

Septischer Schock und systemisches Entzündungsreaktions-Syndrom – Diagnostik

U. Müller-Werdan

Septic shock and systemic inflammatory response syndrome – diagnostics

Aktuelle Sepsis- und SIRS-Definitionen

Das facettenreiche klinische Bild der Sepsis kann die Diagnosestellung schwieriger als erwartet machen. Noch mehr ist dies der Fall, wenn man den Schweregrad abschätzen und den Erfolg der durchgeführten Therapie beurteilen will. Dies trifft in noch stärkerem Maße für das **systemische Entzündungsreaktions-Syndrom (SIRS)** nicht-infektiöser Genese zu.

Aus diesem Grunde war es zu begrüßen, dass die intensivmedizinischen Gesellschaften die in **Tab. 1** aufgeführten **Sepsis- und SIRS-Definitionen präzisiert** haben (9). Für den Praktiker sind diese Definitionen qualitativer Art aufgrund der geringen Spezifität allerdings nur eine bedingte Hilfe (18), und zur Schweregradeinschätzung und Verlaufsbeurteilung sind sie überhaupt nicht geeignet. Im Verständnis der deutschen Medizin kommt diese Sepsisdefinition darüber hinaus einer Inflation des Sepsisbegriffes gleich. Für unser Verständnis ist Sepsis nach wie vor eine schwere, lebensbedrohliche Erkrankung. Diesen Charakter verliert die Sepsis jedoch, wenn man der Definition der Konsensus-Konferenz folgt. Viel eher würden wir die Diagnose einer Sepsis stellen können, wenn die Situation der „**severe sepsis**“ in der Definition der Konsensus-Konferenz vorliegt. Der schwere Verlauf wird durch Manifestation von **Hypotension/Minderperfusion und/oder Dysfunktion vitaler Organsysteme** definiert. Hypotension/Hypoperfusion kann bis zum Bild des manifesten septischen Schocks fortschreiten, aus der initialen Dysfunktion vitaler Organsysteme kann sich ein manifestes Organversagen entwickeln. So können infektiöses und nicht-infektiöses SIRS in Schock oder Multiorgan-Dysfunktionssyndrom münden (siehe unten).

Sepsis-Stadien nach Bone (3)

Nachdem die proinflammatorische Phase des septischen Geschehens (SIRS) in den letzten Jahren ganz im Vordergrund des Interesses der Sepsisforschung stand, wird in letzter Zeit dem antiinflammatorischen CARS und dem mehrere pro- und antiinflammatorische Episoden umfassenden MARS mehr Beachtung geschenkt (**Tab. 1**). Durch eine antiinflammatorische Gegenreaktion können das Krankheitsgeschehen und die Prognose des

Patienten durch eine monozytäre Immunparalyse geprägt sein. Aus der diagnostischen Trennung von SIRS und MARS könnten sich zukünftig differentialtherapeutische Ansätze ergeben.

Quantifizierung des Schweregrades der Sepsis

Scoresysteme

Obwohl derzeit routinemäßig noch wenig eingesetzt, können Scoresysteme bei Diagnosestellung, **Schweregradklassifizierung und Verlaufsbeurteilung** von Sepsis und septisch bedingtem Multiorgan-Dysfunktionssyndrom hilfreich sein (14). Die Scorehöhe korreliert dabei mit dem Schweregrad der Sepsis bzw. dem Sepsisbedingten Multiorgan-Dysfunktionssyndrom und damit mit der Prognose der Patienten: je höher der Scorewert, umso höher die Letalität. Jedoch kann kein Score 100% prognostische Treffsicherheit im Individualfall erreichen. Die Hauptlimitation des auf die Prognoseabschätzung abzielenden Einsatzes von Scores ist die Tatsache, dass eine Aussage zum Letalitätsrisiko nur für Patientengruppen und nicht für den individuellen Patienten anwendbar ist (14). Die von **einem Score erbrachte Risikoeinschätzung entspricht einer statistischen Wahrscheinlichkeit** mit der Sensitivität und Spezifität der **ROC-Kurve der Gruppe und keiner individuellen Prognose**. Scores werten verschiedene leicht fassbare Parameter. Je „pathologischer“ die Ausprägung eines Befundes ist, desto mehr Punkte werden unter der Hypothese vergeben, dass eine stärkere Abweichung von der Norm mit einem höheren Schweregrad und somit schlechteren Prognose einhergeht (14): Von den zahlreichen publizierten Scores (Übersicht in (22)) bieten sich aus Praktikabilitätsgründen vor allem der Sepsis-Score nach Elebute und Stoner (**Tab. 2**) sowie die „Schweregrad der Erkrankung“-Scores APACHE II (**Tab. 3**) und SAPS II an. Diese Scores bedienen sich einfacher Parameter, die täglich auf der Intensivstation erhoben werden.

Zusätzlich zu den bereits bestehenden Organversagen-Scores wurde von der Europäischen Intensivmedizinischen Gesellschaft der SOFA-Score („sepsis-related organ failure assessment score“) entwickelt (17). Er erfasst die wichtigsten Organdysfunktionen mit jeweils einem einzelnen Parameter und teilt den Schweregrad der Organdysfunktion entsprechend der Abweichung dieses Parameters von der

Institut

Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Halle-Wittenberg

Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. med. Ursula Müller-Werdan · Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Universität Halle-Wittenberg · Ernst-Grube-Straße 40 · 06097 Halle · Tel.: 0345/5572816, -2601 ·
Fax: 0345/5572072 · E-Mail: ursula.mueller-werdan@medizin.uni-halle.de

eingereicht: 31.7.2003 · akzeptiert: 24.9.2003

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2003; 128:2368–2371 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Tab. 3 Prinzip der Berechnung des APACHE-II-Scores (19).

Anomal niedrig bis 4 Punkte*	Normbereich 0 Punkte	Anomal hoch bis 4 Punkte*
<29,9 °C	Körpertemperatur	≥41,0 °C
≤49 mmHg	Mittlerer Blutdruck	≥160 mmHg
≤39/min	Herzfrequenz	≥180/min
≤5/min	Atemfrequenz	≥50/min
<55 mmHg	PaO ₂	
≥500 mmHg	A-aDO ₂	
<7,15	PH arteriell	7,70
≤110 mmol/l	Serum-Natrium	≥180 mmol/l
<2,5 mmol/l	Serum-Kalium	≥7,0 mmol/l
<0,6 mg/100ml	Serum-Kreatinin	3,5 mg/100ml
2 Punkte		
<20%	Hämatokrit	≥60%
<1,0 G/l	Leukozyten	≥40 G/l
Glasgow Coma Scale		
A-aDO ₂ : alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz		
Hypothese: Je höher der Punktwert, desto schwerer die Erkrankung.		
* Punktwert bis 4 Punkte je nach Abweichung von der Norm		

- Procalcitonin-Werte > 0,5 ng/ml: Infektion sehr wahrscheinlich (Sensitivität 60%, Spezifität 79%; positiv prädiktiver Wert 61%, negativ prädiktiver Wert 78%).

De Werra et al. (4) unterzogen verschiedene Laborparameter – Procalcitonin, TNF- α , lösliche TNF-Rezeptoren, IL-6, Nitrit/Nitrat, lösliche TNF-Rezeptoren – einem Vergleich bei Patienten mit septischem Schock, kardiogenem Schock oder Pneumonie. Als Ergebnis ihrer Studie hielten die Autoren fest, dass erhöhte Werte für Nitrit/Nitrat und Procalcitonin am besten geeignet waren, Patienten mit septischem Schock zu definieren.

Harbarth et al. fanden bei einem „Cut-off“ für Procalcitonin von 1,1 ng/ml eine Sensitivität von 97% bei einer Spezifität von 78% zur Diskriminierung zwischen SIRS und Sepsis bei Intensivpatienten (8). Der Median des Procalcitonin-Werts bei Aufnahme betrug in dieser Studie 0,6 ng/ml bei SIRS, 3,5 ng/ml bei Sepsis, 6,2 ng/ml bei schwerer Sepsis und 21,3 ng/ml beim septischen Schock. Eine weitere Studie fand jedoch einen mittleren Procalcitonin-Wert von 5,45 ng/ml bei SIRS-Patienten am Aufnahmetag (6), so dass eine Diskriminierung zur Sepsis mit Procalcitonin allein bei diesem Patientenkollektiv nicht möglich war.

Zytokin-Serumspiegel als prognostische Parameter (5)

Im Serum septischer Patienten können IL-1 und IL-1-Rezeptor-Antagonist, IL-6, TNF- α und die löslichen TNF-Rezeptoren, IL-8 und IL-10 verlässlich bestimmt werden. Im Vergleich mit anderen Zytokinen ergibt sich für die IL-6-Serumspiegel die höchste prognostische Aussagekraft zur Beurteilung der Sepsis sowie eine Korrelation mit dem Schweregrad der Organdysfunktion. Ein IL-6-Spiegel von größer als 1000 ng/ml wurde als Einschlusskriterium für die MON-ARCS-Studie zur Behandlung von Sepsispatienten mit einem monoklonalen anti-TNF- α -Antikörper verwendet (11), um eine Stratifizierung der Sepsispatienten vorzunehmen.

Die klinische Wertigkeit von TNF- α -Serumspiegel septischer Patienten ist eingeschränkt aufgrund der starken Streubreite der gemessenen

Werte, die vermutlich durch die relativ kurze biologische Halbwertszeit des TNF- α zustande kommt. Dagegen sind die Blutspiegel der löslichen TNF-Rezeptoren (p55 und p75) aufgrund ihrer längeren biologischen Halbwertszeit besser geeignet zur Beurteilung des Letalitätsrisikos, wie bei Patienten nach herzchirurgischen Operationen gezeigt werden konnte (12, 13). Zytokinmessung gehören derzeit noch **nicht** zur **klinischen Routine**.

Bestimmung der Immunkompetenz

Aktuelle Bestrebungen gehen dahin, die Immunkompetenz des Patienten in der Sepsis diagnostisch zu erfassen, um proinflammatorische Phasen gegen antiinflammatorische Gegenreaktionen in der Sepsis abzugrenzen. Sowohl die Bestimmung der monozytären HLA-DR-Expression als auch die *Ex-vivo*-TNF- α -Produktion nach LPS-Stimulation sind hierfür geeignete Parameter (16).

kurzgefasst: Zur Abschätzung des Schweregrades einer Sepsis können Score-Systeme und systemischer Gefäßwiderstand herangezogen werden. Scoresysteme bedienen sich einfacher Kriterien. Sie können keine individuelle Prognoseabschätzung liefern.

Multiorgan-Dysfunktionssyndrom und Multiorganversagen

Definition

Als Multiorganversagen (MOV) bezeichnet man das gleichzeitig oder in rascher zeitlicher Abfolge auftretende Versagen von zwei oder mehr vitalen Organsystemen (2). In der Regel gehen dem manifesten Organversagen Zeichen einer initialen Organinsuffizienz voraus. Die insuffiziente Leistung eines Organs wird als Organdysfunktion, das Zusammentreffen dieser Situation für mehrere Organe als Multiorgan-Dysfunktionssyndrom (MODS) bezeichnet. In der klinischen Anwendung ist eine Unterscheidung entsprechend diesen Definitionen häufig nicht klar zu treffen, da bei einem Patienten durchaus ein oder zwei Organe Zeichen einer Dysfunktion zeigen können, während ein weiteres Organ bereits versagt. Dieser Problematik trägt die zunehmende Verwendung des Begriffes des MODS auch für Patienten, die neben einer Organdysfunktion zusätzlich ein Versagen von ein oder mehreren Organen zeigen, Rechnung.

Klinisch die häufigste Ursache für die Entwicklung eines MODS bei kritisch Kranken ist die bakterielle Sepsis. Die Organfunktionsstörungen, die bereits in der Initialphase der Sepsis auftreten, können mit Progression des Krankheitsverlaufs bis zum multiplen Organversagen fortschreiten. Ein Multiorganversagen ist der klinische Endpunkt des fortschreitenden septischen Prozesses.

Die hauptsächlich betroffenen Organsysteme (**Tab. 4**) und damit die Hauptkomponenten von Multiorganinsuffizienz und Multiorganversagen sind:

- akute respiratorische Insuffizienz und akutes Lungenversagen (ARDS)
- akute kardiozirkulatorische Insuffizienz und Herz-Kreislauf-Schock
- akute renale Insuffizienz und akutes Nierenversagen
- akute Leberinsuffizienz und akutes Leberversagen
- akute gastrointestinale Läsionen und Stressblutungen

Tab. 4 Diagnostische Kriterien des Multiorganversagens

Akutes Lungenversagen	Hypoxämie (paO ₂ unter Altersnorm bei Atmung von Raumluft), pathologischer radiologischer Befund im Thoraxbild, Respiratortherapie erforderlich
Herzversagen, Kreislaufchock	Arterielle Hypotension trotz Volumensubstitution, Katecholamine erforderlich
Akutes Nierenversagen	Anstieg Serumkreatinin > 3 mg/dl, Kreatinin-Clearance < 15 ml/min × 1,73m ² trotz Normalisierung von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt, Nierenersatzverfahren erforderlich
Akutes Leberversagen	Anstieg Serum bilirubin > 2 mg/ml, Erhöhung Transaminasen > 2-Faches der Norm
Gastrointestinale Stressblutung	Endoskopisch Erosionen oder Ulzera, Bluttransfusion erforderlich
Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)	Abfall Thrombozytenzahl (Thrombopenie oder rascher Abfall um 150 000/mm ³), Abfall der Fibrinogenkonzentration (Hypofibrinogenämie oder rascher Abfall um 150 mg/dl), pathologische plasmatische Gerinnungstests, mindestens zwei (Quick, PTT, TT, Faktor II, V, X)

- akute akalkulöse Cholezystitis und Gallenperforation
- akute Enterokolitis, akute Pankreatitis
- akute Blutgerinnungsstörungen und disseminierte intravasale Gerinnung
- akute Störung des Bewusstseins und metabolisches Koma
- akute Störungen des autonomen und peripheren Nervensystems sowie der Skelettmuskulatur

Diagnose

Im Gegensatz zu Sepsis und SIRS stehen einheitliche diagnostische Kriterien für das Vorliegen eines MODS oder MOV von Seiten der nationalen und internationalen Gesellschaften noch aus. Auch die amerikanische Konsensus-Konferenz hat festgestellt, dass solche vereinheitlichten diagnostischen Kriterien fehlen.

Die Schwere eines MODS wird durch Angabe der Zahl der betroffenen Organsysteme erfasst. Innerhalb einzelner Organsysteme ist die Unterscheidung des Schweregrades der Funktionsstörung anhand von MODS- und MOV-Scores möglich (14, 21). Der hierfür am häufigsten angewandte Score ist der „Multiple Organ Failure“ (MOF) Score nach Goris. Eine Graduierung des Sepsis-induzierten MODS ist anhand des SOFA-Scores möglich (siehe dazu (14)). Bei Patienten mit MOV in Folge einer Sepsis wird ein septischer Schock in etwa 75% der Fälle beobachtet. Dabei ist der septische Schock eher Teil des MOV als ein essentieller Schritt in dessen Pathogenese.

MODS – nur die Summe einzelner Organdysfunktionen oder Folge einer gestörten Organinteraktion?

Die rein summarische Auflistung der dysfunktionierenden Organe lässt die Organinteraktionen als wesentlichen Aspekt für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der Homöostase und andererseits wesentlichen pathogenetischen Aspekt eines MODS außer Acht. So ist bei kritisch Kranken eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität Ausdruck einer Dysbalance zwischen Sympathikus- und Parasympathikus-Aktivität und geht mit einer 13-fach erhöhten Letalität einher (20). Der Grad der Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität als Ausdruck der autonomen Dysfunktion scheint direkt zum Schweregrad der Erkrankung korreliert. In einer Pilotstudie zeigten Patienten mit einem MODS septischer Genese eine deutliche Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität gegenüber nicht-septischen Intensivpatienten ohne MODS (10). Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeu-

tung eines über die Einschränkung der isolierten Organfunktion hinausgehenden Verlustes der neural-humoral vermittelten Organinteraktion für die Ausprägung eines MODS. Ob und inwieweit eine gestörte neural-humoral vermittelte Organinteraktion – die auch interpretiert wird als eine Entkopplung biologischer Oszillatoren – als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung eines und Prognose eines MODS gewertet werden muss (7), werden künftige Untersuchungen belegen müssen.

kurzgefasst: Dem Multiorganversagen geht eine Multiorgan-Dysfunktion (MODS) voraus, die Übergänge können fließend sein. Die Schwere eines MODS richtet sich nach der Anzahl der betroffenen Organsysteme. Der Grad der Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität als Ausdruck der autonomen Dysfunktion scheint direkt zum Schweregrad der Erkrankung korreliert.

Autorenerklärung: Die Autorin leitet derzeit ein wissenschaftliches Projekt, das von der Firma Biotest unterstützt wird, und war in der Vergangenheit mehrfach an Industrie-geführten Forschungsvorhaben beteiligt bzw. leitete solche Projekte.

Literatur

- Al Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. Eur J Med Res 1996; 1: 331–333
- Baue AE. Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. Arch Surg 1975; 110: 779–781
- Bone RC, Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med 1996; 24: 1125–1128
- De Werra I, Jaccard C, Betz Corradin S et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparison in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. Crit Care Med 1997; 25: 607–613
- Fraunberger P, Walli AK, Seidel D. Stellenwert von Zytokinen in der Sepsis-Diagnostik. Infusionsther Transfusionsmed 1996; 23 (Suppl 4): 109–116
- Giamarellos-Bourboulis E, Mega A, Grecka P et al. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? Intensive Care Med 2002; 28: 1351–1356
- Godin PJ, Buchmann TG. Uncoupling of biological oscillators. A complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. Crit Care Med 1996; 24: 1107–1116
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 396–402
- Members of the American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864–874
- Müller-Werdan U, Prondzinsky R, Witthaut R, Stache N, Heinrich K, Kuhn C, Schmidt H, Busch I, Werdan K. Das Herz bei Sepsis und MODS. Wien Klin Wochenschr 1997; 109 (Suppl 1): 3–24
- Panacek EA, Marshall J, Fischkoff S et al. Neutralization of TNF by a monoclonal antibody improves survival and reduces organ dysfunction in human sepsis: Results of the MONARCS trial. Chest 2000; 118: 885
- Pilz G, Fraunberger P, Appel R, Kreuzer E, Werdan K, Walli A, Seidel D. Bedeutung erhöhter TNF-Rezeptorspiegel bei herzchirurgischen Risikopatienten. Infusionsther Transfusionsmed 1996; 23 (Suppl 4): 29–34
- Pilz G, Fraunberger P, Appel R, Kreuzer E, Werdan K, Walli A, Seidel D. Early prediction of outcome in score-identified, postcardiac patients at high risk for sepsis, using soluble tumor necrosis factor receptor-p55 concentrations. Crit Care Med 1996; 24: 596–600
- Pilz G, Werdan K. Scores für Multiorgandysfunktion und Multiorganversagen. Internist 1998; 39: 502–508
- Reinhart K, Meisner M, Hartog C. Diagnosis of sepsis: Novel and conventional parameters. Advances in Sepsis 2001; 1: 42–51
- Reinke P, Döcke W-D, Kox W et al. Neue Entwicklungen in der Immundiagnostik intensivmedizinischer Patienten. Dtsch Med Wochenschr 1999; 124: 1527–1529
- Vincent J-L, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med 1996; 22: 707–710
- Vincent J-L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. Crit Care Med 1997; 25: 372–374
- Werdan K, Müller-Werdan U. Sektion VI. Schock. 5. vollk. überarb. Auflage (Hrsg). Springer-Verlag Heidelberg New York, In: Erdmann E (Hrsg) Klinische Kardiologie. 2000: 703–796
- Winchell RJ, Hoyt DB. Spectral analysis of heart rate variability in the ICU. J Surg Res 1996; 63: 11–16
- Witthaut R, Werdan K, Schuster H-P. Multiorgandysfunktions-Syndrom und Multiorganversagen – Diagnose, Prognose und Therapiekonzepte. Internist 1998; 39: 493–501
- Witthaut R, Werdan K. Ergebnisforschung am Beispiel der Sepsis. Internist 1996; 37: 1249–1259