

Aus der Klinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Auswirkung von niedrig dosiertem Hydrokortison auf die
Gerinnungsparameter bei Patienten im septischen Schock*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jenny Loecher

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. D. Keh
 2. Prof. Dr. med. H. Riess
 3. Prof. Dr. med. A. Brinkmann

Datum der Promotion: 25.10.2013

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Didier Keh für die freundliche Überlassung dieses Themas, seine Hilfsbereitschaft und Betreuung bedanken.

Mein weiterer Dank gilt allen Mitwirkenden der CORTICUS-Studie. Ganz besonders an Anne Gössinger für ihre immer freundliche, uneingeschränkte und geduldige Bereitschaft den Tücken der Technik und des Labors Herr zu werden, vielen Dank für Deine Betreuung und tatkräftige Unterstützung. Und ein Dankeschön an alle „Mitdoktoranden“ (Tillmann Engelhardt, Lydia Krause, Cornelia Marczewski, Ronald Rüb (†), Robert Wetzstein und Susanne Wolf) für die außerordentlich gute und nette Zusammenarbeit.

Bei Olaf Ahlers möchte ich mich recht herzlich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten bedanken.

Irit Nachtigall, bei Dir bedanke ich mich auch ganz herzlich für die intensive Betreuung und Hilfsbereitschaft bei den Anfängen meiner Arbeit.

Den Mitarbeitern des Instituts für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Charité unter der Leitung von Prof. Dr. H. Riess danke ich für die Messungen diverser Laborparameter.

Mein besonderer Dank gilt auch meiner Mutter und meiner Schwester und meinen Freunden für die vielen ermutigenden und unterstützenden Worte.

Norbert Wendt, Dir einen ganz besonderen Dank für die großartige Unterstützung am Computer und die Umsetzung meiner Texte in ein abgabefähiges Format. Ohne Dich wäre diese Arbeit nie zustande gekommen. Hab tausend Dank!

Vielen Dank für all Eure Hilfe!

Inhaltsverzeichnis

<i>Danksagung</i>	<i>I</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>II</i>
Verzeichnis der Abkürzungen und Termini technici	V
<i>Einleitung</i>	<i>1</i>
Sepsis	2
Definition der Sepsis	2
SIRS	3
Sepsis	3
Schwere Sepsis	4
Septischer Schock	4
Multiorganversagen	4
Epidemiologie	5
Pathogenese der Sepsis	6
Keimspektrum	7
Abwehrmechanismen des Körpers	7
Das angeborene unspezifische Immunsystem	7
Das erworbene spezifische Immunsystem	9
CARS	10
Immunparalyse	11
Zytokine	11
Diagnose der Sepsis	14
Therapie der Sepsis	16
Glukokortikoide in der Therapie der Sepsis	16
Gukokortikoide	16
Wirkung von Glukokortikoiden	17
Relative Nebennierenrindeninsuffizienz oder auch CIRCI-Konzept	19
Gerinnungskaskade und DIC	20
Das Gerinnungssystem (Hämostase)	20
Primäre Hämostase	20
Sekundäre Hämostase	21
Gerinnungskaskade	21
Kontaktsystem (Intrinsisches System)	22
Gewebefaktorsystem (Extrinsisches System)	22
Gemeinsame Endstrecke	23

Inhibitoren des Gerinnungssystems	23
Antithrombin	24
Protein C	25
Fibrinolyse	26
Definition der DIC	26
Ursachen der DIC	28
Pathogenese der DIC	28
Einteilung der DIC	30
Diagnostik der DIC	31
Scoringsysteme	32
DIC-Scores	32
Wichtige Laborparameter	34
Thrombozyten	34
Fibrinogen	36
Thromboplastinzeit (TPZ) / Prothrombinzeit (PT) / Quicktest / INR	37
D-Dimere	37
Faktor VII	38
Zusammenhang zwischen Inflammation und Gerinnungsaktivierung	39
Mechanismen der Gerinnungsaktivierung in der Sepsis	41
Tissue Factor	41
Thrombozyten	42
Zytokine	42
Endothel	44
Therapie der DIC	46
<i>Fragestellung</i>	48
<i>Material und Methoden</i>	49
Studiendesign	49
Studienverblindung	49
Einschlusskriterien	49
Ausschlusskriterien	50
Blutentnahme und Verarbeitung	51
Blutprobengewinnung	51
Behandlung der Blutproben	51

Messmethoden	51
Protein C	52
Faktor VII	52
D-Dimere	52
Thromboplastinzeit (TPZ)	53
Thrombozytenzahl	53
DIC-Score	53
Statistische Auswertung	54
<i>Ergebnisse</i>	55
Patientenkollektiv	55
Thromboplastinzeit / TPZ	58
D-Dimere	60
Protein C	62
Faktor VII	64
DIC-Score	66
<i>Diskussion</i>	68
Patientenkollektiv	68
Laborparameter	69
Thrombozyten	69
Thromboplastinzeit	71
D-Dimere	71
Faktor VII (Proconvertin)	72
DIC-Score	73
Protein C	74
Therapie mit rekombinantem aktivierten Protein C (rhAPC)	78
Einfluss von Hydrokortison auf die Gerinnungsparameter	80
<i>Zusammenfassung</i>	86
<i>Referenzen</i>	88
<i>Selbständigkeitserklärung</i>	107
<i>Curriculum Vitae</i>	108

Verzeichnis der Abkürzungen und Termini technici

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
Abb.	Abbildung
ACCP/SCCM	American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine
ADP	Adenosindiphosphat
AF	Atemfrequenz
AK	Antikörper
ALI	Acute Lung Injury
APC	Aktiviertes Protein C
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AT	Antithrombin
BPI	Bacterial / Permeability-Increasing Protein
C3a, C5a, C4a	Aktivierte Komplementfaktoren
C5AR, C3AR	Komplementfaktorrezeptoren
CARS	Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome
CD	Cluster of Differentiation – System zur Bezeichnung zellulärer Differenzierungsantigene
CI	Cardiac Index, Herzindex
CIRCI	Critical Illness Related Corticosteroid Insufficiency
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CORTICUS	Corticosteroid Therapy of Septic Shock Studie
CRP	C-reaktives Protein
DAMPs	Damage Associated Molecular Patterns
d.h.	das heisst
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
DNS	Desoxyribonukleinsäure
E. coli.	Escherischia coli
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EPCR	Endothelialer Protein C-Rezeptor
Fa.	Firma
FbDP	Fibrin-Degradationsprodukte

FgDP	Fibrinogen-Degradationsprodukte
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
g	Gramm
GLM	Generalized Linear Model
HC	Hydrokortison
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HMGB-1	High Mobility Group Protein B-1
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IL-1RA	IL-1 Rezeptorantagonist
iNOS	Induzierbare Stickoxydsynthase
INR	International Normalized Ratio
ISTH	International Society on Thrombosis and Hemostasis
JAAM-Score	Japanische Gesellschaft für Akutmedizin
JMHW	Japanisches Gesundheits- und Wohlfahrtsministerium
kD	Kilo Dalton
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
LD100	Absolut Letale Dosis
LPS	Lipopolysaccharid
MAC	Membrane Attacking Complex
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MAMPs	Microbe Associated Molecular Patterns
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MHC	Major Histocompatibility Complex
MIF	Macrophage Migration Inhibitory Factor
μ	Mikro (x10 ⁻⁶)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
min.	Minute(n)
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MOF	Multiple Organ Failure
mRNA	Mitochondriale RNA
n	Stichprobengröße

NF-κB	Nuclear Factor-KappaB
NK-Zellen	Natürliche-Killer-Zellen
NNR	Nebennierenrinde
NO	Stickstoffmonoxid, Stickoxid
o.g.	oben genannt
p	p-Wert, Signifikanzwert
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAF	Thrombozytenaktivierender Faktor
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
PAMPs	Pathogen Associated Molecular Patterns
PAP-Komplex	Plasmin-α ₂ -Antiplasmin-Komplex
PCWP	Pulmonal kapillärer Druck
PGE ₂	Prostaglandin ₂
PMPs	Platelet Microbicidal Proteins
PRRs	Pattern Recognition Receptors
PTT	Partial Thromboplastin Time, Partielle Thromboplastinzeit
rhAPC	Recombinant Human Activated Protein C
rNNRI	Relative Nebennierenrindeninsuffizienz
RNS	Ribonukleinsäure
s.	siehe
SAPS	Symplified Acute Physiology Score
Sec	Sekunden
sIL-2r	Löslicher IL-2-Rezeptor
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
s.o.	siehe oben
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
sTNFr	Löslicher TNF-Rezeptor
SVRI	Systemischer Gefäßwiderstandsindex
Tab.	Tabelle
TAFI	Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyseinhibitor
TAT-Komplex	Thrombin-Antithrombin-Komplex
TF	Tissue Factor, Gewebethromboplastin, Gewebefaktor

VIII

TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TGF- β	Transforming Growth Factor-Beta
TH-Zellen	T-Helfer-Zellen
TLR	Toll-Like-Receptors
TNF- α	Tumornekrosefaktor-Alpha
TPA	Tissue Type Plasminogen Activator
TPZ	Thromboplastinzeit
UPA	Urokinase Type Plasminogen Activator
uPAR	Urokinase Type Plasminogen Activating Receptor
vgl.	vergleiche
vWF	von Willebrand-Faktor
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
z.T.	zum Teil
ZVD	Zentralvenöser Druck

Einleitung

Eines der bedeutendsten Probleme heutzutage auf der Intensivstation ist die Sepsis mit ihren daraus resultierenden Folgeerkrankungen.

Die Sepsis stellt eine lebensbedrohliche Allgemeininfektion dar, bei der es zu einer systemischen unspezifischen Entzündungsreaktion des Organismus (SIRS, „Systemic Inflammatory Response Syndrome“) kommt. Während eine kontrollierte lokal beschränkte Entzündungsreaktion der Elimination der Infektion dient, kommt es bei einer unkontrollierten systemischen Inflammationsreaktion zu einer Triggerung von Abläufen im Körper, die bis zum multiplen Organversagen führen können [1]. Im Verlauf eines septischen Krankheitsgeschehens wird durch die inflammatorische Wirtsreaktion das Immunsystem aktiviert und bei vielen Patienten finden sich häufig auch Zeichen der Gerinnungsaktivierung und endotheliale Dysfunktionen mit daraus resultierender Gewebehypoxie [2;3].

Trotz erheblicher medizinischer Fortschritte in der Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks kann sie eine Letalitätsrate von 40 - 60% aufweisen [4;5].

In den letzten Jahren wurden die Zusammenhänge zwischen Infektion, Inflammation und Blutgerinnung vermehrt untersucht und es konnte gezeigt werden, dass es durch die systemische Inflammation zu einer Aktivierung der Gerinnung in unterschiedlichem Ausmaß kommen kann [6]. Beide Systeme, Inflammation und Gerinnung, interagieren direkt miteinander, indem sie sich gegenseitig aktivieren. Je nach Schweregrad der Erkrankung variiert das Ausmaß der Störungen. Es können leichte pathologische Abweichungen der Gerinnungsparameter bis hin zur fulminanten disseminierten intravasalen Gerinnung mit gleichzeitiger Thrombenbildung und Blutung auftreten [7].

Die Inzidenz der DIC wird bei SIRS und Sepsis mit 8 - 18% und beim septischen Schock mit ca. 40% angegeben [7;8].

Im Laufe der letzten Jahre wurden mehrere Studien bezüglich einer niedrig dosierten Applikation von Hydrokortison in der Therapie des septischen Schocks durchgeführt. Hydrokortison führte hierbei zu einer signifikanten Reduzierung der inflammatorischen Zytokine, denen eine Rolle bei der Gerinnungsaktivierung zugesprochen wird [9].

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse einer Immunsstudie der multinationalen CORTICUS-Studie („Corticosteroid Therapy of Septic Shock“)

bezüglich der Effekte von niedrig dosiertem Hydrokortison auf das Gerinnungssystem dargestellt.

Die Arbeit ist wie folgt gegliedert:

Zuerst gibt es einen einleitenden Überblick, es folgt eine Zusammenfassung über den gegenwärtigen Stand der Forschung und dem medizinischem Wissen zur Sepsis und der Hämostase. Dann wird der Zusammenhang zwischen Inflammation und der Gerinnungsaktivierung beleuchtet.

Anschließend wird die CORTICUS-Studie mit Material und Methoden dargestellt, nachfolgend eine Darstellung der Ergebnisse. Zuletzt gilt es die Ergebnisse zu diskutieren.

Sepsis

Definition der Sepsis

Die klassische Definition der Neuzeit stammt von Hugo Schottmüller, Ordinarius der Medizinischen Kliniken in Hamburg. Anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden 1914 stellte Schottmüller fest „dass eine Sepsis dann vorliegt, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem kontinuierlich oder periodisch pathogene Keime in den Organismus gelangen durch die subjektive oder objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ [10;11].

Prinzipiell gilt diese Definition noch, aber aufgrund neuer pathophysiologischer Erkenntnisse kam es im Verlauf des letzten Jahrhunderts zu erheblichen Begriffsänderungen. Nach einer Reihe von experimentellen und klinischen Studien war die Idee, dass die Schädigung im Rahmen der Sepsis im Wesentlichen von der Abwehrreaktion des Organismus bestimmt wird.

Die Sepsis wurde in Anlehnung an das von Roger Bone vorher definierte „Sepsis Syndrom“ [12] 1992 auf einer Konsensuskonferenz neu definiert als systemische Reaktion des Immunsystems infolge einer Infektion oder einer nicht infektiösen Ursache wie ein Trauma, Verbrennung, Pankreatitis oder ähnliches [13]. Diese Definition eines Expertengremiums zur Sepsis, der ACCP / SCCM (American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine) [5], die 2001 reevaluiert wurde [14], sah eine positive Blutkultur, bzw. einen Keimnachweis, nicht mehr als notwendige Voraussetzung an [15;16]. Zusätzlich wurden dort die Begriffe

systemisches inflammatorisches Reaktionssyndrom (SIRS), schwere Sepsis, septischer Schock und Multiorganversagen definiert.

Laut den Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin „gibt es derzeit keinen Wert, der allein zur Diagnose der Sepsis führen kann. Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock definieren ein Krankheitskontinuum, das über eine Kombination aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Daten und Organfunktionen definiert wird“ [17].

SIRS

Das systemische inflammatorische Reaktionssyndrom (SIRS) definiert sich nach den Kriterien der ACCP / SCCM Konsensus-Konferenz durch die Abweichung der Körpertemperatur (Hyper- oder Hypothermie), Tachykardie, Tachypnoe (AF > 20/min) und Leukopenie oder Leukozytose.

Für die Diagnose SIRS müssen mindestens 2 der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Körpertemperatur > 38°C oder < 36°C,
- Herzfrequenz > 90/min,
- Atemfrequenz > 20/min oder PaCO₂ < 32mmHg
- Leukozyten > 12/µl oder < 4/µl oder > 10% unreife neutrophile Granulozyten [18;19].

Diese Definition wurde bereits mehrfach kritisiert, da rein formal zwei Kriterien des SIRS bereits erfüllt sind, wenn man als gesunder Mensch bei körperlicher Anstrengung tachypnoeisch und tachykard wird.

Sepsis

Ebenso nach den auf der ACCP / SCCM-Konsensuskonferenz [5] festgelegten Kriterien weisen Patienten mit Infektionen (mikrobiologischer Erregernachweis oder klinische Kriterien einer Infektion) und mindestens zwei von vier Kriterien des SIRS eine Sepsis auf.

Schwere Sepsis

Bei zusätzlichem Vorliegen mindestens einer infektionsbezogenen Organdysfunktion wie

- Akute Enzephalopathie
- Relative oder absolute Thrombozytopenie
- Arterielle Hypoxämie
- Renale Dysfunktion
- Metabolische Acidose

wird eine schwere Sepsis angenommen.

Septischer Schock

Der Begriff des septischen Schocks ist auf Patienten beschränkt, die trotz adäquater Maßnahmen wie Volumen- und Katecholamintherapie weiterhin ein Kreislaufversagen aufweisen. In dieses Stadium zählen auch Patienten die aufgrund von Katecholaminsubstitution nicht mehr hypotensiv sind, aber weiterhin Anzeichen einer Minderperfusion oder Organdysfunktion zeigen.

Multiorganversagen

Während eine kontrollierte lokal begrenzte inflammatorische Reaktion der Elimination der Infektion dient, kann eine unkontrollierte systemische Reaktion eine übermäßige Aktivierung von humoralen und zellulären Kaskadensystemen triggern, die im Multiorganversagen endet [20]. Der Begriff Multiorganversagen ist auf der ACCP / SCCM Konsensus Konferenz 1992 als dynamischer und auch reversibler Prozess neu definiert worden [5]. Der Begriff „Multiple Organ Failure“ (MOF) wurde durch den Begriff „Multiple Organ Dysfunction Syndrome“ (MODS) ersetzt. Damit soll zum Ausdruck gebracht werden, dass es sich beim Multiorganversagen nicht um ein statisches Syndrom handelt, sondern eher um dynamische Prozesse der einzelnen Organfunktionen.

Man versteht diese Syndrome als Krankheitszustände zunehmender Schwere. In einer großen prospektiven Studie mit 3708 Patienten konnte 1995 durch Rangel-Frausto eine klinische Entwicklung vom SIRS zur Sepsis, schwerer Sepsis bis hin zum septischen Schock gezeigt werden. 68% der eingeschlossenen Patienten hatten nachweislich ein SIRS, von diesen Patienten entwickelten wiederum 26% eine

Sepsis, 18% eine schwere Sepsis und bei 4% kam es zum septischen Schock. Die Zunahme der Erkrankung steht im engen Zusammenhang mit der Zunahme von Organinsuffizienzen und auch der Letalität. Diese betrug bei den Patienten mit SIRS 7%, bei der Sepsis lag sie bei 16%, bei der schweren Sepsis bei 20% und bei Patienten mit septischen Schock bei 46% [21].

Epidemiologie

Nach Ergebnissen einer Prävalenzstudie 2003 der SepNet (Kompetenz-Netzwerk Sepsis des Bundesministeriums für Bildung und Forschung) hatten zu einem definierten Zeitpunkt 12% aller untersuchten Intensivpatienten eine Sepsis ohne Organversagen, 11% eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock. Dies entspricht einer Inzidenzrate von 76 - 110 Fällen / 100.000 Einwohner. Es ergab sich eine Prävalenz der Infektionen von knapp 35% auf den Intensivstationen in Deutschland. Dabei wurden die Daten von insgesamt 3877 Patienten an 454 Intensivstationen in 310 Krankenhäusern erhoben [22].

Die Mortalität der Sepsis ist trotz verschiedener Therapiekonzepte in den letzten Jahren weiterhin sehr hoch. Auf der Intensivstation beträgt sie 48,4% und die Krankenhausmortalität liegt bei 55,2%. Die Literatur gibt Werte zwischen 30 bis 50% an, bei Multiorganversagen sogar bis 90%. Somit sind septische Erkrankungen mit ca. 60.000 Todesfällen die dritthäufigste Todesursache nach dem Myokardinfarkt und Tumorleiden [23;24].

Mehrere von Brun-Buisson et al. in Frankreich durchgeführte Studien zeigen die zunehmende Sterblichkeitsrate bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock. Eine 1995 durchgeführte prospektive Kohorten-Studie mit 11.828 Erwachsenen auf 170 verschiedenen Intensivstationen in Frankreich über einen Beobachtungszeitraum von 2 Monaten zeigt eine 9%ige Inzidenz von klinisch verdächtigen oder gesicherten Patienten mit Sepsis mit einer 28-Tage-Mortalität von 56% bei Patienten mit schwerer Sepsis. Eine prospektive Studie 1996 über 2 Monate mit 85.750 Erwachsenen in 24 Krankenhäusern und Intensivstationen in Frankreich zeigt eine 28-Tage-Sterblichkeit bei Patienten mit Sepsis von 25%, bei schwerer Sepsis von 54%. In einem Review von veröffentlichten Kohorten Studien konnte Brun-Buisson et al. zeigen, dass ein Drittel der Patienten mit SIRS eine Sepsis entwickeln und meist mehr als 50% der Patienten mit Sepsis eine schwere Sepsis entwickeln. 25% der Patienten erleiden einen septischen Schock. Ein SIRS ist mit

einer etwa 10%-igen 28-Tage-Mortalität verknüpft, bei einer Sepsis verdoppelt sich die 28-Tage-Sterblichkeit schon auf 20%. Bei der schweren Sepsis besteht eine 28-Tage-Sterblichkeit bis zu 40% und beim septischen Schock sogar bis zu 60% [25-27].

Die Diskrepanz der prozentualen Angaben zur Mortalität kommt durch die unterschiedlichen Definitionen der Sepsis und Zusammensetzungen der Patientenkollektive innerhalb der Studien zustande.

Die Entwicklung einer Sepsis steigt überproportional im höheren Lebensalter (> 60 Jahre), bei Komorbiditäten (COPD, Leber- und Niereninsuffizienz, etc.) und bei immunsupprimierten Patienten. Auch durch die Zunahme invasiver Verfahren, sowohl in der konservativen als auch in der operativen Medizin, und auch durch demographische Veränderungen steigt die Inzidenz der septischen Komplikationen. Die Kosten einer Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis liegen laut einer retrospektiven Analyse von 1997 bis 2000 bei ungefähr 20 - 40% der Gesamtkosten deutscher Intensivstationen, d.h. ungefähr 1 bis 2 Milliarden Euro pro Jahr [28].

Pathogenese der Sepsis

Die Sepsis wurde bisher ausschließlich als Folge einer Überaktivierung des angeborenen Immunsystems mit proinflammatorischer Reaktion und Aktivierung von Kaskadensystemen als Antwort auf schwere bakterielle Infektionen oder ausgedehnte Gewebeschädigungen verstanden. Diese Überreaktion des Immunsystems durch Verlust der übergeordneten Kontrollmechanismen im Rahmen einer Sepsis führt zu einer Schädigung des Organismus. Da die antiinflammatorischen Therapieansätze bisher fehlschlagen, und auch viele Patienten im Spätstadium der Sepsis im Zustand der Immunsuppression starben, gab es Zweifel an der alleinigen proinflammatorischen Überaktivierung. Gerade durch die Immunparalyse der Monozyten, insbesondere auch der neutrophilen Granulozyten werden intrazelluläre Signaltransduktionswege unterbrochen. Infolgedessen kann es zu einer Dysfunktion der adaptiven Immunität und zur Immunsuppression kommen. Häufig sind bereits in der Frühphase pro- und antiinflammatorische Immunreaktionen nachweisbar [29;30].

Keimspektrum

Ursachen einer Sepsis können Anaerobier, Bakterien bzw. deren Bestandteile und Toxine, Pilze, Viren oder Parasiten sein.

Während der 70er bis in die 90er Jahre, waren gramnegative Keime (z.B. Enterobacteriaceae, Meningokokken) die führenden Pathogene der Sepsis, heute sind es zunehmend grampositive Erreger (z.B. Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken) sowie polymikrobielle Infektionen und Pilze [2].

Abwehrmechanismen des Körpers

Der menschliche Organismus befindet sich in einer permanenten Auseinandersetzung mit Krankheitserregern aus seiner Umwelt.

Das Immunsystem dient der Abwehr von Pathogenen, aber auch dem Erhalt von körpereigenen Gewebestrukturen. Letzteres wird durch die Beseitigung von alternden, entarteten oder mit Krankheitserregern infizierten Zellen erzielt. Es ist ein komplexes System aus zellulären (unspezifische Abwehrzellen: Makrophagen, Monozyten, Mastzellen, Granulozyten, Natural-Killer-Lymphozyten) und humoralen Bestandteilen (Komplement-System, Akute-Phase-Proteine, Zytokine).

Das Abwehrsystem bedient sich zweier, eng zusammenarbeitender funktioneller Unterbereiche. Es wird zwischen einer angeborenen (antigen-unspezifischen) und einer erworbenen (antigen-spezifischen) Komponente unterschieden [31-33]. Die Immunabwehr ist in erster Linie eine Funktion der Leukozyten, die aus pluripotenten Stammzellen des Knochenmarkes gebildet werden.

Das angeborene unspezifische Immunsystem

Pathogenetisch bedeutsam ist die primäre Antwort des angeborenen Immunsystems. Sie wird überwiegend ausgelöst durch neutrophile Granulozyten und Monozyten / Makrophagen. Das angeborene Immunsystem ist in der Lage den größten Teil von Infektionen erfolgreich zu bekämpfen, noch bevor das erworbene Immunsystem überhaupt aktiviert wird. Detaillierte Kenntnisse über zelluläre und subzelluläre bzw. humorale Mechanismen des angeborenen Immunsystems ermöglichen die Pathogenese der Sepsis besser zu verstehen und mögliche neue Therapieoptionen aufzuzeigen.

Die Aktivierung des angeborenen unspezifischen Immunsystems mit seinen immunkompetenten Zellen erfolgt bereits beim ersten Kontakt mit pathogenen Strukturen mit Hilfe von korrespondierenden Rezeptoren, den PRRs („Pattern

Recognition Receptors“) auf den immunkompetenten Zellen. Ihre Funktion besteht in der raschen Erkennung von körperfremden und körpereigenem Material (z.B. bei Gewebeschädigung) [34]. Neutrophile Granulozyten und Monozyten / Makrophagen exprimieren PRRs, die in der Lage sind konstante molekulare Muster, die z.B. von Mikroorganismen gebildet werden („Pathogen Associated Molecular Patterns“, PAMPs oder „Microbe Associated Molecular Patterns“, MAMPs), zu erkennen. PAMPs / MAMPs befinden sich auf vielen mikrobiellen Strukturen, dazu gehören verschiedene bakterielle Zellwandbestandteile wie Lipopolysaccharide (LPS), Lipopeptide oder Peptidoglykane, DNS, RNS oder Exotoxine [31;35]. PAMPs / MAMPs werden nicht vom Wirtsorganismus exprimiert [34].

Bei Gewebeschäden werden Mediatoren und intrazelluläre Proteine, sog. Alarmine, aus den absterbenden Zellen freigesetzt. Diese werden zusammen mit den PAMPs als DAMPs („Damage Associated Molecular Patterns“) bezeichnet. In der Sepsis führt ein hohes Aufkommen an DAMPs zu einer Überstimulation des Immunsystems mit daraus resultierender unkoordinierter Zytokinantwort (Zytokinsturm) [29].

Die PRRs, zu denen auch die „Toll-ähnlichen“ Rezeptoren („Toll-Like-Receptors, TLR2 und TLR4) gehören, sind in sezernierter oder in zellständiger Form nach Erkennung der PAMPs / MAMPs und der darauf folgenden Signaltransduktion, induziert durch Phosphorylierung von NF- κ B, an der Produktion und Sezernierung proinflammatorischer Zytokine und Chemokine, Phagozytose, Opsonierung und an der Aktivierung von Gerinnungs- und Komplementkaskaden beteiligt [36;37]. Das Komplementsystem ist ein wesentlicher Bestandteil der unspezifischen Immunabwehr. Die Aktivierung erfolgt über verschiedene Wege und mündet über C3a, C5a und C4a im „Membrane Attacking Complex“ (MAC), der bakterielle Bestandteile lysiert. TLR4, einer der wichtigsten Rezeptoren des angeborenen Immunsystems im Rahmen einer Sepsis, erkennt LPS gramnegativer Bakterien und scheint in enger Beziehung mit dem Komplementsystem zu stehen. TLR4 wird durch aktivierten Komplementfaktor C5 (C5a) gehemmt, gleichzeitig werden die Rezeptoren C5AR und C3AR durch TLR4 induzierte Zytokine vermehrt exprimiert. Die inverse Beziehung zwischen TLR4 und dem Komplementsystem gibt Hinweise auf ein enges Zusammenspiel zwischen angeborener Immunabwehr und der Aktivierung des Gerinnungssystems bei Sepsis. Auch trägt C5a zur Immunparalyse, zum Multiorganversagen und zur Gerinnungsstörung bei [38].

Durch Phagozytose der potentiellen „Feinde“ kommt es zur Aktivierung des Immunsystems. So werden unter anderem die vom Infektionsherd umgebenden Gefäßwände durchlässiger, die Endothelzellen aktiviert und andere immunkompetente Zellen zum Ort der Entzündung angelockt. Dies erfolgt mittels löslicher Proteinmediatoren, den Zytokinen. Die typischen klinischen Entzündungszeichen wie Calor (Erwärmung), Rubor (Rötung), Tumor (Schwellung), Dolor (Schmerz) und Functio laesa (Funktionsverlust) sind auf die Effekte der Mediatoren zurückzuführen [39]. Die gesteigerte Durchblutung und die Zytokinfreisetzung können wiederum zu systemischen Symptomen wie Fieber, Tachykardie und humoralen Veränderungen (Leukozytose, Infektanämie, Erhöhung der Akut-Phase-Proteine) führen [34].

Makrophagen haben auf ihrer Oberfläche Chemokinrezeptoren, die es ihnen erlauben gezielt in entzündetes Gewebe einzudringen. Bei lokalen Entzündungsprozessen kommt es zur vermehrten Einwanderung von Monozyten, die sich durch die proinflammatorische Umgebung zu Exsudatmakrophagen differenzieren und damit die Entzündungsreaktion verstärken. Es kommt zu Permeabilitätsstörungen und Endotheldysfunktionen. Infolge können Thrombozyten und Leukozyten besser am defekten Endothel haften bleiben. Makrophagen sind sowohl für den Abbau und die Zerstörung von entzündetem Gewebe als auch für die Wundheilung zuständig. Durch die Angiogenese, der Bildung von Granulationsgewebe und dem Aufbau neuen Gewebes sind sie auch an der Wiederherstellung von defektem Gewebe beteiligt [34].

Das erworbene spezifische Immunsystem

Das erworbene spezifische Immunsystem entwickelt sich erst aus dem Vorhandensein und dem Erkennen von Mikroorganismen durch die Zellen der Immunabwehr. Es zeigt eine klare Spezifität für ein bestimmtes Pathogen. Daraus entsteht ein immunologisches Gedächtnis und das erworbene Immunsystem kann dadurch effektiver auf wiederholte Pathogenexposition reagieren [40]. Auch hier arbeiten die humorale und die zelluläre Immunabwehr zusammen.

Bei der Immunreaktion spielen zwei Arten von Lymphozyten eine große Rolle: die B-Zellen für die humorale und die T-Zellen für die zelluläre Abwehr.

B-Zellen tragen Immunglobuline als Antigenrezeptoren an ihrer Zelloberfläche und sezernieren nach ihrer Aktivierung und Differenzierung diese Moleküle als lösliche Antikörper.

Die T-Lymphozyten besitzen spezifische membranständige Rezeptoren, die auf MHC-Moleküle („Major Histocompatibility Complex“) präsentierte pathogene Peptidfragmente erkennen können. Die verschiedenen Subgruppen der T-Zellen lassen sich in antigenspezifische Zellen und antigenunspezifischen Zellen unterteilen. Sie reagieren je nach Wechselwirkung des MHC / Peptid-Komplexes mit der betroffenen Wirtszelle und modulieren durch Interaktion mit diversen Zellen die nachfolgende Immunantwort. Die antigenspezifischen Zellen sind die T-Helferzellen (CD4+) und die zytotoxischen T-Zellen (CD 8+). Zu den antigenunspezifischen Zellen zählen die natürlichen Killer Zellen (NK Zellen) [39].

CARS

Es ist mittlerweile bekannt, dass es im Verlauf der Sepsis, nach initial gesteigerter lokaler und auch systemischer Inflammation gegenregulatorisch zu einer Hemmung des gesamten Immunsystems kommen kann, die sogenannte Antiinflammation. In dieser Phase finden sich reduzierte Abläufe sowohl bei der Phagozytose als auch der Chemotaxis. Auch kann es zu einer verminderten lymphozytären Proliferation und Antikörperproduktion kommen und somit zu einer eingeschränkten Fähigkeit des Organismus Krankheitserreger abzuwehren und Gewebe zu reparieren [41;42].

Nach initialem SIRS kommt es durch die überschießende Aktivierung des Immunsystems zur vermehrten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen.

Durch negative Rückkopplung versucht der Organismus zum Selbsterhalt [43] das Verhältnis zugunsten antiinflammatorischer Zytokine umzuwandeln. Dazu zählen IL-4, IL-10, IL-13 und TGF- β , die Monozyten und Phagozyten inaktivieren. Diese Gegenregulation wird im Sinne von Bone auch als CARS („Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome“) bezeichnet [44;45]. Damit soll die Entzündungsreaktion zeitlich begrenzt werden damit der Organismus sich regenerieren kann. Laborparametrisch kann man die hyperinflammatorische Primärphase von der kompensatorischen hypoinflammatorischen Sekundärphase anhand der Plasmazytokinspiegel erkennen.

Gelingt die Kompensation nicht, können beide Krankheitsbilder auch ineinander übergehen [8;46-48] oder im schwersten Fall in einem kompletten Zusammenbruch des Immunsystems (Immunparalyse) und einem Multiorganversagen und im Tod enden [49].

Immunparalyse

Die Immunparalyse wird als „generelle Insuffizienz der zellvermittelten T-Lymphozyten-abhängigen Immunantwort“ definiert [50].

Durch anhaltenden inflammatorischen Reiz mit gleichzeitiger protrahierter Antiinflammation kommt es zu einer Funktionseinschränkung oder auch Deaktivierung der Monozyten, insbesondere auch der neutrophilen Granulozyten mit konsekutiver Einschränkung der Phagozytosefähigkeit, der Antigenverarbeitung und –präsentation, der Zytokinsekretion und auch einer Unterbrechung der intrazellulären Signaltransduktionswege. Dies führt bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock im Verlauf zu häufiger auftretenden Sekundärinfektionen als Zeichen einer Immunsuppression [8]. Dieser als Immunparalyse bezeichnete Zustand spiegelt die gestörte Immunabwehr der Monozyten wieder.

Zytokine

Zur Kontrolle und Regulation des Immunsystems bedarf es eines komplexen Netzwerkes an Koordination. Als Mediatoren dienen hierzu Zytokine. Es sind niedermolekulare Proteine, die als lösliche Botenstoffe von Endothelzellen, Leukozyten und anderen immunkompetenten Zellen synthetisiert und sezerniert werden. Ihre Aufgaben bestehen bei immunologischen und inflammatorischen Prozessen in der Zell-Zell-Kommunikation und in der Steuerung der Proliferation und Differenzierung von Leukozyten. Sie haben multiple Funktionen. Sie besitzen insbesondere ein proinflammatorisches Wirkungsprofil, können aber auch antiinflammatorisch wirken. Sie wirken immunregulatorisch, steuern die Hämatopoese und besitzen chemotaktische Funktionen. Sie lokalisieren Entzündungszellen und sind wichtig für Reparaturmechanismen bei Endothelschäden. Nahezu alle Zellsysteme weisen Zytokinrezeptoren auf [39].

Zytokine haben eine zentrale Bedeutung für die pathophysiologischen Vorgänge und deren Folge in der Sepsis. Beispielsweise wird die Sekretion von verschiedenen Mediatoren wie TNF- α , das Schlüsselzytokin der Inflammation, IL-1, IFN, PAF durch bakterielle Endotoxine stimuliert. Dies bewirkt durch die Induktion der induzierbaren Stickoxydsynthase (iNOS) mit daraus resultierender Freisetzung von Stickoxid (NO) eine extreme periphere Vasodilatation (Wirkung von NO auf Endothelzellen). Das Resultat ist eine ausgeprägte arterielle Hypotonie, die das Bild der Sepsis mit prägt [51]. Ebenso können Zytokine wie IL-1 und TNF- α aus aktivierten Monozyten sowie

Endotoxine die Bildung von Tissue Factor (TF) anregen und somit auf das Gerinnungssystem einwirken. IL-1 und TNF- α wirken pyrogen, indem sie durch Freisetzung von PGE₂, den Sollwert im hypothalamischen Wärmeregulationszentrum erhöhen [34]. Die proinflammatorischen Zytokine haben außerdem unterschiedlichste Wirkungen auf die Kaskadensysteme wie Komplement- und Kinin / Kallikrein-Systeme und auch auf die einzelnen Organe wie Herz, Lunge, Niere und Leber [2;52].

Durch die überschießende Aktivierung und Freisetzung körpereigener proinflammatorischer Mediatoren (zirkulierend, lokal, humoral und zellulär), kommt es infolge diffuser inflammatorischer Prozesse in großen Bereichen der Mikrozirkulation zu Schäden am Endothel. Durch die endotheliale Dysfunktion kommt es zu einer Gerinnungsaktivierung [2;53-55] mit inadäquater Gewebepfusion [56;57] und daraus resultierender Gewebhypoxie. Perfusionsfehlverteilung, Mikrothrombosierung und kapilläre Leckagen („capillary leakage“) mit Flüssigkeitsumverteilung in den Extravasalraum sind charakteristisch. Das Endstadium, das sogenannte septische Multiorganversagen, entsteht aufgrund dieser lokalen mikrozirkulatorischen Störungen und daraus resultierendem Sauerstoffdefizit mit Gewebhypoxie trotz noch bestehender Makrozirkulation [56].

Tab. 1: Ausgewählte Zytokine und ihre Wirkungen [34;39;58]

Zytokine	Produzierende Zellen	Zielzellen und Wirkungen	Hauptfunktionen
IL-1	v. a. aktivierte Makrophagen	Endothelzellen: erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen; Leber: Synthese von Akut-Phase Proteinen; Makrophagen: Aktivierung und vermehrte Synthese proinflammatorischer Chemo- und Zytokine; Hypothalamus: Fieber (pyrogen)	proinflammatorisch
IL-6	Makrophagen, Endothelzellen, T-Zellen	B-Zellen: Aktiviert Lymphozyten und steigert AK-Produktion; Hypothalamus: Fieber; Leber: steigert die Produktion der Akut-Phase Proteine, Hemmung von TNF	proinflammatorisch
IL-8	Makrophagen, neutrophile Granulozyten, aktiviere Epithelzellen	Granulozyten: Rekrutierung und Aktivierung neutrophiler Granulozyten, chemotaktisch, schwach chemotaktisch für andere Leukozyten	proinflammatorisch
IL-10	Makrophagen, regulatorische T-Zellen	Makrophagen: Hemmung der IL-12 Synthese; B- / T-Zellen: Hemmung der Proliferation, Immunsuppression	antiinflammatorisch, immunregulatorisch
IL-12	Makrophagen, einige dendritische Zellen	T-Zellen: Aktiviert NK-Zellen, Differenzierung von CD4-T-Zellen zu TH-Zellen	immunregulatorisch
TNF- α	T-Zellen, Makrophagen, Monozyten, Mastzellen u. a	Pleiotrop: aktiviert das Gefäßendothel, erhöht die Gefäßpermeabilität Fieber, Mediator des endotoxischen Schocks, Energiebereitstellung	proinflammatorisch, antiinfektiös, immunregulatorisch, antiproliferativ, hemmt die Gerinnung
IFN- γ	T-Zellen	Makrophagen: erhöhte phagozytäre und mikrobizide Aktivität, Aktivierung von Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, NK-Zellen, Chemotaxin für Monozyten	immunregulatorisch, antiproliferativ

Diagnose der Sepsis

Das Hauptproblem bei der Diagnose der Sepsis ist, dass die Sepsis ein Syndrom ist und das klinische Bild so facettenreich ist, dass die Diagnosestellung dadurch häufig erschwert ist. Die klinische Diagnose der Sepsis stützt sich auf charakteristische Befunde die durch die SIRS und Sepsis-Kriterien dargestellt werden, häufig in Kombination mit einem vermuteten entzündlichen Fokus, der evtl. durch einen positiven mikrobiellen Nachweis gesichert werden kann. Die Interpretation mikrobiologischer Befunde gestaltet sich häufig schwierig, da oft Mikroorganismen nachgewiesen werden, die eher einer Kolonisation oder Kontamination entsprechen. Blutkulturen sind jedoch nur bei maximal 30% der Patienten positiv [17;59]. Denn auch durch nichtbakterielle Ursachen kann ein identisches klinisches Krankheitsbild ausgelöst werden (z.B. durch Polytrauma, Verbrennung, Pankreatitis, größere operative Eingriffe). Bedeutsam sind hierbei ausgedehnte Gewebeschädigungen bei denen es auch zu einer Aktivierung zellulärer und humoraler Mediatoren kommt, die in einer der Sepsis gleichenden pathogenetischen Endstrecke mit inflammatorischen Prozessen und unzureichender Gewebepfusion in den Mikrozirkulationsgebieten münden [60].

Hier greift die Definition des SIRS. Die klinischen Symptome der Sepsis werden übernommen, es bedarf jedoch keinen Keimnachweis, Auslöser können eine immunologische Triggerung oder verschiedene Formen ausgedehnter Gewebeschädigungen sein.

Mit Hilfe biochemischer und immunologischer Werte kann evtl. die Diagnose der Sepsis gestützt werden, jedoch kann meist nicht zwischen nicht-infektiöser und infektiöser Ursache unterschieden werden [61].

Tab. 2: Akute Organdysfunktionen bei Sepsis und septischer Schock nach Engelmann, L. [43]

Organsystem	Synonym	Definition
Kreislauf	schwere Sepsis / septischer Schock	weite, warme Peripherie; ZVD < 8mmHg, MAD < 65mmHg, Tachykardie, CI > 3,5l/min/m ² , seltener Zentralisation: kalte Akren; Katecholaminpflichtig
zentrales Nervensystem	akute Enzephalopathie	quantitative (eingeschränkte Vigilanz, Somnolenz, Sopor) und qualitative (psychomotorische Unruhe, Desorientiertheit, Delirium) Bewusstseinsstörungen
Niere	akutes Nierenversagen	Diurese ≤ 0,5ml/kg/h für ≥ 2 Stunden, Kreatininanstieg ≥ 2 x Referenzbereich
Lunge	ALI / ARDS	radiologisch bilaterale Infiltrate, akuter Beginn (< 72h), paO ₂ / FiO ₂ < 300mmHg (ALI) oder > 200mmHg (ARDS)
Magen / Darm	paralytischer Ileus	geblähtes Abdomen, spärliche bis fehlende Darmgeräusche, intraabdomineller Druck > 15mmHg; hoher Magensaftreflux
Gerinnung / Fibrinolyse	disseminierte intravasale Gerinnung	Thrombozyten ↓, Quick ↓, AT ↓, D-Dimere ↑; <i>Phase der Hyperkoagulabilität:</i> PTT kurz, AT ↓, Thrombozyten ↓, D-Dimere ↑, thrombotische Gefäßverschlüsse; <i>Phase der Hypokoagulabilität:</i> Thrombozyten, Quick, AT deutlich verringert, PTT verlängert, D-Dimere erhöht, Blutungen, DIC-Score > 5 (Verbrauchskoagulopathie); <i>Spätphase:</i> Blutungen, D-Dimere erhöht, PTT verlängert, Quick, Thrombozyten und AT sehr niedrig
Stoffwechsel	metabolische Azidose	Base Excess ≤ 5mmol/l oder Laktat > 1,5 x Referenzbereich, Blutzuckerentgleisung
Leber	septisches Leberversagen	Bilirubinanstieg ≥ 1,5 x Referenzbereich, Ikterus
Herz	septische Kardiomyopathie	zum niedrigen SVRI inadäquater CI-Anstieg; Troponin T / I-Anstieg, Anstieg des natriuretischen Peptides
Muskulatur / Peripheres Nervensystem	CIP / CIM	buntes Bild der Polyneuropathie, gelegentlich bis zur Tetraparese; Myopathie; nur langsame Rückbildung
Immunsystem	Immunparalyse	Abfall der HLA-DR-Expression auf Monozyten unter Normwert, Abfall des Serum-TNF-α bei Anstieg des Serum-IL-6

(Abkürzungen: ZVD: Zentralvenöser Druck, MAD: Mittlerer arterieller Blutdruck, CI: Herzindex, SVRI: systemischer Gefäßwiderstandsindex, ALI: acute lung injury, ARDS: acute respiratory distress syndrome, FiO₂: inspiratorische Sauerstoffkonzentration)

In den letzten Jahren wurde häufig über die Gültigkeit der Sepsis-Kriterien diskutiert, da sie sich im klinischen Alltag als unzureichend erweisen. Besonders die Kriterien

beim SIRS sind sehr unspezifisch, da sie bei einer Vielzahl von pathologischen Zuständen auftreten können. In diesem Zusammenhang wurde auch über die Notwendigkeit weiterer klinischer, hämodynamischer Werte und biologischer und biochemischer Parameter diskutiert, bisher jedoch ohne zufrieden stellende Ergebnisse [62].

Therapie der Sepsis

Neben dem Verlauf der Grunderkrankung scheint für die Prognose des Patienten eine zügige und aggressive Kreislaufstabilisierung von entscheidender Wichtigkeit zu sein. Dieses Therapiekonzept konnte in einer Studie von Rivers et al. bestätigt werden [63]. Die sicherste therapeutische Maßnahme ist zusätzlich die unverzügliche Fokussanierung entweder durch die rechtzeitige gezielte Gabe einer geeigneten antimikrobiellen Therapie und / oder durch eine operative Herdsanierung. Und wie oben erwähnt die symptomatische Therapie zur Stabilisierung bzw. Überbrückung von hämodynamischen Veränderungen und Organfunktionsausfällen (mechanische Beatmung, Nierenersatztherapie, Ausgleich der gestörten metabolischen Hämostase) [24]. Sie dient der Aufrechterhaltung der Makrozirkulation.

Katecholamine sollten erst dann zum Einsatz kommen, wenn die instabile Hämodynamik nicht durch ausreichend Volumenzufuhr erreicht wird.

Besonders Patienten mit gesichertem septischen Fokus profitierten von einer intensivierten Insulintherapie mit strenger Einstellung des Blutzuckers um Werte unter 150mg/dl, dies zeigte eine weitere Studie von van den Berghe [64].

Um die hohe Letalität von Patienten mit schwerer Sepsis zu reduzieren, hat in den letzten Jahrzehnten eine aufwendige Suche nach neuen supportiven und adjuvanten Therapiemöglichkeiten begonnen.

Glukokortikoide in der Therapie der Sepsis

Gukokortikoide

Die Bildung und Sekretion der Glukokortikoide wird über die hypothalamisch-hypophysär-adrenale-Achse reguliert. Glukokortikoide werden unter Einfluss von ACTH (adrenokortikotropes Hormon) in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet. Ausgangspunkt der Synthese ist Cholesterin. Der physiologisch wichtigste Vertreter der Glukokortikoide ist das Kortisol. Es spielt eine zentrale Rolle bei der endokrinen Stressantwort, indem es die Stressantwort koordiniert und kontrolliert um

eine immunologische Überreaktion im Stress zu verhindern (Immunmodulation) [65]. Die Sekretion erfolgt mit zirkadianem Rhythmus. Höchste Konzentrationen werden in den frühen Morgenstunden, niedrigste in den Abendstunden gemessen [39]. Die durchschnittlichen Kortisolwerte beim gesunden Menschen schwanken zwischen 10 - 20µg/dl/die [66].

Wirkung von Glukokortikoiden

Die Hauptwirkung der Glukokortikoide ist die Beeinflussung des Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels. Glukokortikoide wirken auch auf die Hämatopoese indem sie die Erythrozytenbildung stimulieren. Die Gesamtzahl der Leukozyten nimmt, durch die vermehrte Bildung von neutrophilen Granulozyten, zu. Gleichzeitig wird die Bildung von eosinophilen und basophilen Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten gehemmt. Sie fördern die Bildung von Thrombozyten und steigern somit die Gerinnbarkeit des Blutes [39]. Sie wirken sowohl antiinflammatorisch, immunsuppressiv und antiproliferativ, als auch immunstimulatorisch indem sie die Infektabwehr unterstützen [67].

Die antiinflammatorische Wirkung der Glukokortikoide beruht auf der Hemmung der Ausschüttung bzw. Bildung von Entzündungsmediatoren wie Interleukin-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ [68], Lymphokine, Prostaglandine, Leukotriene und Histamin. Kortisol interagiert v. a. mit dem Transkriptionsfaktor NF- κ B und wirkt damit wohl am effektivsten antiinflammatorisch und immunsuppressiv. NF- κ B wird von immunkompetenten Zellen, die durch Endotheldefekte, Mikroorganismen und Zytokine aktiviert werden, freigesetzt. Das Kortisol antagonisiert NF- κ B und hemmt somit die Produktion vieler Zytokine, Entzündungsmediatoren und Adhäsionsmolekülen [69]. Die Migration von Entzündungszellen wird durch Verminderung der Chemokin-Synthese gehemmt und durch eine Induktion von „Macrophage Migration Inhibitory Factor“ (MIF) erreicht [70]. MIF hat eine proinflammatorische Wirkung, die Produktion von TLR4 wird angeregt und gegenüber dem Kortisol hat es eine antagonistische Wirkung [71]. Einerseits neutralisiert MIF die antiinflammatorischen Effekte der Glukokortikoide, andererseits wird die Sekretion von MIF aus Immunzellen durch endogene Glukokortikoide stimuliert, sodass der inhibierende Effekt von MIF als negativer Feedback-Mechanismus auf die Sekretion von Glukokortikoiden wirkt [72].

Die immunsuppressive Wirkung beruht auf der Verminderung der Lymphozytenzahlen, insbesondere der T-Lymphozyten, als auch der supprimierten

Phagozytosefähigkeit der Makrophagen und der gehemmten Freisetzung von IL-1 und IL-2 [73].

Die Wirkung von Glukokortikoiden ist abhängig von den immunologischen Kofaktoren und auch der Konzentration, sie können sowohl inhibierend als auch stimulierend wirken. Beispielsweise wird die Hemmung der IL-2 Synthese durch IL-1, IL-6 und IFN- γ wieder vollständig aufgehoben [74]. In niedriger Konzentration wirken Glukokortikoide stimulierend auf die Sekretion von IL-10, in hoher Konzentration haben sie eine hemmende Wirkung [75]. In verschiedenen Studien, u. a. von Keh et al. und Briegel et al. [9;76;77], konnten bei Patienten unter Hydrokortisontherapie verminderte Plasmaspiegel des proinflammatorischen IL-6 nachgewiesen werden. Eine Therapie mit physiologischen Dosen von Hydrokortison beeinflusst die Immunabwehr nicht, dies zeigten die Untersuchungen. Ein antiinflammatorischer Effekt ohne Immunsuppression im Sinne einer Immunmodulation wird diskutiert [9;78;79].

Schon Ende der 40er Jahre wurde Kortison bei vielen entzündlichen Erkrankungen, überwiegend bei rheumatoider Arthritis oder rheumatischem Fieber, erfolgreich als systemisch wirkende antiinflammatorische Substanz eingesetzt. Auch in den 50er und 60er Jahren, als die Entzündung noch als lokal begrenzte Reaktion auf Bakterien und deren Toxine verstanden wurde, wurden teilweise bis zu 15mg Hydrokortison-Äquivalent pro Tag zur lokalen Entzündungshemmung und Kreislaufstabilisierung in der Sepsis eingesetzt. Allerdings waren die Nebenwirkungen doch erheblich, sodass im Laufe der Jahre durch die Pharmaindustrie deutlich verbesserte Substanzen entwickelt wurden. Auch die Therapie zur Minimierung unerwünschter Wirkungen wurde hinsichtlich der Dauer, Indikation und der Dosierung von Glukokortikoiden angepasst [80].

Durch weitere Therapieansätze mit der Gabe hoch dosierter Glukokortikoide (30mg Methylprednisolon/kgKG/d) begrenzt auf 2 Tage erhoffte man sich eine Inhibition zahlreicher humoraler und zellulärer Mediatorsysteme sowie eine Suppression proinflammatorischer Zytokine, wie u. a. TNF- α und IL-1. Eine Stosstherapie mit hoch dosierten Glukokortikoiden verbesserte jedoch das Überleben von Patienten im septischen Schock nicht. Die Dosierungen der Glukokortikoide in den Folgejahren unterschieden sich erheblich. In den 80er Jahren wurden bis zu 50mg/kgKG Hydrokortison-Äquivalent zur Therapie eingesetzt. Ende der 80er wurde die Hydrokortisongabe bei Patienten im septischen Schock aufgrund einer prospektiven

Studie, bei der das Outcome der Patienten mit schwerer Sepsis nicht verbessert wurde und die ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen aufwies, erneut kontrovers diskutiert [81].

Auch durch die Metaanalysen von Lefering [82] und Cronin [83] im Zeitraum von 1966 - 1993, als es noch keine einheitliche Definition der Sepsis gab, konnte bei einer hochdosierten Glukokortikoidtherapie ebenfalls keine Reduktion der Letalität belegt werden. Zudem stieg die Zahl der sekundären Infektionen an [84].

Mehrere kleinere Studien mit niedrig dosiertem Kortison konnten eine Senkung der Letalität aufweisen. Für diese Ergebnisse werden sowohl eine relative Nebenniereninsuffizienz (rNNRI) im Verlauf der Sepsis als auch antiinflammatorische Effekte diskutiert [76;85-87].

In den Jahren 1995 - 99 liefen in Frankreich randomisierte, doppelblinde und plazebo-kontrollierte Studien mit niedrig dosiertem Kortison unter der Leitung von Annane. Es wurden 300 Patienten mit katecholaminrefraktärem septischem Schock auf Intensivstationen primär auf eine rNNRI getestet. Es sollten mögliche Zusammenhänge zwischen einer Nebennierenrindeninsuffizienz und der Mortalität untersucht werden. Durch die Kombination von Hydrokortison mit Fludrokortison zeigte sich für die Patienten mit pathologischem ACTH-Test, durch die Kreislaufstabilisierung eine Verkürzung der Schockdauer und eine statistisch signifikante Reduktion der 28-Tage-Letalität von 63% auf 53% [88;89]. Bei Patienten mit unauffälligem ACTH-Test brachte die Gabe von niedrig dosiertem Hydrokortison allerdings keine Reduktion der Letalität. Daher bleibt die Indikation für den Einsatz von Glukokortikoiden in der Sepsis umstritten.

Relative Nebennierenrindeninsuffizienz oder auch CIRCI-Konzept

Die adrenale Kortisolsekretion kann nicht bedarfsgerecht gesteigert werden. Ursache können Veränderungen auf allen Abschnitten der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse sein. Häufig kommt das im Verlauf von vielen Erkrankungen oder in Stresssituationen wie Operationen und während einer Sepsis vor. 50 - 75% der Patienten im septischen Schock entwickeln infolge einer Störung der Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse eine relative Nebennierenrindeninsuffizienz [90]. Diese zählt zu den endokrinen Organdysfunktionen im Rahmen einer schweren Sepsis oder septischen Schocks und geht mit einer ungünstigen Prognose einher [61]. Es kommt zu einer inadäquaten Kortisolantwort und auch zu einer peripheren

Glukokortikoidresistenz. Eine charakteristische Klinik gibt es nicht, daher wird die rNNRI häufig übersehen oder fehl interpretiert.

Hinweise dafür wären, dass bei Sepsis und septischem Schock das periphere Gewebe eine ausgeprägte Kortikoid-Resistenz aufweist und niedrig dosierte Kortikoidgaben die zelluläre Sensitivität gegenüber Vasopressoren verbessern [76;89].

Die Begriffe absolute oder relative Nebennierenrindeninsuffizienz sollten nach PE Marik et al. nicht mehr verwendet werden. Es sollte ersetzt werden durch „Critical Illness Related Corticosteroid Insufficiency“ (CIRCI) [91].

Durch die Ergebnisse der Annane-Studie mit Patienten im katecholaminrefraktärem septischen Schock und nachgewiesener rNNRI wurde 2002 eine adjunktive Therapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison (200 - 300mg/d) in die S2-Leitlinien der Deutschen Sepsisgesellschaft aufgenommen. Die Therapie sollte innerhalb der ersten 24h bei den Patienten im septischen Schock zur Anwendung kommen, die trotz ausreichender Infusionstherapie Katecholamine benötigen um einen ausreichenden Blutdruck aufrechtzuerhalten [23].

Gerinnungskaskade und DIC

Das Gerinnungssystem (Hämostase)

Der Begriff Hämostase fasst alle Reaktionen die zu einer effektiven Blutstillung beitragen zusammen. Es umfasst das thrombozytäre und das plasmatische Gerinnungssystem, das Fibrinolyse-System und das Gefäßendothel, das eine große Anzahl von Hämostasekomponenten und Faktoren synthetisiert und auf ihrer Gefäßoberfläche exprimiert. Das Gerinnungssystem hat einerseits die Aufgabe bei Verletzungen eine Blutungsstillung zu gewährleisten, andererseits gleichzeitig eine Thrombose zu verhindern. Unter physiologischen Bedingungen besteht zwischen pro- und anti- thrombotischen Komponenten eine Balance, so dass eine minimale Aktivierung oder eine überschießende Hemmung der komplexen Hämostasereaktion weder zu einer Blutung noch zu einer Thrombose führen.

Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase dient der Vasokonstriktion und der Plättchenaggregation zur Abdichtung des Gefäßdefektes und somit dem Stillstand kleinerer Blutungen. Sie wird im Wesentlichen von den Thrombozyten getragen.

Nach Verletzung des Endothels kommt es durch den von Willebrand-Faktor zu einer Adhäsion von Thrombozyten mit den Kollagenfasern. Die nachfolgende Freisetzung bestimmter Mediatoren wie ADP, Serotonin, Plättchenaktivierender Faktor und Thromboxan A₂ führt entweder zu einer autokrinen Verstärkung der Thrombozytenstimulierung oder zu einer weiteren Aktivierung von Thrombozyten und einer lokalen Vasokonstriktion [92]. Gleichzeitig wird die sekundäre Hämostase aktiviert.

Sekundäre Hämostase

Das Ziel der plasmatischen Gerinnung ist ein stabiler Gefäß- und Wundverschluss, bei der am Ende die Umwandlung von Fibrinogen zu einem Fibringerinnsel steht. Sie ist die „eigentliche Blutgerinnung“ und wird von den Plasmaenzymen (Proteasen), auch Gerinnungsfaktoren genannt, gewährleistet.

Der Verschluss wird durch einen kaskadenförmige, Calcium-abhängige Abfolge von Enzymreaktionen in die Wege geleitet, initiiert durch das Entstehen von Faktor VIIa, durch Assoziation von Faktor VII mit dem Tissue Factor (TF) ein Zellmembranprotein. TF wird sowohl bei Gefäßwandverletzungen freigesetzt, aber auch nach Aktivierung zellulärer Abwehrsysteme beispielsweise auf Endothelzellen und Monozyten exprimiert [93;94]. Dies ist auch die Erklärung dafür, warum es auch ohne Gefäßwandverletzung intravasal zur Gerinnungsaktivierung kommen kann. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass in der Infektionsabwehr den aktivierten Gerinnungsfaktoren eine wesentliche Rolle zukommt, da auf Monozyten und Endothelzellen Rezeptoren für aktivierte Gerinnungsfaktoren exprimiert werden [95;96].

Als Kofaktor spielt Calcium in den verschiedenen Stufen der Blutgerinnung eine große Rolle. Es dient u. a. der Aktivierung des extrinsischen Systems, fördert das intrinsische System und verbessert die Quervernetzung der Fibrinpolymere [97].

Auch ist die Kinetik der Thrombinbildung abhängig von der Plasma-Calciumkonzentration [98].

Gerinnungskaskade

Die strikte Trennung in intrinsisches und extrinsisches System ist aufgrund der zahlreichen Verbindungen zwischen beiden Systemen und der weitgehend nebeneinander ablaufenden Prozesse nicht mehr sinnvoll und hat nur noch historische und didaktische Gründe [99]. Beide Systeme münden in einer

gemeinsamen Endstrecke, der Thrombin- und Fibrinbildung. Die Abb. 1 fasst die plasmatische Gerinnung zusammen.

Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass dieses in den 60er Jahren etablierte Kaskadenmodell der Gerinnung zum Teil aktualisiert werden muss [100]. Die früher übliche Unterteilung in extrinsisches und intrinsisches System existiert funktionell nicht in vivo. Für die Diagnostik von Gerinnungsdefekten im Labor ist diese Unterteilung aber weiterhin sinnvoll. Heute spricht man vom Kontaktsystem (früher intrinsisches System) und Gewebefaktorsystem (früher extrinsisches System) [58]. Die Blutgerinnungsfaktoren gehören zu den Glykoproteinen und werden mit römischen Ziffern bezeichnet. Sie liegen im Plasma in inaktiver Form als sogenannte Zymogene vor. Durch proteolytische Spaltung werden sie aktiviert zu Serinproteasen.

Kontaktsystem (Intrinsisches System)

Im Kontaktsystem wird der kontaktlabile Faktor XII durch unphysiologische Oberflächen wie Dialysekatheter, Gefäßwandverletzungen oder atheromatöse Plaques, über die Freisetzung von Mediatoren aus den Thrombozyten und über das Präkallikrein-Kallikrein-System aktiviert. Faktor XII und Kallikrein sind über eine positive Rückkopplung miteinander verbunden. Durch die Aktivierung des Kontaktsystems wird vermehrt Bradykinin aus dem hochmolekularen Kininogen gebildet. Bradykinin gilt als Mediator der Extravasation im Rahmen des Kapillar-Leck-Syndroms, indem es die Gefäßpermeabilität erhöht und so zur peripheren Vasodilatation beiträgt [61]. Eine Hemmung dieses Systems findet v. a. durch den C1-Esterase-Inhibitor statt. Dieser ist nicht nur mit dem Komplementsystem verbunden, sondern auch als plasmatischer Inhibitor mit dem Gewebetyp-Plasminogenaktivator (TPA) der Fibrinolyse. Über den Faktor XI wird dadurch auch der Faktor IX, VIII und schließlich auch Faktor X aktiviert [34].

Gewebefaktorsystem (Extrinsisches System)

Im extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade aktiviert der bei Endotheldefekten freigesetzte TF innerhalb von Sekunden Faktor VII. Der aktivierte Faktor VIIa aktiviert zusammen mit TF und in Anwesenheit von ionisiertem Calcium und Phospholipiden seinerseits in sehr kurzer Zeit Faktor X zu Faktor Xa [34].

Gemeinsame Endstrecke

Im Komplex mit Calciumionen bildet der aus beiden Systemen hervorgegangene aktivierte Faktor Xa mit Faktor Va und Plättchenphospholipiden die Prothrombinkinase, die Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (Faktor IIa) aktiviert. Dabei werden zwei Segmente vom Prothrombin abgespalten, F1 und F2. Diese können immunchemisch quantifiziert werden und geben, ebenso wie die Konzentration an Thrombin-Antithrombin-Komplexen (TAT-Komplex), Rückschluss auf die Thrombingenerierung. Anschließend katalysiert Thrombin durch die Spaltung des im Plasma zirkulierenden Fibrinogens die Bildung von Fibrinmonomeren. Durch die Polymerisierung der Fibrinmonomere kommt es zur Bildung instabiler Fibrinstränge. Erst durch Faktor XIII wird das instabile Netz zu einem stabilen dreidimensionalen Maschenwerk aus Fibrinfäden, Zellen und Thrombozyten [34;58].

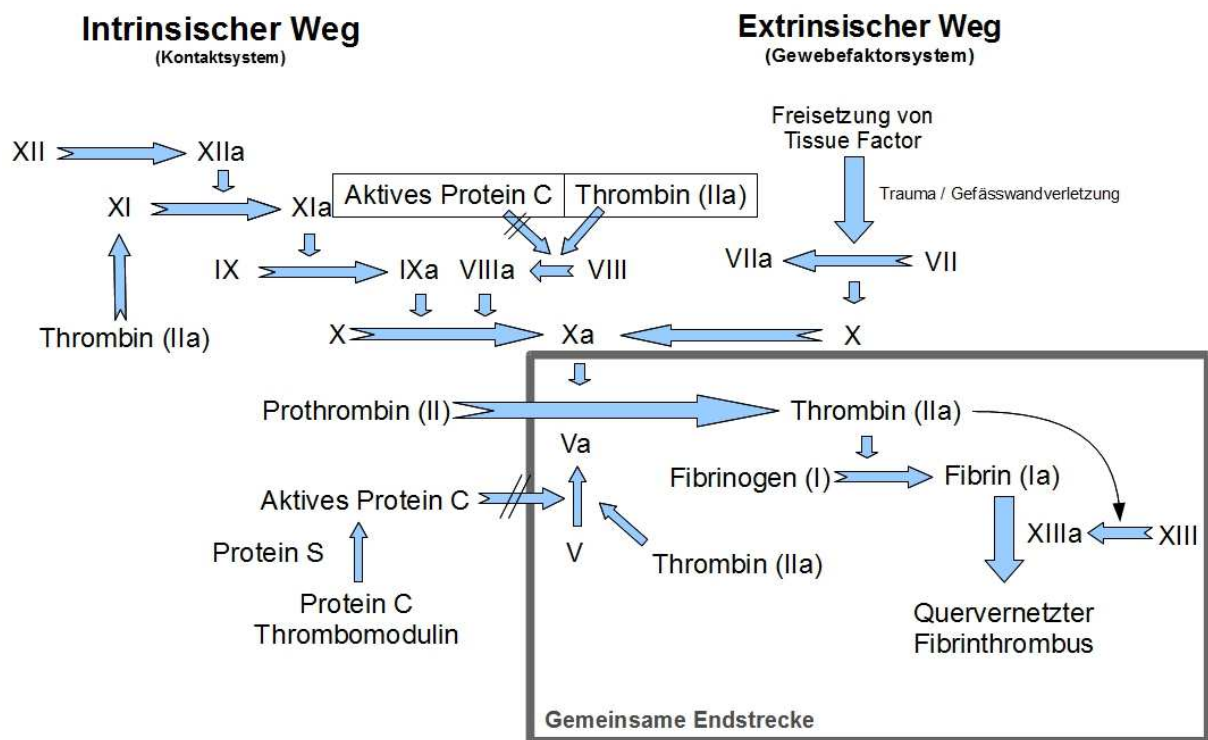


Abb. 1: Gerinnungskaskade

Inhibitoren des Gerinnungssystems

Ein regulatives Element in Form von Inhibitoren mit der Aufgabe eine überschießende Gerinnung zu verhindern ist der Aktivierung der Gerinnungskaskade entgegengesetzt. Ihre Aufgaben bestehen darin, aktivierte Gerinnungsfaktoren zu

hemmen, zu eliminieren und proteolytisch abzubauen. Zusätzlich soll die Thrombinwirkung auf kleinem Raum begrenzt werden. Zu den Inhibitoren zählen u. a. Antithrombin (AT), Protein C in Verbindung mit Protein S und dem Thrombomodulin, sowie der Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). Thrombomodulin ist ein endotheliales Protein, es aktiviert Protein C und reduziert damit die Bildung von Thrombin, zusätzlich bindet es als Membranrezeptor das Thrombin und inaktiviert es [58]. TFPI kommt sowohl in endothelzellgebundener Form als auch an Lipoproteine gebunden im Plasma vor. Es wird überwiegend von Thrombozyten und Endothelzellen exprimiert und hemmt den TF-FVIIa-Komplex [101].

Antithrombin

Das Plasmaprotein Antithrombin zählt zu den wichtigsten physiologischen Inhibitoren des plasmatischen Gerinnungssystems. Der Anteil an der Inhibition des Thrombins wird zu etwa 80% dem AT zugeschrieben [102].

Die Normalwerte für die AT-Konzentration im Blut betragen 70 - 130% (Referenzwerte der Charité - Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie). AT wird in der Leber gebildet, es hat eine Halbwertszeit von 48 - 60h. Unter pathologischen Bedingungen, insbesondere bei der DIC, ist diese bis auf wenige Stunden verkürzt [103]. AT gehört zu den Serpinen (*Serinprotease Inhibitor*). Durch das physiologischerweise vorhandene AT werden vor allem die Gerinnungsfaktoren IIa (Thrombin) und der Faktor Xa, in geringem Ausmaß auch Faktor IXa, XIa und XIIa, in ihrer Aktivität gehemmt. Die irreversible Bindung an Thrombin führt zum Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT). AT bindet nur sehr langsam an die Faktoren IIa und Xa. Die Bindung von AT an diese aktivierten Gerinnungsfaktoren und dadurch deren Inaktivierung, kann durch die Gabe von Heparin wesentlich beschleunigt werden (1000-fache Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit). Heparin führt also zu einer katalytischen Beschleunigung dieser Reaktion und übt darüber hinaus seinen bekannten antithrombotischen Effekt aus, aber nur solange genug AT vorhanden ist [104]. Bei AT-Mangel wirkt Heparin kaum gerinnungshemmend.

Ein Mangel an Inhibitoren kann zu einer Entstehung einer disseminierten intravasalen Gerinnung oder eines Makrothrombus führen.

In den letzten Jahren rückt neben der lange bekannten antikoagulatorischen Wirkung die antiinflammatorische Wirkung des Antithrombins in den Vordergrund. Durch die Hemmung von Faktor Xa und Thrombin mit daraus resultierender verminderter Synthese proinflammatorischer Zytokine (IL-6, IL-8, PAF und P-Selektin) und

verstärkter Adhäsion von Monozyten und neutrophilen Granulozyten wirkt AT antiinflammatorisch [105]. Zusätzlich werden Endothelzellen zur gesteigerten Prostazyklin-Synthese stimuliert, was wiederum zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation und -adhäsion und zur Hemmung der Synthese von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-6, IL-8 und TNF- α führt [106].

Protein C

Protein C, ein Vitamin K-abhängiges Plasmaprotein, wurde erst 1976 von Stenflo beschrieben, ohne dass zu diesem Zeitpunkt seine Eigenschaften als Zymogen (Vorstufe) einer Serinproteinase mit gerinnungshemmendem Effekt bekannt war [107]. Es besitzt im Plasma eine Halbwertszeit von 6 bis 8h. Wie die Gerinnungsfaktoren kommt Protein C im Plasma als Proenzym vor, für seine Umwandlung in ein aktives Enzym ist die Anwesenheit von Thrombin, Calcium und Phospholipiden notwendig. Diese Thrombin-abhängige Aktivierung von Protein C wird durch einen Endothelzellefaktor, das Thrombomodulin, ermöglicht. Zusätzlich kann die Aktivierung durch einen „Endothelialen Protein C-Rezeptor“ (EPCR), der auf Oberflächen großer Arterien lokalisiert ist, verstärkt werden [108].

Die Aktivierung von Protein C findet auf intakten Endothelzellen statt. Im aktivierten Zustand reguliert Protein C (APC) den Gerinnungsprozess durch Inaktivierung der prokoagulatorischen Aktivitäten der Faktoren Va und VIIIa in Gegenwart von Protein S, einem ebenfalls Vitamin K-abhängigen Protein und Kofaktor des aktivierten Protein C und trägt dazu bei die Thrombusextension einzuschränken [109], dadurch wirkt es antikoagulant. Durch Inaktivierung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) infolge einer Komplexbildung und Hemmung des Thrombin-aktivierbaren Fibrinolyseinhibitors besitzt APC auch eine profibrinolytische Wirkung [110;111]. Eine irreversible Inaktivierung des APC wird durch α 1-Antitrypsin, α 2-Makroglobulin und durch Protein C-Inhibitor herbeigeführt [112].

Desweiteren kann man APC auch antiinflammatorische Wirkungen zuschreiben indem es die TNF- α Bildung in Monozyten vermindert, die Leukozytenadhäsion am Endothel hemmt und die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen durch funktionelle Hemmung des NF- κ B-Weges inhibiert [113]. Über die Hemmung der Thrombinsynthese verhindert APC die endotheliale P-Selektin Expression, die Adhäsion von neutrophilen Granulozyten und Monozyten und die Bildung des endothelialen Plättchenfaktors [114]. Hooper et al. konnten allerdings auch eine durch APC gesteigerte Synthese von IL-6 und IL-8 in Endothelzellen beim Menschen

beobachten, dies spricht, neben der antiinflammatorischen Komponente, auch für eine proinflammatorische Wirkung [115].

Fibrinolyse

Dem plasmatischen Gerinnungssystem steht neben den Inhibitoren (AT, Protein C, Protein S, TFPI, etc.) das Fibrinolyse-System gegenüber. Unter Fibrinolyse versteht man den proteolytischen Abbau von Fibrin, welches bei der Hämostase entstanden ist. Die Modulation des Systems wird durch anti- und profibrinolytische Komponenten erzielt. Die Spaltung des Proenzym Plasminogen zum proteolytisch aktiven Plasmin kann durch „Tissue-Type Plasminogen-Activator“ (TPA) oder durch „Urokinase-Type-Plasminogen-Activator“ (UPA, Urokinase), induziert werden. Die Vorstufen beider werden von Endothelzellen synthetisiert und freigesetzt. TPA ist für die intravasale Aktivierung zuständig, UPA wirkt vorzugsweise extravasal. Thrombin, ein prothrombotisches Enzym, aber auch das aus der Kontaktphasenaktivierung gebildete Bradykinin, führen zu vermehrter Freisetzung von TPA-Vorstufen aus den Endothelzellen. Kallikrein und Faktor XIIa können Pro-Urokinase zu Urokinase aktivieren. Plasmin bindet mit hoher Affinität an Fibrin und spaltet es in lösliche Fragmente (Fibrin-Spaltprodukte), die von Makrophagen phagozytiert werden [39].

Der wichtigste Inhibitor der Fibrinolyse ist Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), dieser wird von Endothelzellen synthetisiert und hemmt sowohl TPA als auch UPA. Ein weiterer wichtiger Inhibitor stellt das α 2-Antiplasmin dar, dieser inaktiviert Plasmin und bildet den PAP-Komplex (Plasmin- α 2-Antiplasmin-Komplex). Anhand der Konzentration dieses Komplexes kann das Ausmaß der Plasminaktivierung erfasst werden. Plasmin spaltet Fibrinogen und Faktor V, VIII und verhindert die Neubildung von Fibrin [61]. Plasmin hat auch prokoagulatorische Eigenschaften. Es führt zu einer Steigerung von Adhäsionsmolekülen und zu einer Aktivierung von Leukozyten, des Komplements und der Thrombozyten [116].

Definition der DIC

Um die Diagnose DIC zu stellen braucht es eine einheitliche Definition. Erst 2001 wurden einheitliche Kriterien zur Definition der DIC durch ein Standardisierungskomitee der „International Society on Thrombosis and Hemostasis“ (ISTH) vorgeschlagen. Unter dem ursprünglich als Verbrauchskoagulopathie beschriebenen Begriff disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) versteht man ein erworbenes Syndrom, welches durch eine generalisierte Gerinnungsaktivierung im

gesamten Gefäßsystem, insbesondere in der Mikrozirkulation, gekennzeichnet ist. Die DIC ist kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern tritt sekundär bei einer Vielzahl von Erkrankungen als prognostisch ungünstige Komplikation auf [117-119]. DIC und Verbrauchskoagulopathie werden häufig noch als Synonym genutzt, allerdings beschreiben diese Begriffe unterschiedliche Aspekte eines pathophysiologischen Syndroms [120]. Laut Bick ist der Ausdruck Verbrauchskoagulopathie jedoch keine adäquate Beschreibung des Syndroms, da die Gerinnungsfaktoren ja nicht verbraucht werden, sondern durch Plasmin abgebaut werden [121].

DIC - auch ironischerweise „disseminated international confusion“ benannt. Es gibt nach wie vor keine allgemein akzeptierte, einfache Standarddefinition der DIC.

DIC - auch als „death is coming“ bezeichnet [117]. Dieses Akronym impliziert, dass die fulminante DIC noch immer mit einer sehr hohen Mortalität einhergeht [122].

Ursachen der DIC

Tab. 3: Ursachen der DIC und assoziierte begleitende Grunderkrankungen nach ISTH [123]

Schwere Infektionskrankheiten, v. a. jegliche Form von Sepsis
Ausgedehnte Gewebsverletzungen durch Trauma (z.B. Polytrauma, ZNS-Trauma)
Organnekrosen (z.B. Pankreas, Leber)
Vaskuläre Anomalien (ausgedehnte Angiodysplasien, Aneurysmen)
Schwangerschafts-Komplikationen (Abruptio placentae, Uterusatonie, intrauteriner Fruchttod)
Schwere toxische Wirkungen (Schlangenbisse, Amphetaminderivate)
Schwere immunologische Wirkungen (Transfusionsreaktionen, Transplantatabstossung, Graft-versus-Host-Krankheit)
Schwere Lebersynthesestörung
Malignome (solide Tumoren, hämatologische maligne Erkrankungen)

Pathogenese der DIC

Der zugrunde liegende Mechanismus ist die intravasale Aktivierung der Blutgerinnung im Rahmen einer auslösenden Grundkrankheit (s. Tabelle 3), charakterisiert durch eine abnorme, vorwiegend im Bereich der Mikrozirkulation auftretende intravasale Fibrinbildung mit thrombembolischen Verschlüssen der Endstrombahn und übermäßig anhaltender Thrombinbildung (Hyperkoagulabilität) mit einem erhöhten Umsatz an Thrombozyten, Fibrinogen, Gerinnungsinhibitoren und Gerinnungsfaktoren. Aufgrund des vermehrten Verbrauchs an Gerinnungsmaterial kommt es letztendlich zu einem Mangel an Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten. Ist dieses Gerinnungspotential erschöpft, führt es zu einer unzureichenden Blutgerinnung (Hypokoagulabilität). Im Vollbild der DIC entsteht ein kombiniertes Auftreten von Blutungen und thrombembolischen Komplikationen, das je nach Ausmaß im Multiorganversagen enden kann [29;119;123].

Im Rahmen der in Tab. 3 genannten Ursachen wird eine generalisierte Entzündungsreaktion ausgelöst z.B. durch ein Gewebetrauma, einer Endothelläsion, Hämolyse und / oder einer Zytokinfreisetzung, wodurch der auf subendothelialen

Strukturen lokalisierte Gewebefaktor (TF) freigelegt oder eingeschwemmt wird [124]. Bei der Aktivierung der Gerinnung im Rahmen der DIC spielt TF die zentrale Rolle. TF ist im Rahmen der ablaufenden pathophysiologischen Prozesse einer DIC praktisch fortwährend verfügbar. Sowohl im Rahmen der Monozyten-Makrophagen-Aktivierung, durch aktivierte Thrombozyten, durch Endothelzellen, durch Zytokine wie z.B. IL-1 und IL-6 oder auch durch TNF- α kann TF freigesetzt werden [125]. Durch die Zytokine werden bei der DIC parallel ablaufende Reaktionen begonnen.

TF aktiviert den Faktor VII und bringt somit das extrinsische System in Gang. Der aktivierte Faktor VIIa führt über die Aktivierung von Faktor X zur Thrombinbildung und intravasalen Bildung von Fibringerinnseln [126]. Die Inaktivierung des Faktors Xa wird durch „Tissue Factor Pathway Inhibitor“ (TFPI), der an Endothelzellen gebunden ist und mit dem Faktor Xa einen Komplex bildet, generiert. Allerdings wird dieser nur sehr langsam freigesetzt, dadurch resultiert eine übermäßige Thrombinbildung.

Eine ungehemmte Thrombinbildung führt zu einer Aktivierung von Thrombozyten, Endothelzellen und Leukozyten mit daraus resultierender Zytokinfreisetzung und Aktivierung der Inflammation und des Fibrinolyse-Systems.

Der ungehemmten Bildung von Thrombin wirken Inhibitoren, v. a. TFPI als auch das AT, sowie das Protein C und Protein S-System entgegen. Die Entzündungsmediatoren, die im Rahmen einer Sepsis freigesetzt werden, können zu Endotheldysfunktionen und zur Aktivierung der Gerinnungskaskade führen [19;111;127]. Dadurch kann es zu Störungen der Mikrozirkulation durch Ausbildung von Mikrothromben in der Endstrombahn von Gefäßen kommen. Dadurch werden weitere Entzündungsmediatoren freigesetzt (Circulus vitiosus).

Dem Protein C kommt dabei eine wichtige Rolle zu. Es zählt zu den wichtigsten Regulatoren der Gerinnung [128]. Es entfaltet nach der Aktivierung durch Thrombin im Komplex mit Thrombomodulin (ein Endothelrezeptor) eine inhibitorische Wirkung auf die plasmatische Gerinnung durch die proteolytische Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa [129;130]. Dies führt zu einer Hemmung der weiteren Thrombinbildung. Bei nicht ausreichend vorhandenem aktivierten Protein C (APC) beschleunigt sich der Gerinnungsprozess mit vermehrter Thrombenbildung. Neben der antikoagulatorischen Wirkung hat APC noch eine antifibrinolytische Eigenschaft, indem der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1-Komplex (PAI-1) reduziert wird [19;110;111;131;132].

Durch die DIC werden übermäßig viele pro- und antikoagulatorische Faktoren verbraucht. Im Rahmen der vermehrten intravasalen Fibrinbildung durch das im Blut zirkulierende Thrombin und die Fibrinolyseaktivität sind erhöhte Konzentrationen von Fibrinospaltprodukten und D-Dimere messbar. Folge sind Thrombose- und Blutungsneigung. Am Ende aller ablaufenden Prozesse stehen der Zusammenbruch der Mikrozirkulation und das Multiorganversagen.

Einteilung der DIC

Klinisch und labordiagnostisch werden verschiedene Phasen der DIC unterschieden. Je nach Autor wird unterteilt in Früh- / Spätstadium, Stadium I - III oder kompensierte / fulminante DIC.

Stadium I: die Gerinnung wird noch kontrolliert aktiviert,

Stadium II: unkontrollierte und stark überschießende Gerinnung,

Stadium III: das Gerinnungspotenzial ist zunehmend verbraucht, gegenregulatorisch kommt es zu einer massiven Steigerung der Fibrinolyse, die sog. sekundäre Hyperfibrinolyse [133].

Im Frühstadium der DIC können die Gerinnungsparameter noch im normalen Bereich liegen. Aufgrund der generalisierten Hämostaseaktivierung können evtl. auch leicht erhöhte Gerinnungszeiten vorliegen. Da häufig das Fibrinogen als Akut-Phase-Protein erhöht ist und Fibrinospaltprodukte die Thrombinwirkung noch nicht behindern, kann die Thrombinzeit noch normal ausfallen. Ein Abfall der Thrombozytenzahl und des AT kann beobachtet werden, allerdings werten einige Autoren eine Thrombozytopenie schon als Zeichen des Spätstadiums [120;134].

Es wird diskutiert ob der Abfall von AT im Anfangsstadium durch die verstärkt ablaufende Gerinnung mit einhergehendem Verbrauch von Gerinnungsinhibitoren zu erklären ist, oder ob es eher durch Plasma-Proteinverlust zustande kommt [135;136].

Im Stadium III oder Spätstadium ist durch den Verbrauch der Gerinnungsfaktoren der Quick-Wert vermindert, die PTT erhöht, die Thrombozyten, das Fibrinogen im Plasma und die AT-Konzentration stark erniedrigt. D-Dimere und Fibrinospaltprodukte sind aufgrund der sekundären Hyperfibrinolyse stark erhöht. Die Spätphase einer DIC ist gekennzeichnet durch Mikrozirkulationsstörungen durch Mikrothromben und kann zum MODS führen. Man spricht bei der DIC auch von einer dynamischen Gerinnungsstörung, da sich die Gerinnungsstörung verselbstständigt und sich zunehmend verschlechtert. Durch diese Dynamik sagt daher eine einzelne

laborchemische Gerinnungsanalyse wenig aus. In diesem Fall sind mehrere Messungen sinnvoll [133;137].

Je nach Schweregrad werden 2 Formen der DIC unterschieden:

- die kompensierte DIC („nonovert DIC“),
- die fulminante DIC oder akute dekompensierte DIC („overt DIC“).

Die kompensierte DIC oder „nonovert DIC“ beschreibt eine Gerinnungsaktivierung ohne klinische Zeichen einer Thrombose oder Blutung. Da die kompensierte DIC bei fast allen schweren Krankheitsbildern wie Sepsis, Verbrennung oder Polytrauma vorliegt, könnte es sich auch um einen Abwehrmechanismus des vaskulären Systems handeln [138]. Trotz dieser starken Variabilität und der unterschiedlichen Auslöser dieses komplexen Syndroms wurde 2001 von der Konsensus Konferenz des „Scientific Subcommittee (SSC) on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)“ versucht, eine Definition der DIC zu erstellen.

Diagnostik der DIC

Die Pathogenese der DIC ist äußerst komplex, häufig ist auch anfangs klinisch kein Hinweis gegeben, daher gestaltet sich die Diagnosestellung der DIC oft schwierig. Um zumindest den Verdacht auf eine beginnende DIC im Frühstadium äußern zu können, erscheint es sinnvoll die DIC in verschiedene Stadien einzuteilen, da die Kombination verschiedener Laborkonstellationen einen Hinweis geben könnte. Die Standardparameter der Gerinnungsdiagnostik können im Frühstadium noch das Vorliegen eines stabilen Hämostasegleichgewichts vortäuschen.

Am wichtigsten zur Beurteilung einer DIC sind daher Verlaufskontrollen der verschiedenen Laborkonstellationen, nicht die Bestimmung einzelner Werte [137].

Zur Standardisierung der laborchemischen Diagnose einer DIC, wurde deshalb von der ISTH ein Punktesystem entwickelt (Tabelle 4), das auf bestimmten Gerinnungsparametern und auf einer Risikobewertung beruht [123].

Auch von anderen Autoren gibt es verschiedene Vorschläge zur Diagnostik einer DIC. Häufig können aber verschiedene Laborparameter oder spezifische Marker der Gerinnungsaktivierung im Akutfall nicht vom Labor bestimmt werden oder der zeitliche Aufwand wäre zu groß um rechtzeitig eine Therapie einzuleiten.

Das Spätstadium einer DIC ist häufig schon anhand der Klinik zu diagnostizieren. Dazu zählen das Vorliegen von Mikrothromben in verschiedenen Organen mit

entsprechenden Dysfunktionen oder periphere Durchblutungsstörungen mit gleichzeitigen lokalen Blutungen. Es besteht eine manifeste hämorrhagische Diathese, häufig zusammen mit Zeichen eines schweren Kreislaufschocks.

Scoringsysteme

Seit mehr als 20 Jahren werden verschiedene Scoringsysteme zur Diagnostik, Feststellung und Charakterisierung kritisch kranker Patienten eingesetzt. Scoringsysteme im klinischen Alltag sind wichtig für die Einschätzung der individuellen Prognose des Patienten [139], die Beurteilung des Krankheitsverlaufes [140-142] und auch für den Einsatz in der klinischen Forschung [143]. Zudem werden sie auch in der Qualitätskontrolle und -sicherung und zur Bewertung von Wirksamkeit diagnostischer und therapeutischer Interventionen eingesetzt [144].

Durch eine standardisierte Einteilung ist es möglich Patienten auf nationaler und auf internationaler Ebene zu vergleichen [145].

DIC-Scores

Schon 1983 wurde vom Japanischen Gesundheits- und Wohlfahrtsministerium (JMHW) ein Score zur frühzeitigen Diagnose einer DIC herausgegeben. Seitdem wurde der JMHW-Score zur täglichen Routine auf japanischen Intensivstationen als DIC-Screening eingesetzt. Dieser beinhaltet die Thrombozytenzahl, die Prothrombinzeit, Fibrinogen und Fibrinospaltprodukte und schon bestehende Hinweise für Organdysfunktionen oder auch Blutungszeichen. Je nach Ausmaß der pathologischen Veränderungen werden 0 - 3 Punkte vergeben. Ein Punktwert von 7 oder darüber definiert eine DIC [146].

Erst 2001 wurde der JMHW-Score von der ISTH modifiziert und fand langsam den Weg auf hiesige Intensivstationen. Die Gerinnungsparameter für die Berechnung des Scores sind die gleichen: D-Dimere als Indikator für eine intravasale Fibrinbildung, Thrombozytenzahl, Thromboplastinzeit in Sekunden oder als INR, sowie Fibrinogen. Voraussetzung sind allerdings nicht mehr die Folgeerscheinungen der DIC sondern eine auslösende Grundkrankheit, die auch nicht mit Punkten bewertet wird. Ein Minimum von 5 Punkten wird für die Diagnose der fulminanten DIC („overt DIC“) verlangt [123]. Jedoch schließt ein Punktwert unter 5 eine DIC nicht aus, da die Gerinnungsstörung vielleicht noch nicht voll ausgeprägt ist und die DIC sich noch im Frühstadium befindet. Da dieser Score nicht für die Diagnostik der Frühstadien geeignet ist, da er sich auf die Diagnose der fulminanten DIC bezieht, bei der die

Gerinnungsmechanismen schon dekompenziert sind, wurde ein weiterer Score für die Erfassung der kompensierten DIC („nonovert DIC“) vorgeschlagen [123]. Dieser beinhaltet zusätzlich spezifische Kriterien wie Antithrombin oder Protein C-Spiegel, dessen Konzentrationen schon im Frühstadium einer DIC abfallen können. Von der ISTH gab es aber aufgrund der evtl. problematischen Laborbestimmungen bzw. der Verfügbarkeit keine breite Empfehlung.

Eine Weiterentwicklung des JMW-Scores wurde 2006 als JAAM-Score von der Japanischen Gesellschaft für Akutmedizin veröffentlicht. Dieser bewertet zusätzlich die Anzahl von SIRS-Kriterien mit Punkten. Außerdem wurde das Fibrinogen aus den Parametern gestrichen, da es zwar für die Diagnose der DIC hoch spezifisch ist, aber nur eine sehr geringe Sensitivität hat [147;148].

Laut einer prospektiven Analyse von Bakhtiari et al. 2004 ist das Scoring System der ISTH zuverlässig geeignet eine DIC zu erkennen oder auszuschließen [149]. Das Ergebnis dieser Studie lag bei einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 98%. Im Rahmen dieser Studie wurde auch der Ausschluss des Fibrinogens aufgrund seiner geringen Sensitivität aus dem ISTH-Score empfohlen. Dieser modifizierte Score wurde auch im Rahmen der CORTICUS-Studie genutzt.

Anhand des ISTH-Scores kann das Ausmaß der Gerinnungsstörungen bestimmt werden, dieses korreliert eng mit der Prognose bei Patienten mit septischem Schock [150].

Tab. 4: Modifizierter ISTH-Score für die fulminante DIC ohne Fibrinogen [151]

Laborparameter	Score
Thrombozytenzahl (1/nL)	
> 100	0
< 100	1
< 50	2
Fibrinospaltprodukte (D-Dimere oder lösliche Fibrinmonomere) ($\mu\text{g/ml}$)	
$\leq 0,39$	0
> 0,39	2
> 4	3
Prothrombinzeit (sec)	
$\leq 17,5$	0
> 17,5	1
> 20,5	2
Gesamtscore	
fulminante DIC	≥ 5
kompensierte DIC; weist auf eine DIC hin, kann sie aber nicht beweisen	< 5

Wichtige Laborparameter

Thrombozyten

Die Thrombozyten, auch Blutplättchen genannt, entstehen durch Abschnürung aus den Megakaryozyten des Knochenmarks unter Einwirkung des Wachstumsfaktors Thrombopoetin. Sie sind kernlos und sind 2 - 4 μm im Durchmesser. Ihre Lebensdauer beträgt 8 - 14 Tage. Alte Plättchen werden im retikuloendothelialen System der Milz und Leber durch Gewebsmakrophagen entfernt. Ungefähr ein Drittel aller Thrombozyten werden in der Milz gespeichert, diese befinden sich im ständigen Austausch mit dem Blut. Die Normwerte von Thrombozyten bei gesunden Menschen liegen zwischen 150 - 400/nL (Referenzwerte der Charité - Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie). Bei weniger als 100 - 150/nL spricht man von Thrombozytopenie. Eine Blutungsgefahr tritt meist erst bei Thrombozytenzahlen unter 30/nL auf.

Die Blutplättchen erfüllen eine Vielzahl physiologischer Aufgaben. Die Hauptfunktion der Thrombozyten ist die Blutstillung mit abschließender Bildung eines Thrombus, dabei sind sie sowohl an der zellulären als auch an der humoralen Phase der

Blutstillung beteiligt. Die Thrombozyten enthalten verschiedene Zellorganellen, darunter die Alpha-Granula, die u. a. bei Aktivierung gerinnungswirksame Substanzen wie Calcium, den von Willebrand-Faktor, Fibrinogen und Fibronectin sezernieren. Sie enthalten zusätzlich noch Wachstumsfaktoren und den Rezeptor P-Selektin, der als Zellrezeptor ein Marker für den Aktivierungsgrad der Plättchen ist. In den β -Granula befinden sich ADP, welches plättchenaggregatorisch wirkt, ATP als Energiequelle und das vasoaktive Serotonin und Thromboxan. Auf der Thrombozytenoberfläche werden diverse spezifische Rezeptoren bei Aktivierung durch verschiedenste mechanische und biochemische Stimuli exprimiert. Dazu zählen v. a. Kollagen, Thrombin, ADP, Thromboxan, Adrenalin, Serotonin, Immunkomplexe, Komplementfaktoren, Vasopressin, Plasmin, Streptokinase und gewebsspezifischer Plasminogenaktivator [152]. Durch Glykoproteinrezeptoren (GPIa / IIa, GPIIb / IIIa) wird die Adhäsion von Thrombozyten am verletzten Endothel getriggert. Ihre Oberfläche ist glatt, werden sie aktiviert, bilden sie Pseudopodien aus, die eine wichtige Voraussetzung für die Adhäsion, Aggregation und Agglutination im Rahmen der Blutgerinnung darstellen. Beim Zerfall der Thrombozyten wird die prokoagulatorische Thrombokinase, ADP, Serotonin und Thromboxan freigesetzt, welche wiederum zur Aktivierung weiterer Plättchen beitragen. Sezerniertes Serotonin wirkt zudem vasokonstriktorisch und unterstützt die Aggregationsvorgänge [153]. Die Expression von TF auf Monozyten wird durch die Adhäsion aktivierter Thrombozyten auf den leukozytären Zellen hochreguliert und ist der Haupttrigger der plasmatischen Gerinnungskaskade [154].

Durch ihre Fähigkeit Immunkomplexe und Virusteilchen zu phagozytieren spielen sie auch eine Rolle bei der Immunabwehr [155].

Aus den Alpha-Granula werden nach Stimulation durch Bakterien thrombozytäre mikrobizide Proteine (PMPs, „Platelet Microbicidal Proteins“) sezerniert [156], die lokal gegen verschiedene Bakterien wie *E. coli* oder *Staph. aureus* oder auch gegen Pilze vorgehen können [157]. Ebenso werden Zytokine, wie IL-8 oder IL-6 und Chemokine, die lokale inflammatorische Prozesse zusammen mit Endothelzellen und Leukozyten beeinflussen, freigesetzt [158]. Ihre „Toll-like-Rezeptoren“ erkennen die molekularen Muster auf den Bakterien und sezernieren vermehrt den entzündungsfördernden TNF- α , der die Immunabwehrprozesse aktiviert.

Paul Kubes konnte in einem Tiermodell zeigen [159], dass dieser Erkennungsmechanismus eine große Rolle in der Entstehung einer Sepsis mit

Organschädigung durch gramnegative Keime spielt. Bei schwerer systemischer Infektion binden die Thrombozyten über ihre TLR4 vermehrt LPS. Damit werden zusätzlich neutrophile Granulozyten gebunden und gleichzeitig aktiviert. Die neutrophilen Granulozyten sezernieren „klebrige Netze“ („neutrophil extracellular traps“) aus Protein und DNA um im Blut schwimmende Mikroorganismen zu fangen und zu zerstören [160]. Gleichzeitig wirken die von den neutrophilen Granulozyten sezernierten Netze und Substanzen prothrombotisch, da sich die Komplexe an den Kapillaren von Leber und Lunge anhaften und somit die Gefäßwände zerstören können [153].

Bestimmte Bakterien (z.B. Pneumokokken) können direkt durch die von ihnen exprimierte Neuramidase an Thrombozyten binden und sich „Huckepack“ zum geschädigten Gewebe transportieren lassen. Dort können sie weiteren Schaden durch Infiltration und Kolonisation verursachen [161].

Aktivierte Thrombozyten können aber auch am intakten Endothel inflammatorische Prozesse generieren. Durch die Freisetzung von proinflammatorischen Zyto- und Chemokinen wie IL-1 β durch die aktivierten Plättchen wird in Endothelzellen die Sekretion chemotaktischer Substanzen wie „Monocyte Chemoattractant Protein-1“ (MCP-1) und die Expression von Adhäsionsmolekülen wie „urokinasetype Plasminogen Activating Receptor“ (uPAR) und „Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) induziert. Was wiederum die Chemotaxis und Adhäsion von Monozyten begünstigt, die eine zentrale Rolle bei der Leukozytenmigration spielen und zur Atherosklerose beitragen [153;162;163].

Fibrinogen

Fibrinogen (Faktor I) ist die wasserlösliche Vorstufe vom Fibrin. Sie bildet die Grundstruktur (Matrix) für die sekundäre Wundheilung. Es wird in der Leber synthetisiert und gehört in die Gruppe der Akute-Phase-Proteine. Erhöhte Fibrinogenspiegel finden sich daher häufig bei sämtlichen entzündlichen Geschehen, nach Operationen, Traumen, Neoplasien, aber auch mit zunehmendem Alter. Eine Hyperfibrinogenämie geht auch mit einer erhöhten Plasmaviskosität einher und kann somit ein Risikofaktor für das Auftreten von Thrombosen sein. Niedrige Spiegel finden sich u. a. im Rahmen einer DIC, bei Lebersynthesestörungen, nach Thrombolysetherapie und bei Verlust in den extrazellulären Raum bei Aszites, Schock oder Verbrennungen [164].

Die Plasmakonzentration liegt bei 1,5 - 4,5g/l (Referenzwerte der Charité - Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie).

Erst bei deutlich verminderten Fibrinogenkonzentrationen (< 0,5g/l) kommt es zur Blutungsneigung, sofern keine gesteigerte fibrinolytische Aktivität besteht [165].

Thromboplastinzeit (TPZ) / Prothrombinzeit (PT) / Quicktest / INR

Die Bestimmung der Prothrombinzeit ist ein globaler Test zur Beurteilung der Blutgerinnung. Primär kann über die Aktivität der Vitamin K-abhängigen Faktoren II, VII und X, sekundär, da weniger empfindlich, über die Aktivität des Faktor V, sowie über Fibrinogen (Faktor I) eine Aussage getroffen werden.

Es wird die Zeit bestimmt, die nach der Aktivierung des Gerinnungssystems mittels Thromboplastin (TF) vergeht, bis Thrombin gebildet wird.

Die TPZ wird in Sekunden angegeben und variiert von Labor zu Labor in Abhängigkeit vom verwendeten Thromboplastin-Reagenz, daher können keine allgemein gültigen Referenzwerte angegeben werden. Es wurde eine Umrechnung auf einen WHO-Standard empfohlen.

Der TPZ-Wert wird in Prozent Gerinnungsaktivität aus der gemessenen TPZ des Patientenserums im Vergleich zu einem Standardserum angegeben und wird dann als Quick-Wert bezeichnet [166]. INR (International Normalized Ratio) ist die normierte Umrechnung der TPZ für eine bessere Vergleichbarkeit der Werte [167].

D-Dimere

D-Dimere sind Fibrinspaltprodukte (Fibrin-Degradationsprodukte). Ein effektiver Wundverschluss auf Endotheldefekten wird durch Fibrin mit einem festen Fasernetz aus Querverbindungen gebildet. Die Fibrinspaltprodukte entstehen nach Spaltung von quervernetztem Fibrin und Fibrinogen durch Faktor XIIIa und Plasmin, anhand derer eine Quantifizierung der intravasalen Gerinnungsaktivität mit bestimmten Nachweismethoden erfolgen kann [168].

In der Literatur gibt es verschiedene Nomenklaturen. Bei dem Abbau der Fibrinnetze entstehen Fibrin-Degradationsprodukte (FbDP), in der Klinik werden diese als D-Dimere oder D-Dimer-Antigene bezeichnet. Sie dienen der Diagnostik pathologischer Gerinnungsvorgänge z.B. bei einer Thrombose oder Lungenembolie. Bei der enzymatischen Spaltung von Fibrinogen entstehen Fibrinogen-Degradationsprodukte (FgDP), bei denen keine Quervernetzungen vorhanden sind. Ansonsten unterscheiden sie sich nur wenig von den Fibrin-Degradationsprodukten. Sie dienen

dem Nachweis der fibrinolytischen Aktivität. Beide Degradationsprodukte besitzen spezifische D-Epitope, sie können je nach Nachweismethode einzeln oder auch zusammen erfasst werden. Häufig werden die großmolekularen Fibrin-Oligomere durch die handelsüblichen Tests nachgewiesen [169;170].

Der Referenzwert liegt bei bis zu 0,5µg/ml (Referenzwerte der Charité - Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie).

Faktor VII

Der Normwert liegt bei 60 - 130% (Referenzwerte der Charité - Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie).

Faktor VII ist ein Vitamin K-abhängiges Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 50kD. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit von 2 - 4 Stunden ist Faktor VII als erstes bei einem Leberschaden im Plasma abfallendes Proenzym. Bei einer Gefäßverletzung bildet es zusammen mit TF, welcher aus dem Gewebe in das Blut freigesetzt wird, einen Komplex und aktiviert zusammen mit Calcium die Faktoren X und IX.

Ein erworbener Mangel kommt bei der Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten, Lebererkrankungen und einer gestörten Vitamin K-Absorption vor. Klinisch relevante Blutungskomplikationen wurden bei Faktor VII-Spiegeln unter 10% beobachtet, schwere Blutungskomplikationen bei Faktor VII-Spiegeln unter 1% [171].

Zusammenhang zwischen Inflammation und Gerinnungsaktivierung

Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Gerinnungssystem, der Inflammation und der Immunantwort. Diese Verflechtung sieht man auch bei einer DIC, auf der einen Seite steht das aktivierte Thrombin, welches die Produktion proinflammatorischer Zytokine und die Bildung von C5a fördert, auf der anderen Seite stehen die Zytokine, die die Gerinnungsabläufe stimulieren [29]. Dies zeigt, dass auch ein inflammatorischer Prozess aufgrund der Gerinnungsaktivierung verstärkt werden kann. Schon 1968 berichteten Corrigan et al. bei Patienten mit Septikämien über Veränderungen im Gerinnungssystem und beobachteten dabei, dass eine Aktivierung der Gerinnung positiv mit dem Schockzustand bei einer Sepsis korreliert [172].

Die zentrale pathophysiologische Rolle einer gestörten Hämostase bei Patienten mit Sepsis wurde bei Untersuchungen zum Ausmaß der Gerinnungsstörung, deren Zeitablauf während des Krankheitsverlaufes und die Beziehung zum Endothel aufgezeigt. Das Ausmaß der Gerinnungsstörung ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung. In leichten Fällen kommt es nur zu Abweichungen der Gerinnungsparameter, im Sinne einer verlängerten Prothrombinzeit bzw. einem verminderten Quick-Wert, hohe, bzw. in schweren Fällen auch niedrige Fibrinogenkonzentrationen, niedrige Thrombozytenzahlen, verminderte Inhibitorenkonzentration (AT und Protein C). Zeichen einer Gerinnungsaktivierung können z.B. erhöhte D-Dimer Konzentrationen sein, die sich bei den meisten Patienten mit Sepsis finden. Die Gerinnungsstörung kann zu Thrombosen und Ischämien führen, zur Ausbildung einer fulminanten DIC und endet im schlimmsten Fall im Multiorganversagen. Eine Hämostaseaktivierung kann nur laboranalytisch erfasst werden [2;3;173;174].

Tab.5: Laborkonstellationen bei zunehmender Gerinnungsaktivierung in der Sepsis modifiziert nach [175]

Sepsis	Schwere Sepsis	Septischer Schock
↓ AT	↓↓ AT	↓↓↓ AT
↓ Protein C	↓↓ Protein C	↓↓↓ Protein C
↑ D-Dimer	-/↑ D-Dimer	↑ D-Dimer
↑ TAT-Komplex	-/↑ TAT-Komplex	↑ TAT-Komplex
	- aPTT/PT	↑ aPTT/PT
	-/↑ Fibrinogen	↓ Fibrinogen
	-/↑/↓ Thrombozyten	↓ Thrombozyten

Bei der gegenseitigen Beeinflussung von Inflammation und Aktivierung des Gerinnungssystems bei schwerer Sepsis spielen mehrere Systeme im Organismus eine Rolle. Die Gerinnungskaskade kann durch eine Endothelschädigung, Bakterientoxine oder Thrombozytenaggregation aktiviert werden. Auch eine Vielzahl an Zellen und Mediatoren wie das Endothel, TF, TNF- α , Monozyten, Thrombozyten und das Kontaktsystem zählen dazu. Ein weiterer Auslösemechanismus für eine DIC kann eine hohe Konzentration von Zytokinen, gebildet durch eine gesteigerte Immunantwort, sein [176].

Dabei scheint IL-6 im Rahmen inflammatorischer Prozesse eine wesentliche Rolle bezüglich der Aktivierung des Gerinnungsprozesses zu spielen [177], in dem es die Synthese von Fibrinogen, Faktor VII und den vWF steigert. Ebenso wird die Expression von TF sowohl auf Monozyten und auf Endothelzellen durch IL-6 erhöht, zusätzlich die Thrombopoese gesteigert und die Synthese von antithrombotischen Faktoren wie Protein S und AT gehemmt [178].

Diese Aktivierung ist charakterisiert durch erniedrigte AT und Protein C-Konzentrationen, ein Ansteigen von TF und seines natürlichen Inhibitors TFPI, eine Erhöhung des Faktor Xa-Spiegels, sowie eine erhöhte Konzentration an Thrombin-Antithrombin-Komplexen (TAT-Komplex), Fibrinmonomeren und D-Dimeren. Gleichzeitig kommt es bei der DIC zur Hemmung der Fibrinolyse [29].

Mechanismen der Gerinnungsaktivierung in der Sepsis

In Abbildung 2 ist ein schematischer Überblick über die Gerinnungsaktivierung bei der Sepsis gegeben. Dieser wird nachfolgend beschrieben.

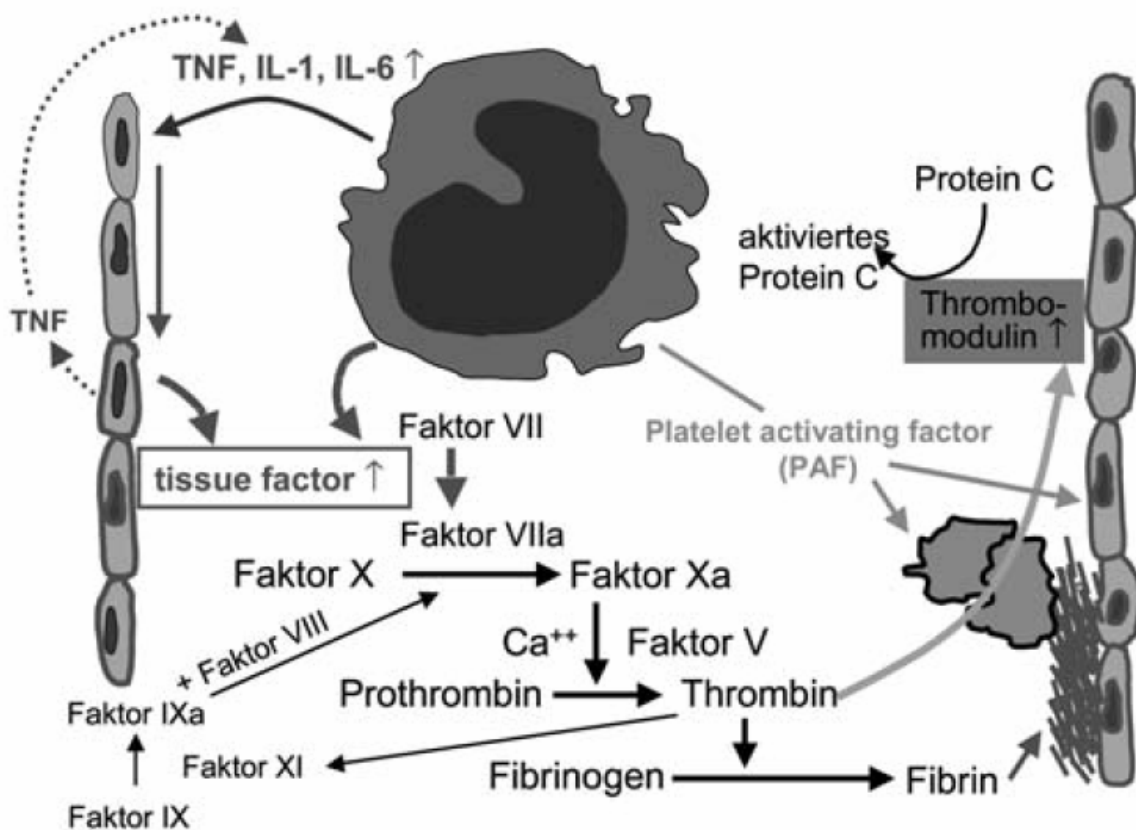


Abb. 2: Schematischer Überblick über die Gerinnungsaktivierung bei Sepsis nach Glück, T. [179]

Tissue Factor

Bei der inflammatorisch bedingten Initiation der Gerinnungskaskade ist meist die Expression von TF auf Gewebszellen, die nicht direkt mit dem Blut in Kontakt stehen, auf Monozyten, Makrophagen oder neutrophilen Granulozyten der Auslöser der Gerinnungsaktivierung [124;180;181].

Faktor VII reagiert mit dem auf Zelloberflächen exprimierten TF, wird aktiviert und zusammen bilden sie den TF / VIIa-Komplex, der Faktor IX und X aktiviert. Endresultat ist die Bildung von Thrombin, welches Fibrinogen in Fibrinmonomere spaltet und einer der potentesten Thrombozytenaktivatoren ist [124].

Auch proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-1, IL-6, auch IL-12, CRP (C-reaktives Protein), Komplement und Endotoxin führen zu einer Aktivierung von TF-Expression, ebenso schwere Infektionen und Erkrankungen mit aktivierter Gerinnung [182]. In einer Studie von Franco et al. wurde an gesunden freiwilligen Probanden eine Endotoxinämie durch LPS-Injektion induziert. Somit konnte eine gesteigerte TF-mRNA-Expression durch zirkulierende Monozyten mit gleichzeitigem Anstieg von Thrombin nachgewiesen werden [183].

Die Produktion von TF wird durch NF- κ B reguliert und die Speicherung findet in den Alpha-Granula der Thrombozyten statt. Bei Aktivierung der Thrombozyten wird TF an der Oberfläche exprimiert und freigesetzt [184].

Thrombozyten

Ein Abfall der Thrombozyten ist ein charakteristischer Befund nach Endotoxininfusion, dies wird als direkte Wirkung bakterieller Toxine auf die Thrombozyten gewertet. Thrombozyten können zu einer inflammations-assoziierten Aktivierung der Gerinnung beitragen. Entweder erfolgt die Aktivierung direkt über Endotoxin oder indirekt über proinflammatorische Zytokine. An den aktivierten Thrombozyten lagern sich aktivierte Gerinnungsfaktoren an und beschleunigen somit die Thrombinbildung mit der Folge einer Aktivitätsabnahme der Gerinnungsinhibitoren und einer ungehemmten Thrombinbildung. Dies führt durch einen positiven Rückkopplungsmechanismus wiederum zu einer Aktivierung zirkulierender Thrombozyten [22;185].

Zytokine

Monozyten-Makrophagen schütten in der „hyperinflammatorischen“ Phase der Sepsis frühe proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , MIF, C5a und IL-1 aus. Diese wirken synergistisch in der Synthese weiterer Zytokine und Mediatoren wie IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ , dem thrombozytenaktivierenden Faktor PAF oder HMGB-1 („High Mobility Group Protein B-1“) mit vielfältigen teils auch gegensinnigen Wirkungen auf die Immunantwort [186].

In der Wirkungsbandbreite stehen auf der einen Seite mit eher immunsuppressiven Wirkungen die Interleukine IL-4, IL-10 und IL-13, als auch der Transforming Growth Factor- β (TGF- β). Auf der anderen Seite stehen TNF- α , MIF und IL-1 mit einem ausgeprägten proinflammatorischem Effekt. Zusätzlich gibt es diverse andere

Zytokine mit pro- oder antiinflammatorischer Wirkungskomponente oder auch pro- und antithrombotischen Modulatoren der Hämostase.

Die Aktivierung proinflammatorischer Zytokine über Endotoxin ist bisher am besten untersucht worden. Tabelle 6 fasst die Zellen und Proteine zusammen, die durch mikrobielle Produkte aktiviert werden und damit Einfluss sowohl auf die Inflammation als auch die Gerinnung nehmen. Eine entscheidende Rolle bei der Regulation der lokalen und systemischen Immunantwort spielt MIF. Induziert durch bakterielle Produkte und Zytokine wird MIF von Leukozyten sezerniert. MIF wirkt proinflammatorisch, erhöht die TLR4-Expression auf Phagozyten und steigert den proinflammatorischen Effekt anderer Zytokine [72].

Tab. 6: Modulation der Entzündung durch Mediatoren [29;187]

Aktivierung durch mikrobielle Produkte	Mediatoren	
	proinflammatorisch	antiinflammatorisch
Monozyten/Makrophagen	TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, HMGB-1	sTNFr, IL-1Ra
Neutrophile	HMGB-1	IL-4, IL-10
Lymphozyten	IFN- γ	TGF- β
Thrombozyten	NO, PAF	BPI, Defensine
Endothelzellen	TF, Prostaglandine, Leukotriene, Serotonin, Selektine	sIL-2r
Komplementsystem	C5a, C3a	
Gerinnungssystem	Faktor XII	

Abkürzungen: NO = Stickoxid; IL-1Ra = IL-1 Rezeptorantagonist; BPI = „Bacterial / Permeability-Increasing Protein“; sTNFr = löslicher TNF-Rezeptor; sIL-2r = löslicher IL-2-Rezeptor; HMGB-1 = „High Mobility Group Protein-1“, PAF = Plättchen aktivierender Faktor; TGF- β = Transforming Growth Factor- β ; TF = Tissue Factor; IFN- γ = Interferon- γ

Nach einer Übersicht von van der Poll et al. [188] kommt es nach einer LD100-E. coli-Infusion bei Schimpansen zu einem starken Anstieg von TNF- α und mehrerer pro- und antiinflammatorischer Zytokine. Beim Menschen und auch bei Primaten konnten sowohl in vivo als auch in vitro Beziehungen zwischen Veränderungen im Gerinnungssystem und dem Anstieg von Zytokinen im Plasma nachgewiesen

werden. In vivo wirken die Zytokine TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 und IL-12 prothrombotisch, während IL-10 in vivo eine antithrombotische Wirkung entfaltet.

Die TF Expression kann durch folgende Zytokine beeinflusst werden: TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IFN- γ und MCP-1. Van der Poll stellt in einer Übersicht fest, dass mehrere Zytokine die TF-Expression auf Endothelzellen und Monozyten in vitro beeinflussen und sie durch direktes Zusammenspiel zwischen Zytokinen, Monozyten, Endothelzellen und Lymphozyten für die Aktivierung der Hämostase verantwortlich sind [188].

Beim Menschen und beim Schimpansen induzieren TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 und IL-2 eine Aktivierung des Gerinnungssystems. In vitro vermittelt der Typ 1 des TNF-Rezeptors (p55-TNF) die TNF-induzierte TF-Expression auf den Endothelzellen. Allerdings konnte in vivo nicht zweifelsfrei belegt werden, dass endogen freigesetzter TNF- α für die Aktivierung der Gerinnung bei Sepsis bzw. Endotoxinämie zuständig ist. Dies zeigten auch Untersuchungen bei Schimpansen, bei denen der letale Effekt der LD100-E.coli-Infusion durch Hemmung von TNF durch einen neutralisierenden Antikörper verhindert werden konnte, die Aktivierung des Hämostasesystems jedoch nicht unterbunden wurde [189].

Auch in einer Studie mit freiwilligen Probanden wurde eine Aktivierung der Gerinnung trotz Infusion eines TNF-Rezeptorproteins zur Hemmung der TNF Wirkung nach Endotoxininjektion beobachtet [190]. Daraus könnte man schließen, dass die Gerinnungsaktivierung nach Endotoxingabe nicht über TNF- α vermittelt wird.

Endothel

In vielfältiger Weise beeinflusst das Endothel den Gerinnungsprozess. Die Endotheloberfläche besitzt unter physiologischen Bedingungen antikoagulatorische Eigenschaften, die Thrombozytenaggregation und Gerinnung werden gehemmt, die Fibrinolyse gesteigert. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann es prokoagulatorische Eigenschaften entwickeln. Aufgrund der Beteiligung am Gerinnungs- und Fibrinolyse-systems ist das Endothel ein wichtiger Regulator der Hämostase. Durch Freisetzung vasoaktiver Substanzen reguliert es den Gefäßtonus, es kontrolliert den Austausch zwischen Interstitium und Gefäßlumen, bei entzündlichen Vorgängen interagiert es mit Leukozyten [58]. Frühzeitig manifestieren sich Entzündungsvorgänge am Endothel, es kommt zur Leukozytenmigration in die Gefäße. Dort werden durch die Leukozyten Proteasen sezerniert, durch die das Endothel zerstört wird und die Leukozyten weiter in das umliegende Gewebe

eindringen können [191]. Durch die endotheliale Dysfunktion kommt es zur Adhäsion von Monozyten via endotheliales P-Selektin, dies führt zu einer erhöhten Sekretion von MCP-1 und von TNF- α . Zusätzlich kommt es zum Kontakt von Plasma mit perivaskulären Substanzen wie TF oder Kollagen und somit zu einer Aktivierung der Gerinnung [184]. Durch P-Selektin als C3b-Bindungsprotein kann auch das Komplementsystem aktiviert werden [192].

Durch die gleichzeitige Freisetzung von thrombogenen Faktoren binden Thrombozyten und inflammatorische Zellen am Endothel, die Folge ist auch eine Gerinnungsaktivierung [193].

Tab. 7: Mechanismen der Gerinnungsaktivierung [194;195]

	Effekte
Aktiviertes Endothel	↑ Expression von Adhäsionsmolekülen und TF; P-Selektin fördert Thrombozytenaggregation; PAF Sekretion stimuliert Thrombozyten; ↓ Expression von Thrombomodulin und EPCR hemmt die Protein C Aktivierung; Synthese von vasoaktivem NO und Prostazyklin
Aktivierte Monozyten	↑ Expression von TF; ↑ IL-6 und TNF- α -Synthese unterstützen Akute Phase Proteine mit prokoagulatorischen Eigenschaften
Neutrophile Granulozyten	Elastase inaktiviert AT und Thrombomodulin und spaltet TFPI
Komplement-System	↑ Chemotaxis; ↑ Zytokinsynthese; ↑ Aktivierung neutrophiler Granulozyten; verminderter C1-Esterase-Inhibitor führt zum Kontrollverlust des Intrinsic System
Akute Phase Proteine	↑ Synthese von Gerinnungsfaktoren; ↓ Synthese von AT; α 1-Antitrypsin inaktiviert APC und spaltet TFPI; CRP steigert die TF-Expression; C4b bindet Protein S; TNF aktiviert die Fibrinolyse
Proinflammatorische Zytokine	Monozytäre TF Expression; ↑ TF-Expression auf Endothelzellen und Makrophagen; Supprimierung von EPCR und Thrombomodulin; ↑ Freisetzung von TFPI vom Endothel mit Aktivitätsverlust; ↑ PAI-1; ↑ Thrombozytenaktivierung

Abkürzungen: TF = Tissue factor; PAF = Plättchen aktivierender Faktor; EPCR = endothelialer Protein C-Rezeptor; NO = Stickoxid; IL-6 = Interleukin-6; TNF- α = Tumornekrosefaktor- α ; AT = Antithrombin; TFPI = Tissue Factor Pathway Inhibitor; APC = aktiviertes Protein C; CRP = C-reaktives Protein; PAI-1 = Plasminogen Aktivator Inhibitor-1

Durch verschiedene Ursachen, die in Tabelle 3 dargestellt sind, kann es zu einer übermäßigen intravasalen Aktivierung des Gerinnungssystems (Hyperkoagulabilität) mit vermehrter intravasaler Fibrinbildung und Fibrinablagerung kommen [2;54].

Im Extremfall entsteht eine disseminierte intravasale Gerinnung. Nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten (< 5%) mit gleichzeitiger SIRS und DIC entwickeln sich schwere Blutungskomplikationen [7]. In den letzten Jahren erkannte man, dass diese komplexe Dysfunktion des Gerinnungssystems viel häufiger zu Mikrozykulationsstörungen führt. Daraus resultiert eine verstärkte Gewebehypoxie, die ihrerseits im Sinne eines Circulus vitiosus die proinflammatorische Reaktion unterhält. Zusätzlich tragen Thrombin und Faktor Xa lokal und systemisch direkt zur Inflammationsreaktion und Zytokinausschüttung bei [54;196]. Das die DIC eine erhebliche Rolle bei der Ausbildung von Organdysfunktionen spielt, zeigen postmortale Untersuchungen bei Patienten mit DIC, bei denen gleichzeitig hämorrhagische Gewebnekrosen, thrombotische Prozesse sowohl im Mikro- als auch Makrostromgebiet und diffuse Blutungen in verschiedenen Organsystemen zu finden waren [197].

Eine Aktivierung des Fibrinolysesystems, erkennbar an der hohen Konzentration von Fibrinolyseprodukten, ist bei der Sepsis ebenso häufig zu beobachten wie die Gerinnungsaktivierung. Tierexperimentelle Studien zeigten nach Endotoxininjektion allerdings nur eine kurzfristige Aktivität der Fibrinolyse. Nach ungefähr 4 Stunden kommt es zur verminderten Plasminbildung, parallel dazu zu einer vermehrten Aktivität der Fibrinolyseinhibitoren wie Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) und der Thrombin-aktivierbare Fibrinolyseinhibitor (TAFI). Aus der inflammationsinduzierten Gerinnungsaktivierung, die ihr Maximum nach 4 - 5 Stunden erreicht, das fibrinolytische System zu diesem Zeitpunkt bereits geschwächt ist, ergibt sich netto meist eine überwiegend prokoagulatorische Aktivität [198;199].

Therapie der DIC

Die erfolgreiche Therapie einer DIC hängt von einer frühzeitigen Erkennung der DIC und der Diagnose der zugrunde liegenden Erkrankung ab.

Es gibt vier Therapiegrundsätze:

- Therapie der auslösenden Ursache,
- Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der Mikrozykulation,
- Schutz betroffener Organe vor Ischämie, Blutung oder Mikrothromben,
- Ersatz von Blutbestandteilen und Heparintherapie abhängig von der aktuellen Blutungsgefahr [133;137;138].

Oft ist jedoch die Ursache z.B. eine schwere Sepsis meist nur verzögert unter Kontrolle zu bringen. Daher scheint es dann sinnvoll zu sein, die übermäßig ablaufenden Gerinnungsprozesse zu hemmen. Die Gabe von Gefrierplasma (FFP, Fresh Frozen Plasma) kann zur Substitution von Gerinnungsfaktoren empfohlen werden. Dadurch können sowohl die Prokoagulatoren als auch die Gerinnungsinhibitoren in relativ physiologischem Verhältnis substituiert werden. Allerdings muss die hohe Volumenbelastung beachtet werden. Sollte keine ausreichende Wirkung erzielt werden, bzw. eine manifeste Blutung bestehen, die durch einen Mangel an Faktor II oder an Mangel der Prothrombinkomplexfaktoren (Faktor II, VII, IX, X) bedingt ist, kann die Gabe von Fibrinogenkonzentrat oder PPSB (Prothrombinkonzentrat) in Erwägung gezogen werden [133;165;195;200]. Allerdings sollte vorher eine ausreichende Konzentration an gerinnungshemmenden Substanzen, d.h. AT (> 80%) sichergestellt sein, da bei einer erhöhten Gerinnungsneigung durch die Gabe von Prokoagulatoren die Prozesse noch verstärkt werden [201]. Es wird im Stadium II und III oft noch eine AT-Zufuhr empfohlen, dadurch sollen die Prokoagulatoren v. a. Faktor IIa und Xa gehemmt und somit die Hyperkoagulabilität mit intravasaler Thrombinbildung durchbrochen werden. Allerdings kann dadurch die 28-Tage Letalität bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht signifikant reduziert werden. Dies ergab eine von März 1997 bis Januar 2000 durchgeführte randomisierte Studie, die KyberSept-Studie, mit 2314 eingeschlossenen Patienten [202]. Daher wird in den aktuellen Sepsis-Leitlinien die Substitution von AT nicht empfohlen.

Fragestellung

Allgemein ist die Sepsis die häufigste Todesursache in der Intensivmedizin. Die Bedeutung von niedrig dosiertem Hydrokortison für die Kreislaufstabilisierung bei Patienten im septischen Schock, insbesondere bei Patienten mit relativer Nebennierenrindeninsuffizienz, ist noch immer umstritten.

In der CORTICUS-Studie sollte überprüft werden, ob niedrig dosiertes Hydrokortison bei Patienten im septischen Schock gegenüber Plazebo einen Benefit besitzt.

Die Wirkung von Hydrokortison auf Koagulation und Inflammation, sowie deren Interaktionen sind komplex und bisher nur unzureichend erforscht.

Ziel dieser Arbeit war es als Projekt in Mitarbeit an der CORTICUS-Studie, klinisch relevante Daten über die Wirkung von niedrig dosiertem Hydrokortison auf die Balance zwischen Inflammation und Immunsuppression bei Patienten im septischen Schock in Abhängigkeit der Nebennierenrindenfunktion zu erheben.

Dabei lag das Hauptinteresse darin, die Wirkung von Hydrokortison auf humorale pro- und antiinflammatorische Mediatoren zu untersuchen und zu überprüfen, ob ein Einfluss auf die allgemeine Gerinnung erkennbar ist.

Dabei wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation folgende Fragen untersucht:

- Welchen Einfluss hat niedrig dosiertes Hydrokortison bei Patienten im septischen Schock auf die allgemeine Gerinnung?
- Sprechen Nonresponder und Responder bezüglich der Gerinnung unterschiedlich auf die Therapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison an?
- Gibt es Unterschiede bezüglich des DIC-Scores unter der Therapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison?

Material und Methoden

Studiendesign

Die CORTICUS-Studie ist eine von der EU geförderte multinationale, prospektive, randomisierte, Plazebo-kontrollierte, doppelblinde Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von niedrig dosiertem Hydrokortison bei Patienten im septischen Schock, die in der Zeit von April 2002 bis Oktober 2005 durchgeführt wurde. Die Sub-Studie wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Das schriftliche Einverständnis der Patienten bzw. durch deren amtliche Betreuer wurde eingeholt.

Randomisierte Patienten erhielten entsprechend dem CORTICUS Protokoll an den ersten 5 Tagen 4 x 50mg Hydrokortison (HC) oder Plazebo, an den weiteren 3 Tagen 2 x 50mg HC oder Plazebo und an den Tagen 9 bis 11 jeweils 1 x 50mg HC oder entsprechend ein Plazebo-Präparat.

Blutentnahmen für die Labor-Untersuchungen erfolgten an folgenden Zeitpunkten:

- vor Gabe der Studienmedikation und Durchführung des ACTH-Testes am 1. Tag, auch Tag 0 oder Baseline genannt,
- an den Tagen 3, 6, 12, 18 und 28 jeweils morgens in einem Zeitfenster von 2 bis 4 Stunden nach Gabe der Studienmedikation.

Studienverblindung

Die Studienmedikamente wurden zentral durch den Klocke Verpackungs Service, aufgeteilt, verpackt und verblindet. In jeder Box befanden sich 30 Fläschchen (ein Reservefläschchen) mit Trockensubstanz, die in 2ml Aqua dest. (ebenso in der Box) aufzulösen war. Jeder Patient bekam nach dem Zufallsprinzip eine ihm zugeordnete weiße Box, versehen mit Namen und Patientencode, entweder mit der medikamentenfreien Trägersubstanz oder mit Hydrokortison.

Einschlusskriterien

Alle Patienten erfüllten die folgenden Einschlusskriterien:

1. Klinischer Nachweis einer Infektion innerhalb von 72 Stunden und Erfüllen eines der folgenden Kriterien:

- Nachweis von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten in sonst steriler Körperflüssigkeit

- Pathogene Mikroorganismen in sonst sterilen Körperflüssigkeiten (z.B. Blut, Urin, Sputum...)
- Offensichtlich erkennbare Ursache der Infektion (z.B. Darmperforation, eitrige Wunddrainage)
- Sonstiger klinischer Nachweis einer Infektion (z.B. Pneumonie, nekrotisierende Faszitis...)

2. Kriterien einer Sepsis mit zwei der nachfolgenden Kriterien:

- Temperatur $> 38,3^{\circ}\text{C}$ oder $< 35,6^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
- Atemfrequenz $> 20/\text{min}$ oder $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ oder Mechanische Ventilation
- Leukozyten $> 12000/\mu\text{l}$ oder $< 4000/\mu\text{l}$ oder Linksverschiebung mit $> 10\%$ unreifen Neutrophilen

3. Vorliegen eines septischen Schocks $\leq 24\text{h}$ mit den folgenden beiden Kriterien:

- Hypotension: Systolischer Blutdruck $< 90\text{mmHg}$ oder Abfall $> 50\text{mmHg}$ vom Ausgangswert ($> 1\text{h}$) bei Hypertonikern, trotz adäquater Flüssigkeitstherapie und / oder Dopamin ($\geq 5\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) oder jede andere Therapie mit Vasopressoren (Adrenalin, Noradrenalin, Phenylephrin, Vasopressin)
- Organhypoperfusion / -dysfunktion in zeitlichem Zusammenhang mit der Sepsis (unabhängig von der Grunderkrankung oder Medikamenten) innerhalb der letzten 24 Stunden

4. Zusätzlich eines der folgenden Kriterien:

- Oligurie
- Metabolische Azidose ($\text{pH} < 7,3$ oder Base Excess $\geq 5,0\text{mmol}/\text{L}$ oder Laktat $> 2\text{mmol}/\text{L}$)
- Hypoxie ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 280$ ohne Pneumonie oder < 200 mit Pneumonie)
- Bewusstseinsbeeinträchtigung ($\text{GCS} < 14$ oder akute Verschlechterung)
- Thrombozytopenie ($< 100.000/\mu\text{l}$)

5. Das Vorliegen einer Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft
- Alter < 18 Jahre
- Grunderkrankung mit Überlebensprognose < 3 Monate

- Kardiopulmonale Reanimation innerhalb der letzten 72 Stunden
- Medikamentös induzierte Immunsuppression oder Chemo- oder Bestrahlungstherapie innerhalb der letzten 4 Wochen
- Glukokortikoidtherapie innerhalb der letzten 6 Monate, jede Akuttherapie mit Glukokortikoiden, Glukokortikoidinhalation, keine Kontraindikation war eine topische Glukokortikoidapplikation
- HIV
- DNR- Order (keine Reanimationseinwilligung)
- Akuter Herzinfarkt oder akute Lungenarterienembolie
- Andere medikamentöse Studien innerhalb von 30 Tagen
- Moribunde Patienten mit einer Lebenserwartung < 24 Stunden
- Intensivstationsaufenthalt > 2 Monate

Blutentnahme und Verarbeitung

Blutprobengewinnung

Die Blutentnahmen erfolgten direkt vor Studienbeginn und an den Tagen 3, 6, 12, 18 und 28 aus arteriellen oder venösen Zugängen unter sterilen Kautelen.

Behandlung der Blutproben

Die Blutproben wurden nach der Entnahme bis zur Weiterverarbeitung auf Eis aufbewahrt.

Messmethoden

Die Messungen der Parameter Protein C, Faktor VII, D-Dimere und TPZ erfolgten durch das Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie (Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum) mit den dort etablierten Nachweisverfahren und den entsprechenden Reagenzien der Fa. Roche Diagnostics GmbH. Die Thrombozytenzahlen wurden im hauseigenen Labor mit dem CellDyn 1600® der Fa. Abbott im durchflusszytometrisch ermittelten Differentialblutbild bestimmt.

Protein C

Testprinzip laut Herstellerangaben der Fa. Roche Diagnostics GmbH zur quantitativen Bestimmung der Protein C-Aktivität in Citratplasma mit dem Reagenz STA Protein C Clotting:

„Die vorverdünnte Probe wird mit Cephalin (Phospholipid, PF3-Äquivalent), Protein C-Mangelplasma und einem spezifischen Protein C-Aktivator (Protac) versetzt. Hierdurch wird das in der Probe enthaltene Protein C aktiviert und gleichzeitig die Kontaktaktivierung des intrinsischen Gerinnungssystems gestartet. Durch Zugabe von Calciumchlorid-Lösung wird die weitere Gerinnungskaskade bis zur Bildung eines Fibringerinnsels in Gang gesetzt. Die unter diesen Bedingungen ablaufende partielle Thromboplastinzeit (PTT) wird allein durch die Protein C-Aktivität der Probe bestimmt, da das Reaktionsgemisch durch Zusatz des Protein C-Mangelplasmas alle anderen Faktoren im Überschuss enthält. Das aktivierte Protein C spaltet die Faktoren Va und VIIIa und verlängert dadurch die PTT. Die Protein C-Aktivität ist zur PTT-Verlängerung proportional.“

Faktor VII

Testprinzip laut Herstellerangaben der Fa. Roche Diagnostics GmbH zur quantitativen Bestimmung der Faktor VII-Aktivität in Citratplasma mit dem Reagenz STA Factor VII:

„Mit diesem Test wird nach Zugabe von STA Neoplastin Plus Reagenz der Fa. Roche Diagnostics GmbH die Gerinnungszeit eines Systems gemessen, in dem alle Faktoren außer Faktor VII, der aus der zu testenden Probe stammt, konstant und im Überschuss (mit dem Test STA Factor VII geliefert) vorhanden sind.“

D-Dimere

Testprinzip laut Herstellerangaben der Fa. Roche Diagnostics GmbH zur quantitativen Bestimmung von D-Dimer in Citratplasma mit dem Reagenz STA LIATEST® D-DI:

„Die Probe wird mit dem Reagenz STA LIATEST® D-DI der Fa. Roche Diagnostics GmbH versetzt. Die mit monoklonalen Antikörpern beschichteten Latexpartikel agglutinieren in Anwesenheit von Fibrinabbauprodukten. Die Agglutination führt zu einer stärkeren Lichtstreuung, die als Zunahme der optischen Dichte gemessen wird. An einer Kalibrationskurve wird die Änderung der optischen Dichte abgelesen.“

Thromboplastinzeit (TPZ)

Testprinzip laut Herstellerangaben der Fa. Roche Diagnostics GmbH zur Bestimmung der Thromboplastinzeit in Citratplasma mit dem Reagenz STA Neoplastin Plus:

„Die Zugabe von Calciumthromboplastin zu Citratplasma bewirkt den Ablauf des exogenen Gerinnungssystems bis zur Bildung eines Fibringerinnsels. Die Zeit bis zum Gerinnungseintritt wird mit dem Normalstandard verglichen. Dabei wird die Aktivität folgender Gerinnungsfaktoren erfasst:

- Faktor II (Prothrombin)
- Faktor V (Proakzelerin)
- Faktor VII (Prokonvertin)
- Faktor X (Stuart-Prower-Faktor)

Gemessen wird die Zeit von der Reagenzpipettierung bis zur Gerinnselformung. Über ein Bezugskurvensystem kann das Ergebnis in Prozent der Norm ausgedrückt werden. Das Reagenz enthält einen spezifischen Heparin-Inhibitor. Die gemessene Zeit wird von eventuell in therapeutischen Konzentrationen vorhandenem Heparin nicht beeinflusst.“

Thrombozytenzahl

Die Thrombozytenzahl wurde mittels Durchflusszytometrie im CellDyn® der Fa. Abbott gemessen. Wenn Zellen von Laserlicht durchleuchtet werden, absorbieren sie und streuen Anteile des Lichtes. Unterbrechungen des Lichtstrahls werden dabei zur Zellzählung genutzt. Änderungen im Streulichtverhalten können Aussagen über Zellgröße und deren innere Strukturen ermöglichen [203].

DIC-Score

Zur Diagnostik der DIC und zur Berechnung des DIC-Scores wurde der modifizierte ISTH-Score benutzt, der kein Fibrinogen berücksichtigt.

Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mittels „Statistical Package for the Social Sciences“, (SPSS Inc. ®, Version 14).

Patientencharakteristik: Nominal skalierte Daten wurden mittels "Fishers exact test", angegebene Score Werte mittels "Mann Whitney-U" Test und alle übrigen Daten mittels "Student's t-Test" für unverbundene Stichproben analysiert.

Alle Verlaufsdaten wurden in Relation zum Ausgangswert gesetzt, aufgrund der Verteilung logarithmiert und dann mittels GLM (Generalized Linear Model) für Messwiederholungen mit den Faktoren "Therapie" und "Responder" jeweils getrennt für den Therapiezeitraum (Tag 0 bis 6) und für die Zeit danach (Tag 12 bis 28) analysiert. Aufgrund des signifikanten Unterschieds in der Patientencharakteristik wurde in beiden Fällen "Alter" als Kovariante berücksichtigt.

Statistisch signifikante Unterschiede wurden bei Fehlerwahrscheinlichkeiten (p-Werten) von $p < 0,05$ als signifikant und von $p < 0,005$ als stark signifikant angesehen.

Die graphischen Darstellungen wurden mit dem Statistikprogramm SigmaPlot 9.0 erstellt.

Ergebnisse

Patientenkollektiv

An der Multicenter-Studie waren insgesamt 52 Zentren aus 10 Ländern beteiligt. Von den geplanten 800 Patienten wurden 500 in die Studie aufgenommen, 499 davon konnten ausgewertet werden [204].

In die CORTICUS-Studie in Berlin konnten zwischen April 2002 bis Oktober 2005 n = 84 Patienten eingeschlossen werden. Bei dieser Doppelblind-Studie fielen 42 Patienten in die Therapiegruppe mit niedrig dosiertem Hydrokortison und 42 Patienten in die Placebogruppe. Am Tag 0 bzw. vor Gabe der Studienmedikation wurde ein ACTH-Test durchgeführt und anhand der gemessenen Werte überprüft, wie viele davon Responder oder Nonresponder waren.

Für die vorliegende Arbeit wurden nur von 75 Patienten, bei denen die Werte für die Gerinnung (TPZ, D-Dimere, Protein C und Faktor VII) an den Tagen 0, 3 und 6 vorlagen, ausgewertet. Bei dieser Subgruppe der Corticus-Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Alter ($p = 0,005$) mit durchschnittlich 9 Jahre älteren Patienten in der Placebogruppe. Die Thrombozytenzahlen wurden für alle Patienten ausgewertet. In der vorliegenden Arbeit aber nur von den o.g. 75 Patienten dargestellt und bewertet.

Tab. 8: Demographische und klinische Charakteristika, Mittelwerte plus Range

	Hydrokortison	Placebo
Geschlecht (männlich / weiblich, n)	25 / 13	27 / 10
Alter (Jahre) ($p=0,005$)	59,79 (22-87)	68,76 (43-88)
Größe (cm)	173 (150-188)	172 (150-195)
Gewicht (kg)	79,1 (50-130)	77,4 (53-127)
Responder / Nonresponder (n)	24 / 14	26 / 11
Aufenthalt Intensivstation (Tage)	29,26 (5-160)	24,6 (3-89)
Aufenthalt Krankenhaus (Tage)	53,4 (11-207)	47,5 (8-135)
Outcome		
28 Tage (Überlebende / Nicht-Überlebende)	30 / 8	27 / 10
Intensivstation (Überlebende / Nicht-Überlebende)	26 / 12	26 / 11
Krankenhaus (Überlebende / Nicht-Überlebende)	23 / 14	24 / 13

Thrombozytenzahl

Um den Einfluss von niedrig dosiertem Hydrokortison auf die Thrombozytenzahlen zu untersuchen wurde an den Tagen 0, 3 und 6 Blut entnommen. Abbildung 3 zeigt den Verlauf aufgeschlüsselt nach Plazebo- / Kortisongruppe. Abbildung 4 zeigt den Verlauf innerhalb der Therapiegruppe aufgeschlüsselt nach Nonrespondern / Respondern.

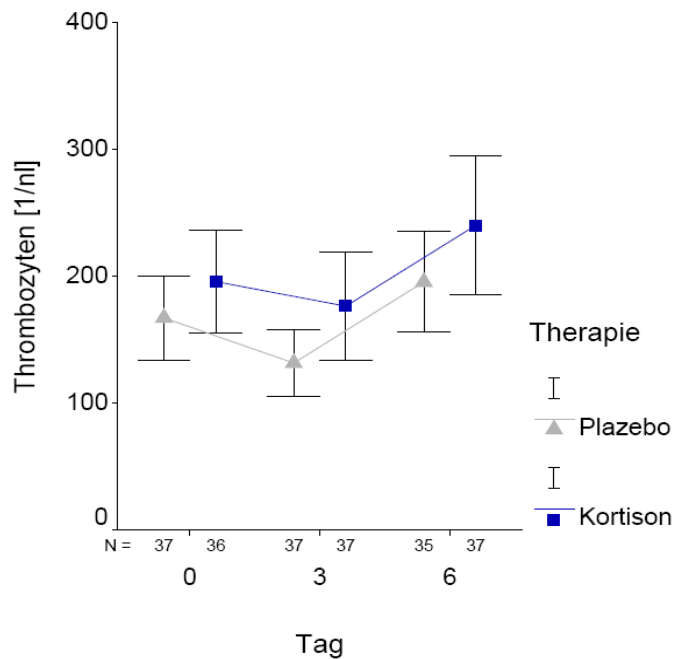


Abb. 3: Thrombozytenzahl nach Plazebo- und Kortisongruppe

Die Thrombozytenzahl am Tag 0 betrug in der Plazebogruppe $165 \pm 96,52$ 1/nL und in der Therapiegruppe $196 \pm 116,39$ 1/nL. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Werte änderten sich auch innerhalb des Therapiezeitraumes nicht signifikant.

Innerhalb der beobachteten 6 Tage konnte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Thrombozytenzahl beobachtet werden (GLM über Therapiezeitraum $p = 0,57$).

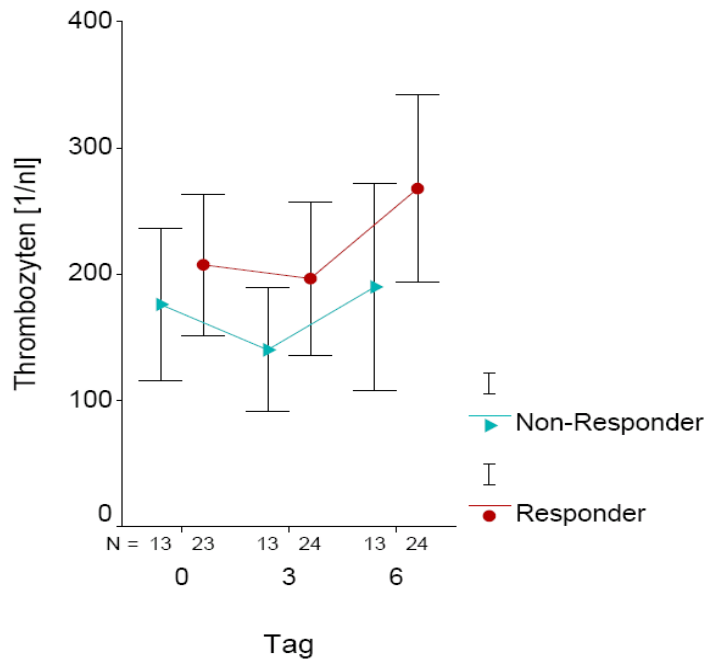


Abb. 4: Thrombozytenzahl innerhalb der Therapiegruppe aufgeschlüsselt nach Nonrespondern und Respondern

Die Thrombozytenzahl am Tag 0 betrug in der Gruppe der Nonresponder 176 ± 94 1/nL und in der Gruppe der Responder 208 ± 128 1/nL. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Werte änderten sich auch innerhalb des Therapiezeitraumes nicht.

Innerhalb der beobachteten 6 Tage konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Thrombozytenzahl beobachtet werden (GLM über Therapiezeitraum $p = 0,88$).

Thromboplastinzeit / TPZ

Um den Einfluss von niedrig dosiertem Hydrokortison auf die Thromboplastinzeit zu untersuchen wurde an den Tagen 0, 3 und 6 Blut entnommen. Abbildung 5 zeigt den Verlauf aufgeschlüsselt nach Plazebo- / Kortisongruppe.

Abbildung 6 zeigt den Verlauf innerhalb der Therapiegruppe aufgeschlüsselt nach Nonrespondern / Respondern.

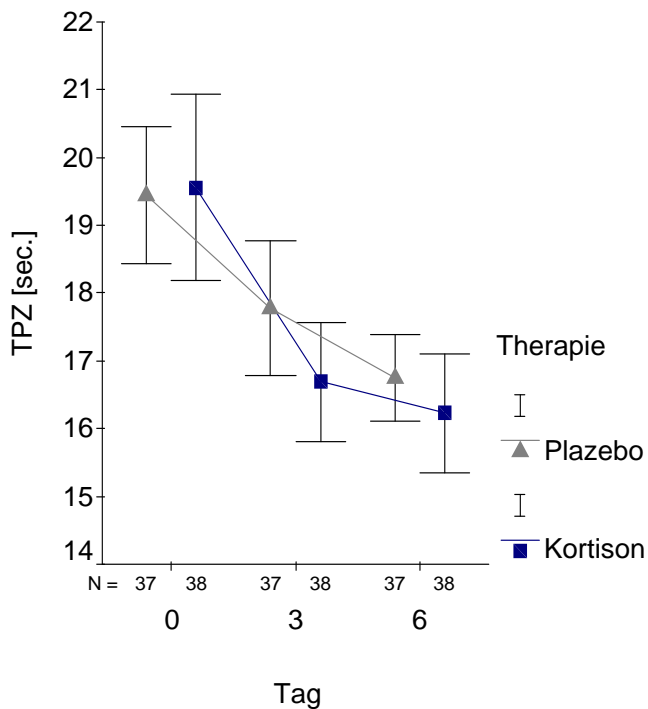


Abb. 5: Thromboplastinzeit nach Plazebo- und Kortisongruppe

Die Thromboplastinzeit am Tag 0 betrug in der Plazebogruppe $19,45 \pm 3,02$ sec und in der Therapiegruppe $19,56 \pm 4,18$ sec. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Werte änderten sich auch innerhalb des Therapiezeitraumes nicht signifikant.

Innerhalb der beobachteten 6 Tage konnte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Thromboplastinzeit beobachtet werden (GLM über Therapiezeitraum $p = 0,157$).

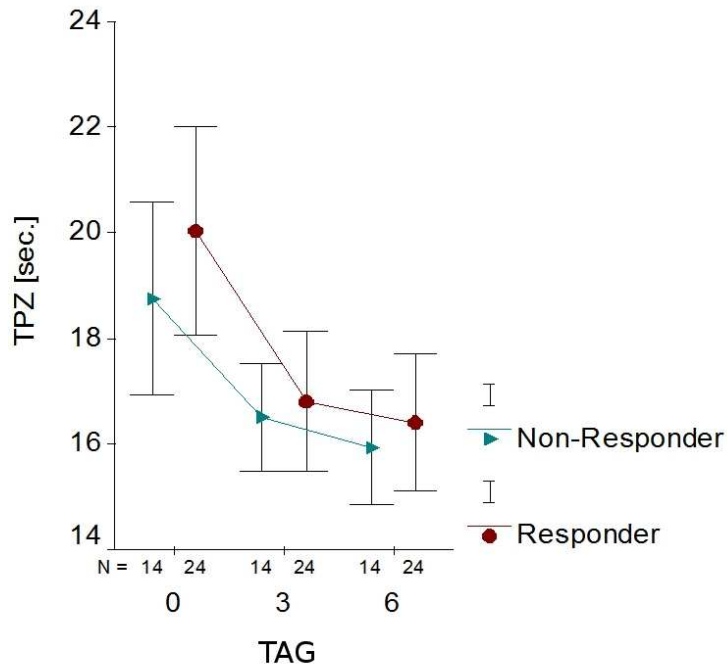


Abb. 6: Thromboplastinzeit innerhalb der Therapiegruppe aufgeschlüsselt nach Nonrespondern und Respondern

Die Thromboplastinzeit am Tag 0 betrug in der Gruppe der Nonresponder $18,75 \pm 3,17$ sec und in der Gruppe der Responder $20,03 \pm 4,66$ sec. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Werte änderten sich auch innerhalb des Therapiezeitraumes nicht.

Innerhalb der beobachteten 6 Tage konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Thromboplastinzeit beobachtet werden (GLM über Therapiezeitraum $p = 0,865$).

D-Dimere

Um den Einfluss von niedrig dosiertem Hydrokortison auf die D-Dimere zu untersuchen wurde an den Tagen 0, 3 und 6 Blut entnommen. Abbildung 7 zeigt den Verlauf aufgeschlüsselt nach Plazebo- / Kortisongruppe.

Abbildung 8 zeigt den Verlauf innerhalb der Therapiegruppe aufgeschlüsselt nach Nonrespondern / Respondern.

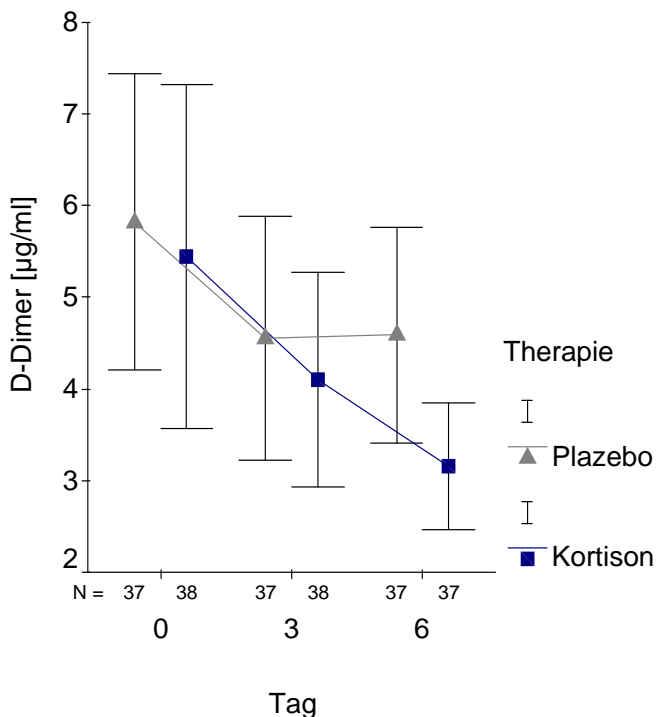


Abb. 7: D-Dimere nach Plazebo- und Kortisongruppe

Die D-Dimere am Tag 0 betragen in der Plazebogruppe $5,82 \pm 4,85 \mu\text{g/ml}$ und in der Therapiegruppe $5,45 \pm 5,69 \mu\text{g/ml}$. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Werte änderten sich auch innerhalb des Therapiezeitraumes nicht signifikant.

Innerhalb der beobachteten 6 Tage konnte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der D-Dimere beobachtet werden (GLM über Therapiezeitraum $p = 0,572$).

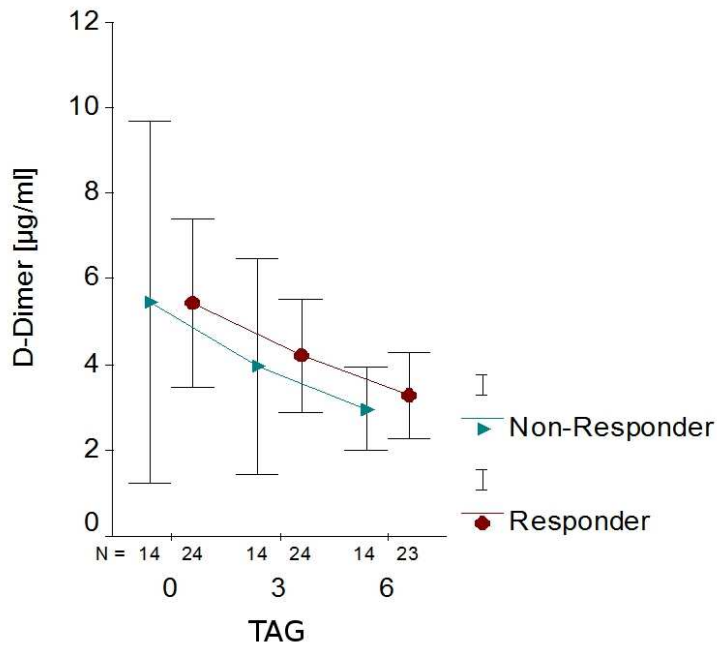


Abb. 8: D-Dimere innerhalb der Therapiegruppe aufgeschlüsselt nach Nonrespondern und Respondern

Die D-Dimere am Tag 0 betragen in der Gruppe der Nonresponder $5,46 \pm 7,32 \mu\text{g/ml}$ und in der Gruppe der Responder $5,44 \pm 4,66 \mu\text{g/ml}$. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Werte änderten sich auch innerhalb des Therapiezeitraumes nicht.

Innerhalb der beobachteten 6 Tage konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der D-Dimere beobachtet werden (GLM über Therapiezeitraum $p = 0,703$).

Protein C

Um den Einfluss von niedrig dosiertem Hydrokortison auf das Protein C zu untersuchen wurde an den Tagen 0, 3 und 6 Blut entnommen. Abbildung 9 zeigt den Verlauf aufgeschlüsselt nach Plazebo- / Kortisongruppe.

Abbildung 10 zeigt den Verlauf innerhalb der Therapiegruppe aufgeschlüsselt nach Nonrespondern / Respondern.

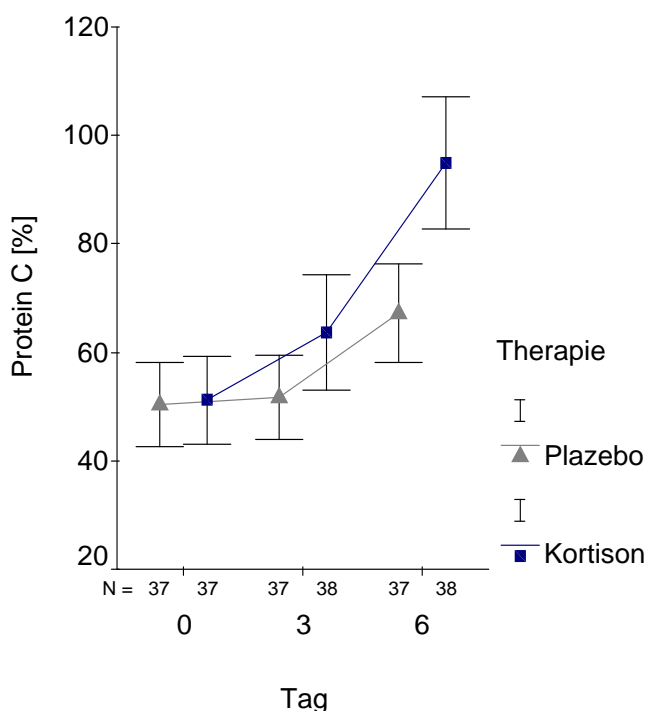


Abb. 9: Protein C nach Plazebo- und Kortisongruppe

Das Protein C am Tag 0 betrug in der Plazebogruppe $50,38 \pm 23,51\%$ und in der Therapiegruppe $51,16 \pm 24,03\%$. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Werte änderten sich innerhalb des Therapiezeitraumes signifikant. Am Tag 3 betragen sie in der Plazebogruppe $51,68 \pm 23,49\%$ und in der Kortisongruppe $63,71 \pm 32,32\%$, am 6. Tag der Messungen betragen sie schon in der Plazebogruppe $67,22 \pm 27,12\%$ und in der Kortisongruppe $94,87 \pm 37,07\%$.

Innerhalb der beobachteten 6 Tage konnte zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich des Protein C-Wertes beobachtet werden (GLM über Therapiezeitraum $p = 0,014$).

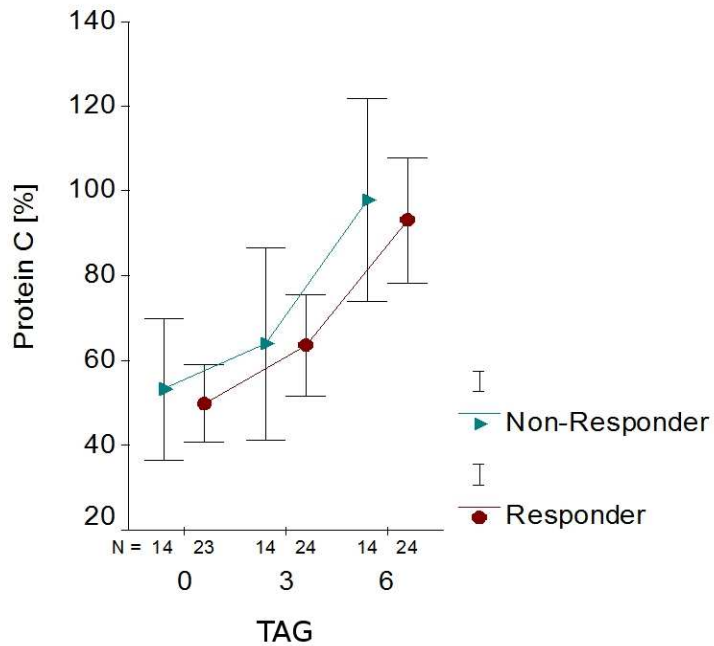


Abb. 10: Protein C innerhalb der Therapiegruppe aufgeschlüsselt nach Nonrespondern und Respondern

Das Protein C am Tag 0 betrug in der Gruppe der Nonresponder $53,21 \pm 28,81\%$ und in der Gruppe der Responder $49,91 \pm 21,22\%$. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Werte änderten sich auch innerhalb des Therapiezeitraumes nicht.

Innerhalb der beobachteten 6 Tage konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Protein C-Wertes beobachtet werden (GLM über Therapiezeitraum $p = 0,672$).

Faktor VII

Um den Einfluss von niedrig dosiertem Hydrokortison auf den Faktor VII zu untersuchen wurde an den Tagen 0, 3 und 6 Blut entnommen. Abbildung 11 zeigt den Verlauf aufgeschlüsselt nach Plazebo- / Kortisongruppe.

Abbildung 12 zeigt den Verlauf innerhalb der Therapiegruppe aufgeschlüsselt nach Nonrespondern / Respondern.

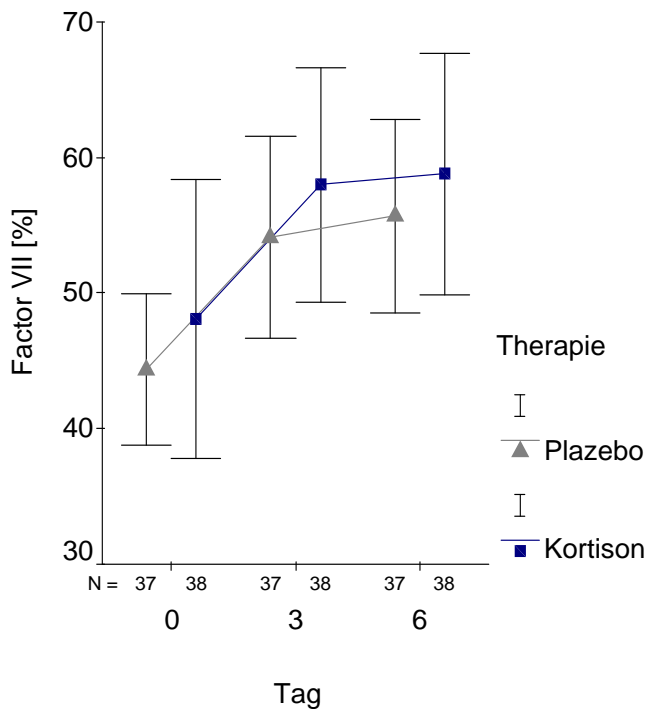


Abb. 11: Faktor VII nach Plazebo- und Kortisongruppe

Der Faktor VIII am Tag 0 betrug in der Plazebogruppe $44,35 \pm 16,73\%$ und in der Therapiegruppe $48,08 \pm 31,22\%$. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Werte änderten sich auch innerhalb des Therapiezeitraumes nicht signifikant.

Innerhalb der beobachteten 6 Tage konnte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich des Faktors VII beobachtet werden (GLM über Therapiezeitraum $p = 0,423$).

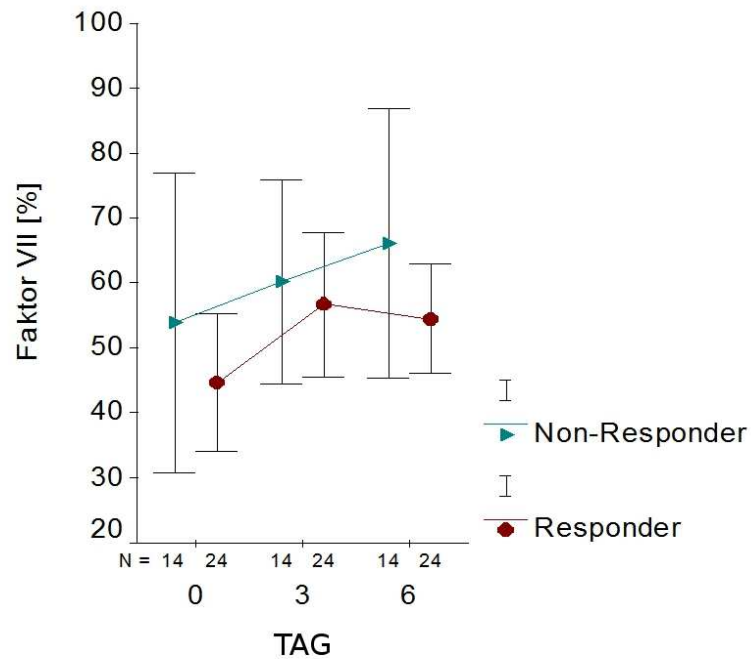


Abb. 12: Faktor VII innerhalb der Therapiegruppe aufgeschlüsselt nach Nonrespondern und Respondern

Der Faktor VII am Tag 0 betrug in der Gruppe der Nonresponder $53,86 \pm 39,92\%$ und in der Gruppe der Responder $44,71 \pm 25,21\%$. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Werte änderten sich auch innerhalb des Therapiezeitraumes nicht.

Innerhalb der beobachteten 6 Tage konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Faktors VII beobachtet werden (GLM über Therapiezeitraum $p = 0,701$).

DIC-Score

Der DIC-Score kann anhand von bestimmten Laborparametern wie D-Dimere, TPZ und Thrombozytenzahl bestimmt werden und kann die fulminante DIC von der kompensierten DIC differenzieren.

Die Abbildung 13 zeigt den Verlauf aufgeschlüsselt nach Plazebo- / Kortisongruppe. Abbildung 14 zeigt den Verlauf innerhalb der Therapiegruppe aufgeschlüsselt nach Nonrespondern / Respondern.

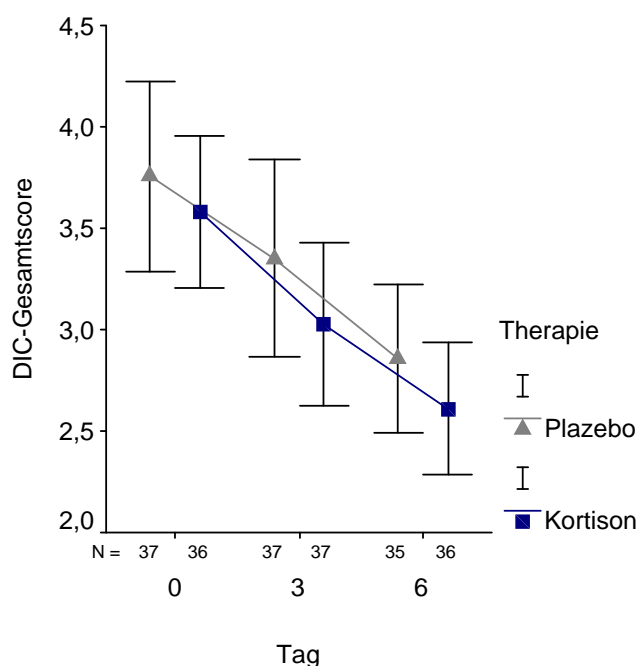


Abb. 13: DIC-Score nach Plazebo- und Kortisongruppe

Der DIC-Gesamtscore am Tag 0 zeigte in der Plazebogruppe einen Mittelwert von $3,76 \pm 1,4$ und bei den Patienten mit Kortisontherapie einen Mittelwert von $3,58 \pm 1,1$. Zu keinem Zeitpunkt innerhalb der Therapie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U-Test; $p > 0,05$).

Der DIC-Gesamtscore sank innerhalb des Therapiezeitraumes sowohl in der Plazebo- ($p = 0,003$) als auch in der Kortisongruppe ($p = 0,000047$) hochsignifikant.

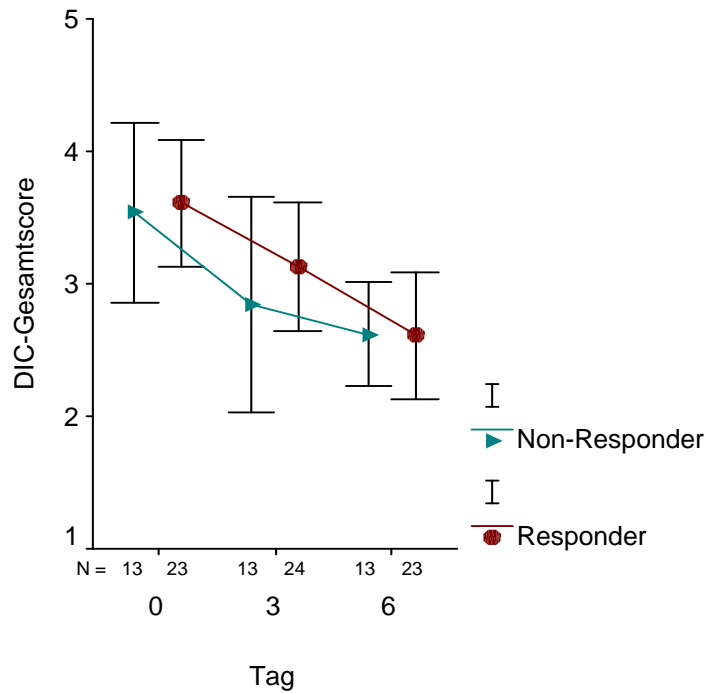


Abb. 14: DIC-Score innerhalb der Therapiegruppe aufgeschlüsselt nach Nonrespondern und Respondern

Der DIC-Gesamtscore zeigte am Tag 0 der Therapiegruppe bei den Nonrespondern einen Mittelwert von $3,54 \pm 1,13$ und bei den Respondern einen Mittelwert von $3,61 \pm 1,12$.

Zu keinem Zeitpunkt während des Therapiezeitraumes zeigte sich ein signifikanter Unterschied innerhalb der Therapiegruppe (Mann-Whitney-U-Test; $p > 0,05$).

Diskussion

Patientenkollektiv

Insgesamt ist es gelungen innerhalb des Studienzeitraumes von ungefähr dreieinhalb Jahren 500 Patienten, davon 84 alleine in Berlin in die CORTICUS-Studie einzuschließen. Dies ist im Vergleich zu anderen Studien mit niedrig dosiertem Hydrokortison (Annane 2002: 300 Patienten [88], Meduri 2001: 91 Patienten [205], Oppert 2005: 40 Patienten [206]) ein bedeutend größeres Patientenkollektiv.

Allerdings können die Studien nur bedingt miteinander verglichen werden. In der Studie von Annane wurden die Patienten wesentlich früher in die Studie aufgenommen, innerhalb von 8h, in der CORTICUS-Studie lag das Einschlussfenster innerhalb von 72h, bei Oppert innerhalb von 24h. Zusätzlich wurde in der Annane-Studie das Hydrokortison mit Fludrokortison kombiniert. Der Anteil chirurgischer Patienten in der CORTICUS-Studie lag bei 67% versus 40%. Auch war die Schwere der Erkrankung der Patienten in der Annane-Studie deutlich stärker (SAPS II 59 ± 21 versus 49 ± 17) [207].

Die Berliner-Subpopulation bestand zu ca. Dreiviertel aus männlichen Patienten, was mit der Gesamtpopulation der CORTICUS-Studie übereinstimmt [204].

Die Reaktion auf ACTH ergab 56 Responder zu 28 Nonrespondern bei der Berliner-Subpopulation. Im Vergleich zur Gesamtpopulation der Studie ist dies ein bedeutend kleinerer Anteil von Nonrespondern (Responder 118 / Nonresponder 125).

Nach J. Briegel können jedoch falsch positive Kortisol-Spiegel je nach Labor und Messmethode auftreten, da auch Kortisol-Vorläufer im Serum nachgewiesen werden [208]. Daher erschwert es die Diagnosestellung anhand der gemessenen Kortisol-Plasmaspiegel. Aktuell gibt es keine Empfehlungen ob und welche Kortisolmessungen oder Funktionstests zur Diagnosestellung der rNNRI von Nutzen sind.

Der Vergleich zwischen dem Alter der Patienten in beiden Gruppen ergab einen signifikanten Unterschied in der Plazebogruppe ($p = 0,005$) mit durchschnittlich 9 Jahre älteren Patienten, da es aber keine weiteren signifikanten Unterschiede bezüglich der Aufenthaltsdauer und dem Outcome beider Gruppen gab, scheint das Alter auf die beobachteten Parameter keine Relevanz zu haben.

Laborparameter

Der enge Zusammenhang zwischen Inflammation und Gerinnungsaktivierung wurde in zahlreichen Studien herausgearbeitet. Eine Aktivierung der Gerinnung kann mit geeigneten Labormethoden sehr sensitiv nachgewiesen werden. Allerdings muss die niedrige Spezifität der Laborparameter hinsichtlich des Nachweises der sepsisinduzierten Gerinnungsaktivierung berücksichtigt werden. Differentialdiagnostisch müssen Veränderungen durch Verlust oder Verdünnung bedacht werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit beziehen sich nur auf die Gerinnungsparameter, die zur Diagnostik einer DIC im Rahmen des modifizierten DIC Scores herangezogen werden können, wie die Thrombozytenzahl, die TPZ und die D-Dimere. Zusätzlich wurde Faktor VII und das Protein C bestimmt. Für den Nachweis einer DIC ist v. a. die Dynamik der Laborwerte entscheidend, allerdings sind hier nur die Ergebnisse vom Therapiezeitraum (Tag 0, 3 und 6) gezeigt.

Thrombozyten

Die Normwerte von Thrombozyten bei gesunden Menschen liegen zwischen 150 - 400/nL (Referenzwerte der Charité - Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie). Bei weniger als 100 - 150/nL spricht man von Thrombozytopenie. Eine Blutungsgefahr tritt meist erst bei Thrombozytenzahlen unter 30/nL auf.

Bei Patienten mit schwerer Sepsis ist häufig eine rapide Abnahme der Thrombozytenzahlen zu sehen, was bei experimenteller Endotoxinämie als direkte Wirkung bakterieller Toxine gewertet wird [209]. Extrem niedrige Thrombozytenzahlen konnten bei unseren Patienten jedoch nicht beobachtet werden, in Einzelfällen konnten Thrombozytenzahlen unter 50/nL gemessen werden, diese Patienten verstarben jedoch noch während des Therapiezeitraumes. Dies wäre vereinbar mit dem Ergebnis des DIC-Scores (im Anschluß diskutiert), bei dem die Patienten mit fulminanter DIC eine 2,5-fach erhöhte 28-Tage-Mortalität aufweisen.

Eine Thrombozytopenie im Verlauf der DIC kann langfristig vorliegen, da geringe Mengen von Thrombin zu einer Plättchenaggregation und zu einem Verbrauch der Thrombozyten führen kann und die Thrombozyten langsamer als die Gerinnungsfaktoren im Blut ersetzt werden [210]. Bei einer DIC variieren die Thrombozytenzahlen allerdings häufig, da es im Rahmen von systemischen Entzündungsgeschehen, postoperativ oder posttraumatisch durch Gewebedestruktionen auch zu einem Anstieg der Thrombozytenzahlen kommen

kann, die sogenannte reaktive oder sekundäre Thrombozytose, die als positives prognostisches Zeichen gewertet wird [211]. Das Fehlen einer Thrombozytopenie schließt somit das Vorliegen einer DIC nicht aus.

Eine Verstärkung der Thrombozytopenie kann im Verlauf einer Hämostaseaktivierung durch freigesetztes Thrombin auftreten. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass eine Thrombozytenaktivierung während einer Sepsis nicht für eine Aktivierung der plasmatischen Gerinnung verantwortlich ist. Einerseits kann auch bei thrombozytopenischen Tieren eine plasmatische Gerinnungsaktivierung inhibiert werden und andererseits kann durch Transfusionen von aktivierten Thrombozyten keine Gerinnungsaktivierung ausgelöst werden [185]. Allerdings gelten Thrombozyten durch Aktivierungskomplexe wie dem Prothrombinase-Komplex und Tenase-Komplex, die auf ihren Oberflächen in der Sepsis verstärkt exprimiert werden, als Akzeleratoren der Hämostaseaktivierung [212].

Eine an der unteren Grenze des Referenzbereiches liegende Thrombozytenzahl ist auch bei den Patienten der CORTICUS-Studie zu erkennen. Bei Rekonvaleszenten steigt die Thrombozytenzahl später auf Werte über Hochnormal, was auch bei unserer Subpopulation beobachtet werden konnte (nicht Teil dieser Arbeit).

Bakterienggebundene Proteine (z.B. Fibronectin-bindendes Protein, Protein A, Clumping factor) wurden bisher für die Thrombozytenaktivierung verantwortlich gemacht [213;214]. Auch Exoproteinen, die beispielsweise von Bakterien wie dem *Staphylococcus aureus* sezerniert werden, spricht man gerinnungsaktive und thrombozytenaktivierende Eigenschaften nach [215]. Protein A bindet den vWF, somit kommt es zu einer verstärkten Anhaftung von Bakterien an Thrombozyten. Durch die Aktivierung kommt es wiederum zur Freisetzung der verschiedensten Zytokine und Chemokine [216].

Die vorliegenden Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Thrombozytenzahlen innerhalb der Placebo- / Kortisongruppe oder Responder- / Nonrespondergruppe.

Normalerweise wirken Glukokortikoide stimulierend auf die Thrombopoese [39]. Eine Erklärung dafür, dass dies bei unseren Patienten nicht der Fall war, könnte einerseits eine zu niedrige Dosierung vom Hydrokortison sein, so dass der Effekt nicht zu sehen ist oder dieser bei einer Sepsis coupiert wird, andererseits kann die Thrombopoese schon mit Maximalleistung arbeiten, so dass es zu keinem weiteren Anstieg der Thrombozyten kommen kann.

Thromboplastinzeit

Die TPZ, welche bei gesunden Patienten 12 - 16 Sekunden beträgt, war am Tag 0 mit 19 - 20 Sekunden in beiden Gruppen verlängert, was auf Störungen im Gerinnungssystem hinweist. Dies kann auf eine Verbrauchskoagulopathie hinweisen. Eine andere Ursache kann aber auch ein Vitamin K-Mangel sein, der häufig bei septischen Patienten durch Antibiotikagabe oder Malnutrition bei unausgewogener parenteraler bzw. enteraler Ernährung oder durch intestinale Resorptionsstörungen hervorgerufen wird. Allerdings wären die Werte dann erst im Verlauf erhöht und nicht schon initial. Eine Reduktion von Faktor VII, was bei unseren Patienten der Fall ist oder auch Lebererkrankungen oder Lebersynthesestörungen, die häufig bei einer Sepsis zu finden sind, können Ursache einer TPZ-Verlängerung sein. Aber auch Abnahmefehler (ungenaueres Mischverhältnis, zu langer Venenstau, Hämolyse) können zu falschen Ergebnissen führen.

Innerhalb des sechstägigen Therapiezeitraumes sank die TPZ bei allen Patienten durchschnittlich um drei Sekunden, was auf eine Stabilisierung der Gerinnung bei allen Patienten hinweist.

Da auch hier keine Unterschiede innerhalb der Gruppen beobachtet werden konnte, muss davon ausgegangen werden, dass Hydrokortison keinen Einfluss auf die Thromboplastinzeit hat.

D-Dimere

Bei gesunden Patienten beträgt die Konzentration der D-Dimere bis 0,5µg/ml im Blut (Referenzwerte der Charité - Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie). Bei allen unserer Patienten wurde anfänglich eine hohe Konzentration von D-Dimeren ($5,6 \pm 5,3\mu\text{g/ml}$) im Plasma gemessen.

Erhöhte D-Dimere können sowohl Ausdruck einer lokalen Gerinnselbildung sein, als auch das Ausmaß der fibrinolytischen Aktivität widerspiegeln. D-Dimere als messbares Korrelat der erhöhten proteolytischen Aktivität sind meist schon im Frühstadium einer DIC erhöht und werden von Wada et al. als sensitive Marker beschrieben [217]. Man findet sie sowohl bei Infektionen und Sepsis, als auch intra- und postoperativ, somit entspricht unser Ergebnis im Wesentlichen der gängigen Literatur. Zahlreiche Studien belegen, dass erhöhte D-Dimer-Konzentrationen häufig bei Patienten mit Sepsis oder auch bei polytraumatisierten Patienten vorkommen

ohne dass es in allen Fällen zu Mikrothromben oder Organdysfunktionen kommt [218]. Normale Konzentrationen von D-Dimeren im Blut schließen eine DIC aus.

In einer Studie von Pettila et al. wurden die D-Dimer-Spiegel bei Überlebenden und Nichtüberlebenden Patienten mit schwerer Sepsis gemessen. Es gab eine signifikante Differenz [219]. Auch Voves et al. beschrieb signifikant höhere D-Dimer-Konzentrationen bei den Nichtüberlebenden und zog Parallelen zwischen der Höhe der D-Dimer-Konzentrationen und der Erkrankungsschwere [220]. Ebenso beschreibt eine Studie von Kollef et al. einen Zusammenhang zwischen Sepsis und D-Dimeren und zwischen hohen D-Dimer-Spiegeln und der Mortalität bei kritisch kranken Patienten [221]. Niedrige D-Dimer-Konzentrationen bei Patienten mit septischen Schock und schlechtem Outcome wurden von Dempfle et al. beobachtet [150]. Allerdings besagt auch eine Studie, dass die D-Dimer-Konzentration mit zunehmendem Alter ansteigt [222]. Da unsere Patienten eher im mittleren Alter waren, sind die Daten relativ zu werten.

In der vorliegenden Studie zeigte sich im Verlauf der Therapie ein abfallender Konzentrationsverlauf der D-Dimere sowohl in der Placebo- als auch in der Kortisongruppe, jedoch waren die Werte nicht signifikant. Die Ergebnisse der Studie korrelieren mit zahlreichen Untersuchungen bezüglich der D-Dimer-Konzentration im Verlauf einer Sepsis oder einer DIC.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass es innerhalb der Gruppen keinen Einfluss von Hydrokortison auf die D-Dimer-Konzentrationen gab und somit auch keinen Einfluss auf die ablaufende Gerinnungsaktivierung oder fibrinolytische Aktivität.

Faktor VII (Proconvertin)

Die normale Faktor VII-Aktivität bei Erwachsenen liegt zwischen 60 - 130% (Referenzwerte der Charité - Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie). Bei allen Patienten in der CORTICUS-Studie sind über den gesamten Therapiezeitraum erniedrigte Werte zu sehen, dieses spricht entweder für einen erhöhten Verbrauch im Rahmen der Sepsis und Gerinnungsaktivierung, eine Verlustkoagulopathie im Sinne eines Kapillarlecks, ein Vitamin K-Mangel oder aber einer verminderten Lebersynthese. Da in der Leber fast alle Gerinnungsfaktoren synthetisiert werden, führt eine Einschränkung oder im schlimmsten Fall ein Leberversagen zu einer verminderten Synthese der Gerinnungsfaktoren. Folge davon ist eine Abnahme der Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren und auch der Gerinnungsinhibitoren. Zum Vergleich bräuchte man die Konzentration anderer

Faktoren und Inhibitoren. Gerade die AT Konzentration wäre interessant, da AT u. a. auch in geringem Ausmaß den Faktor VIIa hemmt. Ein angeborener Faktor VII-Mangel ist eher selten [58]. Da Faktor VII eine kurze Halbwertszeit von nur 2 - 4 Stunden hat, zeigt sich häufig ein Faktor VII-Mangel in der Anfangsphase eines Vitamin-K-Mangels oder bei Parenchymschaden. Daher steht Faktor VII exemplarisch für alle in der Leber synthetisierten Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren.

Der vermehrte Verbrauch könnte durch den pathophysiologischen Vorgang der Gerinnungsaktivierung bei Sepsis erklärt werden. Faktor VII reagiert mit dem bei einer Sepsis vermehrt auf den Zelloberflächen exprimierten Gewebefaktor (TF), der zu den physiologisch wirkungsvollsten Initiatoren der Gerinnung zählt. Endresultat ist die Bildung von Thrombin, welches Fibrinogen in Fibrinmonomere spaltet und einer der potentesten Thrombozytenaktivatoren ist [124]. Eine verminderte FVII-Konzentration könnte auch durch den Gerinnungsinhibitor TFPI, der von Endothelzellen und Thrombozyten exprimiert wird und den TF-VIIa-Komplex hemmt, zustande kommen. Jedoch haben wir diese Laborparameter nicht gemessen.

Die Substitution mit rekombinantem aktivierten Faktor VII wäre eine Option, allerdings nur bei klinisch relevanter Blutungsneigung. Faktor VIIa ist für die Therapie bei Hämophilie zugelassen, es führt zu einer verstärkten lokalen Aktivierung der Gerinnung am Ort der Blutung und kann zu einem gehäuften Auftreten von Thrombosen führen. Es gibt wenig vergleichende klinische Studien zur konventionellen Gerinnungstherapie [223].

Da es innerhalb der Gruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Faktor VII-Konzentration gibt, scheint Hydrokortison auf die Aktivität von Faktor VII keine Wirkung zu haben.

DIC-Score

Bei einer systemischen Entzündungsreaktion oder einer Sepsis kommt es immer zu einer Aktivierung der Gerinnung. Die Sepsis stellt die häufigste Ursache einer DIC dar, umgekehrt stellt die DIC häufig eine Komplikation bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock dar und ist für deren Krankheitsverlauf von prognostischer Bedeutung [224]. Die Inzidenz einer DIC liegt bei SIRS und Sepsis bei 8 - 18% und beim septischen Schock bei ca. 40% [7;8].

Normalerweise besteht ein Gleichgewicht zwischen Gerinnungsaktivierung und Fibrinolyse, in der Sepsis ist dieses Gleichgewicht jedoch gestört [225].

Anhand des Punktesystems für die Diagnose einer akuten dekompensierten DIC der ISTH kann das Ausmaß der Gerinnungsstörung bestimmt werden. Eine fulminante DIC besteht bei einem Punktestand von ≥ 5 [123]. Das Punktesystem beinhaltet globale Gerinnungsparameter und molekulare Marker wie Thrombozytenzahlen, TPZ, Fibrinogen und D-Dimere. In unserer Substudie wurde eine modifizierte Version des ISTH-Scores ohne Fibrinogen verwendet. Die Fibrinogenspiegel werden von einigen Autoren für ungeeignet zur Diagnostik der DIC gehalten, da diese bei einer Vielzahl von Erkrankungen pathologisch sind [151].

20% der Patienten (15 / 73) in der CORTICUS-Substudie hatten beim Einschluss in die Studie (Baseline) eine fulminante DIC (Score ≥ 5) und damit eine 2,5-fach erhöhte 28-Tage-Mortalität im Vergleich zu den Patienten mit kompensierter DIC (Score < 5). Ob aber unsere Patienten auch klinisch Symptome einer DIC zeigten und behandelt wurden ist nicht dokumentiert worden.

Dies stimmt mit einer retrospektiven Studie von Angstwurm et al. überein, in der gezeigt werden konnte dass der DIC-Score unabhängig von anderen Faktoren und Scoringsystemen mit dem Letalitätsrisiko korreliert [226]. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass Blutgerinnungsstörungen bei Patienten mit septischem Schock häufig sind und eine prognostische Bedeutung haben.

Einen signifikanten Unterschied innerhalb der Gruppen gab es auch hier nicht zu sehen. Nur die 28-Tage-Mortalität bei Patienten mit einer „overt DIC“ war signifikant ($p = 0,04$) höher (19% versus 47%) als bei den Patienten mit einer kompensierten DIC. Die Substitution mit niedrig dosiertem Hydrokortison hat somit keinen Einfluss auf die Entstehung einer DIC.

Protein C

Die Plasmakonzentration beträgt 70 - 140% (Referenzwerte der Charité - Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie).

Die Protein C-Spiegel bei unseren Patienten am Tag 0 lagen sowohl in der Plazebo- und Kortisongruppe als auch bei Respondern und Nonrespondern etwas unter dem Normbereich bei ungefähr 50%. Während bei allen anderen Parametern kein signifikanter Unterschied zu erkennen war, konnte beim Protein C ein signifikanter Anstieg der Plasmaspiegel innerhalb von 6 Tagen bei der Gabe von niedrig dosiertem Hydrokortison beobachtet werden. Allerdings lagen die Werte immer noch

im Normbereich. Bei Sepsis sind sowohl verminderte Protein C-Plasmaspiegel durch Verbrauch bzw. Abbau nach Aktivierung oder auch durch verminderte Syntheseleistung der Leber, als auch eine eingeschränkte Funktion bzw. Aktivität des Protein C, durch Downregulation und Abspaltung von Thrombomodulin und von EPCR am geschädigten Endothel beschrieben [227;228]. Diese Aussagen korrelieren mit unseren Ergebnissen. Allerdings haben wir keine Daten des aktivierten Protein C.

Es gibt wenig vergleichende Studien bezüglich der Protein C-Aktivität bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock, da die Bestimmung der APC-Konzentration technisch sehr aufwendig ist. Bei gesunden Menschen korreliert der Wert des Protein C mit der Aktivität des Protein C. In der PROWESS-Studie („Activated **Protein C Worldwide Evaluation In Severe Sepsis**“, s.u.), wurden bei 80 % der Patienten eine APC-Konzentration im Normalbereich gemessen, bei 20 % waren die Werte leicht erhöht. Die Autoren sahen den Grund für den ausbleibenden Anstieg in der vermehrten Abspaltung von Thrombomodulin vom Endothel mit daraus resultierender Herabsetzung der Protein C-Aktivität [227;229]. Dem Konzentrationsabfall können noch andere Ursachen zugrunde liegen. Initial gibt es meist nur einen mäßigen Abfall der Konzentration, verursacht durch eine gestörte Synthese oder durch direkten Abbau durch proteolytische Enzyme (z.B. Granulozytenelastase). Auch proinflammatorische Zytokine wie TNF- α oder IL-1 führen zu einer verminderten Produktion und verminderten Thrombomodulin-Expression am Endothel mit verminderter Aktivierungsfähigkeit. In einem Review von Liaw, zusammengefasst aus mehreren veröffentlichten Daten, die von 2001 bis 2004 in PubMed erschienen sind, wurden bei Patienten mit Sepsis sowohl erniedrigte Protein C-Konzentrationen mit gleichzeitig erhöhter Protein C-Aktivität gemessen. Zusätzlich wurde ein Marker eingesetzt („Prothrombin Activation Peptide Fragment 1 + 2“), der das Ausmaß der Thrombinaktivierung widerspiegelt. Damit konnte anhand der Patientengruppen gezeigt werden, dass bei einem Teil der Patienten der Aktivierungsweg für Protein C Störungen aufweisen kann [230].

Durch die Erkenntnis, dass zwischen dem Gerinnungssystem und der Inflammation bedeutsame Interaktionen bestehen, wurden in verschiedenen Studien die Gerinnungsinhibitoren, besonders das Protein C und AT, unter therapeutisch wirksamen und auch prognostisch bedeutsamen Aspekten untersucht [131;227;231]. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist die Bindung der Inhibitoren an

Makrophagen und Granulozyten mit konsekutiver Einschränkung ihrer Aktivität und verminderter Synthese proinflammatorischer Zytokine. In einigen Studien bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock, die nicht als zwingendes Einschlusskriterium ein Organversagen des Gerinnungssystems in Form einer DIC aufwiesen, konnte sowohl in vivo als auch in vitro die Entzündungsreaktion durch die Gabe von AT und APC unterdrückt werden [232;233]. Yan et al. konnten in einer retrospektiven Analyse einer vorher veröffentlichten Multicenter Studie, bei der während einer Sepsis niedrige Protein C-Plasmaspiegel gemessen wurden, zeigen, dass der Wert indirekt mit der Sterblichkeit korreliert [234]. Studien zur Protein C-Expression bei SIRS und in der schweren Sepsis von S. Manekeller und H.-J. Hertfelder zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der gemessenen Protein C-Plasmaspiegel zwischen beiden Gruppen gibt. Allerdings gab es Unterschiede zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten mit schwerer Sepsis. Bei den verstorbenen Patienten wurden signifikant niedrigere Protein C-Plasmakonzentrationen gemessen. Es zeigte sich aber auch eine signifikant niedrigere Faktor VII-Plasmakonzentration bei den verstorbenen Patienten, so dass evtl. auch eine Lebersynthesestörung Ursache dafür sein könnte.[235]. Dazu zählen auch akute und chronische Lebererkrankungen wie Hepatitis oder Leberzirrhose oder auch ein Vitamin K Mangel. Daher ist bei verminderten Protein C-Spiegeln ein Vergleich mit einem anderen Vitamin K-abhängigen Faktor zur Abklärung der Ursache sinnvoll. Bei den verstorbenen Patienten wurde anscheinend mehr Protein C zur eigenen Antikoagulation bei gesteigerter Gerinnungsaktivierung verbraucht. Allerdings kommt es bei Patienten mit Sepsis auch zu Proteinverlusten in den Extravasalraum, somit ist anzunehmen, dass der evtl. Verbrauch am gemessenen Defizit der Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren geringer ist als bisher vermutet [184]. In einer durchgeführten Multivarianzanalyse wurde festgestellt, dass die Protein C und AT-Aktivität signifikant mit dem Plasma-Albuminspiegel korreliert [236]. Es ist auch bekannt, dass der Plasmaspiegel von Albumin bei Patienten mit Sepsis abfällt [237], dies ist das Ergebnis einer verminderten Syntheseleistung der Leber und dem Verlust von Albumin durch eine erhöhte Kapillarpermeabilität („Kapillarleck“) [238]. Aktiviertes Protein C wirkt sowohl antiinflammatorisch, antikoagulatorisch als auch profibrinolytisch [2]. Bei niedrigen Konzentrationen von aktiviertem Protein C wird die Gerinnung beschleunigt, somit kommt es vermehrt zur Thrombenbildung. Die Fibrinolyse wird durch Reduktion von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 Komplex

durch aktiviertes Protein C unterstützt, ist zuwenig vorhanden ist somit auch die Fibrinolyse gestört [110;111;239].

Die Wirkung von Protein C ist sehr eng an Thrombomodulin und auch dem endothelialen Protein C-Rezeptor gekoppelt. Normalerweise findet die Aktivierung von Protein C auf intakten Endothelzellen statt. Bei einer Sepsis ist aufgrund des Endotheldefektes die Synthese von Thrombomodulin und EPCR herabgesetzt, dadurch kommt es theoretisch zu einer Hemmung der Protein C-Aktivierung. Durch das fehlende Thrombomodulin kann Thrombin, welches die Aktivierung von Protein C triggert und der potenteste Thrombozytenaktivator ist, nicht mehr inaktiviert werden. Die zentrale Bedeutung des aktivierten Protein C für die Hemmung prokoagulatorischer Prozesse war naheliegend, die protektiven Eigenschaften des aktivierten Protein C stehen dem Körper nur noch im geringen Umfang zur Verfügung. Unsere Ergebnisse zeigten aber unter niedrig dosierter Hydrokortisongabe einen signifikanten Anstieg der Protein C-Aktivität, daraus kann man schließen, dass Hydrokortison entweder direkt oder indirekt eine positive Wirkung auf Protein C hat. Normalerweise wirkt Hydrokortison eher prokoagulatorisch, wenn man sich die Nebenwirkungen wie Thromboseneigung bei einer Kortisontherapie ansieht. Durch eine höhere Plasmakonzentration von Protein C können seine antiinflammatorischen Eigenschaften bessere Wirkung erzielen. Dazu zählen die Herabsetzung der Anhaftung von Leukozyten am Endothel, die gehemmte Freisetzung von IL-1 und dem TNF- α aus Monozyten und Makrophagen und die herabgesetzte Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen durch funktionelle Hemmung des NF- κ B-Weges [113]. Einer Ausbreitung der Entzündungsreaktion im Blut wird somit entgegengesteuert [2;240]. Somit kann man Protein C auch immunmodulierende Wirkungen ähnlich dem niedrig dosiertem Hydrokortison nachsagen. Sowohl Hydrokortison als auch aktiviertes Protein C greifen über zentrale Mechanismen in die inflammatorische Reaktion ein und beeinflussen somit das Immunsystem.

In einer Studie von Oner et al. über den Einfluss einer Therapie mit hoch dosiertem Methylprednisolon bei Patienten mit akuter idiopathischer Thrombozytopenie (ITP) auf Gerinnungsparameter konnten vor der Therapie bei den Patienten mit ITP signifikant niedrigere Protein C Werte als in der Kontrollgruppe gezeigt werden. Im Verlauf der Therapie stieg der Wert wieder an und erreichte die Werte der Kontrollgruppe [241]. Allerdings wurden in dieser Studie Kinder im Alter zwischen 1,5

bis 14 Jahre eingeschlossen (21 als Patientengruppe und 21 gesunde Kinder). Auch die Vitamin K-abhängigen Faktoren wie Faktor VII und Faktor X waren in der Patientengruppe signifikant verringert.

Unsere Studienergebnisse zeigten aber auch, dass Glukokortikoide aktiviertes Protein C nicht ersetzen können, da es keinen Einfluss auf die anderen Gerinnungsparameter hat und somit der Entstehung einer DIC bei Inflammationsvorgängen nicht entgegenwirken kann.

Therapie mit rekombinantem aktivierten Protein C (rhAPC)

Die Hemmung von Protein C oder des EPCR im Tiermodell zeigte, dass bereits die Substitution einer subletalen E. coli Injektion zu einer Verstärkung der Inflammation und der Gerinnungsaktivität führt und auch die Letalität steigert. Die Substitution von aktivierten Protein C kann dagegen den Tod der Versuchstiere verhindern [195].

Die Gabe von rekombinantem aktivierten Protein C (rhAPC) wurde auch, wie die Therapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison, kontrovers diskutiert. Als bisher einziges Medikament zur kausalen Therapie der Sepsis wurde im Jahr 2001 rhAPC in den USA zugelassen. Mittlerweile ist rhAPC international vom Markt genommen (s.u.). Die PROWESS Studie zeigte, dass das relative Risiko an einer schweren Sepsis zu versterben durch die Therapie mit rhAPC bei Patienten mit schwerer Sepsis um 19% gesenkt werden konnte. Aufgrund dieser signifikanten Mortalitätsreduktion wurde die Studie bereits nach 1690 eingeschlossenen Patienten beendet. Geplant waren 2280 Patienten. 2002 erfolgte die Zulassung für Europa. Die Therapie mit rhAPC sollte gemäß den Empfehlungen der Deutschen Sepsis-Leitlinien erfolgen, in denen die Gabe von rhAPC nur bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und hohem Sterberisiko empfohlen wurde, bei denen keine Kontraindikationen wie ein erhöhtes Blutungsrisiko vorlagen [2].

Auf zwei kontrollierten randomisierten Studien [2;242] basierte der Einsatz von rhAPC, andere Daten zur Sicherheit basierten auf nicht randomisierten Studien, die erst nach der Zulassung von rhAPC erfolgten [243].

Die Therapie mit rhAPC bei Patienten mit schwerer Sepsis zeigte in der PROWESS Studie, dass die 28-Tage Sterblichkeitsrate bei Patienten mit schwerer Sepsis unter der Gabe von rhAPC signifikant gesenkt werden konnte. Eine Subgruppenanalyse zeigte einen Überlebensvorteil bei der Gabe von rhAPC nur bei schwerstkranken Patienten mit Sepsis mit hohem Letalitätsrisiko, d.h. mindestens ein Zweifachorganversagen und / oder ein APACHE II Score > 25., Bei Patienten mit nur

einem Organversagen war rhAPC nicht indiziert. In dieser Gruppe ist eine erhöhte Blutungsrate beschrieben [242]. Andere Subgruppenanalysen zeigen, dass Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und hohem Sterberisiko am meisten von rhAPC profitierten, während die Reduktion der Letalität bei Patienten mit chirurgischen Eingriffen und nosokomialen Pneumonien geringer war. Die Zulassung von rhAPC für Patienten mit höherem Krankheitsrisiko erfolgte trotz der Problematik, welche der Interpretation von Subgruppenanalyse zu Grunde liegt [244] durch die FDA (Food and Drug Administration, Arzneimittelzulassungsbehörde der Vereinigten Staaten) mit der Auflage, weitere Studien bzw. Daten zur Sicherheit bei Patienten mit niedrigerem Krankheitsrisiko zu gewinnen. In Europa erfolgte die Zulassung für Patienten mit Mehrfachorganversagen [17]. Patienten mit schwerer Sepsis und niedrigem Sterberisiko profitierten nicht von der Therapie mit rhAPC [2;242;245].

Eine andere Substudie der PROWESS-Studie ergab, dass nur ein Teil der Patienten mit schwerer Sepsis die Kriterien einer DIC erfüllten. Es gab unterschiedliche Auswertungen zu verschiedenen Zeitpunkten. Im Jahr 2003 wertete Ely die Daten aus und 22,4% der Patienten erfüllten die Kriterien einer „overt DIC“ [246]. Während es im Jahr 2004 durch die Auswertung von Dhainaut unter Verwendung modifizierter Kriterien 28,9% der Patienten mit der Diagnose einer „overt DIC“ waren. Bei den Patienten mit nachgewiesener DIC führte die rhAPC-Therapie zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebensrate [151]. In einer anderen prospektiven Kohortenstudie 2004 lag die Prävalenz der DIC bei Patienten mit schwerer Sepsis bei 34% [149].

In der Studie von Bernard et al. zur Dosisfindung beim Einsatz von rhAPC konnte die Auswirkung unterschiedlicher Dosen von rhAPC (0, 12, 18, 24 oder 30µg/kg/KG/h) auf die Plasmakonzentrationen von D-Dimeren und IL-6 gezeigt werden. Eine Dosierung von 24µg/kg/KG/h führte zu einer deutlichen Reduktion sowohl der D-Dimer Plasmakonzentration als auch der IL-6 Spiegel. Auch gab es eine signifikante Reduzierung der 28-Tage Mortalität [2]. Diese Ergebnisse zeigen, dass man aktiviertem Protein C einen antikoagulatorischen und auch antiinflammatorischen Effekt zuordnen kann.

Ein Aussetzen einer Behandlung mit Heparin zur Thromboseprophylaxe unter einer Therapie mit rhAPC wurde nicht empfohlen. Entgegen ursprünglicher Annahmen ist durch die gleichzeitige Gabe von Heparin das Blutungsrisiko nicht erhöht [245;247].

Aktiviertes Protein C scheint aufgrund seiner antikoagulatorischen Wirkungen (Thrombinbildung, Hemmung von FVa und FVIIIa) und auch seiner antiinflammatorischen Effekte (Hemmung der iNOS, Verminderung der NF- κ B-Aktivierung, Reduktion der leukozytären Chemotaxis) Potential zur Verbesserung der Mikrozirkulation in der Sepsis zu haben [248]. Dies wurde von De Backer in einer prospektiven, nicht randomisierten Studie anhand der sublingualen Mikrozirkulation bei 40 Patienten mit schwerer Sepsis gezeigt. Es gab innerhalb von 4 Stunden einen signifikanten Anstieg der perfundierten Kapillaren von 64% auf 84% unter der Therapie von rhAPC mit gleichzeitigem Abfall des Laktatspiegels [249]. Die Optimierung der kapillären Perfusion würde auch eine Verbesserung der Organfunktionen nach sich ziehen, was per se bei einer schweren Sepsis oder dem septischen Schock von Vorteil wäre und das Outcome der Patienten sicher positiv beeinflussen würde.

Seit Oktober 2011 ist rekombinantes humanes aktiviertes Protein C (rhAPC) mit einem Rote-Hand-Brief von der Firma Lilly Deutschland GmbH mit den Worten „aufgrund neuer klinischer Daten, die eine mangelnde Wirksamkeit von rhAPC zeigten und dadurch das Nutzen-Risiko-Profil von rhAPC in Frage stellen“ international vom Markt genommen worden.

Einfluss von Hydrokortison auf die Gerinnungsparameter

Bei einer DIC ist die entscheidende Therapie die Behandlung der Ursache, durch die die DIC ausgelöst wurde. Meist ist jedoch die Ursache wie z.B. die schwere Sepsis meist sehr schwer in den Griff zu bekommen, daher scheint es sinnvoll zu sein, die übermäßig ablaufenden Gerinnungsprozesse zu hemmen.

Forschungsergebnisse der letzten Zeit haben viele Einblicke in mögliche Ursachen und die Pathogenese der Sepsis und auch der DIC gebracht. Die Erkenntnisse, dass die Gerinnungsaktivierung mit dem Schweregrad der Sepsis zunimmt, dass antikoagulatorische Substanzen nicht nur indirekte, sondern auch direkte immunmodulierende Eigenschaften besitzen und es eine Interaktion zwischen Hämostase und inflammatorischen Zytokinen gibt, wurden für die Entwicklung und Erprobung neuer Strategien mit Eingriff in das Gerinnungssystem in der Therapie genutzt. Die Mehrzahl dieser Konzepte brachte bisher noch nicht die gewünschten klinischen Ergebnisse. Auch die Therapie des septischen Schocks mit niedrig

dosiertem Hydrokortison ist immer noch umstritten, zeigt aber in den letzten Jahren deutlich mehr Akzeptanz.

Die proinflammatorischen Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF- α scheinen ein wichtiges Bindeglied zwischen Sepsis und der Aktivierung des Gerinnungssystems bzw. der Entstehung einer DIC zu sein. Proinflammatorischen Zytokinen schreibt man primär protektiven Nutzen zu, sie können die Infektionsausbreitung vermindern, allerdings kommt es im Rahmen einer Sepsis zur Überaktivierung des Immunsystems und die Prozesse geraten außer Kontrolle. Die Bildung des proinflammatorisch wirkenden IL-6 wird durch TNF- α induziert. Beide wirken synergistisch als Aktivator der Akut-Phase-Proteine (Fibrinogen, Leukozyten-Elastase, CRP) und steigern zusammen mit IL-1 ihre Synthese. Gleichzeitig wird die Synthese von Faktor VII und dem vWF gesteigert und die Komplementkaskade wird aktiviert [177]. IL-6 ist u. a. für die klinischen Symptome des SIRS verantwortlich [250]. Ebenso wird die Expression von TF sowohl auf Monozyten und auf Endothelzellen durch IL-6 erhöht, zusätzlich die Thrombopoese gesteigert und die Synthese von antithrombotischen Faktoren wie Protein S und AT gehemmt [178].

TNF hemmt die Gerinnung und wirkt auf die Zellen des Hypothalamus und kann über die Synthese von Prostaglandin E₂ (PGE₂) durch die Erhöhung der Körpertemperatur Fieber auslösen. PGE₂ steigert zusätzlich die IL-6 Synthese [58]. Es entwickelten sich in den 90er Jahren verschiedene Strategien zur selektiven Blockade von Zytokin-Rezeptoren oder Neutralisation einzelner Mediatoren. Tierexperimentell schienen diese Ansätze durchaus Erfolg versprechend. Allerdings konnte die Mortalität nicht verbessert werden [251-254].

Durch die zahlreichen Studien, die einen engen Zusammenhang zwischen der Höhe der IL-6-Konzentrationen und der Schwere der Sepsis und der Letalität aufzeigen konnten [55;255], wurde IL-6 als immunologischer Parameter besonders in der Frühphase der Sepsis als prognostischer Marker herangezogen. Dabei sind nicht nur die Absolutwerte von Bedeutung, sondern der Verlauf ist für die Prognose wichtig. Konstant hohe IL-6 Plasmaspiegel nach 72 Stunden haben eine schlechte Prognose. Die IL-6 Konzentration korreliert mit dem Ausmaß der Gewebeschädigung. Aber auch durch eine Gewebehypoxie wird IL-6 aus nicht immunologischen Zellen freigesetzt und fördert die Aktivierung der Gerinnung. Da hohe IL-6-Konzentrationen bei einer Sepsis immer wieder mit einer schlechten Prognose und der Aktivierung der Gerinnung in Verbindung gebracht werden [256], läge der Schluss nahe, eine

Erniedrigung dieser hohen Spiegel anzustreben. Eine Studie von Massignon 1994 konnte bei Patienten mit einer Sepsis eine Hyperkoagulabilität durch direkte IL-6 Wirkungen nachweisen [257]. In einer Studie von van der Poll konnte bei Schimpansen die endotoxin-induzierte Gerinnungsaktivierung durch Gabe von IL-6-Antikörpern signifikant gehemmt werden [177].

Allerdings brachten bisherige Studien wie die Therapie mit Antikörpern gegen TNF- α oder IL-1 Rezeptorantagonisten in der Therapie der Sepsis keinen effektiven Nutzen [258]. Daraus kann man schließen, dass eine Hemmung der Inflammation auch keinen Effekt auf die Gerinnungsaktivierung bzw. die Entstehung einer DIC hat. Bisher gab es noch nicht viele Studien am Menschen (in vivo), die die Auswirkung von niedrig dosiertem Hydrokortison auf die komplexen Interaktionen bei Inflammation und Gerinnung zum Gegenstand hatten. Eine Studie von de Kruif 2007 zeigt, dass der Effekt von Hydrokortison dosisabhängig für das Outcome von Patienten ist und keinen positiven Effekt auf die Gerinnung hat. Die Studie wurde an 32 freiwilligen, gesunden Männern durchgeführt, die zwei Stunden vor einer E. coli Infusion (LPS 4ng/kgKG) entweder 0, 3, 10 oder 30mg Prednisolon erhielten. Je nach Dosis wurde die LPS-induzierte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF, IL-6, IL-8 und Chemokinen wie MCP-1 inhibiert, während die IL-10 Ausschüttung gesteigert war. Sowohl die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten als auch die endotheliale Zellaktivierung waren abgeschwächt. Es konnte gezeigt werden, dass Prednisolon nicht die durch LPS induzierte Gerinnungsaktivierung inhibiert. Dies war anhand der gemessenen Konzentration an Thrombin-Antithrombin-Komplexen (TAT-Komplex), der Prothrombinfragmente F1 und F2 und dem löslichen TF zu sehen. Außerdem war die Fibrinolyseaktivität verstärkt, gemessen an PAP-Komplexen und der TPA-Konzentration. Bemerkenswert war, dass bei dieser Studie bei der höchsten Dosis von 30mg Prednisolon ein dezenter Anstieg der Gerinnungsaktivierung in Form von ansteigenden TAT-Komplexen, TF, PAP und TPA zu sehen war. Diese Werte waren signifikant [259].

In Tierexperimentellen Studien wurden die Effekte von Heparin und Prednisolon auf die Entstehung einer DIC untersucht [260]. Bei beiden in Kombination wurde eine signifikante Reduktion der DIC gesehen. Die alleinige Gabe beider war nicht so effektiv. Auch bei diesen Studien konnte, allerdings nur bei Prednisolonsubstitution, ein Abfall der Thrombozytenzahl und eine signifikante Reduktion von IL-1, IL-6 und

TNF- α beobachtet werden. Allerdings korrelierte hier der Zytokinabfall signifikant mit der Reduktion des Thrombin-Antithrombin-Komplexes. Daraus konnte man schlussfolgern, dass der protektive Nutzen von Prednisolon auf die Hämostaseaktivierung an der Suppression der inflammatorischen Zytokine lag. Es traten weniger Organdysfunktionen unter Prednisolongabe auf und die Mortalität war niedriger als mit Heparin. IL-6 weist in vielen Studien ausgeprägte antiinflammatorische Eigenschaften auf, so dass der beobachtete Anstieg bei Stressreaktionen, inflammatorischen Ereignissen wie Sepsis und septischer Schock eher als antiinflammatorische Gegenregulation verstanden wird. Der Ausbreitung des Entzündungsgeschehens wird lokal entgegengewirkt und gleichzeitig kommt es zur systemischen Gerinnungsaktivierung. Auch hier zeigt sich wieder der Zusammenhang zwischen hohen IL-6-Konzentrationen und einer ungünstigen Prognose [8;261].

In der Cross-over Studie von Keh et al. [9] führte die Therapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison bereits 24 Stunden nach Substitution zu einer signifikanten Reduktion von IL-6. Der Verlauf des IL-6 im Plazeboarm, mit einer signifikanten Abnahme innerhalb von 3 Tagen, korrelierte mit anderen Studienergebnissen bei Patienten mit Sepsis und septischen Schock [262]. Da es bei allen Patienten bei abruptem Absetzen der Therapie zu einem Wiederanstieg des IL-6 kam, scheint der Effekt von Hydrokortison auf den Therapiezeitraum begrenzt zu sein und auch die Wirkung auf IL-6 reversibel zu sein [261].

In der Studie von Ananue konnte gezeigt werden, dass insbesondere die Patienten mit einer rNNRI (Nonresponder) von einer 7-tägigen Substitutionstherapie mit Hydrokortison in Kombination mit Fludrokortison profitieren. Die 28-Tage Letalität und auch die 1-Jahres-Mortalität konnte signifikant gesenkt werden [88]. Die Ergebnisse sind ähnlich wie bei der Therapie mit rhAPC. Bei beiden können, die bereits oben beschriebenen, immunologischen Effekte beobachtet werden. Dies hängt u. a. von einer Suppression der NF- κ B Wirkung ab [263]. Eine alleinige Therapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison kann auch nicht das aktivierte Protein C mit seinen antiinflammatorischen und antikoagulatorischen Effekten ersetzen. Betrachtet man die typische überschießende Aktivierung des Gerinnungssystems und der Inflammation bei einer Sepsis, so könnten kombinierte Therapieansätze vielleicht von Nutzen sein, da bisher die alleinige Hemmung der Inflammation keinen Benefit brachte. Auch die seit Jahren getesteten adjuvanten, nur an bestimmten Punkten

ansetzenden immunmodulatorischen Therapien, können aufgrund der Komplexität des Entzündungsgeschehens keine Erfolg aufweisen. Ein Therapieziel wäre sicher auch die Optimierung der kapillären Perfusion. Wie schon oben beschrieben wurde in der Studie von De Backer 2006 eine verbesserte Mikrozirkulation unter der Gabe von rhAPC gemessen. Allerdings war diese Studie prospektiv, nicht randomisiert und wurde nur an 40 Patienten, wobei 20 Patienten rhAPC erhielten, die anderen wiesen Kontraindikationen auf und waren somit die Kontrollgruppe, durchgeführt [249]. Dafür bräuchte man weitere Studien an deutlich größeren Gruppen.

In einer Durchsicht veröffentlichter Studien, die die Therapie mit Glukokortikoiden versus Plazebo zum Vergleich hatten, wurden die Datenbanken von MEDLINE und EMBASE von Van Zaane et al. unter mehreren Gesichtspunkten untersucht. Es konnten sowohl Patienten als auch gesunde Freiwillige an den Studien teilgenommen haben. Ziel war es die Auswirkung von Glukokortikoiden auf die Blutgerinnung und Fibrinolyse zu analysieren. Es konnten von 1967 Publikationen letztendlich nur 36 nach Qualitätssichtung verwertet werden. Die Ergebnisse basieren sowohl auf hochdosierten und niedrigdosierten Glukokortikoidgaben, als auch über kurzen Zeitraum und längeren Zeitraum andauernde Therapien. Bei den Gesunden gab es nach Glukokortikoidgabe einen klaren Anstieg von Faktor VII, VIII und XI, allerdings ist dies aufgrund der nur mäßigen Qualität einiger Arbeiten kein klarer Beweis für eine Glukokortikoid-induzierte Hyperkoagulabilität. Allgemein bewirken Glukokortikoide während einer aktiven Inflammationsreaktion einen signifikanten Anstieg von PAI-1 und einen Abfall von vWF und Fibrinogen. Die perioperative Gabe von Glukokortikoiden inhibiert, hervorgerufen durch das chirurgische Trauma, den Anstieg von TPA. Die gesammelten Daten zeigen unterschiedliche Effekte einer Glukokortikoidtherapie, je nachdem in welcher Phase der Immunantwort bzw. klinischen Situation die Therapie erfolgte. Ebenso wahrscheinlich auch abhängig von der Schwere der Erkrankung [264].

Auch das Alter der Patienten kann eine Rolle spielen. Da bei zunehmendem Alter die Physiologie sich ändert, wird auch die Pathophysiologie der Sepsis Unterschiede aufweisen. In Amerika sind laut Girard et al. mehr als 60% der Patienten die eine schwere Sepsis entwickeln ≥ 65 Jahre. Ältere Patienten entwickeln aufgrund ihrer Komorbiditäten und veränderten Immunfunktionen häufiger eine Sepsis als jüngere Menschen. Das klinische Bild einer Sepsis ist bei älteren Patienten häufig atypisch, selten haben diese Fieber, auch wird die Enzephalopathie bei Sepsis bei älteren

Patienten meist als hirnorganisches Psychosyndrom missinterpretiert [265]. Schon 2006 hat Hoffmann in einem Artikel angemerkt, dass evtl. bei der Analyse und dem Studiendesign zur adjuvanten Therapie der Sepsis das Alter der Patienten nicht berücksichtigt wurde. Es gab verschiedene Studien bei Patienten im höheren Lebensalter, in denen bestimmte Laborparameter, die die Inflammation und die Gerinnung beeinflussen, gemessen und verglichen wurden. In den Studien wurden u.a. signifikant höhere TNF- α Spiegel, höhere Konzentrationen von leukozytären und endothelialen Adhäsionsmolekülen im Plasma, die darauf hinweisen könnten, dass ältere Menschen eher zu einer ausgeprägteren Endothelaktivierung bzw. –dysfunktion neigen als Jüngere. Auch ein Anstieg von prokoagulatorischen Faktoren war zu verzeichnen [266-268]. Anhand unserer Ergebnisse konnten wir diesen Zusammenhang leider nicht sehen, da die älteren Patienten in der Placebogruppe waren.

Eine Post-hoc Analyse der CORTICUS-Daten ergab eine signifikante Senkung des absoluten Mortalitätsrisikos um 11% bei der Therapie mit Hydrokortison bei Patienten mit einem Vasopressor- und flüssigkeitsrefraktärem systolischen Blutdruck unter 90mmHg ähnlich zur Annane-Studie [269].

Zusammenfassend zeigte es sich, dass niedrig dosiertes Hydrokortison bei Patienten mit septischem Schock in der CORTICUS-Studie mit Ausnahme auf das Protein C keinen signifikanten Effekt auf die Gerinnungsparameter bzw. auf die Entstehung einer DIC hat. Es gibt auch keinen Überlebensvorteil, weder im Gesamtkollektiv noch bei den Nonrespondern. Lediglich die mediane Schockdauer in der Hydrokortison-Gruppe war 2,5 Tage kürzer als in der Placebogruppe.

Zusammenfassung

Die Sepsis ist eine der bedeutendsten Komplikationen auf Intensivstationen. Die Bedeutung der Therapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison für die Kreislaufstabilisierung bei Patienten im septischen Schock, insbesondere bei Patienten mit relativer Nebennierenrindeninsuffizienz, ist immer noch umstritten. Die Wirkung von Hydrokortison auf die Gerinnung und Inflammation, sowie deren Interaktionen sind bisher nur wenig untersucht worden.

Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es klinisch relevante Daten über die Wirkung von niedrig dosiertem Hydrokortison auf die Balance zwischen Inflammation und Immunsuppression bei Patienten im septischen Schock in Abhängigkeit der Nebennierenrindenfunktion zu erheben. Das Hauptinteresse lag auf der Auswirkung von niedrig dosiertem Hydrokortison auf die allgemeine Gerinnung.

Methoden

In der multinationalen, prospektiven, randomisierten, Plazebo-kontrollierten, doppelblinden CORTICUS-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von niedrig dosiertem Hydrokortison bei Patienten im septischen Schock (April 2002 bis Oktober 2005) wurden in Berlin 84 Patienten eingeschlossen. Für die vorliegende Arbeit wurden nur von 75 Patienten, bei denen die Werte für die Gerinnung an den Tagen 0, 3 und 6 vorlagen, ausgewertet.

Die Bestimmung der Parameter Protein C, D-Dimere, Faktor VII und TPZ wurde im Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Charité durchgeführt, die Thrombozytenzahlen wurden im eigenen Labor im durchflusszytometrisch ermittelten Differentialblutbild bestimmt. Zusätzlich wurden demographische und klinische Daten wie Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Responder / Nonresponder, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus und das Outcome erhoben.

Ergebnisse

Die Therapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison bezüglich der Gerinnungsparameter zeigte mit Ausnahme auf das Protein C keine signifikanten Unterschiede. Beim Protein C kam es unter der Gabe von niedrig dosiertem Hydrokortison zu einem signifikanten Anstieg der Protein C-Aktivität. Allerdings lagen die Werte immer noch im Normbereich. Bezüglich der demographischen Parameter konnte mit Ausnahme des Patientenalters keine signifikanten Unterschiede

festgestellt werden. Ebenso konnte kein Einfluss der Therapie auf die Entstehung oder Verhinderung einer DIC beobachtet werden. Übereinstimmend mit anderen Studien führte jedoch eine fulminante DIC in beiden Patientengruppen zu einer erhöhten 28-Tage-Mortalität.

Diskussion

Die CORTICUS-Studie zeigte, dass niedrig dosiertes Hydrokortison weder einen signifikanten Effekt auf die Gerinnungsparameter (mit Ausnahme des Protein C) noch Einfluss auf die Entstehung einer DIC hat. Im Gesamtkollektiv als auch in der Gruppe der Nonresponder zeigte sich kein Überlebensvorteil im beobachteten Zeitraum. Vorteil der Hydrokortisontherapie war eine deutlich verkürzte mediane Schockdauer, die jedoch ohne weitere klinische Relevanz war.

Die Studie von Manekeller und Hertfelder et al. [235] zeigte, dass niedrige Plasmaspiegel von Protein C, bzw. aktiviertem Protein C signifikant mit der Sterblichkeit während einer Sepsis verknüpft sind. Aktiviertes Protein C wirkt antiinflammatorisch, was sich gegebenenfalls positiv für eine Subpopulation der Sepsispatienten auswirken kann.

Zwar haben wir keine Messungen des aktivierten Protein C, jedoch ist der signifikante Anstieg von Protein C unter der Therapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison ein interessanter Aspekt dieser Studie welcher in weiterführenden Studien genauer untersucht werden sollte.

Referenzen

1. Bochud PY, Calandra,T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ* 2003; 326:262-6.
2. Bernard GR, Vincent,JL, Laterre,PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
3. Mavrommatis AC, Theodoridis,T, Orfanidou,A, Roussos,C, Christopoulou-Kokkinou,V, Zakynthinos,S. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28:451-7.
4. Zeni F, Freeman,B, Natanson,C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997; 25:1095-100.
5. Bone RC, Sibbald,WJ, Sprung,CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992; 101:1481-3.
6. Sablotzki A, Muhling,J, Czeslick,E. [Sepsis and multiple organ failure - update of current therapeutic concepts]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2005; 40:511-20.
7. Levi M, de,JE, van der,PT, ten,CH. Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1999; 82:695-705.
8. Hotchkiss RS, Karl,IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348:138-50.
9. Keh D, Boehnke,T, Weber-Cartens,S et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:512-20.
10. Kreymann G, Wolf,M. [History and definition of sepsis--do we need new terminology?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996; 31:9-14.
11. Schottmüller H. Wesen und Behandlung der Sepsis. 31, 257-80. 1914. *Verhandl dt. Kongress Inn Med.*
Ref Type: Generic
12. Bone RC, Fisher,CJ, Jr., Clemmer,TP, Slotman,GJ, Metz,CA, Balk,RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1989; 17:389-93.
13. Bone RC, Balk,RA, Cerra,FB et al. 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* 1992; 101:1644-55.

14. Levy MM, Fink,MP, Marshall,JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29:530-8.
15. Martin GS, Mannino,DM, Eaton,S, Moss,M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-54.
16. Bates DW, Sands,K, Miller,E et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis* 1997; 176:1538-51.
17. Reinhart K, Brunkhorst,F, et al. AWMF online-S2-Leitlinie: Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. AWMF- Online . 2010. Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V.(DSG), Kompetenznetzwerk Sepsis (SepNet) u.a.
Ref Type: Electronic Citation
18. Bone RC, Sprung,CL, Sibbald,WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1992; 20:724-6.
19. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115:457-69.
20. Lowry SF. Cytokine mediators of immunity and inflammation. *Arch Surg* 1993; 128:1235-41.
21. Rangel-Frausto MS, Pittet,D, Costigan,M, Hwang,T, Davis,CS, Wenzel,RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273:117-23.
22. Bauer M, Brunkhorst,F, Welte,T, Gerlach,H, Reinhart,K. [Sepsis. Update on pathophysiology, diagnostics and therapy]. *Anaesthesist* 2006; 55:835-45.
23. Reinhart K, Brunkhorst,F, Bone,H et al. [Diagnosis and therapy of sepsis: guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine]. *Anaesthesist* 2006; 55 Suppl 1:43-56.
24. Wheeler AP, Bernard,GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340:207-14.
25. Brun-Buisson C, Doyon,F, Carlet,J et al. 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* 1995; 274:968-74.
26. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 1:S64-S74.
27. Brun-Buisson C, Doyon,F, Carlet,J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:617-24.
28. Schmid A, Burchardi,H, Clouth,J, Schneider,H. Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. *Eur J Health Econ* 2002; 3:77-82.

29. Hauber HP, Zabel P. [Pathophysiology and pathogens of sepsis]. *Internist (Berl)* 2009; 50:779-4, 786.
30. Hotchkiss RS, Nicholson DW. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:813-22.
31. Medzhitov R, Janeway CA, Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997; 9:4-9.
32. Medzhitov R, Janeway CA, Jr. Self-defense: the fruit fly style. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:429-30.
33. Medzhitov R, Janeway CA, Jr. An ancient system of host defense. *Curr Opin Immunol* 1998; 10:12-5.
34. Böcker W., Denk H., Heitz Ph.U., Moch H. *Pathologie*. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2008.
35. Janeway CA, Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1989; 54 Pt 1:1-13.
36. Janeway CA, Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20:197-216.
37. Medzhitov R, Janeway C, Jr. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol Rev* 2000; 173:89-97.
38. Huber-Lang MS, Younkin EM, Sarma JV et al. Complement-induced impairment of innate immunity during sepsis. *J Immunol* 2002; 169:3223-31.
39. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R. *Physiologie*. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2008.
40. Janeway CA, Jr. How the immune system works to protect the host from infection: a personal view. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:7461-8.
41. Schneider DF, Glenn CH, Faunce DE. Innate lymphocyte subsets and their immunoregulatory roles in burn injury and sepsis. *J Burn Care Res* 2007; 28:365-79.
42. Hansbrough JF, Field TO Jr, Gadd MA, Soderberg C. Immune response modulation after burn injury: T cells and antibodies. *J Burn Care Rehabil* 1987; 8:509-12.
43. Engelmann L. Die Diagnose der Sepsis. *Intensivmedizin* 2006; 43:607-18.
44. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24:1125-8.
45. Stahel PF, Smith WR, Moore EE. Role of biological modifiers regulating the immune response after trauma. *Injury* 2007; 38:1409-22.

46. Kox WJ, Volk,T, Kox,SN, Volk,HD. Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 1:S124-S128.
47. Volk T, Kox,WJ. Endothelium function in sepsis. *Inflamm Res* 2000; 49:185-98.
48. Volk HD, Reinke,P, Docke,WD. Clinical aspects: from systemic inflammation to 'immunoparalysis'. *Chem Immunol* 2000; 74:162-77.
49. Adams HA BGCI. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Schockformen der IAG Schock der DIVI. Teil 5: Septischer Schock. *Intensivmedizin* 2005; 41:531-43.
50. Volk HD, Reinke P, Krausch D, et al. HLA-DR-Expression auf Monozyten bei Peritonitis und Sepsis-Möglichkeiten eines therapeutischen Ansatzes. *Chir Gastroenterol* 1995; 11:34-41.
51. Vincent JL, Zhang,H, Szabo,C, Preiser,JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1781-5.
52. Bahrami S, Redl,H, Yao,YM, Schlag,G. Involvement of bacteria/endotoxin translocation in the development of multiple organ failure. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 216:239-58.
53. Bateman RM, Sharpe,MD, Ellis,CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis--hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care* 2003; 7:359-73.
54. Esmon CT. Crosstalk between inflammation and thrombosis. *Maturitas* 2004; 47:305-14.
55. Reinhart K, Bayer,O, Brunkhorst,F, Meisner,M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30:S302-S312.
56. Walmrath D, Grimminger,F, Seeger,W. [Severe sepsis--new therapeutic options]. *Internist (Berl)* 2001; 42:1619-30.
57. Muller-Werdan U, Buerke,M, Ebel,H et al. Septic cardiomyopathy - A not yet discovered cardiomyopathy? *Exp Clin Cardiol* 2006; 11:226-36.
58. Siegenthaler W. *Klinische Pathophysiologie*. Georg Thieme Verlag KG, 2006.
59. Reimer LG, Wilson,ML, Weinstein,MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:444-65.
60. Schölmerich J. *Medizinische Therapie 2007/2008*. Springer Medizin Verlag Heidelberg: 2007.
61. Bauer M, Reinhart,K. Ätiologie und Diagnostik des septischen Organversagens. *Intensivmed* 2004; 41:465-75.

62. Matot I, Sprung,CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 Suppl 1:S3-S9.
63. Rivers E, Nguyen,B, Havstad,S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-77.
64. Van den BG, Wilmer,A, Hermans,G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449-61.
65. Munck A, Guyre,PM, Holbrook,NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 1984; 5:25-44.
66. Schein RM, Sprung,CL, Marcial,E, Napolitano,L, Chernow,B. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1990; 18:259-63.
67. Sapolsky RM, Romero,LM, Munck,AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21:55-89.
68. Franchimont D, Louis,E, Dewe,W et al. Effects of dexamethasone on the profile of cytokine secretion in human whole blood cell cultures. *Regul Pept* 1998; 73:59-65.
69. van Leeuwen HJ, van der,BT, van Asbeck,BS, Boereboom,FT. Effect of corticosteroids on nuclear factor-kappaB activation and hemodynamics in late septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29:1074-7.
70. Calandra T, Bernhagen,J, Metz,CN et al. MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. *Nature* 1995; 377:68-71.
71. Barnes PJ. Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur Respir J* 2006; 27:413-26.
72. Calandra T, Roger,T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:791-800.
73. Sapolsky RM, Romero,LM, Munck,AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21:55-89.
74. Almawi WY, Lipman,ML, Stevens,AC, Zanker,B, Hadro,ET, Strom,TB. Abrogation of glucocorticoid-mediated inhibition of T cell proliferation by the synergistic action of IL-1, IL-6, and IFN-gamma. *J Immunol* 1991; 146:3523-7.
75. Franchimont D, Martens,H, Hagelstein,MT et al. Tumor necrosis factor alpha decreases, and interleukin-10 increases, the sensitivity of human monocytes to dexamethasone: potential regulation of the glucocorticoid receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2834-9.
76. Briegel J, Forst,H, Haller,M et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723-32.

77. Briegel J, Jochum,M, Gippner-Steppert,C, Thiel,M. Immunomodulation in septic shock: hydrocortisone differentially regulates cytokine responses. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 Suppl 17:S70-S74.
78. Briegel J, Kellermann,W, Forst,H et al. Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The Phospholipase A2 Study Group. *Clin Investig* 1994; 72:782-7.
79. Briegel J, Jochum,M, Gippner-Steppert,C, Thiel,M. Immunomodulation in septic shock: hydrocortisone differentially regulates cytokine responses. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 Suppl 17:S70-S74.
80. Muhl H, Pfeilschifter,J. [A short summary. The history of glucocorticoids]. *Pharm Unserer Zeit* 2003; 32:284-7.
81. Briegel J. [Cortisone substitution in sepsis. Is less more?]. *Anaesthesist* 2003; 52 Suppl 1:S24-S31.
82. Lefering R, Neugebauer,EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; 23:1294-303.
83. Cronin L, Cook,DJ, Carlet,J et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23:1430-9.
84. Bone RC, Fisher,CJ, Jr., Clemmer,TP, Slotman,GJ, Metz,CA, Balk,RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653-8.
85. Briegel J, Kellermann,W, Forst,H et al. Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The Phospholipase A2 Study Group. *Clin Investig* 1994; 72:782-7.
86. Bollaert PE, Charpentier,C, Levy,B, Debouverie,M, Audibert,G, Larcan,A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645-50.
87. Montaner JS, Lawson,LM, Levitt,N, Belzberg,A, Schechter,MT, Ruedy,J. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990; 113:14-20.
88. Annane D, Sebille,V, Charpentier,C et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-71.
89. Annane D, Sebille,V, Troche,G, Raphael,JC, Gajdos,P, Bellissant,E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283:1038-45.
90. Loisa P, Rinne,T, Kaukinen,S. Adrenocortical function and multiple organ failure in severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:145-51.

91. Marik PE, Pastores,SM, Annane,D et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008; 36:1937-49.
92. Abrams CS. Intracellular signaling in platelets. *Curr Opin Hematol* 2005; 12:401-5.
93. Levi M, van der,PT, ten,CH. Tissue factor in infection and severe inflammation. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32:33-9.
94. Roberts HR, Monroe,DM, Escobar,MA. Current concepts of hemostasis: implications for therapy. *Anesthesiology* 2004; 100:722-30.
95. Levi M, van der,PT. Two-way interactions between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15:254-9.
96. Hoffman M, Monroe,DM, III. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85:958-65.
97. Hiller E, Riess,H. Hämorrhagische Diathese und Thrombose. Sonderdruck 2001.
98. Ataulkhanov FI, Pohilko,AV, Sinauridze,EI, Volkova,RI. Calcium threshold in human plasma clotting kinetics. *Thromb Res* 1994; 75:383-94.
99. Zillmann A, Luther,T, Muller,I et al. Platelet-associated tissue factor contributes to the collagen-triggered activation of blood coagulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 281:603-9.
100. Bombeli T, Spahn,DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth* 2004; 93:275-87.
101. Crawley JT, Lane,DA. The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:233-42.
102. Perry DJ. Antithrombin and its inherited deficiencies. *Blood Rev* 1994; 8:37-55.
103. Blauhut B, Necek,S, Vinazzer,H, Bergmann,H. Substitution therapy with an antithrombin III concentrate in shock and DIC. *Thromb Res* 1982; 27:271-8.
104. Roemisch J, Gray,E, Hoffmann,JN, Wiedermann,CJ. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13:657-70.
105. Kaur J, Woodman,RC, Ostrovsky,L, Kubes,P. Selective recruitment of neutrophils and lymphocytes by thrombin: a role for NF-kappaB. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281:H784-H795.

106. Yamauchi T, Umeda,F, Inoguchi,T, Nawata,H. Antithrombin III stimulates prostacyclin production by cultured aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 163:1404-11.
107. Stenflo J. Structure and function of protein C. *Semin Thromb Hemost* 1984; 10:109-21.
108. Esmon CT, Esmon,NL. Protein C activation. *Semin Thromb Hemost* 1984; 10:122-30.
109. Walker FJ. Protein S and the regulation of activated protein C. *Semin Thromb Hemost* 1984; 10:131-8.
110. Fourrier F, Chopin,C, Goudemand,J et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992; 101:816-23.
111. Bone RC. Modulators of coagulation. A critical appraisal of their role in sepsis. *Arch Intern Med* 1992; 152:1381-9.
112. Esmon C. The protein C pathway. *Crit Care Med* 2000; 28:S44-S48.
113. Loew A, Riess,H. [Therapeutic modulation of coagulation in sepsis]. *Hamostaseologie* 2005; 25:191-9.
114. Grinnell BW, Joyce,D. Recombinant human activated protein C: a system modulator of vascular function for treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29:S53-S60.
115. Hooper WC, Phillips,DJ, Renshaw,MA, Evatt,BL, Benson,JM. The up-regulation of IL-6 and IL-8 in human endothelial cells by activated protein C. *J Immunol* 1998; 161:2567-73.
116. Schaiff WT, Eisenberg,PR. Direct induction of complement activation by pharmacologic activation of plasminogen. *Coron Artery Dis* 1997; 8:9-18.
117. Tsakiris DA. Ursachen und Pathogenese der DIC. *Schweiz Med Forum* 2004; 4:1109-12.
118. Levi M, ten,CH. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341:586-92.
119. Muller-Berghaus G, ten,CH, Levi,M. Disseminated intravascular coagulation: clinical spectrum and established as well as new diagnostic approaches. *Thromb Haemost* 1999; 82:706-12.
120. Panzer-Heinig S. Das Antithrombin (III), Referenzwerterstellung für das Kindesalter, Bedeutung für die DIC 1992 versus 2007. 2009. Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin.
Ref Type: Thesis/Dissertation

121. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assessment of therapeutic response. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22:69-88.
122. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2004; 124:567-76.
123. Taylor FB, Jr., Toh,CH, Hoots,WK, Wada,H, Levi,M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86:1327-30.
124. Osterud B, Bjorklid,E. The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27:605-17.
125. Freyssinet JM. Cellular microparticles: what are they bad or good for? *J Thromb Haemost* 2003; 1:1655-62.
126. ten CH, Bauer,KA, Levi,M et al. The activation of factor X and prothrombin by recombinant factor VIIa in vivo is mediated by tissue factor. *J Clin Invest* 1993; 92:1207-12.
127. Dhainaut JF, Shorr,AF, Macias,WL et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med* 2005; 33:341-8.
128. Riess H. [Disordered hemostasis related to sepsis and SIRS]. *Internist (Berl)* 1998; 39:479-84.
129. Esmon CT, Esmon,NL, Kurosawa,S, Johnson,AE. Interaction of thrombin with thrombomodulin. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 485:215-20.
130. Esmon CT. Structure and functions of the endothelial cell protein C receptor. *Crit Care Med* 2004; 32:S298-S301.
131. Brandtzaeg P, Sandset,PM, Joo,GB, Ovstebo,R, Abildgaard,U, Kierulf,P. The quantitative association of plasma endotoxin, antithrombin, protein C, extrinsic pathway inhibitor and fibrinopeptide A in systemic meningococcal disease. *Thromb Res* 1989; 55:459-70.
132. D'Angelo A, Vigano-D'Angelo,S, Esmon,CT, Comp,PC. Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest* 1988; 81:1445-54.
133. Striebel HW. *Operative Intensivmedizin - Sicherheit in der klinischen Praxis*. Schattauer GmbH, 2008.
134. Kirsch W, Buttner,M, Wenzel,E. [Diagnostic therapeutic problems of defibrination syndrome in shock, sepsis, and neonatal hypoxia (author's transl)]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1977; 125:621-7.
135. Blauhut B, Necek,S, Vinazzer,H, Bergmann,H. Substitution therapy with an antithrombin III concentrate in shock and DIC. *Thromb Res* 1982; 27:271-8.

136. Schmidt BK, Muraji,T, Zipursky,A. Low antithrombin III in neonatal shock: DIC or non-specific protein depletion? *Eur J Pediatr* 1986; 145:500-3.
137. Riess H. [Acquired coagulopathies]. *Hamostaseologie* 2008; 28:348-57.
138. Dempfle CE, Borggreffe,M. Disseminierte intravasale Gerinnung. *Intensivmed* 2006; 2:103-10.
139. Wong DT, Knaus,WA. Predicting outcome in critical care: the current status of the APACHE prognostic scoring system. *Can J Anaesth* 1991; 38:374-83.
140. Teres D, Lemeshow,S, Avrunin,JS, Pastides,H. Validation of the mortality prediction model for ICU patients. *Crit Care Med* 1987; 15:208-13.
141. Marshall JC. Charting the course of critical illness: prognostication and outcome description in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:676-8.
142. Lemeshow S, Teres,D, Pastides,H, Avrunin,JS, Steingrub,JS. A method for predicting survival and mortality of ICU patients using objectively derived weights. *Crit Care Med* 1985; 13:519-25.
143. Vincent JL, Moreno,R, Takala,J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707-10.
144. Schuster HP, Wilts,S, Ritschel,P, Schuster,FP. [Predictive value of score parameters of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS)-II for the duration of treatment of intensive care patients]. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108:462-6.
145. Graf J, Janssens,U. Scoring systems in the diagnosis and severity stratification of sepsis-diagnostics and therapeutic implications. *Intensivmed* 2004; 41:476-87.
146. Kobayashi N, Maekawa,T, Takada,M, Tanaka,H, Gonmori,H. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. *Bibl Haematol* 1983;265-75.
147. Gando S, Iba,T, Eguchi,Y et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 2006; 34:625-31.
148. Wiedermann CJ, Egi,M. [Scoring of disseminated intravascular coagulation (DIC) in intensive care medicine]. *Clin Ter* 2008; 159:275-81.
149. Bakhtiari K, Meijers,JC, de,JE, Levi,M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2004; 32:2416-21.

150. Dempfle CE, Wurst,M, Smolinski,M et al. Use of soluble fibrin antigen instead of D-dimer as fibrin-related marker may enhance the prognostic power of the ISTH overt DIC score. *Thromb Haemost* 2004; 91:812-8.
151. Dhainaut JF, Yan,SB, Joyce,DE et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1924-33.
152. Collier BS. Platelets and thrombolytic therapy. *N Engl J Med* 1990; 322:33-42.
153. Jurk K, Kehrel,BE. [Pathophysiology and biochemistry of platelets.]. *Internist (Berl)* 2010.
154. Steiner S, Seidinger,D, Huber,K, Kaun,C, Minar,E, Kopp,CW. Effect of glycoprotein IIb/IIIa antagonist abciximab on monocyte-platelet aggregates and tissue factor expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1697-702.
155. Yeaman MR. The role of platelets in antimicrobial host defense. *Clin Infect Dis* 1997; 25:951-68.
156. Koo SP, Bayer,AS, Sahl,HG, Proctor,RA, Yeaman,MR. Staphylocidal action of thrombin-induced platelet microbicidal protein is not solely dependent on transmembrane potential. *Infect Immun* 1996; 64:1070-4.
157. Tang YQ, Yeaman,MR, Selsted,ME. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun* 2002; 70:6524-33.
158. Elzey BD, Tian,J, Jensen,RJ et al. Platelet-mediated modulation of adaptive immunity. A communication link between innate and adaptive immune compartments. *Immunity* 2003; 19:9-19.
159. Kubes P. Polymorphonuclear leukocyte--endothelium interactions: a role for pro-inflammatory and anti-inflammatory molecules. *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 71:88-97.
160. Clark SR, Ma,AC, Tavener,SA et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med* 2007; 13:463-9.
161. Grewal PK, Uchiyama,S, Ditto,D et al. The Ashwell receptor mitigates the lethal coagulopathy of sepsis. *Nat Med* 2008; 14:648-55.
162. Gawaz M, Dickfeld,T, Bogner,C, Fateh-Moghadam,S, Neumann,FJ. Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 1997; 23:379-85.
163. Gawaz M, Brand,K, Dickfeld,T et al. Platelets induce alterations of chemotactic and adhesive properties of endothelial cells mediated through an interleukin-1-dependent mechanism. Implications for atherogenesis. *Atherosclerosis* 2000; 148:75-85.

164. Hallbach J. Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg. Georg Thieme Verlag, 2006.

165. Mayer S, Langgartner, J. Hemostatic diagnostics and therapy in intensive care medicine. *Intensivmed* 44[6], 332-48. 2007.
Ref Type: Abstract

166. Quick A.J., Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and jaundice. *Am J Med Sci* 1935; 190:501-11.

167. van den Besselaar AM. Standardization of the prothrombin time in oral anticoagulant control. *Haemostasis* 1985; 15:271-7.

168. Lowe GD, Rumley, A, Sweetnam, PM, Yarnell, JW, Rumley, J. Fibrin D-dimer, markers of coagulation activation and the risk of major ischaemic heart disease in the caerphilly study. *Thromb Haemost* 2001; 86:822-7.

169. Dempfle CE, Zips, S, Ergul, H, Heene, DL. The fibrin assay comparison trial (FACT): correlation of soluble fibrin assays with D-dimer. *Thromb Haemost* 2001; 86:1204-9.

170. Dempfle CE, Zips, S, Ergul, H, Heene, DL. The Fibrin Assay Comparison Trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. FACT study group. *Thromb Haemost* 2001; 85:671-8.

171. Madlener K., Pötsch B. Faktor VII Mangelkrankungen. *Hamostaseologie* 1998; 263-5.

172. Corrigan JJ, Jr., Ray, WL, May, N. Changes in the blood coagulation system associated with septicemia. *N Engl J Med* 1968; 279:851-6.

173. Esmon CT, Fukudome, K, Mather, T et al. Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica* 1999; 84:254-9.

174. Spero JA, Lewis, JH, Hasiba, U. Disseminated intravascular coagulation. Findings in 346 patients. *Thromb Haemost* 1980; 43:28-33.

175. Loew A, Riess, H. [Therapeutic modulation of coagulation in sepsis]. *Hamostaseologie* 2005; 25:191-9.

176. Sablotzki A, Nestler F, Czeslick, E. Adjunktive Sepsistherapie: Gerinnungsinhibitoren und anti-inflammatorische Effekte. *Intensivmedizin* 2005; 42:146-55.

177. van der PT, Levi, M, Hack, CE et al. Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *J Exp Med* 1994; 179:1253-9.

178. Kerr R, Stirling, D, Ludlam, CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol* 2001; 115:3-12.

179. Glück T, Opal SM, Rossaint R. Entwicklungen in der Sepsis-Therapie und aktuelle Behandlungskonzepte. *Intensivmedizin* 2003; 40:392-411.
180. Mattsson E, Herwald,H, Bjorck,L, Egesten,A. Peptidoglycan from *Staphylococcus aureus* induces tissue factor expression and procoagulant activity in human monocytes. *Infect Immun* 2002; 70:3033-9.
181. Osterud B. Tissue factor expression by monocytes: regulation and pathophysiological roles. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9 Suppl 1:S9-14.
182. Abraham E. Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22:401-4.
183. Franco RF, de,JE, Dekkers,PE et al. The in vivo kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia: relationship with activation of coagulation. *Blood* 2000; 96:554-9.
184. Dempfle CE. [Sepsis-associated coagulation disorders]. *Hamostaseologie* 2005; 25:183-9.
185. Müller-Berghaus G. Pathophysiologic and biochemical events in disseminated intravascular coagulation: Dysregulation of procoagulant and antikoagulant pathways. *Sem Thromb Hemostas* 1989; 15:58-87.
186. Riedemann NC, Guo,RF, Ward,PA. The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003; 112:460-7.
187. Trampuz A, Zimmerli,W. Pathogenese und Therapie der Sepsis. *Schweiz Med Forum* 35, 811-8. 2003.
Ref Type: Journal (Full)
188. van der PT, de,JE, Levi,M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27:639-51.
189. van der PT, Levi,M, van Deventer,SJ et al. Differential effects of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibodies on systemic inflammatory responses in experimental endotoxemia in chimpanzees. *Blood* 1994; 83:446-51.
190. DeLa Cadena R.A., Majluf-Cruz A., Stadnicki A. Recombinant tumor necrosis factor receptor p75 fusion protein alters endotoxin-induced activation of the kinin, fibrinolytic and coagulation systems in normal humans. *Thromb Haemost* 1998; 80:114-8.
191. Cotran RS, Mayadas-Norton,T. Endothelial adhesion molecules in health and disease. *Pathol Biol (Paris)* 1998; 46:164-70.
192. del C, I, Cruz,MA, Zhang,H, Lopez,JA, fshar-Kharghan,V. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J Exp Med* 2005; 201:871-9.
193. Levi M, ten,CH, van der,PT. Endothelium: interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med* 2002; 30:S220-S224.

194. Opal SM. Phylogenetic and functional relationships between coagulation and the innate immune response. *Crit Care Med* 2000; 28:S77-S80.
195. Sablotzki A, Dehne, MG, Czeslick, E. [Dysregulation of homeostasis in severe sepsis: relevance and therapeutic options]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008; 43:586-93.
196. Levi M, de, JE, van der, PT. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. *Ann Med* 2004; 36:41-9.
197. Shimamura K, Oka, K, Nakazawa, M, Kojima, M. Distribution patterns of microthrombi in disseminated intravascular coagulation. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107:543-7.
198. Levi M, ten, CH, van der, PT, van Deventer, SJ. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 1993; 270:975-9.
199. Opal SM, Huber, CE. Bench-to-bedside review: Toll-like receptors and their role in septic shock. *Crit Care* 2002; 6:125-36.
200. Ragaller M. [Microcirculation in sepsis and septic shock - therapeutic options?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008; 43:48-53.
201. Seitz R, Egbring, R. [Disorders of blood coagulation in the intensive care unit: what is important for diagnosis and therapy?]. *Klin Wochenschr* 1991; 69 Suppl 26:143-9.
202. Warren BL, Eid, A, Singer, P et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869-78.
203. Michelson AD. Flow cytometry: a clinical test of platelet function. *Blood* 1996; 87:4925-36.
204. Sprung CL, Annane, D, Keh, D et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111-24.
205. Meduri GU, Golden, E, Freire, AX et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131:954-63.
206. Oppert M, Schindler, R, Husung, C et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:2457-64.
207. Keh D. Low dose Hydrocortison. Weiterhin eine Option? *J Anästhesie Intensivbehandlung* 2008; 1:162-3.
208. Briegel J, Sprung, CL, Annane, D et al. Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009; 35:2151-6.

209. Bauer M, Brunkhorst,F, Welte,T, Gerlach,H, Reinhart,K. [Sepsis. Update on pathophysiology, diagnostics and therapy]. *Anaesthesist* 2006; 55:835-45.
210. McKay DG. Clinical significance of intravascular coagulation. *Bibl Hematol* 1983; 49:63-5.
211. Gilbert JA, Jr., Scalzi,RP. Disseminated intravascular coagulation. *Emerg Med Clin North Am* 1993; 11:465-80.
212. Bauer M, Brunkhorst,F, Welte,T, Gerlach,H, Reinhart,K. [Sepsis. Update on pathophysiology, diagnostics and therapy]. *Anaesthesist* 2006; 55:835-45.
213. Siboo IR, Cheung,AL, Bayer,AS, Sullam,PM. Clumping factor A mediates binding of *Staphylococcus aureus* to human platelets. *Infect Immun* 2001; 69:3120-7.
214. Hartleib J, Kohler,N, Dickinson,RB et al. Protein A is the von Willebrand factor binding protein on *Staphylococcus aureus*. *Blood* 2000; 96:2149-56.
215. Bhakdi S, Trantum-Jensen,J. Alpha-toxin of *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Rev* 1991; 55:733-51.
216. Niemann S, Spehr,N, Van,AH et al. Soluble fibrin is the main mediator of *Staphylococcus aureus* adhesion to platelets. *Circulation* 2004; 110:193-200.
217. Wada H, Minamikawa,K, Wakita,Y et al. Hemostatic study before onset of disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1993; 43:190-4.
218. Hack C.E. Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation. *Sem Thromb Hemostas* 2001; 27:633-8.
219. Pettila V, Hynninen,M, Takkunen,O, Kuusela,P, Valtonen,M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28:1220-5.
220. Voves C, Wuillemin,WA, Zeerleder,S. International Society on Thrombosis and Haemostasis score for overt disseminated intravascular coagulation predicts organ dysfunction and fatality in sepsis patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17:445-51.
221. Kollef MH, Eisenberg,PR, Shannon,W. A rapid assay for the detection of circulating D-dimer is associated with clinical outcomes among critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 26:1054-60.
222. Kelly J, Rudd,A, Lewis,RR, Hunt,BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162:747-56.
223. Levi M, Peters,M, Buller,HR. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33:883-90.
224. Asakura H, Ontachi,Y, Mizutani,T et al. Decreased plasma activity of antithrombin or protein C is not due to consumption coagulopathy in septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Eur J Haematol* 2001; 67:170-5.

225. Bone RC, Grodzin,CJ, Balk,RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112:235-43.
226. Angstwurm MW, Dempfle,CE, Spannagl,M. New disseminated intravascular coagulation score: A useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction scores. *Crit Care Med* 2006; 34:314-20.
227. Faust SN, Levin,M, Harrison,OB et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001; 345:408-16.
228. Gando S, Kameue,T, Nanzaki,S, Nakanishi,Y. Cytokines, soluble thrombomodulin and disseminated intravascular coagulation in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Thromb Res* 1995; 80:519-26.
229. Yan SB, Dhainaut,JF. Activated protein C versus protein C in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29:S69-S74.
230. Liaw PC. Endogenous protein C activation in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32:S214-S218.
231. Dettenmeier P, Swindell,B, Stroud,M, Arkins,N, Howard,A. Role of activated protein C in the pathophysiology of severe sepsis. *Am J Crit Care* 2003; 12:518-24.
232. Dhainaut JF, Yan,SB, Margolis,BD et al. Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) reduces host coagulopathy response in patients with severe sepsis. *Thromb Haemost* 2003; 90:642-53.
233. Minnema MC, Chang,AC, Jansen,PM et al. Recombinant human antithrombin III improves survival and attenuates inflammatory responses in baboons lethally challenged with *Escherichia coli*. *Blood* 2000; 95:1117-23.
234. Yan SB, Helterbrand,JD, Hartman,DL, Wright,TJ, Bernard,GR. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 2001; 120:915-22.
235. Manekeller S, Hertfelder,HJ, von,ST, Hering,R, Putensen,C, Schroeder,S. [Studies on low protein C-expression in severe sepsis]. *Zentralbl Chir* 2005; 130:362-7.
236. Asakura H, Ontachi,Y, Mizutani,T et al. Decreased plasma activity of antithrombin or protein C is not due to consumption coagulopathy in septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Eur J Haematol* 2001; 67:170-5.
237. Dhainaut JF, Marin,N, Mignon,A, Vinsonneau,C. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med* 2001; 29:S42-S47.
238. Plessier A, Denninger,MH, Consigny,Y et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int* 2003; 23:440-8.
239. Heuer L, Blumenberg,D. [Recombinant factor VIIa (NovoSeven). A review of current and possible future indications]. *Anaesthesist* 2002; 51:388-99.

240. Joyce DE, Gelbert,L, Ciaccia,A, DeHoff,B, Grinnell,BW. Gene expression profile of antithrombotic protein c defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem* 2001; 276:11199-203.
241. Oner AF, Bay,A, Kuru,M, Uner,A, Arslan,S, Caksen,H. Effects of high-dose methylprednisolone therapy on coagulation factors in patients with acute immune thrombocytopenic purpura. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11:489-92.
242. Abraham E, Laterre,PF, Garg,R et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353:1332-41.
243. Vincent JL, Nadel,S, Kutsogiannis,DJ et al. Drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis presenting with purpura fulminans, meningitis, or meningococcal disease: a retrospective analysis of patients enrolled in recent clinical studies. *Crit Care* 2005; 9:R331-R343.
244. Oxman AD, Guyatt,GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med* 1992; 116:78-84.
245. Reinhart K, Brunkhorst,FM, Bone,HG et al. [Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI)]. *Anaesthesist* 2010; 59:347-70.
246. Ely EW, Laterre,PF, Angus,DC et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:12-9.
247. Levi M, Levy,M, Williams,MD et al. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:483-90.
248. Bateman RM, Walley,KR. Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis. *Crit Care* 2005; 9 Suppl 4:S27-S32.
249. De BD, Verdant,C, Chierego,M, Koch,M, Gullo,A, Vincent,JL. Effects of drotrecogin alfa activated on microcirculatory alterations in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:1918-24.
250. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24:163-72.
251. Opal SM, Fisher,CJ, Jr., Dhainaut,JF et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1997; 25:1115-24.
252. Fisher CJ, Jr., Opal,SM, Dhainaut,JF et al. Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. The CB0006 Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med* 1993; 21:318-27.

253. Fisher CJ, Jr., Slotman,GJ, Opal,SM et al. Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized, open-label, placebo-controlled multicenter trial. *Crit Care Med* 1994; 22:12-21.
254. Fisher CJ, Jr., Dhainaut,JF, Opal,SM et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA* 1994; 271:1836-43.
255. Damas P, Canivet,JL, De,GD et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997; 25:405-12.
256. Hack CE, de Groot,ER, Felt-Bersma,RJ et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989; 74:1704-10.
257. Massignon D, Lepape,A, Bienvenu,J, Barbier,Y, Boileau,C, Coeur,P. Coagulation/fibrinolysis balance in septic shock related to cytokines and clinical state. *Haemostasis* 1994; 24:36-48.
258. Bloos F, Reinhart,K. [New treatment approaches in sepsis]. *Zentralbl Chir* 2002; 127:174-9.
259. de K, Lemaire,LC, Giebelen,IA et al. Prednisolone dose-dependently influences inflammation and coagulation during human endotoxemia. *J Immunol* 2007; 178:1845-51.
260. Yamazaki M, Aoshima,K, Mizutani,T et al. Prednisolone inhibits endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation and improves mortality in rats: importance of inflammatory cytokine suppression. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10:321-30.
261. Keh D. Hämodynamische und immunmodulatorische Effekte von niedrig dosiertem Hydrocortison im septischen Schock. 2004. Medizinische Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin.
Ref Type: Thesis/Dissertation
262. van der PT, van Deventer,SJ. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13:413-26, ix.
263. Bernard GR. Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:S85-S93.
264. van ZB, Nur,E, Squizzato,A et al. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *J Thromb Haemost* 2010; 8:2483-93.
265. Girard TD, Opal,SM, Ely,EW. Insights into severe sepsis in older patients: from epidemiology to evidence-based management. *Clin Infect Dis* 2005; 40:719-27.

266. Hoffmann J, Fertmann,J, Schick,K, Jauch,K. Perspektiven der adjuvanten Sepsistherapie - hat das Konzept der spezifischen Immunmodulation versagt? *Viszeralchirurgie* 2006; 1:34-40.

267. Marik PE, Zaloga,GP. The effect of aging on circulating levels of proinflammatory cytokines during septic shock. *Norasept II Study Investigators. J Am Geriatr Soc* 2001; 49:5-9.

268. Boldt J, Muller,M, Heesen,M, Papsdorf,M, Hempelmann,G. Does age influence circulating adhesion molecules in the critically ill? *Crit Care Med* 1997; 25:95-100.

269. Keh D, Briegel,J, Niederberger,S. Kortikosteroide bei schwerer Sepsis und septischem Schock. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2009; 46:534-40.

Selbständigkeitserklärung

„Ich, Jenny Loecher, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkung von niedrig dosiertem Hydrokortison auf die Gerinnungsparameter bei Patienten im septischen Schock“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.