

(Die Verantwortlichkeit für die Texte liegt ausschließlich bei den Autoren.)

Aus dem Labor für klinische Diagnostik GmbH & Co. KG, Bad Kissingen

Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS

Eva KAHNT, Anton HEUSINGER

Entzündung ist ein effizientes Reaktionsmuster des Körpers auf eine Vielzahl unterschiedlicher Noxen mit dem Ziel, den Schaden möglichst lokal zu begrenzen und die Ursache zu eliminieren. Bei starker bzw. wiederholter Schädigung oder zusätzlich bestehenden Problemen des Immunsystems kann jedoch eine generalisierte/überschießende Entzündungsreaktion auftreten und per se weitere Probleme bis hin zum Tod durch Multiorganversagen nach sich ziehen.

Definitionen

SIRS

Systemic Inflammatory Response Syndrome steht für das klinische Bild einer generalisierten Entzündungsantwort („Ganzkörperentzündung“). 1992 wurden für die Humanmedizin diagnostische Kriterien erarbeitet, die z.T. inzwischen für die Tiermedizin adaptiert und in Studien mit Hunden, Katzen und Pferden (bzw. Pferdefohlen) verwendet wurden. Verdacht auf SIRS liegt vor, wenn von den folgenden vier Kriterien mindestens zwei erfüllt sind:

- Fieber bzw. Hypothermie
- Tachykardie (bei der Katze auch Bradykardie)
- Tachypnoe oder Hyperventilation / Hypokapnie
- Deutliche Leukozytose oder Leukopenie oder relative Linksverschiebung (> 10 % stabkernige neutrophile Granulozyten)

Sepsis

Die Sepsis ist ein SIRS, das durch eine Infektion ausgelöst wird. Dabei ist nicht zwingend der Erreger in der Zirkulation vorhanden (Bakteriämie), häufig sind die systemischen Symptome Folge einer lokalen Infektion, bei der nur Endo- bzw. Exotoxine der Erreger systemisch wirken (z. B. Lipopolysaccharide, LPS von gramnegativen Bakterien, Superantigene von grampositiven Bakterien). Während früher der Begriff Sepsis exklusiv für Probleme im Zusammenhang mit Bakteriämie oder bakteriellen Toxinen in der Zirkulation verwendet wurde, gilt die Consensus-Definition auch für Infektionen mit anderen Erregern wie Pilze, Protozoen, Viren oder Parasiten.

Multiple Organversagen (MODS)

Multiple Organ Dysfunction Syndrome (mindestens zwei lebenswichtige Organe versagen) kann primär durch Auslöser des SIRS entstehen (z.B. Autounfall), häufiger aber sekundär durch die überschießende Entzündungsreaktion. Dabei ist es vom Auslöser, aber auch von der Spezies abhängig, welche Organe als erste betroffen sind. Beim Hund und Pferd ist häufig der Darm das Schockorgan Nr. 1, während bei der Katze die Lunge im Vordergrund steht. Außerdem sind häufig Oligurie bzw. anurisches Nierenversagen sowie Hepatopathien eine Folge von SIRS, beim Pferd auch Hufrehe. Im Gegensatz zur Humanmedizin wird das Herz erst sehr spät/final in den Verlauf mit einbezogen.

SIRS - Ursachen

Eine häufige Ursache für SIRS sind Infektionen (Sepsis), am besten untersucht ist wohl die Endotoxämie durch LPS von gramnegativen Bakterien. Neben lokalen Entzündungen, die systemische Probleme auslösen (z.B. Pyometra, Enteritis, Wundinfektionen, Abszesse), gibt es auch systemische bakterielle Infektionen, bei denen SIRS mehr oder weniger häufig eine Rolle spielt (z.B. Leptospirose, Anapiasiose, Ehrlichiose). Besonders bei Pferden können auch Keime der physiologischen Darmflora zum Auslöser eines SIRS werden, etwa bei bakterieller Überwucherung im Zäkum oder bei erhöhter epithelialer Permeabilität, z.B. im Rahmen von Koliken oder Malperfusion im Darmbereich. Wichtig ist es außerdem, auch die nicht-bakteriellen Infektionen bei Sepsisverdacht im Kopf zu haben, z.B. geht die akute Babesiose häufig mit einem SIRS einher, aber auch schwere Verläufe von Leishmaniose oder Toxoplasmose sowie systemische Mykosen kommen in Frage. Auch nichtinfektiöse Ursachen wie Trauma, Ischämien, Verbrennungen, Pankreatitis, Hitzschlag, Neoplasien, große Operationen (z.B. Hüftgelenks-Endoprothese), Toxine (Schlangenbiss) und immunmedierte Erkrankungen (z.B. Immunhämolytische Anämie/IMHA) können SIRS verursachen.

SIRS - Pathogenese

Die Pathogenese bei SIRS ist eine Kombination aus Dysregulation der Immunantwort, kardiozirkulatorischen Veränderungen und pathologischer Gerinnungsaktivierung bzw. Interaktion von Gerinnungs- und Entzündungsfaktoren. Zunächst werden Entzündungszellen aktiviert, bei Sepsis geschieht dies durch erregerassoziierte Liganden, genannt PAMPs (*pathogen associated molecular patterns*), darunter sind die altbekannten Endo- und Exotoxine, aber auch z.B. Bruchstücke von bakterieller DNS und viraler RNS zu nennen. Diese Aktivierung führt zu einer initialen Kaskade von proinflammatorischen Substanzen, darunter TNF- α und diverse Interleukine. Ein Teil dieser Mediatoren hat Auswirkungen auf die Genexpression, z.B. produziert die Leber in Folge weniger Albumin (negatives Akute-Phase-Protein) und mehr Akute-Phase-Proteine.

Durch andere Mediatoren werden Blutgerinnung, Komplementsystem, Gefäßpermeabilität u.v.a beeinflusst. Im weiteren Verlauf werden im Rahmen einer Gegenregulation (CARS - *Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome*) vermehrt Zytokine ausgeschüttet, die antiinflammatorisch wirken, um eine überschießende Entzündungsreaktion zu regulieren. Diese können andererseits das Problem verstärken indem sie eine Infektion bzw. ihr Fortschreiten begünstigen.

Besonders die Kreislaufbelastung durch die periphere Vasodilatation, Probleme aufgrund von Ischämien (z. B. Verlust der Integrität der Darmschleimhaut mit resultierender Translokation von Bakterien in Blut oder Lymphe), Hyperkoagulabilität und Thrombosierung oder Disseminierte Intravasale Gerinnung (DIC) spielen eine wichtige Rolle beim Fortschreiten der Erkrankung bis hin zu

(Die Verantwortlichkeit für die Texte liegt ausschließlich bei den Autoren.)

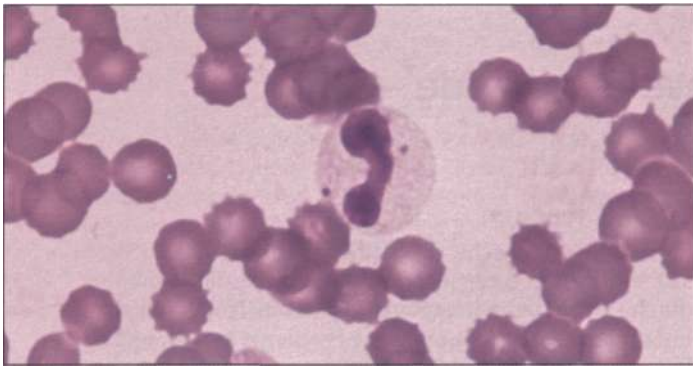


ABBILDUNG 1: Stabkerniger neutrophiler Granulozyt mit Döhle-Körperchen.

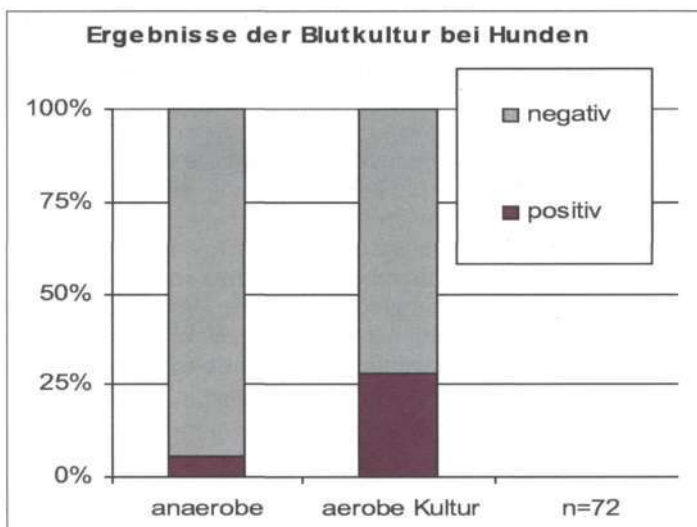


ABBILDUNG 2: Bei Sepsisverdacht ohne erkennbare lokale Infektion, bei unzugänglichem Entzündungsherd sowie bei rezidivierenden Fieberschüben ist eine Blutkultur zur Erregerisolierung sinnvoll.

schwerer Sepsis oder MODS. Auch eine endokrine Dysfunktion (gestörte Ausschüttung von Insulin, Vasopressin, Cortisol) ist beschrieben.

Im optimalen Falle kommt es auf dem schmalen Pfad zwischen Hyperinflammation und Immunparalyse zur Heilung.

SIRS - Häufige Laborbefunde

Die oben angeführten diagnostischen Kriterien für SIRS sind ein empfindliches, aber nicht sehr spezifisches Instrument, das gut für ein Monitoring geeignet ist. Denn für eine erfolgreiche Therapie bzw. für das Überleben der Patienten ist wesentlich, dass man SIRS rechtzeitig erkennt. Im Verdachtsfall ist eine ganze Reihe an weiteren Laborparametern zur genauen Klassifizierung und optimalen Therapie dieser sehr anspruchsvollen Patienten nützlich.

Zur Diagnostik ist das Blutbild hilfreich. Sowohl die Leukozytenzahlen, als auch die Morphologie der neutrophilen Granulozyten kann gute Hinweise auf das Entzündungsgeschehen geben. Stark erhöhte Zahlen von Leukozyten sind bei Hund und Katze ein guter Hinweis auf eine Entzündung. Bei Neutrophilie > 25 G/l kann man davon ausgehen, dass es sich sicher nicht mehr nur um eine stressbedingte Leukozytose handelt. Bei vielen akuten Infektionen kommt

es initial zu einer milden Leukopenie (Neutropenie zusätzlich zur stressbedingten Lymphopenie).

Anders als vielleicht zunächst erwartet ist der Befund einer Leukopenie mit begleitender deutlicher Linksverschiebung (erhöhter Anteil von Stabkernigen) ein besonders schwerwiegender Befund -ein Hinweis auf eine pyogene Entzündungsreaktion, bei der der periphere Verbrauch die Produktionskapazität des Knochenmarks überschreitet. Bei niedrigen Albuminwerten sollte neben der zunächst vordergründigen Differentialdiagnose immer auch SIRS als mögliche Differentialdiagnose erwogen werden (weitere sind Leberversagen, renaler oder gastrointestinaler Proteinverlust, Blutverlust). Insbesondere bei immunmedierten hämolytischen Anämien oder auch bei einer Babesiose kann ein niedriges Albumin einen Hinweis geben auf einen schweren Verlauf mit SIRS. Ein niedriges Albumin kann in diesen Fällen auch zu niedrigen Gesamteiweiß-Werten führen, die die Diagnostik erschweren, da bei hämolytischer Anämie ein Anstieg des Gesamteiweiß zu erwarten wäre.

Therapie

Während in den letzten Jahren sehr viel Neues zur Pathophysiologie und molekularen Mechanismen erforscht wurde, ist für die Therapie leider noch kein vergleichbarer Fortschritt erzielt. Ganz wesentlich ist neben der frühen Diagnose die supportive Therapie mit Volumenersatz, Erhaltung der Perfusion, Elektrolyt- und Azidoseausgleich, und Thromboseprophylaxe. Neben Katecholaminen und Prophylaxe von Stressulzera wird als spezielle Sepsistherapie eine Substitution mit niedrigen Dosen von Cortison und bei entsprechenden Befunden auch eine Insulintherapie empfohlen. Für die Tiermedizin liegen noch keine erfolgreichen kontrollierten klinischen Studien zum Einsatz von Entzündungsmodulatoren vor. Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass Beatmung mit kleineren Atemzugvolumina bessere Überlebensraten bringt, dies könnte man bei künstlicher Beatmung (z. B. im Rahmen einer OP zur Herdsanierung) erwägen. Bei Sepsis steht die Herdsanierung und systemische antimikrobielle Therapie im Vordergrund. Einer schnellen Therapieeinleitung mit Antibiotika ist aufgrund der Wahrscheinlichkeit einer Infektion gegenüber der mikrobiellen Untersuchung mit gezielter Antibiose zunächst der Vorrang zu geben.

Blutkultur - eigene Daten

Bei Sepsisverdacht ohne erkennbare lokale Infektion oder bei unzugänglichem Entzündungsherd ist eine Blutkultur zur Erregerisolierung indiziert. Ebenso bei rezidivierenden Fieberschüben. Dann ist es empfehlenswert, das Blut zu Beginn des Fieberschubes zu entnehmen. Es werden je eine aerobe und eine anaerobe Kultur angelegt. Wichtig ist, dass das Blut unmittelbar bei der Entnahme steril in Blutkulturflaschen überführt wird, da Blut ohne Zusatz bakterizid wirkt und eine Kultur aus normalen Blutproben in der Regel nicht möglich ist. Die Ergebnisse von unseren Blutkulturen aus dem letzten Jahr haben wir zusammengefasst (Abb.2).

Aerobe Keime

Reinkulturen sind ein Indiz für die pathologische Relevanz. 29,6 % der aeroben Blutkulturen waren positiv (n=82), überwiegend wurde nur ein einzelner Keim angezüchtet,

(Die Verantwortlichkeit für die Texte liegt ausschließlich bei den Autoren.)

TABELLE 1:

System	Klinisches Problem	Veränderte Laborparameter
Blut	Entzündung	Leukozytose mit Linksverschiebung Leukopenie (Hypotension und/oder erhöhter Verbrauch) Leukozytenmorphologie (Toxizität, Döhle-Körperchen, s. Abb. 1)
	Blutung	evtl. Anämie
	Sepsis, DIC	Thrombozytopenie (erhöhter Verbrauch bei DIC, Sequestration) Erythrozytenmorphologie (Acanthozyten, Schistozyten)
Sauerstoff- und Energieversorgung	Hypoxie Ischämie Tachypnoe	Blutgase: Hyperkapnie, Hypoxie, Häufig metabolische Azidose, Elektrolytverschiebungen (K ⁺ ; Na; Cl; Ca ⁺ ; Phos ⁺) Laktat ⁺
Entzündungsmarker		CRP beim Hund ⁺ SAA bei Katze, Pferd, Hund ⁺ Fibrinogen beim Pferd ⁺
Leber	Ikterus	Albumin ⁺ , evtl. Gesamteiweiß ⁺ ALT, AST, GLDH, AP ⁺ (Hypoxie, Toxine) Akute Phase Proteine ⁺ (alpha- und beta-1-Globuline in der Elektrophorese) Bilirubin ⁺
Niere	Oligurie, Anurie	Harnstoff, Kreatinin ⁺
Endokriniem	Gestörte Ausschüttung von Vasopressin, Insulin, Cortisol	Hypo- oder Hypoglykämie evtl. Insulinresistenz evtl. Elektrolytverschiebungen wie bei Addison (K ⁺ , Na ⁺) selten erhöhte Blutfette (Triglyceride, Cholesterin)
Blutgerinnung	Hyper- bzw. Hypokoagulabilität DIC Hyperfibrinolyse	PTT, Quick, Thrombinzeit ⁺ oder ⁺ D-Dimere ⁺ , Fibrinogenspaltprodukte ⁺

nur in zwei Fällen wurden zwei Keime isoliert. Knapp die Hälfte (45,8 %) der positiven Kulturen waren Staphylokokken (*Staph. aureus*, *intermedius*, *haemolyticus*, *felis* und *epidermidis*), als nächst häufige Gruppen (je 16,6 %) waren Enterobacteriaceen (*E. coli*, *Enterobacter* sp., *Klebsiella pneumoniae*) und aerobe Sporenbildner vertreten, außerdem je 5-10 % Pseudomonaden, Enterokokken und Streptokokken. Diese Ergebnisse entsprechen tendenziell denen der Humanmedizin.

Anaerobe Keime

Auch die anaerobe Kultur ist wichtig: 6,5 % der Kulturen waren positiv (n=77), neben streng anaeroben Keimen (*Prevotella* sp., Bacteroides Gruppe) wurden auch fakultativ anaerob wachsende Bakterien (Pseudomonaden, Staphylokokken) nachgewiesen.

Resistenztests

Bei den aeroben und fakultativ anaeroben Keimen waren Chinolone (79 % der Keime empfindlich), Chloramphenicol (77 %) und Gentamicin (76 %) die insgesamt am besten wirksamen Medikamente. Streptomycin wurde für 48 %, Tetracyclin bzw. Doxycyclin für 37 % der Keime als empfindlich eingestuft, in diesem Bereich lagen auch die

Cefalosporine (Cefalexin 33 %, Cefovecin 37 %). Bei den grampositiven Keimen lagen außerdem für Amoxicillin + Clavulansäure (59 %), Lincomycin (43 %) relativ wenige Resistenzen vor. Potenzierte Sulfonamide (66 % im grampositiven Spektrum, 5 % im gramnegativen) sind nicht bakterizid und daher nicht unbedingt Mittel der Wahl ohne vorherige Austestung. Die einfachen Penicilline sind wegen zahlreicher Resistenzen nicht zu empfehlen (< 25 % Empfindlichkeit für Ampicillin, Penicillin). Bei den Anaerobiern werden routinemäßig keine Antibiogramme erstellt; als allgemeine Empfehlung werden Penicilline und Clindamycin für Erreger der Prevotella-/Bacteroides-Gruppe sowie Metronidazol angegeben. Chinolone und Aminoglykoside sind für die Behandlung von Anaerobiern nicht geeignet, während Makrolide für die anaeroben Streptokokken und Clostridien geeignet sind. Cephalosporine der ersten Generation wirken nur bei anaeroben Streptokokken während die 2. und 3. Generation auch Clostridien, bzw. Bacteroides/Prevotella erfasst.

Korrespondierende Autorin:

LABOKLIN GmbH & Co.KG, Eva Kahnt
Rosenstraße 1, A - 4040 Linz
E-Mail: kahnt@laboklin.at