

## Verbrauchskoagulopathie – disseminierte intravasale Gerinnung:

### Ätiologie, Pathogenese und Therapie

Bei der Verbrauchskoagulopathie handelt es sich um ein sehr dynamisches, komplexes Geschehen, das der Kliniker als Gerinnungsstörung 1. und 2. Grades erfährt. Am Ende können paradoxe Blutungen und ein Multiorganversagen stehen, die durch exzessive Zerstörung und Verbrauch von Plättchen und Gerinnungsfaktoren verursacht wurden. Im Verlauf dieses Prozesses ändern sich die klinischen Untersuchungsbefunde sowie die Laborergebnisse in kürzester Zeit dramatisch. Eine Therapie muss bereits frühzeitig einsetzen. Sind die Befunde erst einmal eindeutig, kommt für viele Patienten die lebensrettende Therapie zu spät.

Verbrauchskoagulopathien sind für zahlreiche Tierarten und den Menschen beschrieben. In der tierärztlichen Praxis stellen die Hunde jedoch weit über 95% der betroffenen Patienten. Katzen weisen nur selten eine DIC auf, meistens in Folge schwere Lebererkrankungen, Tumoren oder einer FIP.

Für die Darstellung der DIC ist die Gleichzeitigkeit der verschiedenen Prozesse von Bedeutung: Kommt es aus den verschiedensten Gründen (Tab. 9), die sich als Endothelschädigung, Plättchenaktivierung oder Freisetzung von koagulationsfördernden Gewebefaktoren äußern, zur Aktivierung der intravasalen Koagulation, werden primäre und sekundäre Thromben gebildet. Da dieses Geschehen systemisch, d.h. in zahlreichen großen und vor allem überall im Körper auch in den kleinsten Gefäßen passiert, entstehen in der Mikrozirkulation zahlreiche Mikrothromben. Wird dieser Vorgang nicht unter Kontrolle gebracht, entsteht an vielen Stellen eine lokale Ischämie. In jedem Fall werden hierdurch Plättchen in großer Menge verbraucht, was zu einer Thrombozytopenie führt. Infolge der massiven ubiquitären Gerinnung wird in gleicher stürmischer Weise die Fibrinolyse aktiviert. Damit werden zahlreiche Gerinnungsfaktoren aufgebraucht. Und schließlich werden auch Antithrombin III sowie Protein C und S verbraucht, die die Gerinnungskaskade inhibieren. Auf diesem Wege kommt es zur Erschöpfung sämtlicher Bestandteile des Gerinnungssystems. Durch das massive Auftreten von Fibrin entsteht eine hämolytische Anämie, da die Erythrozyten durch die Fibrinmassen zerrissen werden. Es entstehen Fragmente und Schistozyten.

Damit wird verständlich, warum ein Tier mit Thrombosen in den verschiedensten Organen, die durch exzessive intravaskuläre Gerinnung unter Verbrauch sämtlicher Bestandteile des Gerinnungssystems entstanden sind, spontan bluten kann. Der therapeutische Einsatz von Heparin, eines Antikoagulans, versucht folgerichtig diese überschießende Gerinnung unter Kontrolle zu bringen, damit die Blutungen zum Stehen kommen können. Voraussetzung hierfür ist allerdings das Vorhandensein einer ausreichenden Menge Antithrombin III, das die Gerinnungskaskade inhibiert. Heparin bindet sich an Antithrombin III und führt bei diesem zu einer Konfigurationsänderung, die ihm die Bildung eines Antithrombin III-Thrombin-Komplexes

ermöglicht. Das so gebundene Thrombin ist nicht mehr gerinnungsaktiv. Das Heparinmolekül kann sich danach vom Antithrombin wieder lösen und steht für eine erneute Aktivierung bereit. Durch die heparinabhängige Konfigurationsänderung wird die Bildung des Antithrombin-Thrombin-Komplexes um den Faktor 1000 beschleunigt.

Für das Fortschreiten der DIC ist von besonderer Bedeutung, dass die zahlreichen Mikrothromben die Gewebepfusion erheblich stören. Es kommt an den verschiedensten Stellen zu Hypoxie und Azidose und später zum sekundären Organversagen, insbesondere in Leber, Nieren, Lunge und Herzmuskel. Außerdem wird das mononukleäre Phagozytosesystem stark beeinträchtigt, sodass Fibrinspalt- und andere Abfallprodukte der Gerinnung ebenso wie z.B. durch die Darmwand in das Gefäßsystem eindringende Bakterien nicht mehr beseitigt werden können.

Im Zusammenhang mit Hämangiosarkomen tritt sehr häufig eine Verbrauchskoagulopathie ein. Dies wird auf die Veränderungen der Gefäße in den zum Teil stark disseminierten Tumoren zurückgeführt, die nur über ein irreguläres Endothel verfügen, zwischen dessen Zellen subendotheliales Kollagen freigelegt ist. Die Synthese chemischer koagulationsfördernder Stoffe durch Hämangiosarkom-Zellen wird diskutiert.

### Weitergehende Untersuchungen

Von besonderer Bedeutung für die frühe Diagnostik und Verlaufskontrolle der Verbrauchskoagulopathie ist die Messung von Antithrombin III (ATIII). ATIII ist der empfindlichste Indikator einer beginnenden Verbrauchskoagulopathie und bildet ihren Verlauf zeitnah und genau ab. Antithrombin III inhibiert die Serinproteasen des Gerinnungssystems (Thrombin, Faktor Xa, Ixa, Xia, XIIa, Kallikrein). Es stehen photometrische Tests zur Verfügung, deren Ergebnis als Prozentsatz der Aktivität des Vergleichsserums einer klinisch gesunden Population derselben Tierart angegeben wird. Tab. 2 zeigt den

Hund	Katze
Hämangiosarkom	Lebererkrankungen
Sepsis	Lymphome
Schock	Andere Tumoren
Schwere Traumata	FIP
Magendrehung	
Ileus	
Immunhämolytische Anämie	
Pankreatitis	
Elektrischer Schlag	
Hitzschlag	
Andere Tumoren	

Tab. 1: Häufig mit einer DIC verbundene Krankheitsbilder

ATIII-Aktivität	Interpretation	Therapie
> 90 %	Normal	Überwachung fortsetzen
< 80 %	Niedrig – eine Aktivierung des Gerinnungssystems ist wahrscheinlich	Überwachung intensivieren, Heparinbehandlung in Erwägung ziehen und ggfs. vorbereiten
< 60 %	Sehr niedrig – Es besteht eine DIC, gesteigertes Thromboserisiko	Heparinbehandlung mit Transfusion von ATIII zwingend
< 30 %	Kritisch – Akute Phase einer DIC, hohes Risiko eines Multiorganversagens – Lebensgefahr!	Heparin- und ATIII-behandlung zwingend. Aggressive Transfusionstherapie notwendig. Intensivtherapie des Organversagens.

**Tab. 2: Antithrombin III als Indikator bei Verbrauchskoagulopathie**

Einsatz von ATIII zur Verlaufskontrolle. Aufgrund der in der akuten Phase innerhalb kurzer Zeit (30 min. bis 1 Stunde) eintretenden Veränderungen im Gerinnungssystem ist die Messung im externen Labor nicht immer hilfreich. Für die Praxis steht aber noch kein einfacher Schnelltest zur Verfügung, der die gleichzeitige intensive Betreuung des Patienten von derselben Person ermöglicht.

Der Latexagglutinationstest zum Nachweis von Fibrin(ogen)spaltprodukten ist in der Praxis einfacher durchführbar, da er mit geringerem Personalaufwand verbunden ist. Da in den meisten Praxen keine Photometer für die Untersuchung in flüssiger Phase vorhanden sind, entspricht dieser Test auch apparativ der üblichen Praxisausstattung besser als die ATIII-Bestimmung. Bei ordnungsgemäßer Testdurchführung vergehen jedoch über 2 Stunden, sodass eine engmaschige Überwachung schwierig ist. In einem speziellen Röhrchen wird Blut genommen und bei 37°C 2 Stunden zur Gerinnung inkubiert. Nach Zentrifugation wird eine Verdünnungsreihe hergestellt. Die Serumverdünnung wird mit testspezifischer Latex-Staphylokokken-Suspension vermischt und 2 Minuten geschwenkt. Agglutination weist nach, dass in dem verdünnten Serum ein Titer von 1:5 oder 1:10 bzw. der entsprechende Gehalt an Fibrinogenspaltprodukten vorlag.

Sofern die DIC nicht perakut entstanden ist, liegt eine regenerative Anämie vor. Bei Tumorpatienten kann sie nicht-regenerativ sein. Im Blutausschlag fallen Erythrozytenfragmente (Schistozyten, Abb. 1) auf. Meistens liegt eine Neutrophilie mit Kernlinksverschiebung vor, selten eine Neutropenie. Diese deutet bereits auf eine Erschöpfung hin. Im klinisch-chemischen Screening zeigen sich eine (hämolysebedingte) Bilirubinämie mit Erhöhung der Leberenzyme. Besteht eine schwere Blutung ausreichend lange, liegt eine Panhypoproteinämie vor. Eine Azidose ist bereits Anzeichen für fortschreitendes Organversagen, eine Hyperphosphatämie zeigt eine schwere Nierenmikroembolisation an. Im Urin (wegen Blutungsgefahr nicht per Zystozentese gewinnen!) besteht Hämoglobinurie, häufig Proteinurie.

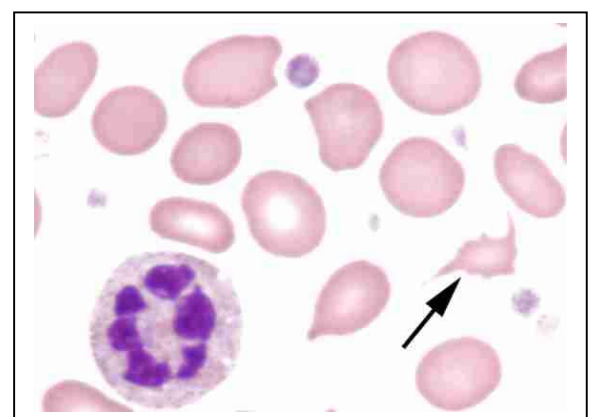
### Klinische Symptome

Bei der Mehrzahl der Patienten verläuft die DIC subklinisch („still“). Die Tiere zeigen keinerlei akute Blutungen, Messungen am Blutgerinnungssystem zeigen jedoch

deutliche Veränderungen. Hiervon betroffen sind vor allem Patienten mit chronischen Erkrankungen, darunter eine große Zahl von Tumorpatienten. Die Gerinnungszeiten sind m.o.w. geringgradig verlängert und die Thrombozytenzahl verringert, Fibrinogen, Antithrombin III und die Fibrinospaltprodukte sind häufig normal. Die wenigen betroffenen Katzen werden meist im chronischen Stadium vorgestellt und weisen die Symptome der Primärerkrankung auf.

Bei Patienten mit sichtbaren Blutungen ist entweder die chronische Phase dekompensiert oder aufgrund eines heftigen Auslösers spontan eine perakute Phase eingetreten. Die Gerinnungszeiten sind normal oder verlängert, die Thrombozytenzahl noch unverändert. Anfangs zeigen sich die Veränderungen vor allem in einer Reduktion des Fibrinogen und Antithrombin III und zunehmenden Fibrinospaltprodukten (unter 10).

In der akuten Phase des anhaltenden Verbrauchs der Bestandteile des Gerinnungssystems sind die Gerinnungszeiten zunehmend verlängert. Die Plättchenzahl sinkt infolge des Verbrauches. Mit Verbrauch von Fibrinogen und Antithrombin III steigen die Spaltprodukte deutlich über 10. Neben den ausgedehnten Blutungen können eine Anämie und parenchymale Organthrombosen vorliegen, die zum sekundären Endorganversagen führen können. Es liegen sowohl Symptome einer Gerinnungsstörung ersten (Petechien, Ekchymosen, Schleimhautblutungen) als auch zweiten Grades (Blutungen in



**Abb. 1: Schistozyt im Blutausschlag**

Körperhöhlen) vor. Bei der Katze sind Spontanblutungen die große Ausnahme.

## Therapie

Der Verdacht auf Vorliegen einer DIC basiert auf dem Vorliegen einer der oben genannten Grunderkrankungen, dem Verständnis der Pathogenese der Erkrankung und dem Vorliegen entsprechender Ergebnisse aus Gerinnungsuntersuchungen. Die Diagnose und Überwachung des Verlaufs einer DIC gelingt unter Praxisbedingungen am ehesten durch Bestimmung der ACT/aPTT unter Hinzuziehung von ATIII und Fibrinolyseprodukten, sofern diese Werte häufig genug gemessen werden können. Bereits bei klinischem Verdacht auf Vorliegen einer Verbrauchskoagulopathie sollte mit der Therapie begonnen werden. Der wichtigste Schritt ist die Beseitigung der Grunderkrankung, was sicherlich nicht immer schnell zu erreichen ist. Da die ischämische gastrointestinale Mukosa keine Schranke gegen den Durchtritt von Keimen in die Blutbahn mehr darstellt, ist eine aggressive antimikrobielle Therapie notwendig. Die Sauerstoffversorgung muss aufrechterhalten oder durch Sauerstoffmaske oder -käfig oder durch Anwendung eines nasopharyngealen Katheters unterstützt werden. Der Korrektur der metabolischen Azidose und Beseitigung von Herzrhythmusstörungen ist Aufmerksamkeit zu widmen.

Für die aufwändige Therapie der Verbrauchskoagulopathie selbst werden drei Ziele verfolgt: Die überschießende Gerinnung und Fibrinolyse sind zu beenden. Es muss eine gute Organperfusion aufrechterhalten werden. Es sind Sekundärkomplikationen zu vermeiden. Solange Blut und Blutprodukte im erforderlichen Umfang vorhanden sind, sterben Hunde nicht am hypovolämischen Schock. Vielmehr tritt aufgrund der Mikroembolisation ein Organversagen von Nieren oder Lunge ein. Auch bei adäquater Therapie ist die Prognose insbesondere bei perakutem Verlauf oder bei Therapiebeginn bei fortgeschrittenem akutem Verlauf infolge sekundären Organversagens selbst dann vorsichtig zu stellen, wenn die Gerinnungsstörung beherrscht wird.

**Beendigung der Verbrauchskoagulopathie:** ATIII bildet nach Aktivierung durch Heparin einen Komplex mit Thrombin und inhibiert damit die disseminierte Gerinnung. Sofern Heparin in größeren Mengen frei in der Blutbahn vorliegt, hemmt es unselektiv alle Gerinnungsprozesse und führt damit selbst zum Verbluten. Im gesunden Hund sind hierfür 150 bis 250 U/kg KM dreimal täglich notwendig. Daher wird von verschiedenen Autoren empfohlen, die Therapie unterhalb dieser Dosis zu beginnen. Außerdem hat es sich als vorteilhaft herausgestellt, das ATIII bereits durch Heparin aktiviert zur Verfügung zu stellen, statt ATIII und Heparin einzeln zu transfundieren. ATIII ist in Frischgefrierplasma enthalten, ATIII-Konzentrate stehen für unsere Haustiere nicht zur Verfügung. Deshalb wird Plasma in einer Dosis von ca. 10 ml/kg KM aufgetaut und bei Zimmertemperatur 30 Minuten mit 50-100 U Heparin/kg KM inkubiert. In dieser Zeit wird das ATIII

aktiviert. Nach der Transfusion dieser Menge können Gerinnungsparameter bestimmt und damit der Effekt nachgewiesen werden. In Abhängigkeit hiervon werden weiteres Plasma und Heparin verabreicht, bis ACT gegenüber Therapiebeginn 2 - 2,5fach höher gemessen wird. Ist zuviel Heparin verabreicht worden, kann es durch intravenöse Verabreichung von Protaminsulfat antagonisiert werden (1 mg für jede 100 Einheiten der letzten Heparindosis; hiervon werden 50 % innerhalb der ersten Stunden nach der Heparinverabreichung, 25% nach 2 Stunden und der Rest (wenn noch nötig) nach weiteren 2 Stunden gegeben). Die Plasmanmenge kann bis zum Sistieren der Blutungen auf 20 ml/kg KM innerhalb der ersten 12 Stunden gesteigert werden. Die Gesamtmenge Heparin sollte 500 U/kg KM nicht übersteigen.

Stehen die Blutungen, sollte die Heparintherapie zur Prophylaxe weiterer Thrombosierung für 2-3 Tage zunächst mit 50-100 U/kg KM/Tag und dann mit 5-10 U/kg KM fortgesetzt werden.

Wie beim Menschen wurde auch eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS) vorgeschlagen. Der klinische Effekt ist allerdings nicht endgültig belegt. Bei Haustieren stellen sich Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes sehr viel schneller als beim Menschen als Nebenwirkung jeder ASS-Therapie ein. Diese Blutungen können für einen DIC-Patienten tödlich sein, sodass die Indikation sehr streng abgewogen werden sollte.

**Aufrechterhaltung der Organdurchblutung:** Durch eine aggressive Flüssigkeitstherapie wird die Organperfusion am besten aufrecht erhalten. Hierfür sind sowohl kristalloide Infusionslösungen, allen voran Ringer-Laktat, das auch die Azidose abpuffert, als auch kolloidale Lösungen zu verwenden. Zweck der Behandlung ist neben der Unterstützung des Kreislaufvolumens die Verdünnung der Abfallprodukte der Blutgerinnung und durch Verdünnung der Gerinnungsfaktoren die Reduktion der Gerinnungsgeschwindigkeit. Durch Ausspülen der Mikrothromben und Öffnung der präkapillären Arteriolen wird das Blut den Gebieten des Sauerstoffaustausches wieder zugeführt. Die Infusionstherapie sollte unter sorgfältiger Kontrolle des Kreislaufs und Wasserhaushaltes erfolgen, damit der Patient nicht überhydriert wird. Der gleichzeitigen Anwendung von Diuretika steht nichts im Wege, solange die Kreislauffunktion ausreicht. Insbesondere bei Hämolyse, Gewebs- und Muskelzerstörungen größeren Ausmaßes ist vor allem durch eine gesteigerte Diurese die Kristallisation von Häm- und Myoglobin in den Nierentubuli mit konsekutivem Nierenversagen wirksam zu verhindern.

Hydroxyethylstärke kommt in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zu, weil sie nachweislich Mikrothromben in der Peripherie ausschwemmt und damit die Durchblutung wiederherstellt. Durch Interaktion mit den Rezeptoren der Thrombozytenmembran setzt sie die Bildung primärer Thromben herab und reduziert das DIC-Risiko signifikant. Durch HES wird intravasal

der onkotische Druck erheblich gesteigert. So gelingt es nicht nur, die infundierte Flüssigkeit längere Zeit im intravasalen Raum zu halten. Durch den hohen onkotischen Druck führt HES sogar zu einem Flüssigkeitseinstrom aus dem bei DIC überlasteten Interstitium. Bei klinisch manifester Hirnblutung mit neurologischen Ausfällen ist jedoch vorsichtig zu infundieren, damit keine Stärke extravasiert wird. Sie würde dort das Hirnödem verstärken. Als Tageshöchstdosis werden für HES 20 ml/kg KM angegeben.

Die Infusionsrate kann im Schock 80-90 ml/kg KM/h betragen. Hiervon sollten 10-15 ml/kg kolloidale Lösung verabreicht werden. Normalisiert sich der Kreislauf bei dieser Menge nicht, können notfallmäßig zusätzlich bis zu 100 – 150 ml/kg kristalliner Lösungen als Sturzinfusion infundiert werden.

Fällt der Hämatokrit unter 25% ab, sollte nach Kreuzprobe und biologischer Vorprobe als verträglich getestetes Erythrozytenkonzentrat transfundiert werden, um die Sauerstoffversorgung der peripheren Organe aufrecht zu erhalten. In Abhängigkeit vom ermittelten Blutverlust wird 1 ml Erythrozytenkonzentrat pro kg KM und Hämatokritpunkt der beabsichtigten Hämatokrithöhung verabreicht. Ein 10 kg schwerer Hund, dessen Hämatokrit um 10% erhöht werden soll,

bekommt damit 100 ml Erythrozytenkonzentrat. Da mit tiefgefrorenem Cryo-Ery-Konzentrat lagerfähige Erythrozyten zur Verfügung stehen, ist auch in Notfallsituationen eine sofort verfügbare Versorgung mit Erythrozyten sichergestellt. Cryo-Ery-Konzentrat enthält außerdem Hydroxyethylstärke. 120 ml Cryo-Ery-Konzentrat entsprechen 60 ml frischem Erythrozytenkonzentrat und 120 ml 6%igem Plasmaexpander. Der 10kg schwere Hund erhält damit 200 ml Cryo-Ery-Konzentrat. Darin ist der ihm zu verabreichende Plasmaexpander vollständig enthalten. Die Infusionsmenge wird um das Volumen des Cryo-Ery-Konzentrates gekürzt. Zur Verbesserung der Fließfähigkeit des sehr viskösen Präparates kann dem Konzentrat dieselbe Menge physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt werden. Die Benutzung einer Infusionspumpe ist hilfreich. Gleichzeitig mit der Transfusion zellhaltiger Blutprodukte sollte kein Kalzium – auch nicht das in Ringer-Laktat enthaltene - verabreicht werden, da es zur Gerinnung des Produktes führen kann.

Ist der Blutverlust innerhalb der letzten 5 bis 6 Stunden entstanden, muss er durch Schätzung ermittelt werden, weil der Ausgleich der Flüssigkeitskompartimente noch nicht stattgefunden hat. Der Einstrom von Flüssigkeit aus dem Interstitium dauert einige Zeit, der Hämatokrit stellt die Versorgung mit Erythrozyten daher in diesem Zeitraum besser dar, als er in Wirklichkeit ist. Tabelle 8 gibt einen Überblick über den zu schätzenden Blutverlust.