (Referenzbereich 80-120%).

### 5.6.3 D-Dimere

Bei 86% der untersuchten Hunde war der D-Dimer-Nachweis an Tag 0 positiv ( $>250$  ng/ml) (Kap. 4.6.4, S. 105). Das spricht für die in der Literatur beschriebene Gerinnungsaktivierung und den hyperkoagulatorischen Zustand bei Hunden mit SIRS/Sepsis.

Nachweisbare D-Dimer-Konzentrationen hatten ebenfalls 85% der von DE LAFORCADE *et al.* (2003) untersuchten Hunde mit Sepsis (17/20). Etwas unterschiedliche Konzentrationen konnten trotz gleichem Testverfahren für die D-Dimere bezüglich der Höhe der D-Dimere (Tag 0) bei Hunden mit SIRS/Sepsis in unserer Studie und den Hunden mit Sepsis in der Untersuchung von DE LAFORCADE *et al.* (2003) festgestellt werden. Bei uns hatten 16% der Hunde (9/57) Konzentrationen von 1000-2000 ng/ml, bei DE LAFORCADE *et al.* (2003) nur 5% (1/20). Konzentrationen von  $>2000$  ng/ml hatten bei uns 5% der Hunde (3/57) im Vergleich zu 20% (4/20) bei DE LAFORCADE *et al.* (2003). Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse liegt in der unterschiedlichen Fallzahl beider Studien sowie den unterschiedlichen Erkrankungsbildern der Hunde mit Sepsis. Zudem sind in vorliegender Arbeit die Hunde mit non-septic SIRS in die Auswertung mit einbezogen. Allerdings war nur bei 64% der gesunden Kontrollhunde (18/28) in der Studie von DE LAFORCADE *et al.* (2003) der D-Dimer-Nachweis negativ, bei jeweils 5 gesunden Hunden (18%) lagen Konzentrationen von 250-500 ng/ml bzw. 500-1000 ng/ml vor.

Bei 9 Hunden mit Parvovirose und einer erhöhten Gerinnungsneigung konnten keine D-Dimere nachgewiesen werden (OTTO *et al.*, 2000). Von SCOTT-MONCRIEFF *et al.* (2001) wurden erhöhte D-Dimer-Konzentrationen mittels des auch in dieser Studie verwendeten Latex-Agglutinationstests bei 16 von 20 Hunden mit Immunhämolytischer Anämie (IMHA) gemessen, 50% der Hunde hatten Konzentrationen über 1000 ng/ml. Es blieb jedoch unklar, ob diese D-Dimer-Werte im Zusammenhang mit einer DIC, thromboembolischen Erkrankung, Kortikosteroidtherapie oder einer Kombination dieser Faktoren zu sehen sind. In vorliegender Arbeit waren bei 33% der Hunde mit erhöhten D-Dimeren die Kriterien für eine DIC (an Tag 0) erfüllt. D-Dimere sind zwar nicht spezifisch, jedoch hinweisend für eine DIC (STOKOL, 2003).

NELSON *et al.* (2002) wiesen für den in vorliegender Arbeit verwendeten Latex-Agglutinationstest eine 100%ige Sensitivität des Testes, jedoch eine nur 46%ige Spezifität für den Nachweis thromboembolischer Erkrankungen beim Hund (D-Dimere  $>500$ ng/ml) nach. In einer Studie von STOKOL *et al.* (2000) hatte der Latex-Agglutinationstest eine 100%ige Sensitivität und 97%ige Spezifität für die Diagnose einer DIC bei Hunden.

Beim Menschen weisen hohe D-Dimer-Konzentrationen auf eine gesteigerte Gerinnungsaktivität und Fibrinolyse (WELLES, 1996) hin. Sie sind jedoch nicht spezifisch für eine DIC (STOKOL *et al.*, 2000). Erhöhte D-Dimer-Konzentrationen treten beim Menschen bei verschiedenen anderen Erkrankungen auf, wie z.B. tiefer Beinvenenthrombose, Neoplasie und extravaskulärer Fibrinolyse im Zusammenhang mit postoperativer Wundheilung (CARR *et al.*, 1989; WILDE *et al.*, 1989; LIP & LOWE, 1995). Humanmedizinische Studien verdeutlichen einen Zusammenhang zwischen hohen D-Dimer-Konzentrationen und

einem negativen Ausgang traumatischer oder anderer kritischer Erkrankungen (BICK & BAKER, 1992; KOLLEF *et al.*, 1998; SHORR *et al.*, 2002; WIINBERG *et al.*, 2008).

#### 5.6.4 Disseminierte Intravasale Koagulation (DIC)

Die DIC ist sowohl in der Humanmedizin (FOURRIER *et al.*, 1992; LEVI & TEN CATE, 1999) als auch in der Veterinärmedizin (DE LAFORCADE *et al.*, 2003; DRAZNER, 1982; PARENT *et al.*, 1996; HOPPER & BATEMAN, 2005) ein charakteristisches Merkmal einer schweren Sepsis und ein Risikofaktor für die Sterblichkeit. Bei über 80% der septischen Patienten in der Humanmedizin kommt es zu einer DIC (WEISS & RASHID, 1998). In einer aktuellen humanmedizinischen Studie wurde bei 329 von 3864 kritisch kranken Patienten (8,5%), von denen nur ein Teil eine Sepsis hatte, eine DIC diagnostiziert; bei Patienten mit DIC lag die 28-Tage-Letalität signifikant höher (21,9%) als bei den Patienten ohne DIC (11,2%) (GANDO *et al.*, 2008).

In unserer Studie hatten an Tag 0 43% der Hunde eine DIC, an Tag 1 60% und an Tag 2 43%. Die Letalität lag jeweils bei ca. 50% (Kap. 4.6.5, S. 105). Bei 50 Hunden mit DIC wurde eine Letalitätsrate von 48% (24/50) und bei 59 Hunden mit DIC (davon hatten 36 Hunde SIRS) eine Letalitätsrate von 49% (29/59) beschrieben (WIINBERG *et al.*, 2008; BATEMAN *et al.*, 1999a). Das entspricht unseren Ergebnissen. DE LAFORCADE *et al.* (2003) wiesen im Vergleich zu uns bei weniger Hunden mit Sepsis (5/20) eine DIC nach, von diesen 5 Hunden starben 2, das entspricht einer ähnlich hohen Sterblichkeitsrate wie in unserer Studie. KING (1994) wies im Vergleich zu uns ebenfalls bei weniger Hunden mit septischer Peritonitis (4/23) eine DIC nach, 3 dieser 4 Hunde starben. Bei DE LAFORCADE *et al.* (2003) und KING (1994) galten zwar ähnliche Kriterien für die Diagnose einer DIC wie in vorliegender Studie, möglicherweise aber weniger sensitive. So mussten die Hunde in der Studie von DE LAFORCADE *et al.* (2003) für die Diagnose einer DIC folgende Kriterien aufweisen: Thrombozytopenie und mindestens 2 der folgenden Veränderungen: > 25% Verlängerung der PT oder aPTT, verringerte AT-Aktivität, erhöhter Gehalt an FDPs oder das Vorhandensein von Erythrozytenfragmenten. KING (1994) diagnostizierte eine DIC bei der Veränderung der PT, aPTT, des FDP-Gehaltes und der Thrombozytenzahl. WIINBERG *et al.* (2008) nutzten die Meinung eines Expertenausschusses zur Diagnose der DIC (Kap. 2.6.1, S. 21).

### 5.7 CRP-Bestimmung

Entsprechend der Funktion des CRP als positives Akute-Phase-Protein hatten in vorliegender Studie kranke Hunde im Vergleich zu gesunden Hunden an allen drei Untersuchungstagen signifikant höhere CRP-Konzentrationen ( $p < 0,001$ ) (Kap. 4.7, S. 108). HOLM *et al.* (2004) stellten bei an Pankreatitis erkrankten Hunden ebenfalls statistisch signifikant höhere CRP-Konzentrationen als bei gesunden Kontrollhunden fest.

Hunde mit Sepsis hatten an Tag 0 signifikant höhere CRP-Werte als Hunde mit non-septic SIRS ( $p=0,046$ ). Das entspricht den Ergebnissen einer humanmedizinischen Studie, wo bei Menschen mit Sepsis bzw. schwerer Sepsis im Vergleich zu Menschen mit SIRS und ohne SIRS (chirurgische Patienten ohne Trauma oder SIRS) ebenfalls signifikant höhere CRP-Konzentrationen festgestellt wurden (CASTELLI *et al.*, 2004).

Ein 25%iger Anstieg der CRP-Konzentration am Tag der Sepsisdiagnose, in Abwesenheit anderer nichtinfektiöser Ursachen, die einen CRP-Anstieg erklären könnten, deutet mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Infektion hin (MATSON *et al.*, 1991). Jedoch kann man eine Sepsis bei ausbleibendem CRP-Anstieg nicht ausschließen.

Für das CRP bei an Pyometra erkrankten Hunden wurde die Fähigkeit nachgewiesen, zwischen Pyometra mit SIRS oder Pyometra ohne SIRS zu unterscheiden (FRANSSON *et al.*, 2007). Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen der Morbidität, die über die Länge des Krankenhausaufenthaltes charakterisiert war, und der CRP-Konzentration festgestellt (FRANSSON *et al.*, 2007). Ein hoher CRP-Wert bedeutete eine längere stationäre Betreuung. Aufgrund der geringen Anzahl gestorbener Hunde (2/53) konnten keine Korrelation zur Letalität hergestellt werden.

Zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Hunden bestanden in vorliegender Studie zu keinem Untersuchungszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede, obwohl die überlebenden Hunde an Tag 2 niedrigere CRP-Konzentrationen hatten als die nicht-überlebenden Hunde. Für die CRP-Konzentration an Tag 2 ergab die binäre logistische Regression ein  $p$  von 0,029. Die Falschaussage bezüglich des Ausgangs der Erkrankung (Überleben/Tod) lag bei 8 von 41 Hunden und war damit jedoch zu hoch.

Hunde, die überlebten, hatten einen signifikant stärkeren CRP-Abfall als Hunde, die nicht überlebten ( $p=0,001$ ). Für den Verlauf des CRP von Tag 0 bis Tag 2 ermittelte die binäre logistische Regression ebenfalls einen Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Hunde ( $p=0,014$ ). Für 22% der Hunde (9/41) wurde jedoch das Überleben bzw. Nicht-Überleben falsch berechnet; 2 von 31 Hunden wurden fälschlicherweise als nicht-überlebend eingeschätzt und 7 von 10 Hunden fälschlicherweise als überlebend. Daher können anhand des CRP-Verlaufes von Tag 0 bis Tag 2 nur Vermutungen hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit getroffen werden, die jedoch die Entscheidung über den weiteren Therapieverlauf beeinflussen können.

HOLM *et al.* (2004) führten bei 7 von 16 Hunden mit akuter Pankreatitis, die jedoch nicht bezüglich der SIRS-Kriterien eingeteilt wurden, Verlaufsmessungen des CRP (Tag 1, 3 und 5) durch. Es kam zu einem signifikanten Abfall von Tag 0 bis Tag 5, keiner der Hunde starb.

Auch in der Humanmedizin geht der CRP-Abfall mit der Genesung von Sepsispatienten einher und das CRP wird deswegen zur Therapiekontrolle nach Gabe von Antibiotika eingesetzt (YENTIS *et al.*, 1995; BOMELA *et al.*, 2000). Ein Abfall des CRP um 25% oder mehr im Vergleich zur Anfangskonzentration geht mit der Ausheilung einer Sepsis einher (YENTIS *et al.*, 1995). Das war häufiger bei Patienten mit einer weniger schweren Sepsis

als bei denjenigen mit schwerer Sepsis oder septischem Schock zu beobachten.

Laut einer Studie von MARTINEZ-SUBIELA *et al.* (2005) führten erhöhte Bilirubinwerte zu einem signifikanten Abfall des caninen CRP, jedoch ist eine klinische Relevanz eher unwahrscheinlich. Es wurde der Einfluss von Bilirubinkonzentrationen von 2,5 mg/dl bis 15 mg/dl (42,75  $\mu$ mol/l bis 256  $\mu$ mol/l) auf die CRP-Konzentration im Serum gesunder Hunde überprüft. Eventuell gibt es ähnliche Zusammenhänge zwischen einer Hyperbilirubinämie und einem CRP-Abfall bei kranken Hunden, Studien darüber liegen nicht vor (MARTINEZ-SUBIELA & CERON, 2005). Bei der Auswertung der Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit unter Berücksichtigung einer Hyperbilirubinämie von  $> 2,5$  mg/dl ( $> 42,75$   $\mu$ mol/l) ergaben sich keine abweichenden Ergebnisse (nur 4 Tiere hatten Bilirubinkonzentrationen in diesem Bereich). Gleiches galt für die Berücksichtigung einer Hyperbilirubinämie von  $> 0,3$  mg/dl ( $> 5,13$   $\mu$ mol/l) für die prognostische Aussagekraft des CRP.

Die in dieser Studie an Pankreatitis erkrankten Hunde hatten im Vergleich zu den von HOLM *et al.* (2004) untersuchten Hunden deutlich höhere CRP-Konzentrationen. Das kann zum einen durch die unterschiedliche Fallzahl und zum anderen durch eventuell unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung bedingt sein. Hunde, die an einer Pneumonie oder Pyometra erkrankt waren, hatten ähnlich hohe CRP-Konzentrationen wie die in der Literatur von YAMAMOTO *et al.* (1994a) beschriebenen Hunde mit Pneumonie, oder die von FRANSSON *et al.* (2004) untersuchten Hunde mit Pyometra.

5 Hunde, bei denen in vorliegender Arbeit das CRP bestimmt wurde, hatten eine Neoplasie. Es ist bekannt, dass das CRP bei Tumorerkrankungen erhöht sein kann (CASPI *et al.*, 1987; YAMAMOTO *et al.*, 1993b). Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass die CRP-Konzentration bedingt durch die Neoplasie und nicht durch SIRS bzw. Sepsis erhöht war.

### *Schlussfolgerungen*

In vorliegender Arbeit wurden die klinischen, hämatologischen, blutchemischen und gerinnungsdiagnostischen Parameter sowie das CRP einzeln hinsichtlich der Stärke ihrer Ausprägung bzw. der Höhe ihrer Konzentration bei den Hunden mit non-septic SIRS und Sepsis, sowie bei den überlebenden und gestorbenen Hunden ausgewertet. Des weiteren beurteilten wir die Parameter bezüglich ihrer prognostischen Aussagefähigkeit für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Hunde. Anhand der einzelnen Parameter kann bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit, wie erwartet, keine zuverlässige Prognose gestellt werden. Die sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin verwendeten Scoring-Systeme, die Prognosen über die Letalität und den Fortschritt von Organschäden geben sollen, sind nicht für den individuellen Patienten geeignet (KING *et al.*, 1994; JOHNSON *et al.*, 2004; OTTO, 2007). Ein einzelner Score für einen speziellen Hund kann die klinische Erfahrung nicht ersetzen und nur als Unterstützung für weitere therapeutische Entscheidungen dienen (BREWER & KOTERBA, 1988; JOHNSON *et al.*, 2004).

Die existierenden Scores dienen hauptsächlich dazu, Aufnahmekriterien für klinische Versuche zu definieren und retrospektiv verschiedene Studiengruppen hinsichtlich der Ausgeglichenheit ihrer Risikofaktoren auszuwerten (BAUMGARTNER *et al.*, 1992; OTTO, 2007). Der von KING *et al.* (1994) entwickelte Survival Prediction Index (SPI) für kritisch kranke Hunde erzielte eine Übereinstimmung bezüglich der Letalität von 86,3%. Eventuell könnte man mit dem CRP als weiteren Parameter das Ergebnis noch verbessern, gleiches gilt für den SPI II, bei dem Verlaufsmessungen berücksichtigt werden (KING *et al.*, 2001). Da das Regressionsmodell in dieser Studie für den Einfluss des CRP-Verlaufes auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Hunde eine statistische Signifikanz ermittelte, könnte das Ergebnis des SPI II eventuell ebenfalls durch das CRP als zusätzlichen Parameter verbessert werden. OTTO (2007) betonte, wie wichtig die Entwicklung eines Scoring-Systems für Sepsis ist, um klinische Versuche durchführen und Behandlungsstrategien für diese Erkrankung entwickeln zu können.

Die vorliegende Studie gibt einen umfangreichen Überblick über die klinischen und labormedizinischen Veränderungen beim Hund mit non-septic SIRS bzw. Sepsis. Die ermittelten Ergebnisse, die den Einfluß der Parameter auf den Ausgang der Erkrankung anhand bestehender signifikanter Unterschiede zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Hunden zeigen (Pulsfrequenz, Blutdruck, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, PT, AT und CRP-Verlauf), können für die Entwicklung dieses Sepsis-Scores von Bedeutung sein. Weitere Studien sollten zur genaueren Betrachtung dieser Parameter im Verlauf der Sepsis bis hin zum septischen Schock durchgeführt werden. Interessant wäre des weiteren die CRP-Konzentration nicht nur im Serum, sondern auch in Ergussflüssigkeit aus Abdomen und Thorax zu bestimmen.



## 6 Zusammenfassung

SIRS und Sepsis sind in der veterinärmedizinischen Literatur noch wenig umfassend beschriebene Erkrankungsbilder mit einer hohen Inzidenz und Letalität. Für die optimale Therapie ist eine frühe Diagnose und Prognose entscheidend.

Ziele dieser Arbeit waren daher, das klinische Bild, hämatologische, blutchemische und gerinnungsdiagnostische Parameter und das C-reaktive Protein (CRP) zu evaluieren sowie die prognostische Wertigkeit der Parameter im Hinblick auf Überleben/Tod der Tiere zu untersuchen. Dabei wurden die Werte initial und im Verlauf (Tag 0 bis Tag 2) bestimmt.

15 Hunde hatten non-septic SIRS (Gruppe 1) und 52 Hunde Sepsis (Gruppe 2). Die Überlebensrate innerhalb von 14 Tagen lag insgesamt bei 61% (Gruppe 1: 67%, Gruppe 2: 60%).

14% der Blutkulturen waren positiv. Von 58 weiteren mikrobiologischen Untersuchungen bei 49 Hunden waren 35 positiv. Insgesamt wurden mehr gramnegative (47%) als grampositive (23%) Bakterien bzw. Anaerobier (23%) nachgewiesen; 30% waren Mischkulturen.

Die klinischen Parameter Verhalten, KFZ sowie Farbe und Feuchte der Körperschleimhäute waren bei den nicht-überlebenden Hunden stärker verändert als bei den überlebenden Hunden. An Tag 1 und 2 hatten die überlebenden Hunde signifikant niedrigere Pulsfrequenzen als die nicht-überlebenden ( $p_{\text{Tag 1}}=0,004$ ,  $p_{\text{Tag 2}}=0,001$ ). Der systolische Blutdruck war bei überlebenden Hunden an Tag 0 und 1 signifikant höher als bei nicht-überlebenden ( $p_{\text{Tag 0}}=0,001$ ,  $p_{\text{Tag 1}}=0,006$ ).

Hunde mit non-septic SIRS hatten an Tag 0 und 1 höhere Plasmaalbuminwerte als Hunde mit Sepsis ( $p_{\text{Tag 0}}=0,004$ ,  $p_{\text{Tag 1}}=0,019$ ). Zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Hunden bestanden an Tag 0, 1 und 2 keine signifikanten Unterschiede für das Albumin.

An Tag 0 und 1 hatten überlebende Hunde signifikant niedrigere Bilirubinkonzentrationen als nicht-überlebende ( $p_{\text{Tag 0}}=0,027$ ,  $p_{\text{Tag 1}}=0,006$ ). Hunde mit non-septic SIRS hatten an Tag 1 niedrigere Bilirubinwerte als Hunde mit Sepsis ( $p=0,017$ ). Hunde mit non-septic SIRS hatten an allen drei Tagen niedrigere Werte für die Alkalische Phosphatase als Hunde mit Sepsis ( $p_{\text{Tag 0}}=0,009$ ,  $p_{\text{Tag 1}}=0,017$ ,  $p_{\text{Tag 2}}=0,018$ ), bezüglich Überleben/Tod bestand kein Unterschied.

Nicht-überlebende Hunde hatten an Tag 0 und 1 höhere Kreatininwerte als überlebende ( $p_{\text{Tag 0}}=0,026$ ,  $p_{\text{Tag 1}}=0,005$ ). Nicht-überlebende Hunde hatten an Tag 0, 1 und 2 höhere Harnstoffwerte als überlebende ( $p_{\text{Tag 0}}=0,040$ ,  $p_{\text{Tag 1}}=0,003$ ,  $p_{\text{Tag 2}}=0,018$ ). Die

binäre logistische Regression ermittelte für das Kreatinin an Tag 0 ( $p=0,007$ ) und Tag 1 ( $p=0,035$ ) sowie für den Harnstoff an Tag 0 ( $p=0,027$ ), 1 ( $p=0,015$ ) und 2 ( $p=0,049$ ) einen Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Hunde.

Hunde, die überlebten, hatten an Tag 1 eine signifikant kürzere Prothrombinzeit als Hunde, die nicht überlebten ( $p=0,031$ ; binäre logistische Regression:  $p=0,036$ ). Die Hunde mit non-septic SIRS hatten an Tag 1 eine signifikant kürzere aktivierte partielle Thromboplastinzeit als Hunde mit Sepsis ( $p=0,033$ ). Hunde mit non-septic SIRS hatten an Tag 0 und 1 höhere Antithrombin-Aktivitäten als Hunde mit Sepsis ( $p_{\text{Tag 0}}=0,003$ ,  $p_{\text{Tag 1}}=0,016$ ). An Tag 2 hatten überlebende Hunde höhere Antithrombin-Aktivitäten als nicht-überlebende ( $p=0,028$ , binäre logistische Regression:  $p=0,049$ ).

Zwischen Hunden der Gruppen 1 und 2 und zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Hunden bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Rektaltemperatur, Atemfrequenz, Hämatokrit, Leukozyten-, Thrombozytenzahl, Natrium-, Kalium-, Glukosekonzentration, Gesamteiweißgehalt und Alaninaminotransferase.

Bei über 80% der Hunde war an Tag 0, 1 und 2 der D-Dimer-Nachweis positiv. Eine DIC hatten an Tag 0 43% (50% überlebten), an Tag 1 60% (52% überlebten) und an Tag 2 48% der Hunde (50% überlebten).

62 kranke Hunde hatten eine signifikant höhere CRP-Konzentration (1-632  $\mu\text{g/ml}$ , Median 178  $\mu\text{g/ml}$ ) als 15 gesunde Hunde (1,9-4,3  $\mu\text{g/ml}$ , Median 2,4  $\mu\text{g/ml}$ ;  $p<0,001$ ). 14 Hunde mit non-septic SIRS hatten an Tag 0 signifikant niedrigere CRP-Werte (1-315  $\mu\text{g/ml}$ , Median 132  $\mu\text{g/ml}$ ) als 48 Hunde mit Sepsis (9-632  $\mu\text{g/ml}$ , Median 187  $\mu\text{g/ml}$ ;  $p=0,046$ ). Zwischen den überlebenden und gestorbenen Hunden bestand an keinem der Untersuchungstage ein signifikanter Unterschied bezüglich der CRP-Konzentration. 31 Hunde, die überlebten, hatten einen signifikant stärkeren CRP-Abfall als 10 Hunde, die nicht überlebten ( $p=0,001$ ). Für die CRP-Konzentration an Tag 2 ermittelte die binäre logistische Regression ein  $p$  von 0,029 und für den CRP-Verlauf ein  $p$  von 0,014. Die Falschaussage bezüglich Überleben/Tod der Hunde lag für die CRP-Konzentration an Tag 2 bei 20% (8/41 Hunden) und für den CRP-Verlauf von Tag 0 bis 2 bei 22% (9/41 Hunden).

Die untersuchten Parameter erlaubten jeder für sich keine zuverlässige Prognosestellung bezüglich des Ausgangs der Erkrankung, da die Rate der mittels der binären logistischen Regression für Überleben/Tod falsch prognostizierten Hunde insgesamt zu hoch war. Die Parameter, für die in unserer Arbeit signifikante Unterschiede zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Hunden festgestellt wurden, könnten für die Entwicklung eines Sepsis-Scores für Hunde in der Art des Survival Prediction Index (SPI) von Bedeutung sein. Zukünftige Untersuchungen sollten den Verlauf dieser Parameter bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock untersuchen.

## 7 Summary

### **Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis in the Dog: Investigation of clinical, hematological, biochemical, and coagulation parameters, and C-reactive protein.**

SIRS and sepsis are rarely described in the veterinary literature; both diseases have a high incidence and a high mortality rate. An early diagnosis and prognostic assessment is important for optimal therapeutic intervention.

Therefore the objectives of this study were to describe the clinical signs, hematological, biochemical, and coagulation parameters and the C-reactive protein and to evaluate if baseline values and changes in these parameters (day 0 to day 2) might predict survival in dogs with SIRS and sepsis.

15 dogs suffered from non-septic SIRS (group 1) and 52 dogs from sepsis (group 2). The 14-day-survival-rate was 61% (group 1: 67%, group 2: 60%).

14% of the blood cultures were positive. In 49 dogs, 58 other antimicrobiological tests were performed which were positive in 35 cases. More single organism gram-negative (47%) than single organism gram-positive (23%) or anaerobic bacteria (23%) were detected; 30% were mixed cultures.

In non-survivors clinical parameters like consciousness, capillary refill time, and colour and moistness of mucous membranes were more often abnormal compared to survivors. On day 1 and 2 survivors had lower pulse rates than non-survivors (pday 1=0.004, pday 2=0.001). The systolic blood pressure on day 0 and 1 was higher in survivors than in non-survivors (pday 0=0.001, pday1= 0.006).

On day 0 and 1 dogs suffering from non-septic SIRS had higher plasma albumin concentrations than dogs suffering from sepsis (pday 0=0.004, pday 1=0.019). Between survivors and non-survivors there was no significant difference in regard to albumin concentration on day 0, 1, and 2.

On day 0 and 1 survivors had significant lower bilirubin concentrations than non-survivors (pday 0=0.027, pday 1=0.006). Dogs suffering from non-septic SIRS had lower bilirubin concentrations on day 1 than dogs suffering from sepsis (p=0.017). On day 0, 1, and 2 dogs with non-septic SIRS had a lower alkaline phosphatase activity than dogs with sepsis (pday 0=0.009, pday 1=0.017, pday 2=0.018). Between survivors and non-survivors there was no statistical significant difference.

On day 0 and 1 non-survivors had higher creatinine concentrations than survivors (pday

0=0.026, pday 1=0.005). On day 0, 1, and 2 non-survivors had higher urea values than survivors (pday 0=0.040, pday 1=0.003, pday 2=0.018). Binary logistic regression revealed a relationship on the odds of death or survival for creatinine on day 0 (p=0.007) and day 1 (p=0.035), and for urea on day 0 (p=0.027), 1 (p=0.015), and 2 (p=0.049)

On day 1 survivors had a significant shorter prothrombin time than non-survivors (p=0.031; binary logistic regression: p=0.036). On day 1 dogs suffering from non-septic SIRS had a significant shorter activated partial thromboplastin time than dogs suffering from sepsis (p=0.033). On day 0 and 1 dogs with non-septic SIRS had a higher anti-thrombin activity compared to dogs with sepsis (pday 0=0.003, pday 1=0.016). On day 2 survivors had higher antithrombin activities than non-survivors (p=0.028, binary logistic regression: p=0.049).

There were no significant differences between group 1 and 2 and survivors and non-survivors in regard to rectal temperature, respiratory rate, hematocrit, leukocyte count, platelet count, plasma sodium, potassium, glucose, total protein and alanine aminotransferase concentrations.

80% of the dogs had positive D-dimer test results. On day 0 DIC was suspected in 43% of the dogs (50% of them survived), on day 1 in 60% (52% survived), and on day 2 in 48% (50% survived).

62 sick dogs had significant higher serum CRP concentrations (range 1 to 632  $\mu\text{g/ml}$ , median 178  $\mu\text{g/ml}$ ) compared to the control group (range 1.9 to 4.3  $\mu\text{g/ml}$ , median 2.4  $\mu\text{g/ml}$ ; p=<0.001). On day 0 14 dogs suffering from non-septic SIRS had lower CRP values (range 1 to 315  $\mu\text{g/ml}$ , median 132  $\mu\text{g/ml}$ ) than 48 dogs suffering from sepsis (range 9 to 632  $\mu\text{g/ml}$ , median 187  $\mu\text{g/ml}$ ; p=0.046). There were no significant differences in serum CRP concentrations on day 0, 1 and 2 between survivors and non-survivors. The 31 dogs that survived had a significantly greater decrease in CRP than the 10 non-survivors (p=0.001). Binary logistic regression revealed a relationship of serum CRP concentrations on day 2 (p=0.029) and a relationship of the changes of CRP (p=0.014) and the odds of death or survival of the sick dogs. However, using binary logistic regression a false rate for the odds of death or survival was 20% on day 2 (8/41) and 22% for the changes of CRP (9/41).

The investigated parameters did not represent adequate parameters for the evaluation of the odds of survival, because the false prediction rate for survival or death was high. But the clinical and laboratory findings revealing significant differences between survivors and non-survivors might be useful parameters to include in future scoring systems like the Survival Prediction Index (SPI). Further studies should address the change of these parameters in dogs suffering from severe sepsis or septic shock.

# Zitierte Literatur

- AALTO, H., TAKALA, A., KAUTIAINEN, H., & REPO, H. 2004. Laboratory markers of systemic inflammation as predictors of bloodstream infection in acutely ill patients admitted to hospital in medical emergency. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **23**(9), 699–704.
- ACCP-SCCM. 1992. 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*, **20**(6), 864–874.
- ALBERTI, C., BRUN-BUISSON, C., BURCHARDI, H., MARTIN, C., GOODMAN, S., ARTIGAS, A., SICIGNANO, A., PALAZZO, M., MORENO, R., BOULME, R., LEPAGE, E., & LE GALL, R. 2002. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*, **28**(2), 108–21.
- ALBERTI, C., BRUN-BUISSON, C., GOODMAN, S. V., GUIDICI, D., GRANTON, J., MORENO, R., SMITHIES, M., THOMAS, O., ARTIGAS, A., & LE GALL, J. R. 2003. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*, **168**(1), 77–84.
- ALBERTI, C., BRUN-BUISSON, C., CHEVRET, S., ANTONELLI, M., GOODMAN, S. V., MARTIN, C., MORENO, R., OCHAGAVIA, A. R., PALAZZO, M., WERDAN, K., & LE GALL, J. R. 2005. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*, **171**(5), 461–468.
- ALSEMGEEST, S.P., VAN'T KLOOSTER, G.A., VAN MIERT, A.S., HULSKAMP-KOCH, C.K., & GRUYS, E. 1996. Primary bovine hepatocytes in the study of cytokine induced acute-phase protein secretion invitro. *Vet Immunol Immunopathol*, **53**, 179–184.
- ANDERSON, D. R., & WELLS, P. S. 2000. D-dimer for the diagnosis of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol*, **7**(5), 296–301.
- ANDERSSON, M., & SEVELIUS, E. 2001. Abnormal microheterogeneity of haptoglobin in serum from dogs with various diseases. *Vet Rec*, **148**(1), 14–17.
- ANDERSSON, M., STENSTROM, M., VATNE, M., SEVELIUS, E., & JONSSON, L. 1998. Disease-related variations of the glycosylation of haptoglobin in the dog. *J Comp Pathol*, **119**(3), 227–238.
- ANGUS, D.C., & WAX, R.S. 2001. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med*,

- 29**, 109–116.
- ANGUS, D.C., LINDE-ZWIRBLE, W.T., LIDICKER, J., CLERMONT, G., CARCILLO, J., & PINKSKY, M.R. 2001. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, **29**, 1303–1310.
- ANGUS, J. C., JANG, S. S., & HIRSH, D. C. 1997. Microbiological study of transtracheal aspirates from dogs with suspected lower respiratory tract disease: 264 cases (1989-1995). *J Am Vet Med Assoc*, **210**(1), 55–58.
- ANNANE, D., AEGERTER, P., JARS-GUINCESTRE, M. C., & GUIDET, B. 2003. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med*, **168**(2), 165–172.
- ANNANE, D., BELLISSANT, E., & CAVAILLON, J. M. 2005. Septic shock. *Lancet*, **365**(9453), 63–78.
- AROCH, I., KLEMENT, E., & SEGEV, G. 2005. Clinical, biochemical, and hematological characteristics, disease prevalence, and prognosis of dogs presenting with neutrophil cytoplasmic toxicity. *J Vet Intern Med*, **19**(1), 64–73.
- ARONSON, M. D., & BOR, D. H. 1987. Blood cultures. *Ann Intern Med*, **106**(2), 246–253.
- ARREDOUANI, M., MATTHIJS, P., VAN HOEYVELD, E.M., KASRAN, A., BAUMANN, H., CEUPPENS, J.L., & STEVENS, E.A. 2003. Haptoglobin directly affects T cells and suppresses T helper cell type 2 cytokine release. *Immunology*, **108**, 144–151.
- AUER, D.E., NG, J.C., THOMPSON, H.L., INGLIS, S., & SEAWRIGHT, A.A. 1989. Acute phase response in horses: changes in plasma concentrations after localised tissue injury. *Vet Rec*, **124**, 235–239.
- BALK, R. A. 2000a. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin*, **16**(2), 337–352, vii.
- BALK, R. A. 2000b. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin*, **16**(2), 179–192.
- BALK, R. A., & BONE, R. C. 1989. The septic syndrome. Definition and clinical implications. *Crit Care Clin*, **5**(1), 1–8.
- BARTHEL, M., & POLIWODA, H. 1993. *Gerinnungsanalysen*. Stuttgart, New York: Thiemeverlag.
- BARTON, M. H., MORRIS, D. D., NORTON, N., & PRASSE, K. W. 1998. Hemostatic and fibrinolytic indices in neonatal foals with presumed septicemia. *J Vet Intern Med*, **12**(1), 26–35.
- BARTON, M.D., & EMBURY, D.H. 1987. Studies of the pathogenesis of *Rhodococcus equi* infection in foals. *Aust Vet J*, **64**, 332–339.
- BASELER, M.W., & BURRELL, R. 1983. Purification of haptoglobin and its effects on lymphocyte and alveolar macrophage responses. *Inflammation*, **7**, 387–400.

- BATEMAN, S. W., MATHEWS, K. A., ABRAMS-OGG, A. C., LUMSDEN, J. H., JOHNSTONE, I. B., HILLERS, T. K., & FOSTER, R. A. 1999a. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs admitted to an intensive care unit. *J Am Vet Med Assoc*, **215**(6), 798–804.
- BATEMAN, S. W., MATHEWS, K. A., ABRAMS-OGG, A. C., LUMSDEN, J. H., JOHNSTONE, I. B., & HILLERS, T. K. 1999b. Evaluation of point-of-care tests for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs admitted to an intensive care unit. *J Am Vet Med Assoc*, **215**(6), 805–810.
- BAUMANN, H., & GAULDIE, J. 1994. The acute phase response. *Immunol Today*, **15**(2), 74–80.
- BAUMGARTNER, J. D., BULA, C., VANEY, C., WU, M. M., EGGIMANN, P., & PERRET, C. 1992. A novel score for predicting the mortality of septic shock patients. *Crit Care Med*, **20**(7), 953–960.
- BENTLEY, A. M., OTTO, C. M., & SHOFR, F. S. 2007. Comparison of dogs with septic peritonitis: 1988-1993 versus 1999-2003. *J Vet Emerg Crit Care*, **17**(4), 391–398.
- BERNARD, B., GRANGE, J. D., KHAC, E. N., AMIOT, X., OPOLON, P., & POYNARD, T. 1999. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*, **29**(6), 1655–1661.
- BERNARD, G. R., ARTIGAS, A., BRIGHAM, K. L., CARLET, J., FALKE, K., HUDSON, L., LAMY, M., LEGALL, J. R., MORRIS, A., & SPRAGG, R. 1994. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, **149**(3 Pt 1), 818–824.
- BETHIN, K.E., VOGT, S.K., & MUGLIA, L.J. 2000. Interleukin- 6 is an essential corticotropin- releasing hormone- independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **97**, 9317–9322.
- BICK, R. L., & BAKER, W. F. 1992. Diagnostic efficacy of the D-dimer assay in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Thromb Res*, **65**(6), 785–790.
- BOLDER, U., TON-NU, H. T., SCHTEINGART, C. D., FRICK, E., & HOFMANN, A. F. 1997. Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: impaired uptake and secretion. *Gastroenterology*, **112**(1), 214–225.
- BOLTON, C. F. 1996. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med*, **24**(8), 1408–1416.
- BOMELA, H. N., BALLOT, D. E., CORY, B. J., & COOPER, P. A. 2000. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*, **19**(6), 531–535.

- BONE, R. C. 1992. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA*, **268**(24), 3452–3455.
- BONE, R. C., FISHER, C. J., JR., CLEMMER, T. P., SLOTMAN, G. J., METZ, C. A., & BALK, R. A. 1987. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, **317**(11), 653–658.
- BONE, R. C., BALK, R. A., CERRA, F. B., DELLINGER, R. P., FEIN, A. M., KNAUS, W. A., SCHEIN, R. M., & SIBBALD, W. J. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, **101**(6), 1644–1655.
- BONE, R. C., GRODZIN, C. J., & BALK, R. A. 1997. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*, **112**(1), 235–243.
- BORER, L. R., PEEL, J. E., SEEWALD, W., SCHAWALDER, P., & SPRENG, D. E. 2003. Effect of carprofen, etodolac, meloxicam, or butorphanol in dogs with induced acute synovitis. *Am J Vet Res*, **64**(11), 1429–1437.
- BRADY, C. A., & OTTO, C. M. 2001. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **31**(6), 1147–1162, v–vi.
- BRADY, C. A., OTTO, C. M., VAN WINKLE, T. J., & KING, L. G. 2000. Severe sepsis in cats: 29 cases (1986–1998). *J Am Vet Med Assoc*, **217**(4), 531–535.
- BRANCO, R. G., TASKER, R. C., GARCIA, P. C. R., PIVA, J. P., & XAVIER, L. D. 2007. Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness. *J Pediatr (Rio J)*, **83**(5 Suppl), S128–S136.
- BRAUN, J.P., BACHELLERIE, R., GUELFY, J.F., & LEBRETON, P. 2001. Iron metabolism and testing in the dog. *Rev Med Vet*, **152**, 515–521.
- BRENNER, M., SCHAEER, G. L., MALLORY, D. L., SUFFREDINI, A. F., & PARRILLO, J. E. 1990. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest*, **98**(1), 170–179.
- BREWER, B. D., & KOTERBA, A. M. 1988. Development of a scoring system for the early diagnosis of equine neonatal sepsis. *Equine Vet J*, **20**(1), 18–22.
- BROADLEY, C., & HOOVER, R.L. 1989. Ceruloplasmin reduces the adhesion and scavenges superoxide during the interaction of activated polymorphonuclear leukocytes with endothelial cells. *J Am Pathol*, **135**, 647–655.
- BRUN-BUISSON, C., DOYON, F., CARLET, J., DELLAMONICA, P., GOUIN, F., LEPOUTRE, A., MERCIER, J. C., OFFENSTADT, G., & REGNIER, B. 1995. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA*,



- 274(12), 968–974.
- BRUN-BUISSON, C., MESHAKA, P., PINTON, P., & VALLET, B. 2004. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*, **30**(4), 580–588.
- BURGER, W., EWALD, C., & FENNERT, E. M. 1998. Increase in C-reactive protein in the serum of piglets (pCRP) following ACTH or corticosteroid administration. *Zentralbl Veterinarmed B*, **45**(1), 1–6.
- BURTON, S. A., HONOR, D. J., MACKENZIE, A. L., ECKERSALL, P. D., MARKHAM, R. J., & HORNEY, B. S. 1994. C-reactive protein concentration in dogs with inflammatory leukograms. *Am J Vet Res*, **55**(5), 613–618.
- CAFIERO, F., GIPPONI, M., BONALUMI, U., PICCARDO, A., SGUOTTI, C., & CORBETTA, G. 1992. Prophylaxis of infection with intravenous immunoglobulins plus antibiotic for patients at risk for sepsis undergoing surgery for colorectal cancer: results of a randomized, multicenter clinical trial. *Surgery*, **112**(1), 24–31.
- CALANDRA, T., ECHTENACHER, B., ROY, D. L., PUGIN, J., METZ, C. N., HULTNER, L., HEUMANN, D., MANNEL, D., BUCALA, R., & GLAUSER, M. P. 2000. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nat Med*, **6**(2), 164–170.
- CALDIN, M., FURLANELLO, T., & LUBAS, G. 2000. Validation of an immunoturbidimetric D-dimer assay in canine citrated plasma. *Vet Clin Pathol*, **29**(2), 51–54.
- CALVERT, C. A., GREENE, C. E., & HARDIE, E. M. 1985. Cardiovascular infections in dogs: epizootiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Vet Med Assoc*, **187**(6), 612–616.
- CARR, J. M., MCKINNEY, M., & MCDONAGH, J. 1989. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Role of D-dimer. *Am J Clin Pathol*, **91**(3), 280–287.
- CASPI, D., BALTZ, M. L., SNEL, F., GRUYS, E., NIV, D., BATT, R. M., MUNN, E. A., BUTTRESS, N., & PEPYS, M. B. 1984. Isolation and characterization of C-reactive protein from the dog. *Immunology*, **53**(2), 307–313.
- CASPI, D., SNEL, F. W., BATT, R. M., BENNETT, D., RUTTEMAN, G. R., HARTMAN, E. G., BALTZ, M. L., GRUYS, E., & PEPYS, M. B. 1987. C-reactive protein in dogs. *Am J Vet Res*, **48**(6), 919–921.
- CASTELLI, G. P., POGNANI, C., MEISNER, M., STUANI, A., BELLOMI, D., & SGARBI, L. 2004. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care*, **8**(4), R234–R242.
- CASTELLI, G. P., POGNANI, C., CITA, M., STUANI, A., SGARBI, L., & PALADINI, R. 2006. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anesthesiol*, **72**(1-2), 69–80.
- CAVAILLON, J. M., & ADYB-CONQUY, M. 2002. Involvement of pro- and antiinflam-

- matory cytokines in sepsis. *Pages 159–195 of: VINCENT, J. L., CARLET, J., & OPAL, S. M. (eds), The Sepsis Text.* Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers.
- CERON, J. J., ECKERSALL, P. D., & MARTYNEZ-SUBIELA, S. 2005. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol*, **34**(2), 85–99.
- CHASSAGNE, M., BARNOUIN, J., & CHACORNAC, J.P. 1998. Biological predictors for early clinical mastitis occurrence in Holstein cows under field conditions in France. *Prev Vet Med*, **35**, 29–38.
- CHOPRA, M., & SHARMA, A.C. 2007. Distinct cardiodynamic and molecular characteristics during early and late stages of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Life Sci*, **81**(4), 306–316.
- COHEN, J., & LYNN, W. A. 1998. Microbiological considerations in sepsis. *Sepsis*, **2**, 101–106.
- CONNER, J. G., ECKERSALL, P. D., DOHERTY, M., & DOUGLAS, T. A. 1986. Acute phase response and mastitis in the cow. *Res Vet Sci*, **41**, 126–128.
- CONNER, J. G., ECKERSALL, P. D., FERGUSON, J., & DOUGLAS, T. A. 1988a. Acute phase response in the dog following surgical trauma. *Res Vet Sci*, **45**(1), 107–110.
- CONNER, J. G., ECKERSALL, P. D., WISEMAN, A., AITCHISON, T.C., & DOUGLAS, T. A. 1988b. Bovine acute phase response following turpentine injection. *Res Vet Sci*, **44**, 82–88.
- CONNER, J. G., ECKERSALL, P. D., WISEMAN, A., BAIN, R.K., & DOUGLAS, T. A. 1989. Acute phase response in calves following infection with *Pasteurella haemolytica*, *Ostertagia ostertagi* and endotoxin administration. *Res Vet Sci*, **47**, 203–207.
- CRUZ, K., & DELLINGER, R.P. 2002. Diagnosis and source of sepsis: the utility of clinical findings. *Pages 11–29 of: VINCENT, J. L., CARLET, J., & OPAL, S. M. (eds), The Sepsis Text.* Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic Publishers.
- CUNHA, B. A. 2002. Should fever be treated in sepsis? *Pages 705–717 of: VINCENT, J. L., CARLET, J., & OPAL, S. M. (eds), The Sepsis Text.* Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic Publishers.
- CUNNINGHAM, P. N., DYANOV, H. M., PARK, P., WANG, J., NEWELL, K. A., & QUIGG, R. J. 2002. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol*, **168**(11), 5817–5823.
- DANAI, P., & MARTIN, G. S. 2005. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep*, **7**(5), 329–334.
- DAVIES, M. G., & HAGEN, P. O. 1997. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg*, **84**(7), 920–935.
- DE JONGE, E., SCHULTZ, M. J., SPANJAARD, L., BOSSUYT, P. M., VROOM, M. B.,

- DANKERT, J., & KESECIOGLU, J. 2003. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet*, **362**(9389), 1011–1016.
- DE LAFORCADE, A. M., FREEMAN, L. M., SHAW, S. P., BROOKS, M. B., ROZANSKI, E. A., & RUSH, J. E. 2003. Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. *J Vet Intern Med*, **17**(5), 674–679.
- DEAK, T., MERIWETHER, J.L., FLESHNER, M., SPENCER, R.L., ABOUHAMZE, A., MOLDAWER, L.L., GRAHN, R.E., WATKINS, L.R., & MAIER, S.F. 1997. Evidence that brief stress may induce the acute phase response in rats. *Am J Physiol*, **273**, R1998–R2004.
- DEAR, K., HOLDEN, J., ANDREWS, R., & TATHAM, D. 2003. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000422.
- DECLUE, A. E., & COHN, L. A. 2007. Acute respiratory distress syndrome in dogs and cats: a review of clinical findings and pathophysiology. *J Vet Emerg Crit Care*, **17**(4), 340–347.
- DELLINGER, R. P., CARLET, J. M., MASUR, H., GERLACH, H., CALANDRA, T., COHEN, J., GEA-BANACLOCHE, J., KEH, D., MARSHALL, J. C., PARKER, M. M., RAMSAY, G., ZIMMERMAN, J. L., VINCENT, J. L., & LEVI, M. 2004. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, **32**(3), 858–873.
- DELLO, C.P., BELPAIRE, F.M., KINT, J.A., & FRAEYMAN, N.H. 1987. Dog alpha-1-acid glycoprotein: purification and biochemical characterization. *J Pharmacol Methods*, **18**, 335–345.
- DHAINAUT, J. F., LATERRE, P. F., JANES, J. M., BERNARD, G. R., ARTIGAS, A., BAKKER, J., RIESS, H., BASSON, B. R., CHARPENTIER, J., UTTERBACK, B. G., & VINCENT, J. L. 2003. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial. *Intensive Care Med*, **29**(6), 894–903.
- DI GIANTOMASSO, D., MAY, C. N., & BELLOMO, R. 2003. Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. *Chest*, **124**(3), 1053–1059.
- DILLMAN, R.C., & COLES, E.H. 1966. A canine Serum fraction analogous to human C-reactive protein. *Am J Vet Res.*, **27**, 1769–1775.
- DINARELLO, C. A. 1997. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest*, **112**(6 Suppl), S321–S329.
- DOBRYSZYCKA, W. 1997. Biological functions of haptoglobin—new pieces to an old puzzle. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, **35**(9), 647–654.
- DOUZINAS, E. E., PITARIDIS, M. T., LOURIS, G., ANDRIANAKIS, I., KATSOUYANNI, K., KARMPALOTIS, D., ECONOMIDOU, J., SYFRAS, D., & ROUSSOS, C. 2000.

- Prevention of infection in multiple trauma patients by high-dose intravenous immunoglobulins. *Crit Care Med*, **28**(1), 8–15.
- DOW, S. W., & JONES, R. L. 1989. Bacteremia: pathogenesis and diagnosis. *Compend Contin Educ Pract Vet*, **11**, 432–443.
- DOW, S. W., CURTIS, C. R., JONES, R. L., & WINGFIELD, W. E. 1989. Bacterial culture of blood from critically ill dogs and cats: 100 cases (1985-1987). *J Am Vet Med Assoc*, **195**(1), 113–117.
- DRAZNER, F. H. 1982. Clinical implications of disseminated intravascular coagulation. *Compend Contin Educ Pract Vet*, **4**, 974–981.
- DU CLOS, T.W., & MOLD, C. 2001. The role of C- reactive protein in the resolution of bacterial infection. *Curr Opin Infect Dis*, **14**, 289–293.
- EBERSOLE, J. L., & CAPPELLI, D. 2000. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol 2000*, **23**, 19–49.
- ECKERSALL, P. D. 2000. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Rev Med Vet (Toulouse)*, **151**, 577–584.
- EHL, S., GERING, B., BARTMAN, P., HÖGEL, J., & POHLANDT, F. 1997. CRP is a useful marker of guiding duration of antibiotics therapy in neonatal bacterial infection. *Pediatrics.*, **99**, 216–221.
- EL-GHMATI, S.M., VAN HOEYVELD, E.M., VAN STRIJP, J.G., CEUPPENS, J.L., & STEVENS, E.A. 1996. Identification of haptoglobin as an alternative ligand for CD11b/CD18. *J Immunol*, **156**, 2542–2552.
- EL-GHMATI, S.M., ARREDOUANI, M., VAN HOEYVELD, E.M., CEUPPENS, J.L., & STEVENS, E.A.M. 2002. Haptoglobin interacts with the human mast cell line HMC-1 and inhibits its spontaneous proliferation. *Scand J Immunol*, **55**, 352–358.
- ELEBUTE, E. A., & STONER, H. B. 1983. The grading of sepsis. *Br J Surg*, **70**(1), 29–31.
- ENGLERT, J. A., & FINK, M. P. 2005. The multiple organ dysfunction syndrome and late-phase mortality in sepsis. *Curr Infect Dis Rep*, **7**(5), 335–341.
- ESMON, C. T. 2000. Regulation of blood coagulation. *Biochim Biophys Acta*, **1477**(1-2), 349–360.
- ESTEBAN, A., FRUTOS-VIVAR, F., & FERGUSON, N.D. 2007. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*, **35**, 1284–1289.
- FAGLIARI, J.J., MCCLENAHAN, D., EVANSON, O.A., & WEISS, D.J. 1998. Changes in plasma protein concentrations in ponies with experimentally induced alimentary laminitis. *Am J Vet Res*, **59**, 1234–1237.
- FAUST, S. N., LEVIN, M., HARRISON, O. B., GOLDIN, R. D., LOCKHART, M. S., KONDAVEETI, S., LASZIK, Z., ESMON, C. T., & HEYDERMAN, R. S. 2001. Dys-

- function of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med*, **345**(6), 408–416.
- FINFER, S., BELLOMO, R., BOYCE, N., FRENCH, J., MYBURGH, J., & NORTON, R. 2004. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*, **350**(22), 2247–2256.
- FLO, T. H., SMITH, K. D., SATO, S., RODRIGUEZ, D. J., HOLMES, M. A., STRONG, R. K., AKIRA, S., & ADEREM, A. 2004. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*, **432**(7019), 917–921.
- FOURNIER, T., MEDJOUBI-N, N., & POURQUET, D. 2000. Alpha 1- acid glycoprotein. *Biochim Biophys Acta*, **1482**, 157–171.
- FOURRIER, F., CHOPIN, C., GOUEMAND, J., HENDRYCX, S., CARON, C., RIME, A., MAREY, A., & LESTAVEL, P. 1992. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest*, **101**(3), 816–823.
- FOXWELL, A. R., CRIPPS, A. W., & DEAR, K. B. 2003. Haemophilus influenzae oral whole cell vaccination for preventing acute exacerbations of chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001958.
- FRANCOIS, B., TRIMOREAU, F., VIGNON, P., FIXE, P., PRALORAN, V., & GASTINNE, H. 1997. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med*, **103**(2), 114–120.
- FRANSSON, B. A., KARLSTAM, E., BERGSTROM, A., LAGERSTEDT, A. S., PARK, J. S., EVANS, M. A., & RAGLE, C. A. 2004. C-reactive Protein in the Differentiation of Pyometra From Cystic Endometrial Hyperplasia/Mucometra in Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, **40**(5), 391–399.
- FRANSSON, B. A., LAGERSTEDT, A. S., BERGSTROM, A., HAGMAN, R., PARK, J. S., BOON, P. C., EVANS, M. A., & RAGLE, C. A. 2007. C-reactive protein, tumor necrosis factor  $\alpha$ , and interleukin-6 in dogs with pyometra and SIRS. *J Vet Emerg Crit Care*, **17**(4), 373–381.
- FUHRMAN, P., CHARNEY, P., & MUELLER, C.M. 2004. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc*, **104**, 1258–1264.
- GANDO, S., NANZAKI, S., SASAKI, S., AOI, K., & KEMMOTSU, O. 1998a. Activation of the extrinsic coagulation pathway in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, **26**(12), 2005–2009.
- GANDO, S., NANZAKI, S., SASAKI, S., & KEMMOTSU, O. 1998b. Significant correlations between tissue factor and thrombin markers in trauma and septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*, **79**(6), 1111–1115.
- GANDO, S., NISHIHARA, J., KOBAYASHI, S., MORIMOTO, Y., NANZAKI, S., & KEMMOTSU, O. 2001. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of

- systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*, **27**(7), 1187–1193.
- GANDO, S., SAITOH, D., OGURA, H., MAYUMI, T., KOSEKI, K., IKEDA, T., ISHIKURA, H., IBA, T., UHEYAMA, M., EGUCHI, Y., OHTOMO, Y., OKAMOTO, K., KUSHIMOTO, S., ENDO, S., & SHIMAZAKI, S. 2008. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med*, **36**(1), 145–150.
- GATT, M.E., URIELI-SHOVAL, S., PRECIADO-PATT, L., FRIDKIN, M., CALCO, S., AZAR, Y., & MATZNER, Y. 1998. Effect of serum amyloid A on selected in vitro functions of isolated human neutrophils. *J Lab Clin Med*, **132**, 414–420.
- GATTAS, D. J., & COOK, D. J. 2003. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis: health technology assessment in the ICU. *J Crit Care*, **18**(1), 52–58.
- GAWAZ, M., FATEH-MOGHADAM, S., PILZ, G., GURLAND, H. J., & WERDAN, K. 1995. Platelet activation and interaction with leucocytes in patients with sepsis or multiple organ failure. *Eur J Clin Invest*, **25**(11), 843–851.
- GENTRY, P.A. 1999. *Acute Phase Proteins*. 2nd edn. Clinical Chemistry of Laboratory animals. PA: Taylor & Francis.
- GIBOT, S., KOLOPP-SARDA, M. N., BENE, M. C., CRAVOISY, A., LEVY, B., FAURE, G. C., & BOLLAERT, P. E. 2004. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med*, **141**(1), 9–15.
- GLAUSER, M. P. 2000. Pathophysiologic basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention. *Crit Care Med*, **28**(9 Suppl), S4–S8.
- GOLDWASSER, P., & FELDMAN, J. 1997. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol*, **50**(6), 693–703.
- GOODWIN, J. K., & SCHAER, M. 1989. Septic shock. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **19**(6), 1239–1258.
- GRAMM, H.-J., HANNEMANN, L., REINHART, K., & LODE, H. 1995. Sepsis: ein Begriff im Wandel Möglichkeiten und Grenzen der Diagnose anhand klinischer Kriterien. *Dtsch. med. Wschr.*, **120**, 498–502.
- GREEN, R. A. 1988. Pathophysiology of antithrombin III deficiency. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **18**(1), 95–104.
- GREEN, R. M., BEIER, D., & GOLLAN, J. L. 1996. Regulation of hepatocyte bile salt transporters by endotoxin and inflammatory cytokines in rodents. *Gastroenterology*, **111**(1), 193–198.
- GREENFIELD, C.L., & WALSHAW, R. 1987. Open peritoneal drainage in the treatment of contaminated peritoneal cavity and septic peritonitis in dogs and cats: 24cases (1980-1986). *J Am Vet Med Assoc*, **191**, 100–105.

- GREENMAN, R. L., SCHEIN, R. M., MARTIN, M. A., WENZEL, R. P., MACINTYRE, N. R., EMMANUEL, G., CHMEL, H., KOHLER, R. B., MCCARTHY, M., PLOUFFE, J., & ET AL. 1991. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. The XOMA Sepsis Study Group. *JAMA*, **266**(8), 1097–1102.
- GREINER, M., WOLF, G., & HARTMANN, K. 2007a. Bacteraemia and antimicrobial susceptibility in dogs. *Vet Rec*, **160**(15), 529–530.
- GREINER, M., WOLF, G., & HARTMANN, K. 2007b. Bacteraemia in 66 cats and antimicrobial susceptibility of the isolates (1995–2004). *J Feline Med Surg*, **9**(5), 404–410.
- GREINER, M., WOLF, G., & HARTMANN, K. 2008. A retrospective study of the clinical presentation of 140 dogs and 39 cats with bacteraemia. *J Small Anim Pract*, **49**(8), 378–383.
- GRIEBSCH, C., ARNDT, G., RAILA, J., SCHWEIGERT, F.J., & KOHN, B. 2009. C-reactive protein in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Vet Clin Pathol; Publikation akzeptiert*.
- GRIFFIN, A., CALLAN, M.B., SHOFR, F.S., & GIGER, U. 2003. Evaluation of a canine D-dimer point-of-care test kit for use in samples obtained from dogs with disseminated intravascular coagulation, thromboembolic disease, and hemorrhage. *Am J Vet Res*, **64**(12), 1562–1569.
- HACK, C. E. 2002. The coagulation System in Sepsis. *Pages 687–704 of: VINCENT, J. L., CARLET, J., & OPAL, S. M. (eds), The Sepsis Text*. Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic Publishers.
- HARDIE, E. M., KOLATA, R. J., & RAWLINGS, C. A. 1983. Canine septic peritonitis: treatment with flunixin meglumine. *Circ Shock*, **11**(2), 159–173.
- HARDIE, E. M., RAWLINGS, C. A., & CALVERT, C. A. 1986. Severe sepsis in selected surgical patients. *J Am Anim Hosp Assoc*, **22**, 33–41.
- HARDIE, E. M., RAWLINGS, C. A., SHOTTS, E. B., JR., WALTMAN, D. W., & RAKICH, P. M. 1987. *Escherichia coli*-induced lung and liver dysfunction in dogs: effects of flunixin meglumine treatment. *Am J Vet Res*, **48**(1), 56–62.
- HARDIE, E.M. 1995. Life-threatening bacterial infection. *Comp Cont Ed*, **17**(763-777).
- HARVEY, J. W., & WEST, C. L. 1987. Prednisone-induced increases in serum alpha-2-globulin and haptoglobin concentrations in dogs. *Vet Pathol*, **24**(1), 90–92.
- HAUPT, W., HOHENBERGER, W., MUELLER, R., KLEIN, P., & CHRISTOU, N.V. 1997. Association between preoperative acute phase response and postoperative complications. *Eur J Surg*, **163**, 39–44.
- HAUPTMAN, J. G., WALSHAW, R., & OLIVIER, N. B. 1997. Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Vet Surg*, **26**(5), 393–397.
- HAYASHI, S., JINBO, T., IGUCHI, K., SHIMIZU, M., SHIMADA, T., NOMURA, M.,

- ISHIDA, Y., & YAMAMOTO, S. 2001. A comparison of the concentrations of C-reactive protein and alpha1-acid glycoprotein in the serum of young and adult dogs with acute inflammation. *Vet Res Commun*, **25**(2), 117–126.
- HEINRICH, P.C., CASTELL, J.V., & ANDUS, T. 1990. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*, **265**, 621–636.
- HESS, R. S., SAUNDERS, H. M., VAN WINKLE, T. J., SHOFRER, F. S., & WASHABAU, R. J. 1998. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). *J Am Vet Med Assoc*, **213**(5), 665–670.
- HÄGGSTRÖM, J., KVART, C., & PEDERSEN, H. D. 2005. Acquired Valvular Heart Disease. *Pages 1022–1039 of: ETTINGER, S. J., & FELDMAN, E. C. (eds), Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Dog and Cat*, 6 edn. St. Louis: Elsevier Saunders.
- HIRSCH, J., WARKENTIN, T.E., SHAUGNESSY, S.G., ANAND, S.S., HALPERIN, J.L., RASCHKE, R., GRANGER, C., OHMAN, E.M., & DALEN, J.E. 2001. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, **119**(1Suppl), S64–S94.
- HIRSH, D. C., JANG, S. S., & BIBERSTEIN, E. L. 1984. Blood culture of the canine patient. *J Am Vet Med Assoc*, **184**(2), 175–178.
- HOCHEPIED, T., BERGER, F.G., BAUMANN, H., & LIBERT, C. 2003. Alpha(1)-Acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine Growth Factor Rev.*, **14**, 25–34.
- HOFFMANN, J. N., VOLLMAR, B., LASCHKE, M. W., INTHORN, D., KANEIDER, N. C., DUNZENDORFER, S., WIEDERMANN, C. J., ROMISCH, J., SCHILDBERG, F. W., & MENGER, M. D. 2002. Adverse effect of heparin on antithrombin action during endotoxemia: microhemodynamic and cellular mechanisms. *Thromb Haemost*, **88**(2), 242–252.
- HOLLENBERG, S. M., AHRENS, T. S., ANNANE, D., ASTIZ, M. E., CHALFIN, D. B., DASTA, J. F., HEARD, S. O., MARTIN, C., NAPOLITANO, L. M., SUSLA, G. M., TOTARO, R., VINCENT, J. L., & ZANOTTI-CAVAZZONI, S. 2004. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*, **32**(9), 1928–1948.
- HOLM, JENNIFER L., ROZANSKI, ELIZABETH A., FREEMAN, LISA M., & WEBSTER, CYNTHIA R. L. 2004. C-reactive protein concentrations in canine acute pancreatitis. *J Vet Emerg Crit Care*, **14**(3), 183–186.
- HOPPER, KATE, & BATEMAN, SHANE. 2005. An update view of hemostasis: mechanism of hemostatic dysfunction associated with sepsis. *J Vet Emerg Crit Care*, **15**(2), 83–91.



- HORAN, J. T., & FRANCIS, C. W. 2001. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*, **27**(6), 657–666.
- HOROWITZ, I. N., & TAI, K. 2007. Hypoalbuminemia in critically ill children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, **161**(11), 1048–1052.
- HOTCHKISS, R. S., TINSLEY, K. W., SWANSON, P. E., CHANG, K. C., COBB, J. P., BUCHMAN, T. G., KORSMEYER, S. J., & KARL, I. E. 1999. Prevention of lymphocyte cell death in sepsis improves survival in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **96**(25), 14541–14546.
- HURLEY, J. C. 2000. Concordance of endotoxemia with gram-negative bacteremia. A meta-analysis using receiver operating characteristic curves. *Arch Pathol Lab Med*, **124**(8), 1157–1164.
- IMAMURA, M., CLOWES, G. H., JR., BLACKBURN, G. L., O'DONNELL, T. F., JR., TRERICE, M., BHIMJEE, Y., & RYAN, N. T. 1975. Liver metabolism and gluconeogenesis in trauma and sepsis. *Surgery*, **77**(6), 868–880.
- INOUE, K., AKAIKE, T., MIYAMOTO, Y., OKAMOTO, T., SAWA, T., OTAGIRI, M., SUZUKI, S., YOSHIMURA, T., & MAEDA, H. 1999. Nitrosothiol formation catalyzed by ceruloplasmin. Implication for cytoprotective mechanism in vivo. *J Biol Chem*, **274**, 27069–27075.
- ITOH, H., MOTOI, Y., TAMURA, K., MURATA, H., CHIBA, T., & TAKEDA, S. 1989. Serum alpha 1- acid glycoprotein in bovine leukosis and its effects on blastogenesis of lymphocytes. *Journal of the Japanese Veterinary Medical Association*, **42**, 39–43.
- JANEWAY, C.A., TRAVERS, P., WALPORT, M., & SHLOMCHIK, M. 2001. *Immunobiology*. New York: Garland Publishing Inc, US.
- JASWAL, R. S., KAUSHAL, R. K., GOEL, A., & PATHANIA, K. 2003. Role of C-reactive protein in deciding duration of antibiotic therapy in neonatal septicemia. *Indian Pediatr*, **40**(9), 880–883.
- JÄHNE, J. 2005. Neues zur abdominellen Sepsis. *Der Chirurg*, **76**, 827–828.
- JO, S. K., CHA, D. R., CHO, W. Y., KIM, H. K., CHANG, K. H., YUN, S. Y., & WON, N. H. 2002. Inflammatory cytokines and lipopolysaccharide induce Fas-mediated apoptosis in renal tubular cells. *Nephron*, **91**(3), 406–415.
- JOHNSON, V., GAYNOR, A., CHAN, D.L., & ROZANSKI, E. A. 2004. Multiple organ dysfunction syndrome in humans and dogs. *J Vet Emerg Crit Care*, **14**(3), 158–166.
- KAJIKAWA, T., FURUTA, A., ONISHI, T., & SUGII, S. 1996. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of feline serum amyloid A protein by use of immunological cross-reactivity of polyclonal anticanine serum amyloid A protein antibody. *J Vet Med Sci*, **58**, 1141–1143.
- KAJIKAWA, T., FURUTA, A., ONISHI, T., TAJIMA, T., & SUGII, S. 1999. Changes in

- concentrations of serum amyloid A protein, alpha-1-acid glycoprotein, haptoglobin, and C-reactive protein in feline seradue to induced inflammation and surgery. *Vet Immunol Immunopathol*, **68**, 91–98.
- KELLY, J., RUDD, A., LEWIS, R. R., & HUNT, B. J. 2002. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, **162**(7), 747–756.
- KENT, J. 1992. Acute Phase Proteins: their use in veterinary diagnosis. *Br Vet J.*, **148**, 279–281.
- KING, L. G. 1994. Postoperative complications and prognostic indicators in dogs and cats with septic peritonitis: 23 cases (1989-1992). *J Am Vet Med Assoc*, **204**(3), 407–414.
- KING, L. G., STEVENS, M.T., OSTRO, E.N.S., DISERENS, D., & SHANKAR, R. 1994. A model for prediction of survival in critically ill dogs. *J Vet Emerg Crit Care*, **4**, 85–99.
- KING, L. G., FORDYCE, H., CAMPPELLONE, M., & MAISLIN, G. 2001. Serial Estimation of Survival Prediction Indices Does Not Improve Outcome Prediction in Critically Ill Dogs with Naturally Occurring Disease. *J Vet Emerg Crit Care*, **11**, 183–189.
- KIRBY, R. 1995. Septic Shock. *Page 139 of: BONAGURA, J. (ed), Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia: Saunders, W.B.
- KJELGAARD-HANSEN, M., KRISTENSEN, A. T., & JENSEN, A. L. 2003a. Evaluation of a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the determination of C-reactive protein in canine serum. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, **50**(3), 164–168.
- KJELGAARD-HANSEN, M., JENSEN, A. L., & KRISTENSEN, A. T. 2003b. Evaluation of a commercially available human C-reactive protein (CRP) turbidometric immunoassay for determination of canine serum CRP concentration. *Vet Clin Pathol*, **32**(2), 81–87.
- KJELGAARD-HANSEN, M., MIKKELSEN, L.F., KRISTENSEN, A. T., & JENSEN, A.L. 2003c. Study on biological variability of five acute phase reactants in dogs. *Comp Clin Path*, **12**, 69–74.
- KNAUS, W. A., DRAPER, E. A., WAGNER, D. P., & ZIMMERMAN, J. E. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, **13**(10), 818–829.
- KNAUS, W. A., WAGNER, D. P., DRAPER, E. A., ZIMMERMAN, J. E., BERGNER, M., BASTOS, P. G., SIRIO, C. A., MURPHY, D. J., LOTRING, T., & DAMIANO, A. 1991. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*, **100**(6), 1619–1636.
- KNAUS, W. A., HARRELL, F. E., JR., LABRECQUE, J. F., WAGNER, D. P., PRIBBLE, J. P., DRAPER, E. A., FISHER, C. J., JR., & SOLL, L. 1996. Use of predicted risk of mortality to evaluate the efficacy of anticytokine therapy in sepsis. The rhIL-1ra

- Phase III Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med*, **24**(1), 46–56.
- KNÖBL, P. 2002. Pathophysiologie und Therapie von Sepsis-assoziierten Gerinnungsstörungen. *Wien Med Wochenschr*, **152**(21-22), 559–563.
- KOLB-BACHOFEN, V. 1991. A review on the biological properties of C-reactive protein. *Immunobiology*, **183**(1-2), 133–145.
- KOLLEF, M. H., EISENBERG, P. R., & SHANNON, W. 1998. A rapid assay for the detection of circulating D-dimer is associated with clinical outcomes among critically ill patients. *Crit Care Med*, **26**(6), 1054–1060.
- KOLLEF, M. H., SHERMAN, G., WARD, S., & FRASER, V. J. 1999. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*, **115**(2), 462–474.
- KREGER, B. E., CRAVEN, D. E., & McCABE, W. R. 1980. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med*, **68**(3), 344–355.
- KRÜGER, M., SCHRÖDL, W., LINDNER, A., & KUNZE, R. 1995. C-reaktives Protein (CRP) - ein Akute-Phase-Protein mit labormedizinischer Bedeutung in der Veterinärmedizin. *Tierärztl Prax*, **23**, 236–240.
- KRIEGER, B. P. 1997. Sepsis in the geriatric age group. *Pages 373–380 of*: FEIN, A. M., ABRAHAM, E. M., BALK, R. A., BERNARD, G. R., BONE, R. C., DANTZKER, D. R., & FINK, M. P. (eds), *Sepsis and Multiorgan Failure*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- KRUEGER, W. A., HEININGER, A., & UNERTL, K. E. 2003. [Selective digestive tract decontamination in intensive care medicine. Fundamentals and current evaluation]. *Anaesthesist*, **52**(2), 142–152.
- KUIDA, H., GILBERT, R. P., HINSHAW, L. B., BRUNSON, J. G., & VISSCHER, M. B. 1961. Species differences in effect of gram-negative endotoxin on circulation. *Am J Physiol*, **200**, 1197–1202.
- LANZ, O. I., ELLISON, G. W., BELLAH, J. R., WEICHMAN, G., & VANGILDER, J. 2001. Surgical treatment of septic peritonitis without abdominal drainage in 28 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, **37**(1), 87–92.
- LAW, J.H. 2002. Insects, oxygen, and iron. *Biochem Biophys Res Commun*, **292**, 1191–1195.
- LE GALL, J. R., LOIRAT, P., ALPEROVITCH, A., GLASER, P., GRANTHIL, C., MATHIEU, D., MERCIER, P., THOMAS, R., & VILLERS, D. 1984. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med*, **12**(11), 975–977.
- LE GALL, J. R., LEMESHOW, S., LELEU, G., KLAR, J., HUILLARD, J., RUE, M., TERES, D., & ARTIGAS, A. 1995. Customized probability models for early severe sepsis in adult intensive care patients. Intensive Care Unit Scoring Group. *JAMA*,

- 273**(8), 644–650.
- LEE, G. R. 1983. The anemia of chronic disease. *Semin Hematol*, **20**(2), 61–80.
- LEHMANN, L. E., NOVENDER, U., SCHROEDER, S., PIETSCH, T., VON SPIEGEL, T., PUTENSEN, C., HOEFT, A., & STUBER, F. 2001. Plasma levels of macrophage migration inhibitory factor are elevated in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*, **27**(8), 1412–1415.
- LEMESHOW, S., KLAR, J., & TERES, D. 1995. Outcome prediction for individual intensive care patients: useful, misused, or abused? *Intensive Care Med*, **21**(9), 770–776.
- LEVI, M., & TEN CATE, H. 1999. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*, **341**(8), 586–592.
- LEVI, M., FINK, M. P., MARSHALL, J. C., ABRAHAM, E., ANGUS, D., COOK, D., COHEN, J., OPAL, S. M., VINCENT, J. L., & RAMSAY, G. 2003a. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, **31**(4), 1250–1256.
- LEVI, M., KELLER, T.T., VAN GORP, E., & TEN CATE, H. 2003b. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res*, **60**(1), 26–39.
- LEVI, M., DE JONGE, E., & VAN DER POLL, T. 2005. Coagulation in Sepsis. *Pages 45–50 of: NIERHAUS, A., & KREYMANN, K.G. (eds), Sepsis, SIRS, Immune Response - Concepts, Diagnostics and Therapy*. Lengerich: Pabst Science Publishers.
- LI, J., PLORDE, J. J., & CARLSON, L. G. 1994. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol*, **32**(11), 2829–2831.
- LI, W. Q., WANG, X. Y., ZHU, H., TAN, H. S., RUI, J. Z., BAO, Y., QUAN, Z. F., LI, N., & LI, J. S. 2003. [Albumin kinetics in patients with severe sepsis]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, **41**(6), 423–426.
- LIP, G. Y., & LOWE, G. D. 1995. Fibrin D-dimer: a useful clinical marker of thrombogenesis? *Clin Sci (Lond)*, **89**(3), 205–214.
- LISTE BURILLO, F., GASCON PEREZ, F.M., PALACIO LIESA, J., & ACENA FABIAN, M.C. 1994. Iron status and anemia in canine leishmaniasis. *Rev Med Vet*, **145**(171-176).
- LOLIS, E., & BUCALA, R. 2003. Therapeutic approaches to innate immunity: severe sepsis and septic shock. *Nat Rev Drug Discov*, **2**(8), 635–645.
- LORENTE, J. A., GARCIA-FRADE, L. J., LANDIN, L., DE PABLO, R., TORRADO, C., RENES, E., & GARCIA-AVELLO, A. 1993. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest*, **103**(5), 1536–1542.
- MAIER, S., TRAEGER, T., WESTERHOLT, A., & HEIDECHE, C.-D. 2005. Besonderheiten der abdominalen Sepsis. *Der Chirurg*, **76**, 829–836.
- MAITRA, S. R., WOJNAR, M. M., & LANG, C. H. 2000. Alterations in tissue glucose

- uptake during the hyperglycemic and hypoglycemic phases of sepsis. *Shock*, **13**(5), 379–385.
- MAMMEN, E. F. 1998. Antithrombin III and sepsis. *Intensive Care Med*, **24**(7), 649–650.
- MARGARSON, M. P., & SONI, N. C. 2004. Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20% in septic patients. *Br J Anaesth*, **92**(6), 821–826.
- MARIK, P. E., & RAGHAVAN, M. 2004. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med*, **30**(5), 748–756.
- MARSHALL, J. C., COOK, D. J., CHRISTOU, N. V., BERNARD, G. R., SPRUNG, C. L., & SIBBALD, W. J. 1995. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*, **23**(10), 1638–1652.
- MARTIN, G. S., & BERNARD, G. R. 2001. Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med*, **27 Suppl 1**, S63–S79.
- MARTIN, G. S., MANNINO, D. M., EATON, S., & MOSS, M. 2003. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, **348**(16), 1546–1554.
- MARTINEZ-SUBIELA, S., & CERON, J. J. 2005. Effects of hemolysis, lipemia, hyperbilirubinemia, and anticoagulants in canine C-reactive protein, serum amyloid A, and ceruloplasmin assays. *Can Vet J*, **46**(7), 625–629.
- MARTINEZ-SUBIELA, S., TECLES, F., PARRA, M.D., & CERON, J.J. 2001. [Acute phase proteins: general concepts and main clinical applications in veterinary medicine]. *An Vet Murcia*, **17**, 99–116.
- MARTINEZ-SUBIELA, S., TECLES, F., ECKERSALL, P. D., & CERON, J. J. 2002. Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. *Vet Rec*, **150**(8), 241–244.
- MARTINEZ-SUBIELA, S., TECLES, F., & CERON, J. J. 2003a. Critical differences of acute phase proteins in canine serum samples. *Vet J*, **166**(3), 233–237.
- MARTINEZ-SUBIELA, S., BERNAL, L. J., & CERON, J. J. 2003b. Serum concentrations of acute-phase proteins in dogs with leishmaniosis during short-term treatment. *Am J Vet Res*, **64**(8), 1021–1026.
- MARUNA, P., GURLICH, R., FRASKO, R., CHACHKHIANI, I., MARUNOVA, M., OWEN, K., & PESKOWA, M. 2002. Cytokines and soluble cytokine receptors in the perioperative period. *Sb Lek*, **103**, 273–282.
- MARX, G., SCHUERHOLZ, T., & REINHART, K. 2005a. Intensivmedizinische Aspekte bei Sepsis. Gibt es neue therapeutische Ansätze? *Der Chirurg*, **76**, 845–855.
- MARX, G., SCHUERHOLZ, T., & REINHART, K. 2005b. New approaches to intensive care for sepsis. *Der Chirurg*, **76**, 845–855.
- MATIJATKO, V., KUCER, N., BARIC-RAFAJ, R., FORSEK, J., KIS, I., POTOCNJAK,

- D., RAZDOROV, G., & MRLJAK, V. 2002. *CRP concentration in dogs with uncomplicated babesiosis*. In: Proceedings of the Third Colloquium on Food Safety and Acute Phase Proteins. Doorn, The Netherlands.
- MATSON, A., SONI, N., & SHELDON, J. 1991. C-reactive protein as a diagnostic test of sepsis in the critically ill. *Anaesth Intensive Care*, **19**(2), 182–186.
- MAZUMDER, B., MUKHOPADHYAY, C.K., PROK, A., CATHCART, M.K., & FOX, P.L. 1997. Induction of ceruloplasmin synthesis by IFN-gamma in human monocytic cells. *J Immunol*, **159**, 1938–1944.
- MCGROTTY, Y. L., KNOTTENBELT, C. M., RAMSEY, I. K., REID, S. W., & ECKER-SALL, P. D. 2003. Haptoglobin concentrations in a canine hospital population. *Vet Rec*, **152**(18), 562–564.
- MCGROTTY, Y.L., KNOTTENBELT, C.M., RAMSAY, I.K., REID, S.W., & ECKER-SALL, P.D. 2004. Evaluation of a rapid assay for canine C-reactive Protein. *Vet Rec.*, **154**, 175–176.
- MEEK, M., MUNSTER, A. M., WINCHURCH, R. A., & DICKERSON, C. 1991. The Baltimore Sepsis Scale: measurement of sepsis in patients with burns using a new scoring system. *J Burn Care Rehabil*, **12**(6), 564–568.
- MERMEL, L. A., & MAKI, D. G. 1993. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med*, **119**(4), 270–272.
- MESTERS, R. M., MANNUCCI, P. M., COPPOLA, R., KELLER, T., OSTERMANN, H., & KIENAST, J. 1996. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood*, **88**(3), 881–886.
- MISCHKE, R. 2000. Activated partial thromboplastin time as a screening test of minor or moderate coagulation factor deficiencies for canine plasma: sensitivity of different commercial reagents. *J Vet Diagn Invest*, **12**(5), 433–437.
- MISCHKE, R., & NOLTE, I. 1991. [Modification of the global coagulation tests for the dog. Significance for the monitoring of heparin therapy]. *Tierarztl Prax*, **19**(5), 561–566.
- MISCHKE, R., & NOLTE, I. 1992. [Laboratory diagnosis and differential diagnosis of disseminated intravascular coagulation in the dog]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, **105**(12), 401–410.
- MISCHKE, R., WOHLSEIN, P., BUSSE, L., & POHLENZ, J. 1998. [Disseminated intravascular coagulation and hyperfibrinolysis in dogs with metastasizing mammary carcinoma]. *Schweiz Arch Tierheilkd*, **140**(12), 497–505.
- MIYAJI, T., HU, X., YUEN, P. S., MURAMATSU, Y., IYER, S., HEWITT, S. M., & STAR, R. A. 2003. Ethyl pyruvate decreases sepsis-induced acute renal failure and multiple organ damage in aged mice. *Kidney Int*, **64**(5), 1620–1631.
- MOLD, C., RODRIGUEZ, W., RODIC-POLIC, B., & DU CLOS, T.W. 2002. C-reactive

- Protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc-gammaR. *J Immunol*, **169**, 7019–7025.
- MOORE, D.F., ROSENFELD, M.R., GRIBBON, P.M., WINLOVE, C.P., & TSAI, C.M. 1997. Alpha-1-acid (AAG, orosomucoid) glycoprotein: Interaction with bacterial lipopolysaccharide and protection from sepsis. *Inflammation*, **21**, 69–82.
- MORENO, R., & MORAIS, P. 1997. Outcome prediction in intensive care: results of a prospective, multicentre, Portuguese study. *Intensive Care Med*, **23**(2), 177–186.
- MORENO, R., MIRANDA, D. R., FIDLER, V., & VAN SCHILFGAARDE, R. 1998. Evaluation of two outcome prediction models on an independent database. *Crit Care Med*, **26**(1), 50–61.
- MORENO, R., MATOS, R., & FEVEREIRO, T. 2002. Organ failure. *Pages 29–47 of: VINCENT, J. L., CARLET, J., & OPAL, S. M. (eds), The Sepsis Text*. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers.
- MORTENSEN, R.F., & ZHONG, W. 2000. Regulation of phagocytic leukocyte activities by C-reactive protein. *J Leukoc Biol*, **67**, 495–500.
- MULLNER, M., URBANEK, B., HAVEL, C., LOSERT, H., WAECHTER, F., & GAMPER, G. 2004. Vasopressors for shock. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003709.
- MURATA, H., & MIYAMOTO, T. 1993. Bovine haptoglobin as a possible immunomodulator in the sera of transported calves. *Br Vet J*, **149**, 277–283.
- MURATA, H., SHIMADA, N., & YOSHIOKA, M. 2004. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet J*, **168**(1), 28–40.
- NAKAGAWA-TOSA, N., MORIMATSU, M., KAWASAKI, M., NAKATSUJI, H., SYUTO, B., & SAITO, M. 1995. Stimulation of haptoglobin synthesis by interleukin-6 and tumor necrosis factor, but not by interleukin-1, in bovine primary cultured hepatocytes. *J Vet Med Sci*, **57**, 219–223.
- NATANSON, C., FINK, M. P., BALLANTYNE, H. K., MACVITTIE, T. J., CONKLIN, J. J., & PARRILLO, J. E. 1986. Gram-negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic cardiac dysfunction in a canine model that simulates human septic shock. *J Clin Invest*, **78**(1), 259–270.
- NDUNGU, J.M., ECKERSALL, P. D., & JENNINGS, F.W. 1991. Elevation of the concentration of acute phase proteins in dogs infected with *Trypanosoma brucei*. *Acta Trop*, **49**, 77–85.
- NELSON, O. L., & ANDREASEN, C. 2002. The role of plasma D-Dimer to detect thromboembolic disease in the dog [abstract]. *J Vet Intern Med*, **16**, 375.
- NEVEU, H., KLEINKNECHT, D., BRIVET, F., LOIRAT, P., & LANDAIS, P. 1996. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant*, **11**(2), 293–299.

- NUKINA, H., SUDO, N., AIBA, Y., OYAMA, N., KOGA, Y., & KUBO, C. 2001. Restraint stress elevates the plasma interleukin-6 levels in germ-free mice. *J Neuroimmunol*, **115**, 46–52.
- OBERHOLZER, C., OBERHOLZER, A., CLARE-SALZLER, M., & MOLDAWER, L. L. 2001. Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration. *Faseb J*, **15**(6), 879–892.
- OKUMURA, Y., KUDO, J., IKUTA, T., S., KUROKAWA., ISHIBASHI, H., & OKUBO, H. 1985. Influence of acute-phase proteins on the activity of natural killer cells. *Inflammation*, **9**, 211–219.
- O’LEARY, M. J., KOLL, M., FERGUSON, C. N., COAKLEY, J. H., HINDS, C. J., PREEDY, V. R., & GARLICK, P. J. 2003. Liver albumin synthesis in sepsis in the rat: influence of parenteral nutrition, glutamine and growth hormone. *Clin Sci (Lond)*, **105**(6), 691–698.
- OPAL, S. M., KESSLER, C. M., RÖMISCH, J., & KNAUB, S. 2002. Antithrombin, heparin, and heparan sulfate. *Crit Care Med*, **30**(5 Suppl), S325–S331.
- OTABE, K., SUGIMOTO, T., JINBO, T., HONDA, M., KITAO, S., HAYASHI, S., SHIMIZU, M., & YAMAMOTO, S. 1998. Physiological levels of C-reactive protein in normal canine sera. *Vet Res Commun*, **22**(2), 77–85.
- OTABE, K., ITO, T., SUGIMOTO, T., & YAMAMOTO, S. 2000. C-reactive protein (CRP) measurement in canine serum following experimentally-induced acute gastric mucosal injury. *Lab Anim*, **34**(4), 434–438.
- OTTO, C. M. 2002. Sepsis. *Pages 695–709 of: WINGFIELD, WAYNE E. (ed), The veterinary ICU book*. Jackson Hole, Wyo.: Teton NewMedia.
- OTTO, C. M. 2007. Sepsis in veterinary patients: what do we know and where can we go? *J Vet Emerg Crit Care*, **17**(4), 329–332.
- OTTO, C. M., RIESER, T.M., BROOKS, M. B., & RUSSEL, M.W. 2000. Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *J Am Vet Med Assoc*, **217**(10), 1500–1504.
- PAN, Y., KATULA, K., & FAILLA, M.L. 1996. Expression of ceruloplasmin gene in human and rat lymphocytes. *Biochim Biophys Acta*, **1307**, 233–238.
- PAPAGEORGIOU, A. C., & ACHARYA, K. R. 2000. Microbial superantigens: from structure to function. *Trends Microbiol*, **8**(8), 369–375.
- PAPASIAN, C., & MORRISON, D.C. 2002. The pathogenesis of gram-negative sepsis. *Pages 97–115 of: VINCENT, J. L., CARLET, J., & OPAL, S. M. (eds), The Sepsis Text*. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers.
- PARENT, C., KING, L. G., WALKER, L. M., & VAN WINKLE, T.J. 1996. Clinical and clinicopathologic findings in dogs with acute respiratory distress syndrome: 19 cases (1985-1993). *J Am Vet Med Assoc*, **208**, 1419–1427.



- PARK, K. J., KIM, H. J., HWANG, S. C., LEE, S. M., LEE, Y. H., HAHN, M. H., KIM, S. K., & LEE, W. Y. 1999. The imbalance between coagulation and fibrinolysis is related to the severity of the illness and the prognosis in sepsis. *Korean J Intern Med*, **14**(2), 72–77.
- PARKER, M. M., MCCARTHY, K. E., OGNIBENE, F. P., & PARRILLO, J. E. 1990. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest*, **97**(1), 126–131.
- PARRA, M. D., PAPASOULIOTIS, K., & CERÒN, J.J. 2004. C-reactive protein levels in canine effusions: a preliminary study [abstract]. *Vet Clin Pathol*, **33**, 257.
- PARRA, M. D., TECLES, F., MARTINEZ-SUBIELA, S., & CERÒN, J.J. 2005a. C-reactive protein (CRP) measurement in canine saliva. *J Vet Diagn Invest*.
- PARRA, M. D., TUOMOLA, M., CABEZAS-HERRERA, J., & CERON, J. J. 2005b. Use of a time-resolved immunofluorometric assay for determination of canine C-reactive protein concentrations in whole blood. *Am J Vet Res*, **66**(1), 62–66.
- PARRILLO, J. E., PARKER, M. M., NATANSON, C., SUFFREDINI, A. F., DANNER, R. L., CUNNION, R. E., & OGNIBENE, F. P. 1990. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med*, **113**(3), 227–242.
- PATEL, B.N., DUNN, R.J., JEONG, S.Y., ZHU, Q., JULIEN, J.P., & DAVID, S. 2002. Ceruloplasmin regulates iron levels in the CNS and prevents free radical injury. *J Neurosci*, **22**, 6578–6586.
- PENNINGTON, D.G., HYMAN, A.L., & JAQUES, W.E. 1994. Pulmonary vascular response to endotoxin in intact dogs. *Surgery*, **73**(2), 246–255.
- PEPYS, M. B. 1981. C-reactive protein fifty years on. *Lancet*, **1**(8221), 653–657.
- PEPYS, M. B., & BALTZ, M. L. 1983. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol*, **34**, 141–212.
- PHILIPS, B., & BENNETT, D. 2002. The brain in sepsis. *Pages 634–644 of: VINCENT, J. L., CARLET, J., & OPAL, S. M. (eds), The Sepsis Text*. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers.
- PIERCY, D.W. 1979. Acute phase responses to experimental salmonellosis in calves and colibacillosis in chickens: serum iron and caeruloplasmin. *J Comp Pathol*, **89**, 309–319.
- PINSKY, M. R., VINCENT, J. L., DEVIERE, J., ALEGRE, M., KAHN, R. J., & DUPONT, E. 1993. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest*, **103**(2), 565–575.
- POVOA, P., COELHO, L., ALMEIDA, E., FERNANDES, A., MEALHA, R., MOREIRA, P., & SABINO, H. 2005. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill

- patients. *Clin Microbiol Infect*, **11**(2), 101–108.
- PRATER, R., & TVEDTEN, H. 2006. Störungen der Hämostase. *Pages 109–134 of: WILLARD, M.D., & TVEDTEN, H. (eds), Labordiagnostik in der Kleintierpraxis.* München: Urban & Fischer.
- PREYRA, I., & WORSTER, A. 2003. Hypoglycemia in bacterial septicemia. *CJEM*, **5**(4), 268–270.
- PULLETZ, S., LEHMANN, C., VOLK, T., SCHMUTZLER, M., ZIEMER, S., KOX, W. J., & SCHERER, R. U. 2000. Influence of heparin and hirudin on endothelial binding of antithrombin in experimental thrombinemia. *Crit Care Med*, **28**(8), 2881–2886.
- PURVIS, D., & KIRBY, R. 1994. Systemic inflammatory response syndrome: septic shock. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **24**(6), 1225–1247.
- RANGEL-FRAUSTO, M. S., PITTET, D., COSTIGAN, M., HWANG, T., DAVIS, C. S., & WENZEL, R. P. 1995. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*, **273**(2), 117–123.
- RANGEL-FRAUSTO, M. S., PITTET, D., HWANG, T., WOOLSON, R. F., & WENZEL, R. P. 1998. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antisepsis agents. *Clin Infect Dis*, **27**(1), 185–190.
- RASKIN, R.E., LATIMER, K.S., & TVEDTEN, H. 2006. Veränderungen des weißen Blutbildes. *Pages 73–107 of: WILLARD, M.D., & TVEDTEN, H. (eds), Labordiagnostik in der Kleintierpraxis.* München: Elsevier GmbH.
- REIMER, L. G., WILSON, M. L., & WEINSTEIN, M. P. 1997. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev*, **10**(3), 444–465.
- REINHART, K., BRUNKHORST, F., BONE, H., GERLACH, H., GRUNDLING, M., KREY-MANN, G., KUJATH, P., MARGGRAF, G., MAYER, K., MEIER-HELLMANN, A., PECKELSEN, C., PUTENSEN, C., QUINTEL, M., RAGALLER, M., ROSSAINT, R., STUBER, F., WEILER, N., WELTE, T., & WERDAN, K. 2006. Diagnose und Therapie der Sepsis S-2 Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)\*: Teil 1. *Intensivmed*, **43**, 369–384.
- RICE, E.W. 1963. Ceruloplasmin assay in serum: standardization of ceruloplasmin activity in terms of international enzyme units. *Stand Meth Clin Chem*, **4**, 39–46.
- RIEDEMANN, N. C., GUO, R. F., & WARD, P. A. 2003. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nat Med*, **9**(5), 517–524.
- RIEWALD, M., PETROVAN, R. J., DONNER, A., MUELLER, B. M., & RUF, W. 2002. Activation of endothelial cell protease activated receptor 1 by the protein C pathway. *Science*, **296**(5574), 1880–1882.
- RIKIHISA, Y., YAMAMOTO, S., KWAK, I., IQBAL, Z., KOCIBA, G., MOTT, J., &

- CHICHANASIRIWITHAYA, W. 1994. C-reactive protein and alpha 1-acid glycoprotein levels in dogs infected with Ehrlichia canis. *J Clin Microbiol*, **32**(4), 912–917.
- RILEY, R.F., & ZONTINE, W. 1972. Further observations on the properties of dog C-reactive protein and the C-reactive protein response in the dog. *J Lab Clin Med.*, **80**, 698–703.
- RITT, M. G., ROGERS, K. S., & THOMAS, J. S. 1997. Nephrotic syndrome resulting in thromboembolic disease and disseminated intravascular coagulation in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, **33**(5), 385–391.
- RIVERS, E., NGUYEN, B., HAVSTAD, S., RESSLER, J., MUZZIN, A., KNOBLICH, B., PETERSON, E., & TOMLANOVICH, M. 2001. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, **345**(19), 1368–1377.
- RÖMISCH, J., GRAY, E., HOFFMANN, J.N., & WIEDERMANN, C.J. 2002. Antithrombin: a new look at the actions of serin protease inhibitor. *Blood Coag Fibrinolysis*, **13**(8), 657–670.
- ROCKAR, R.A., & DROBATZ, K.S. 1994. Development of a scoring system for the veterinary trauma patient. *J Vet Emerg Crit Care*, **4**(2), 77–83.
- RODRIGUES, J. C., & FEIN, A. M. 1997. Diagnostic approach and clinical manifestations of severe sepsis. *Pages 269–276 of: FEIN, A. M., ABRAHAM, E. M., BALK, R. A., BERNARD, G. R., BONE, R. C., DANTZKER, D. R., & FINK, M. P. (eds), Sepsis and Multiorgan Failure.* Baltimore: Williams & Wilkins.
- ROLO, A. P., & PALMEIRA, C. M. 2006. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol*, **212**(2), 167–178.
- ROSSBACHER, J., WAGNER, L., & PASTERNAK, M.S. 1999. Inhibitory effect of haptoglobin on granulocyte chemotaxis, phagocytosis and bactericidal activity. *Scand J Immunol*, **50**, 399–404.
- ROSSMEISL, J.H. 2003. Current principles and applications of D-Dimer analysis in small-animal practice. *Vet Med*, **98**(3), 224–234.
- RUAUX, C. G., & ATWELL, R. B. 1998. A severity score for spontaneous canine acute pancreatitis. *Aust Vet J*, **76**(12), 804–808.
- RUBEL, C., FERNANDEZ, G.C., DRAN, G., BOMPADRE, M.B., ISTURIZ, M.A., & PALERMO, M.S. 2001. Fibrinogen promotes neutrophil activation and delays apoptosis. *J Immunol*, **166**, 2002–2010.
- SARAVOLATZ, L. D., MANZOR, O., VANDERVELDE, N., PAWLAK, J., & BELIAN, B. 2003. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*, **36**(1), 40–45.
- SCHAER, D.J., ROBERTI, F.S., SCHOEDON, G., & SCHAFFNER, A. 2002. Induction of the CD163- dependent haemoglobin uptake by macrophages as a novel anti-inflammatory action of glucocorticoids. *Br J Haematol*, **119**, 239–243.

- SCHIFFL, H., LANG, S. M., & FISCHER, R. 2002. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med*, **346**(5), 305–310.
- SCHOFIELD, K., VOULGARI, F., GOZZARD, D., LEYLAND, M.J., BEECHING, N.J., & STUART, J. 1982. C-reactive protein concentration as a guide to antibiotic therapy in acute leukemia. *J Clin Pathol*, **35**, 866–869.
- SCHRIER, R. W., & WANG, W. 2004. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*, **351**(2), 159–169.
- SCHUMER, W. 1976. Metabolism during shock and sepsis. *Heart Lung*, **5**(3), 416–421.
- SCOTT-MONCRIEFF, J. C., TREADWELL, N. G., MCCULLOUGH, S. M., & BROOKS, M. B. 2001. Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Am Anim Hosp Assoc*, **37**(3), 220–227.
- SEGELMARK, M., PERSSON, B., HELLMARK, T., & WIESLANDER, J. 1997. Binding and inhibition of myeloperoxidase (MPO): a major function of ceruloplasmin? *Clin Exp Immunol*, **108**, 167–174.
- SEVELIUS, E., & ANDERSSON, M. 1995. Serum protein electrophoresis as a prognostic marker of chronic liver disease in dogs. *Vet Rec*, **137**, 663–667.
- SHARMA, B., SHARMA, M., MAJUMDER, M., STEIER, W., SANGAL, A., & KALAWAR, M. 2007. Thrombocytopenia in septic shock patients—a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome. *Anaesth Intensive Care*, **35**(6), 874–880.
- SHARMA, V. K., & HOWDEN, C. W. 2001. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas*, **22**(1), 28–31.
- SHELDON, I.M., NOAKES, D.E., RYCROFT, A., & DOBSON, H. 2001. Acute phase protein responses to uterine bacterial contamination in cattle after calving. *Vet Rec*, **148**, 172–175.
- SHIREY, T. 2000. The use of lactate to identify the severity of trauma and to guide therapy. *Trauma Care*, **10**, 26–28.
- SHORR, A. F., THOMAS, S. J., ALKINS, S. A., FITZPATRICK, T. M., & LING, G. S. 2002. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest*, **121**(4), 1262–1268.
- SINGER, M., DE SANTIS, V., VITALE, D., & JEFFCOATE, W. 2004. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*, **364**(9433), 545–548.
- SITRIN, R.G., PAN, P.M., SRIKANTH, S., & TODD 3RD, R.F. 1998. Fibrinogen activates NF- kappa B transcription factors in mononuclear phagocytes. *J Immunol*, **161**, 1462–1470.
- SMILEY, L. E., & GARVEY, M. S. 1994. The use of hetastarch as adjunct therapy in

- 26 dogs with hypoalbuminemia: a phase two clinical trial. *J Vet Intern Med*, **8**(3), 195–202.
- SMITH, J.E. 1997. *Iron metabolism and its disorders*. 4th edn. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. New York: Academic Press.
- SOLTER, P.F., HOFFMANN, W.E., HUNGERFORD, L.L., SIEGEL, J.P., ST DENIS, S.H., & DORNER, J.L. 1991. Haptoglobin and ceruloplasmin as determinants of inflammation in dogs. *Am J Vet Res*, **52**, 1738–1742.
- SOUTER, P.J., THOMAS, S., HUBBARD, A.R., POOLE, S., RÖMISCH, J., & GRAY, E. 2001. Antithrombin inhibits lipopolysaccharide-induced tissue factor and interleukin-6 production by mononuclear cells, human umbilical vein endothelial cells, and whole blood. *Crit Care*, **29**(1), 134–139.
- SPILLMANN, T., KORRELL, J., WITTKER, A., BÖRNGEN, S., & KRÜGER, M. 2002. Serum canine pancreatic elastase and canine C-reactive protein for the diagnosis and prognosis of acute pancreatitis in the dog. *J Vet Intern Med*, **16**, 635.
- SPRUNG, C. L., PEDUZZI, P. N., SHATNEY, C. H., SCHEIN, R. M., WILSON, M. F., SHEAGREN, J. N., & HINSHAW, L. B. 1990. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit Care Med*, **18**(8), 801–806.
- STEEL, D. M., & WHITEHEAD, A. S. 1994. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today*, **15**(2), 81–88.
- STEPHAN, F., HOLLANDE, J., RICHARD, O., CHEFFI, A., MAIER-REDELSPERGER, M., & FLAHAULT, A. 1999. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest*, **115**(5), 1363–1370.
- STEVENS, L. E. 1983. Gauging the severity of surgical sepsis. *Arch Surg*, **118**(10), 1190–1192.
- STOKOL, T. 2003. Plasma D-dimer for the diagnosis of thromboembolic disorders in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **33**(6), 1419–1435.
- STOKOL, T., BROOKS, M. B., ERB, H. N., & MAULDIN, G. E. 2000. D-dimer concentrations in healthy dogs and dogs with disseminated intravascular coagulation. *Am J Vet Res*, **61**(4), 393–398.
- SUGERMAN, H. J., AUSTIN, G., NEWSOME, H. H., HYLEMON, P., & GREENFIELD, L. J. 1982a. Hemodynamics, oxygen consumption and serum catecholamine changes in progressive, lethal peritonitis in the dog. *Surg Gynecol Obstet*, **154**(1), 8–12.
- SUGERMAN, H. J., AUSTIN, G. L., QURESHI, G. D., HYLEMON, P., RUDDY, S., & GREENFIELD, L. J. 1982b. Thrombocytopenia in progressive lethal canine peritonitis. *Surg Gynecol Obstet*, **154**(2), 193–196.
- SUNG, J., BOCHICCHIO, G. V., JOSHI, M., BOCHICCHIO, K., COSTAS, A., TRACY,

- K., & SCALEA, T. M. 2004. Admission serum albumin is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *Am Surg*, **70**(12), 1099–1102.
- SUTER, P. M. 2002. The Lung in Sepsis. *Pages 609–618 of*: VINCENT, J. L., CARLET, J., & OPAL, S. M. (eds), *The Sepsis Text*. Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic Publishers.
- TABLAN, O. C., ANDERSON, L. J., BESSER, R., BRIDGES, C., & HAJJEH, R. 2004. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep*, **53**(RR-3), 1–36.
- TABOADA, J., & MEYER, D. J. 1989. Cholestasis associated with extrahepatic bacterial infection in five dogs. *J Vet Intern Med*, **3**(4), 216–221.
- TAGATA, K., YOKOYAMA, S., GINBO, T., HONDA, M., OKIMURA, T., ODAKURA, M., NOMURA, M., & YAMAMOTO, S. 1996. Quantitative capillary reversed passive latex agglutination test for C-reactive protein (CRP) in the dog. *Vet Res Commun*, **20**(1), 21–30.
- TAYLOR, F. B., JR., TOH, C. H., HOOTS, W. K., WADA, H., & LEVI, M. 2001. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*, **86**(5), 1327–1330.
- TENNEY, J. H., RELLER, L. B., MIRRETT, S., WANG, W. L., & WEINSTEIN, M. P. 1982. Controlled evaluation of the volume of blood cultured in detection of bacteremia and fungemia. *J Clin Microbiol*, **15**(4), 558–561.
- THIJS, A., & THIJS, L. G. 1998. Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney Int Suppl*, **66**, S34–S37.
- THOMAS, J. S. 2000. Overview of plasma proteins. *Pages 891–898 of*: FELDMAN, B.F., ZINKL J.G. JAIN N.C. (ed), *Schalm's Veterinary Hematology*. Wilkins, Philadelphia: Lippincott Williams.
- THOUGAARD, A.V., HELLMEN, E., PEDERSEN, H.D., & JENSEN, A. L. 1999. Correlation between alpha 1-acid glycoprotein and total sialic acid in serum from dogs with tumours. *Zentralbl Veterinarmed A*, **46**, 231–237.
- TILTON, R. C. 1982. The laboratory approach to the detection of bacteremia. *Annu Rev Microbiol*, **36**, 467–493.
- TOSA, N., MORIMATSU, M., NAKAGAWA, M., MIYOSHI, F., UCHIDA, E., NIYAMA, M., SYUTO, B., & SAITO, M. 1993. Purification and identification of a serum protein increased by anthelmintic drugs for *Dirofilaria immitis* in dogs. *J Vet Med Sci*, **55**, 27–31.
- TOTZKE, G., SCHOBERSBERGER, W., SCHLOESSER, M., CZECHOWSKI, M., & HOFFMANN, G. 2001. Effects of Antithrombin III on tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synthesis in vascular smooth muscle cells. *J Interferon Cytokine*

- Res*, **21**(12), 1063–1069.
- UCHIBA, M., OKAJJAMA, K., & MURAKAMI, K. 1998. Effects of various doses of antithrombin III on endotoxin-induced endothelial cell injury and coagulation abnormalities in rats. *Thromb Res*, **89**(5), 233–241.
- UHLAR, C.M., & WHITEHEAD, A.S. 1999. Serum amyloid A, the major vertebrate acute phase reactant. *Eur J Biochem*, **265**, 501–523.
- ULLOA, L., OCHANI, M., YANG, H., TANOVIC, M., HALPERIN, D., YANG, R., CZURA, C. J., FINK, M. P., & TRACEY, K. J. 2002. Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **99**(19), 12351–12356.
- URIELI-SHOVAL, S., LINKE, R.P., & MATZNER, Y. 2000. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol*, **7**, 64–69.
- VAN DEN BERGHE, G. 2004. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest*, **114**, 1187–1195.
- VAN DEN BERGHE, G., WOUTERS, P., WEEKERS, F., VERWAEST, C., BRUYNINCKX, F., SCHETZ, M., VLASSELAERS, D., FERDINANDE, P., LAUWERS, P., & BOUILLON, R. 2001. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, **345**(19), 1359–1367.
- VANNUCCHI, C., MIRANDOLA, R., & OLIVEIRA, C. 2002. Acute-phase protein profile during gestation and diestrous: proposal for an early pregnancy test in bitches. *Anim Reprod Sci*, **74**, 87–99.
- VASSCSG. 1987. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *N Engl J Med*, **317**(11), 659–665.
- VINCENT, J. L. 2002. Sepsis: The magnitude of the problem. *Pages 1–9 of: VINCENT, J. L., CARLET, J., & OPAL, S. M. (eds), The Sepsis Text*. Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic Publishers.
- VINCENT, J. L., FERREIRA, F., & MORENO, R. 2000. Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. *Crit Care Clin*, **16**(2), 353–366.
- VINCENT, J. L., DUBOIS, M. J., NAVICKIS, R. J., & WILKES, M. M. 2003. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg*, **237**(3), 319–334.
- VREUGDENHIL, A.C., DENTENER, M.A., SNOEK, A.M., GREVE, J.W., & BUURMAN, W.A. 1999. Lipopolysaccharide binding protein and serum amyloid A secretion by human intestinal epithelial cells during the acute phase response. *J Immunol*, **163**, 2792–2798.
- WAGENER, F.A., EGGERT, A., BOERMAN, O.C., OYEN, W.J., VERHOFSTAD, A.,

- ABRAHAM, N.G., ADEMA, G., VAN KOOYK, Y., DE WITTE, T., & FIGDOR, C.G. 2001. Heme is a potent inducer of inflammation in mice and is counteracted by heme oxygenase. *Blood*, **98**, 1802–1811.
- WALKER, A. L., JANG, S. S., & HIRSH, D. C. 2000. Bacteria associated with pyothorax of dogs and cats: 98 cases (1989-1998). *J Am Vet Med Assoc*, **216**(3), 359–363.
- WAN, L., BELLOMO, R., DI GIANTOMASSO, D., & RONCO, C. 2003. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*, **9**(6), 496–502.
- WANG, J., & DUNN, M. J. 1987. Platelet-activating factor mediates endotoxin-induced acute renal insufficiency in rats. *Am J Physiol*, **253**(6 Pt 2), F1283–F1289.
- WARREN, B. L., EID, A., SINGER, P., PILLAY, S. S., CARL, P., NOVAK, I., CHALUPA, P., ATHERSTONE, A., PENZES, I., KUBLER, A., KNAUB, S., KEINECKE, H. O., HEINRICHS, H., SCHINDEL, F., JUERS, M., BONE, R. C., & OPAL, S. M. 2001. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*, **286**(15), 1869–1878.
- WEISS, C., & JELKMAN, W. 1997. *Physiologie des Menschen*. 27th edn. Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- WEISS, D. J., KREHBIEL, J. D., & LUND, J. E. 1983. Studies of the pathogenesis of anemia of inflammation: mechanism of impaired erythropoiesis. *Am J Vet Res*, **44**(10), 1832–1835.
- WEISS, D.J., & MCCLAY, C.B. 1988. Studies on the pathogenesis of the erythrocyte destruction associated with the anemia of inflammatory disease. *Vet Clin Pathol*, **17**, 90–93.
- WEISS, D.J., & RASHID, J. 1998. The sepsis-coagulant axis: A review. *J Vet Intern Med*, **12**, 317–324.
- WELLES, E. G. 1996. Antithrombotic and fibrinolytic factors. A review. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **26**(5), 1111–1127.
- WIINBERG, B., JENSEN, A.L., JOHANSSON, P.I., ROZANSKI, E., TRANHOLM, M., & KRISTENSEN, A.T. 2008. Thromboelastographic Evaluation of Hemostatic Function in Dogs with Disseminated Intravascular Coagulation. *J Vet Intern Med*, **22**, 357–365.
- WILDE, J. T., KITCHEN, S., KINSEY, S., GREAVES, M., & PRESTON, F. E. 1989. Plasma D-dimer levels and their relationship to serum fibrinogen/fibrin degradation products in hypercoagulable states. *Br J Haematol*, **71**(1), 65–70.
- WILSON, J. A., BARRATT, A. J., GRAY, J., & STATHAM, G. B. 1988. Comparison of conventional and single bottle system for blood cultures. *J Clin Pathol*, **41**(6), 679–682.
- WOOLFSON, J.M., & DULISH, M.L. 1986. Open abdominal drainage in the treatment of generalized peritonitis in 25 dogs and cats. *Vet Surg*, **15**, 27–32.
- XIE, Y., LI, Y., ZHANG, Q., STILLER, M.J., WANG, C.L.A., & STREILEIN, J.W.



2000. Haptoglobin is a natural regulator of Langerhans cell function in the skin. *J Dermatol Sci*, **24**, 25–37.
- XU, L., BADOLATO, R., MURPHY, W.J., LONGO, D.L., ANVER, M., HALE, S., OPPENHEIM, J.J., & WANG, J.M. 1995. A novel biologic function of serum amyloid A. Induction of T lymphocyte migration and adhesion. *J Immunol*, **155**, 1184–1190.
- YAMAMOTO, S., TAGATA, K., NAGAHATA, H., ISHIKAWA, Y., MORIMATSU, M., & NAIKI, M. 1992. Isolation of canine C-reactive protein and characterization of its properties. *Vet Immunol Immunopathol*, **30**(4), 329–339.
- YAMAMOTO, S., MIYAJI, S., ABE, N., OTABE, K., FURUKAWA, E., & NAIKI, M. 1993a. Canine C-reactive protein (CRP) does not share common antigenicity with human CRP. *Vet Res Commun*, **17**(4), 259–266.
- YAMAMOTO, S., SHIDA, T., MIYAJI, S., SANTSUKA, H., FUJISE, H., MUKAWA, K., FURUKAWA, E., NAGAE, T., & NAIKI, M. 1993b. Changes in serum C-reactive protein levels in dogs with various disorders and surgical traumas. *Vet Res Commun*, **17**(2), 85–93.
- YAMAMOTO, S., SHIDA, T., OKIMURA, T., OTABE, K., HONDA, M., ASHIDA, Y., FURUKAWA, E., SARIKAPUTI, M., & NAIKI, M. 1994a. Determination of C-reactive protein in serum and plasma from healthy dogs and dogs with pneumonia by ELISA and slide reversed passive latex agglutination test. *Vet Q*, **16**(2), 74–77.
- YAMAMOTO, S., MIYAJI, S., ASHIDA, Y., OTABE, K., MOMOTANI, E., & RIKIHISA, Y. 1994b. Preparation of anti-canine serum amyloid A (SAA) serum and purification of SAA from canine high-density lipoprotein. *Vet Immunol Immunopathol*, **41**(1-2), 41–53.
- YAMAMOTO, S., SHIDA, T., HONDA, M., ASHIDA, Y., RIKIHISA, Y., ODAKURA, M., HAYASHI, S., NOMURA, M., & ISAYAMA, Y. 1994c. Serum C-reactive protein and immune responses in dogs inoculated with *Bordetella bronchiseptica* (phase I cells). *Vet Res Commun*, **18**(5), 347–357.
- YAMASHITA, K., FUJINAGA, T., OKUMURA, M., TAKIGUCHI, M., TSUNODA, N., & MIZUNO, S. 1991. Serum C-reactive Protein (CRP) in horses: the effect of aging, sex, delivery and inflammations on its concentration. *J Vet Med Sci*, **53**, 1019–1024.
- YAMASHITA, K., FUJINAGA, T., MIYAMOTO, T., HAGIO, M., IZUMISAWA, Y., & KOTANI, T. 1994. Canine acute phase response: relationship between serum cytokine activity and acute phase protein in dogs. *J Vet Med Sci*, **56**(3), 487–492.
- YANG, F., FRIEDRICH, W.E., DEGRAFFENRIED, L., HERBERT, D.C., WEAKER, F.J., BOWMAN, B.H., & COALSON, J.J. 1996. Cellular expression of ceruloplasmin in baboon and mouse lung during development and inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*, **14**, 161–169.
- YANG, F., HAILE, D.J., BERGER, F.G., HERBERT, D.C., VAN BEVEREN, E., &

- GHIU, A.J. 2003. Haptoglobin reduces lung injury associated with exposure to blood. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, **284**, L402–L409.
- YENTIS, S. M., SONI, N., & SHELDON, J. 1995. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med*, **21**(7), 602–605.
- YOSHIOKA, M., WATANABE, A., SHIMADA, N., MURATA, H., YOKOMIZO, Y., & NAKAJIMA, Y. 2002. Regulation of haptoglobin secretion by recombinant bovine cytokines in primary cultured bovine hepatocytes. *Domest Anim Endocrinol*, **23**, 425–433.
- YULE, T.D., ROTH, M.B., DREIER, K., JOHNSON, A.F., PALMER-DENSMORE, M., SIMMONS, K., & FANTON, R. 1997. Canine parvovirus vaccine elicits protection from the inflammatory and clinical consequences of the disease. *Vaccine*, **15**, 720–729.
- ZIEGLER, E. J., FISHER, C. J., JR., SPRUNG, C. L., STRAUBE, R. C., SADOFF, J. C., FOULKE, G. E., WORTEL, C. H., FINK, M. P., DELLINGER, R. P., TENG, N. N., & ET AL. 1991. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *N Engl J Med*, **324**(7), 429–436.
- ZIMMERMAN, H.J., FANG, M., UTILI, R., SEEFF, L.B., & HOOFNAGLE, J. 1979. Jaundice due to bacterial infection. *Gastroenterology*, **77**, 362–374.

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich unterstützt und zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei Frau Prof. Dr. Barbara Kohn möchte ich mich für die Bereitstellung dieses spannenden Themas und die hilfreiche, intensive und kritische Betreuung bedanken. Letztere war immer auch über große Entfernung möglich.

Des weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Leo Brunnberg und allen Mitarbeitern und Doktoranden der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere für eine gute Zusammenarbeit und ihre jeweils individuelle Unterstützung. Ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Ulrike Behrendt als gute Freundin und zu jeder Zeit hilfreiche Ansprechpartnerin.

Bei Herrn Prof. Dr. F. J. Schweigert, Herrn Dr. Raila und Frau Pilz vom Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Potsdam möchte ich mich für die freundliche Unterstützung bei der Bestimmung des C-reaktiven Proteins bedanken. Frau Dr. Arndt und Frau Krainer haben mir bei der Erarbeitung der statistischen Methoden geholfen und mich in der Auswertung der „Datenflut“ unterstützt. Des weiteren gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. J. Hirschberger und Frau Dr. Stefanie Rau aus der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München für die Bereitstellung der Münchner Patientendaten und Herrn Prof. Dr. B. Kaspers vom Institut für Tierphysiologie der LMU München, der den Anstoß zu dieser Zusammenarbeit gab.

Zum Schluß bedanke ich mich ganz besonders bei meinen Eltern für ihre finanzielle und moralische Unterstützung und ihre Geduld. Ich danke auch Steffen dafür, vor allem in computertechnischen Fragen, immer ein offenes Ohr gehabt zu haben.

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Walleshausen, den 11.05.09

Constance Gebhardt

## Publikationen

Constance Gebhardt, Johannes Hirschberger, Stefanie Rau, Gisela Arndt, Karen Krainer, Florian J. Schweigert, Leo Brunnberg, Bernd Kaspers, Barbara Kohn  
C-reactive protein in dogs with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis

Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (accepted)

Rau S, B Kohn, C Richter, K Hartmann, B Kaspers, J Hirschberger  
Plasma IL-6 is predictive for severity and mortality in canine SIRS and sepsis (2007)  
Vet Clin Pathol 36, 253-260

## Vorträge

C. Richter, S. Rau, K. Hornemann, B. Kaspers, F. J. Schweigert, J. Hirschberger, L. Brunnberg, B. Kohn  
C-reaktives Protein bei Hunden mit Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) und Sepsis (2006)

InnLab Tagung DVG, München, 13.-14.5., CD ISBN 3-938026-73-1

C. Richter, S. Rau, K. Hornemann, B. Kaspers, F. J. Schweigert, J. Hirschberger, L. Brunnberg, B. Kohn  
C-reaktives Protein bei Hunden mit Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) und Sepsis (2006)

1. Doktoranden-Symposium 2006 am Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin, 23.6.

Stefanie Rau, Bernd Kaspers, Thomas Göbel, Nora Fenske, Constance Richter, Helmut Küchenhoff, Barbara Kohn, Katrin Hartmann, Johannes Hirschberger (2006)

Messung der Interleukin-6 Aktivität im Plasma von 79 an SIRS erkrankten Hunden

InnLab Tagung DVG, München, 13.-14.5., CD ISBN 3-938026-73-1

Rau S, B Kohn, C Richter, N Fenske, H Küchenhoff, K Hartmann, T Goebel, B Kaspers, J Hirschberger (2006)

Plasma IL-6 response is predictive for severity and mortality in canine SIRS and sepsis.

16th ECVIM-CA Congress, 14.-16.9., Amsterdam, Proceedings ISSN 1726-3204, p 199

Rau S, B Kohn, C Richter, N Fenske, H Küchenhoff, K Hartmann, T Goebel, B Kaspers, J Hirschberger (2006)

Plasma IL-6 response is predictive for severity and mortality in canine SIRS and sepsis.

16th ECVIM-CA Congress, 14.-16.9., Amsterdam, Poster