

# Ursachen und Pathogenese der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC)

## Causes et pathogenèse de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Dimitrios A. Tsakiris

### Quintessenz

● DIC – «disseminated intravascular coagulation»: erworbenes Syndrom, gekennzeichnet durch eine disseminierte, intravasale Gerinnungsaktivierung und Fibrinablagerung unterschiedlicher Ätiologie, welche je nach Ausmass bis zu Multiorganversagen führen kann. Aufgrund des Schweregrades werden fulminante und kompensierte DIC unterschieden (ISTH-Definition 2001).

● DIC – «disseminated international confusion»: widerspiegelt den Bedarf nach einheitlicher, brauchbarer Definition und Diagnosekriterien. Diese wurden erst kürzlich von der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (ISTH) formuliert (DIC-Definition, DIC-Score zur Diagnose).

● DIC – «death is coming»: signalisiert eine ernsthafte klinische Entität. Die fulminante DIC bleibt immer noch ein Syndrom mit sehr hoher Mortalität. Dies treibt die DIC-Forschung in neue Bahnen. Durch die Erkenntnisse der Verknüpfung zwischen Gerinnung und Inflammation werden neue therapeutische Ansätze ausprobiert, z.B. Gewebefaktorhemmer oder Inflammationsmodulatoren.

### Quintessence

● DIC – «disseminated intravascular coagulation»: syndrome acquis caractérisé par une activation disséminée de la coagulation intravasculaire et un dépôt de fibrine, d'étiologie variable, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance de plusieurs organes. En fonction de la gravité, la distinction se fait entre CIVD fulminante et compensée (définition de l'ISHT 2001).

● DIC – «disseminated international confusion»: reflète le besoin d'une définition et de critères diagnostiques unanimes, utilisables. Ils n'ont été formulés que très récemment par la société internationale pour la thrombose et l'hémostase (ISTH) (définition de la CIVD, score CIVD pour le diagnostic).

● DIC – «death is coming»: témoigne d'une entité clinique grave. La CIVD fulminante reste encore un syndrome grevé d'une mortalité élevée. C'est ce qui pousse la recherche sur de nouvelles voies. Les connaissances sur l'association entre coagulation et inflammation font que de nouvelles options thérapeutiques sont tentées, par ex. inhibiteurs du facteur tissulaire ou modulateurs de l'inflammation.

Traduction Dr G.-A. Berger



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 1127 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 1128 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

## Einleitung

Die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) ist ein Syndrom mit systemischer Aktivierung der Gerinnung in der Makro- und Mikrozirkulation. DIC tritt im Rahmen von definierten klinischen Situationen auf und weist bestimmte laborchemische Merkmale auf [1–3]. Obwohl die ersten klinisch experimentellen Beobachtungen über die DIC bereits gegen 1830 erschienen waren, wuchs das Verständnis über deren Mechanismen zusammen mit der Entwicklung der Gerinnungsphysiologie viel später. Erst 1960 bis 1980 wurden plausible Erklärungsmodelle der Pathophysiologie der DIC publiziert. Jedoch lange fehlte eine einheitliche Definition und Terminologie. Deskriptive Begriffe wie die Verbrauchs-koagulopathie («consumptive coagulopathy») oder das Defibrinationssyndrom («defibrination syndrome») widerspiegeln nur einen Teil der pathogenetischen Mechanismen. Definitionsparodien wie «DIC – disseminated international confusion» oder «DIC – death is coming» reflektieren einerseits den Bedarf nach einer einheitlichen Definition und andererseits die klinische Relevanz dieses Syndroms. Seit 2001 hat ein Standardisierungskomitee der internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (ISTH) einheitliche Kriterien für die Definition der DIC vorgeschlagen [4].

**Tabelle 1. Ursachen der DIC und assoziierte, begleitende Grunderkrankungen nach ISTH (modifiziert nach [4]).**

Sepsis
Trauma (z.B. Polytrauma, ZNS-Trauma)
Organnekrose (z.B. Pankreas, Leber)
Malignom (solide Tumoren, hämatologische maligne Erkrankungen)
Schwangerschafts-Komplikationen (Abruptio placentae, Uterusatonie, intrauteriner Fruchttod)
Vaskuläre Anomalien (ausgedehnte Angiodysplasien, Aneurysmen)
Schwere Lebersynthesestörung
Schwere toxische Wirkungen (Schlangenbisse, Amphetaminderivate)
Schwere immunologische Wirkungen (Transfusionsreaktionen, Transplantatsabstossung, Graft-versus-Host-Krankheit)

ISTH: «International Society for Thrombosis and Haemostasis»

**Tabelle 2. DIC-Score<sup>1</sup> nach ISTH als diagnostisches Hilfsmittel auf Basis von Globaltesten der Hämostase (modifiziert nach [4]).**

Thrombozytenzahl
>100 Giga/L = 0; <100 Giga/L = 1; <50 Giga/L = 2
Fibrinspaltprodukte (lösliche Fibrinmonomere oder D-Dimere)
(normal = 0; mittel hoch = 2; sehr hoch = 3)
Verlängerte Thromboplastinzeit/INR <sup>2</sup>
<3 Sek. = 0; 3–6 Sek. = 1; >6 Sek. = 2
INR <1,3 = 0; INR 1,3–1,6 = 1; INR >1,6 = 2
Fibrinogen
>1,0 g/l = 0; <1,0 g/L = 1

<sup>1</sup> Gesamtscore  $\geq 5$  = fulminante DIC;  $< 5$  = kompensierte DIC (weist auf DIC hin, kann sie aber nicht bestätigen)

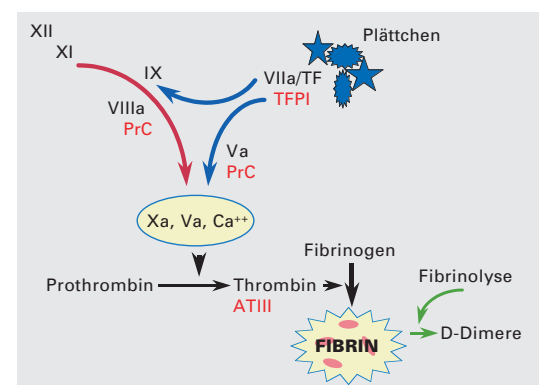
<sup>2</sup> die INR-Angaben sind eine Hochrechnung aus der Sekundenzahl und beziehen sich auf ein rekombinantes Thromboplastin, sie sind nicht im ISTH-Vorschlag beschrieben.

## Definition der DIC (nach ISTH, [4])

DIC ist ein erworbenes Syndrom, gekennzeichnet durch eine systemische, generalisierte Gerinnungsaktivierung und Fibrinablagerung unterschiedlicher Ätiologie, welche je nach Ausmass bis zu Multiorganversagen führen kann. Je nach Schweregrad werden zwei Formen der DIC unterschieden, die fulminante («overt DIC») und die kompensierte DIC («nonovert DIC»). Voraussetzung für die Diagnose einer DIC sind das Vorliegen einer auslösenden Grunderkrankung (Tab. 1) sowie bestimmte Labormerkmale. Aufgrund der laborchemischen Veränderungen kann ein DIC-Score errechnet werden (Tab. 2), wonach die fulminante DIC von der kompensierten Form differenziert werden kann. Die ausgewählten Labortests für den DIC-Score sind gewöhnliche Analysen, Globalteste der Hämostase, welche in jedem Routinelabor meistens angeboten werden und gleichzeitig durch ihre markanten Veränderungen im Rahmen der DIC effiziente Differenzierungsmerkmale darstellen. Es ist hier anzumerken, dass die Validierung des DIC-Scores mittels grosser Studien noch nicht vollständig ist. Solche Studien sind seit 2002 im Gange, Resultate werden erwartet. Jedoch noch unpublizierte Beobachtungen schätzen die Sensitivität des DIC-Scores auf 91% und die Spezifität auf 97%. In den gleichen Studien hat man festgestellt, dass ein erhöhter DIC-Score mit erhöhter Mortalität einhergeht [3].

## Ursachen der DIC

Als Ursache der DIC versteht man die assoziierte, begleitende Grunderkrankung, welche zur Auslösung des Syndroms führt. Diese klinischen Situationen werden zusammenfassend in der Tabelle 1 aufgelistet. Alle haben eine gemeinsame Komponente zu verzeichnen, die Aktivierung der Gerinnungskaskade (Abb. 1) über einen oder



**Abbildung 1.**

Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade mit dem extrinsischen (blauer Pfeil) und intrinsischen Weg (roter Pfeil). XII, XI, IX, VIIIa, VIIa, Va, Xa: Gerinnungsfaktoren, Ca<sup>++</sup>: Kalziumionen, TF: Gewebefaktor («tissue factor»), TFPI: «Gewebefaktor-Inhibitor», PrC: Protein C, ATIII: Antithrombin III.

multiple Wege, meistens über den extrinsischen Weg mit Hauptbeteiligung des Gewebefaktors («tissue factor»). Endresultat dieser Aktivierung ist die Bildung des Thrombins, welches dann das solide Fibrin aus dem löslichen Fibrinogen bildet. Das Ausmass der Fibrinbildung (Flokulierung!) bestimmt den Schweregrad der Folgen der DIC mit oder ohne Multiorganversagen. Der parallele Verbrauch bestimmter Schlüsselkomponenten der Gerinnungskaskade – im Rahmen der generalisierten Gerinnungsaktivierung – kann zu einer hämostatischen Insuffizienz führen mit nachfolgenden klinischen Blutungen.

Die Septikämien gehen immer mit systemischer Gerinnungsaktivierung einher. Grampositive und -negative Bakterien, aber auch Parasiten, Pilze oder Viren können DIC auslösen. Dies erfolgt über zwei Mechanismen: einerseits durch die Freisetzung von Endotoxinen, welche inflammatorische Reaktionen auslösen und Makrophagen wie auch Endothelzellen zur Bildung von Gewebefaktor-ähnlichen Substanzen stimulieren, andererseits durch direkte Aktivierung der Plättchen durch die Bakterien und nachfolgende Generalisierung der Gerinnungsaktivierung. Diese Phänomene werden durch die sekundäre Erhöhung von prokoagulatorischen Proteinen (Fibrinogen, Faktor VIII, von Willebrand-Faktor) im Rahmen der Akutphasenreaktion zusätzlich beschleunigt.

Bei den Polytraumapatienten findet eine massive Freisetzung von Gewebefaktor statt und dadurch kommt es zu einer unkontrollierten Aktivierung der Gerinnungskaskade. Die ZNS-Traumapatienten sind besonders gefährdet, weil das Hirngewebe von Natur aus sehr reich an Gewebefaktor und Phospholipiden ist. Ähnliche Mechanismen wirken bei den chirurgischen Patienten mit ausgedehnten Wundflächen oder bei Patienten mit Pankreas- oder Lebernekrose.

Bei den Malignomen wurde ein dualer Mechanismus für die Auslösung einer DIC beschrieben: einerseits ist die Tumorzelle in der Lage, direkt ein prokoagulatorisches Protein («tumor procoagulant») zu bilden und freizusetzen, welches die Gerinnungskaskade auf der Ebene des Faktors X aktiviert, und andererseits können die Tumorzellen über eigene Zytokine die Makrophagen aktivieren und sie zur Freisetzung von Gewebefaktor-ähnlichen Substanzen stimulieren.

Manche Tumoren, wie z.B. Adenokarzinome, können Gewebeplasminogenaktivatoren bilden und freisetzen und somit auch die fibrinolytische Kaskade aktivieren. Dies würde zu einer Hyperfibrinolyse führen mit verhältnismässig stärkerer Defibrinierung. Ähnliches kann bei den akuten promyelozytären (FAB-M3) oder monozytären (FAB-M5) myeloischen Leukämien vorkommen durch die Freisetzung – aus den blastären leukämischen Zellen – verschiedener Proteasen, welche Gerinnungsfaktoren proteolytisch degradieren.

Bei der DIC im Rahmen einer Schwangerschaftskomplikation handelt es sich meistens um die Ausschüttung von Gewebefaktor, Phospholipiden und allenfalls Thrombin aus dem Plazentagewebe in den Kreislauf der Mutter. Frühzeitige Plazentaablösung, Uterusatonie, intrauteriner Fruchttod sind Situationen mit hohem potentielltem DIC-Risiko.

Vaskuläre Anomalien und Dysplasien, wie z.B. ausgedehnte Hämangiome (Kasabach-Merritt-Syndrom) oder Aneurysmen sind oft mit defekter Endothelbeschichtung assoziiert. Dies hat die chronische Aktivierung der Plättchen wie auch der Gerinnungskaskade auf dieser Oberfläche zur Folge. Die kavernenösen Gefässmissbildungen führen auch lokal zur Stauung und Thrombinbildung. Thrombin wie auch andere aktivierte Gerinnungsfaktoren können dann in den systemischen Kreislauf gelangen. Besonders gefährdet für DIC sind diese PatientInnen, wenn sie an diesen Stellen operiert oder verletzt werden.

Bestimmte Schlangengifte sind starke Serinproteasen und können direkt die Gerinnungskaskade oder auch die Fibrinolysekaskade aktivieren. Nach einem Schlangenbiss kann eine persistierende DIC mit Hyperfibrinolyse unterschiedlichen Schweregrades folgen.

Bei den Transfusionsreaktionen (Erythrozytentransfusionen) und bei massivem Zellumsatz kommt es zur Freisetzung von hohen Mengen von Membranphospholipiden durch die lädierten und lysierten Zellen, welche typischerweise die Gerinnungskaskade aktivieren und beschleunigen.

Intoxikation mit stimmungsaufhellenden Medikamenten, wie z.B. die Amphetaminderivate («ecstasy», «eve» etc.), können über die Rhabdomyolyse oder über akute Leberschaden zu DIC führen.

DIC kann auch bei den Abstossungsreaktionen nach Transplantation solider Organe wie auch bei der Graft-versus-Host-Krankheit nach Stammzelltransplantation vorkommen. Der Hauptakteur dabei sind zytotoxische T-Lymphozyten, welche zur Aktivierung der Endothelzellen führen und gleichzeitig die Abstossung einleiten. Auf der Endotheloberfläche folgt eine generalisierte Aktivierung von Plättchen und Gerinnungsfaktoren. Die daraus entstehende DIC ist meistens kompensiert.

## Pathogenese der DIC

Gemeinsamer Nenner der oben erwähnten klinischen Situationen mit DIC ist die Thrombingenerierung und Fibrinbildung (Abb. 1). Dies allein erklärt aber nicht ausreichend die generalisierte Reaktion bis zum Multiorganversagen. Bei jeder Aktivierung der Gerinnung setzen sich die natürlichen inhibitorischen Schutzmechanismen ein, um die Aktivierung einzudämmen. Bei der DIC

zeichnet sich ein Versagen dieser biologischen Schutzmechanismen ab.

Neuere Erkenntnisse haben die Interaktion zwischen Gerinnungsaktivierung und inflammatorischen Mechanismen etwas näher erklärt. Zwei wichtige natürliche Gerinnungsinhibitoren, das Antithrombin III und das Protein C werden im Rahmen der inflammatorischen Reaktionen zusätzlich in ihrer Funktion gehindert, was in einem prokoagulatorischen Zustand resultiert. Aktivierte Neutrophile können z.B. mittels Elastasefreisetzung das Antithrombin III proteolytisch abbauen. Ähnlicherweise wurde im Rahmen der Sepsis eine Unterregulierung des Thrombomodulins beschrieben. Thrombomodulin ist ein endotheliales Membranprotein und wichtiger Kofaktor im Einsatz des Proteins C als Gerinnungsinhibitor. Bei defektem Thrombomodulin kann das Protein C seine gerinnungsinhibitorische Funktion nicht ausüben.

Auf der anderen Seite bleiben aktivierte Gerinnungsfaktoren nicht nur innerhalb der Gerinnungskaskade wirksam, sondern weisen immunmodulatorische Funktionen auf. Der aktivierte Faktor VIIa der Gerinnung z.B. stimuliert Monozyten und Endothelzellen zu Produktion von Interleukin-6 und -8, beide bekannte proinflammatorische Aktivatoren. Somit bestehen

zwischen der Gerinnungsaktivierung und dem Aufbau von inflammatorischen Reaktionen Verknüpfungen, welche eine DIC begünstigen würden.

## Perspektiven

Aus diesen Verknüpfungen zwischen Gerinnung und Inflammation wurde ersichtlich, dass therapeutische Mittel, welche die Aktivierung der inflammatorischen Reaktionen hemmen könnten, auch einen Anti-DIC-Effekt aufweisen könnten. Die aktuelle Forschung in der Behandlung der DIC fokussiert einerseits auf der Hemmung des Gewebefaktors als Auslöser der Thrombin-generierung und andererseits auf der Modulation der inflammatorischen Reaktionen im Sinne einer Eindämmung der Zytokinausschüttung. In dieser Hinsicht werden experimentell, als Prophylaxe oder Therapie gegen DIC, direkte Gewebefaktorinhibitoren («nematode anticoagulant protein c2» NAPc2, «tissue factor pathway inhibitor» TFPI) als Aktivierungshemmer ausprobiert oder Modulatoren der inflammatorischen Reaktionen, wie das humane, rekombinante, aktivierte Protein C (Drotrecogin alpha) eingesetzt [1, 3, 5].

## Literatur

- 1 Taylor FB, Jr., Kinasevitz GT. The diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Curr Hematol Rep* 2002;1:34–40.
- 2 Bick RL. Disseminated intravascular coagulation current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:149–76.
- 3 Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2004;124:567–76.

4 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.

5 Levi M, de Jonge E, van der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. *Ann Med* 2004;36:41–9.

Korrespondenz:  
PD Dr. med. Dimitrios A. Tsakiris  
Hämostaselabor DZL  
Universitätsspital  
CH-4031 Basel  
[dtsakiris@uhbs.ch](mailto:dtsakiris@uhbs.ch)