

**VALIDITÄT DES PROCALCITONIN
ALS MARKER VON INFLAMMATION UND
INFEKTION BEI INTENSIVPATIENTEN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Arno Mark Robert Siebenhaar
aus Bonn, Bad Godesberg

2009

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. F. Stüber
2. Gutachter: Prof. Dr. J. Kalff

Tag der Mündlichen Prüfung: 24.5.2009

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin,
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. A. Hoefl

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Für

Christine

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	11
1.1	Procalcitonin.....	11
1.1.1	Biosynthese.....	11
1.1.2	Syntheseorte des Procalcitonin.....	14
1.1.3	Immunologische Wirkung des Procalcitonin.....	15
1.1.4	Auswirkung von Procalcitonin auf die Calciumhomöostase.....	15
1.1.5	Plasmahalbwertszeit von Procalcitonin.....	15
1.1.6	Ursachen für erhöhte Blutkonzentrationen von Procalcitonin.....	16
1.1.6.1	Bakterielle Infektion und Endotoxinreiz.....	16
1.1.6.2	Systemische Entzündungsreaktionen.....	16
1.1.6.3	Peritonitis.....	17
1.1.6.4	Pankreatitis.....	17
1.1.6.5	Pneumonie.....	17
1.1.6.6	Polytrauma und operative Eingriffe.....	18
1.1.6.7	Infektionen bei immunsupprimierten Patienten.....	18
1.1.6.8	Operative kardiochirurgische Eingriffe.....	19
1.1.6.9	Benigne und maligne neoplastische Erkrankungen.....	19
1.1.7	Procalcitonin bei Nierenfunktionsstörungen und Nierenersatztherapie.....	20
1.1.8	Vergleich von Procalcitonin mit anderen Entzündungsparametern.....	21
1.2	Weitere Entzündungsparameter.....	21
1.2.1	Interleukin-6 (IL-6).....	21
1.2.2	C-Reaktives Protein (CRP).....	22
1.3	Systemische inflammatorische Reaktionen.....	24
1.4	Fragestellung.....	26
2	Material und Methodik.....	27
2.1	Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission.....	27
2.2	Patientenkollektiv.....	27
2.3	Laborparameter.....	27
2.3.1	Procalcitonin (PCT).....	27
2.3.1.1	Aufarbeitung der Blutproben.....	27
2.3.1.2	Grundlagen des Verfahrens.....	28

2.3.1.3	Präzision und Messbereich des Verfahrens	29
2.3.1.4	Interaktion und Kreuzreaktivität mit anderen Substanzen.....	29
2.3.1.5	Normbereich	29
2.3.2	Interleukin-6 (IL-6).....	30
2.3.3	C-Reaktives Protein (CRP).....	30
2.3.4	Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl und Laktat	30
2.4	Klinische Daten und Scores.....	31
2.4.1	Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation (APACHE) II Score	31
2.4.2	Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score	31
2.4.3	Multiple Organ Failure (MOF) Score	32
2.5	Statistische Auswertung	32
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Patientenkollektiv	33
3.2	Vergleich der Verlaufparameter.....	34
3.2.1	Stadien der systemischen Entzündungsreaktion	34
3.2.2	Wertebereiche der untersuchten Parameter	34
3.2.3	Vergleich der Maximalwerte	35
3.2.3.1	Zusammenhang der Maximalwerte des PCT mit denen anderer Parameter....	35
3.2.3.2	Einteilung der Patienten nach Geschlecht und Überleben.....	35
3.2.3.3	Einteilung der Patienten nach den Maximalwerten der untersuchten Scoresysteme	36
3.2.4	Vergleich der Werteverläufe des PCT nach Einteilung der Patienten in Untergruppen	37
3.2.4.1	Erläuterung.....	37
3.2.4.2	Einteilung der Patienten nach Geschlecht.....	38
3.2.4.3	Einteilung der Patienten nach Überleben.....	39
3.2.4.4	Patienten mit / ohne Nierenversagen	40
3.2.4.5	Einteilung nach den maximalen MOF- und SOFA-Scorewerten	41
3.2.4.6	Vergleich der Werteverläufe von PCT und IL-6	42
3.2.5	Zusammenhang der PCT-Werteverläufe mit den Verläufen anderer Parameter	43
3.2.5.1	Einleitung zum Vergleich der Parameterverläufe.....	43

3.2.5.2	Erläuterung der Berechnung	44
3.2.5.3	Erläuterung der Diagrammdarstellung.....	46
3.2.5.4	Ergebnis des Vergleichs der Parameterverläufe	47
3.2.5.5	Zusammenfassung des Vergleichs der Parameterverläufe	50
3.3	Patienten mit außergewöhnlichem Verlauf der PCT-Werte	52
3.3.1	Beschreibung einzelner Fälle.....	52
3.3.1.1	Patient 88: Pneumonie und Harnwegsinfekt nach Lebertransplantation	52
3.3.1.2	Patientin 90: Nekrotisierende Pankreatitis, Pneumonie, MRSA-Peritonitis bei Colonperforation	53
3.3.1.3	Patient 92: Z.n. Polytrauma, Leberzirrhose. Im Verlauf Pilzpneumonie, Harnwegsinfekt, bakterielle Sepsis, abdominelles Kompartmentsyndrom	54
3.3.1.4	Patient 93: Mesenterialblutung, Peritonitis nach Duodenalleckage, bakterielle- und Pilzpneumonie, Harnwegsinfekt.....	55
3.3.1.5	Patientin 101: Z.n. Pankreasschwanzresektion, Peritonitis, im Verlauf Pilzpneumonie	56
3.3.1.6	Patient 111: Nekrotisierende Fasziiitis des rechten Beines, Immunvaskulitis, COPD mit Pneumonie	57
3.3.1.7	Patient 119: Interstitielle Lungenfibrose bei Chemotherapie eines ZNS- Lymphoms bakterielle und Pilzpneumonie	59
3.3.1.8	Patient 120: Legionellen-Pneumonie.....	60
3.3.1.9	Patient 125: Z.n. Aorta ascendens-Ersatz mit Infektion der Sternotomiewunde, im Verlauf bakterielle- und Pilzpneumonie.....	61
3.3.1.10	Patientin 127: Z.n. Laminektomie bei Spondylitis, HCV-positive Leberzirrhose Trachealruptur, im Verlauf Pneumonie	63
3.3.1.11	Patientin 136: Entzündliche Bauchortenaneurysmaruptur, Pneumonie.....	64
3.3.1.12	Patient 138: Infizierte Laparotomienarbe nach oberer gastrointestinaler Blutung, Oberschenkelamputation bds. bei peripherer AVK, im Verlauf Pneumonie	65
3.3.1.13	Patient 142: Retroperitoneale Abszesse bei Z.n. nekrotisierender Pankreatitis.....	66
3.3.1.14	Patient 149: Z.n. Aortenperforation, Z.n. Sigmaresektion, Koronare Herzerkrankung, im Verlauf Milzinfarkt, bakterielle- und Pilzpneumonie.....	67

3.3.1.15	Patient 158: Colonfistel bei nekrotisierender Pankreatitis.....	68
3.3.1.16	Patient 168: Z.n. Pneumonektomie links bei zentralem metastasierendem Bronchialkarzinom, im Verlauf bakterielle- und Pilzpneumonie, Pleuritis.....	69
3.3.1.17	Patient 169: Z.n. aortocoronarer Bypass-OP, Perikarderguss, im Verlauf bakterielle und Pilzpneumonie, Harnwegsinfekt	70
3.3.1.18	Patient 173: Z.n. Polytrauma (Skelettfrakturen, Milzläsion, Mesenterialeinriß, Hämatothorax, retroperitoneales Hämatom), im Verlauf Milzlogenabszess, Pneumonie, pseudomembranöse Colitis	71
3.3.1.19	Patient 175: Z.n. Polytrauma mit Urethraläsion, im Verlauf akutes anurisches Nierenversagen, Pneumonie, Pankreatitis.....	73
3.3.1.20	Patientin 176: Z.n. Polytrauma, im Verlauf nekrotisierende Wundinfektion, bakterielle- und Pilzpneumonie	75
3.3.1.21	Patient 181: Z.n. Gastrektomie, toxische Colondilatation, Myokardinfarkt, Pneumonie	76
3.3.1.22	Patient 183: Z.n. Lebertransplantation, im Verlauf Lyell-Syndrom, Pneumonie, Harnwegsinfekt, Wundinfektion.....	77
3.3.1.23	Patientin 185: Z.n. aortoduodener Fistel, Magen- und Duodenalulzera, Z.n. Myokardinfarkt, im Verlauf arterielle Blutung, Pneumonie	79
3.3.1.24	Patient 186: Z.n. Gastrektomie, Gallenblasenperforation, Pneumonie bei Lungenfibrose	80
3.3.1.25	Patientin 188: stumpfes Bauchtrauma, gastrointestinale Blutung, nekrotisierende Pankreatitis, Ileumteilresektion, subphrenischer Abszess, bakterielle- und Pilzpneumonie	81
3.3.1.26	Patient 190: Z.n. aortointestinaler Fistel nach aortobifemoraler Prothesenanlage, im Verlauf bakterielle- und Pilzpneumonie.....	82
3.3.1.27	Patient 194: Z.n. rupturiertem Bauchaortenaneurysma, postoperatives Ischämiesyndrom der Beine, Myokardinfarkt, Heparin-induzierte Thrombozytopenie, gastrointestinale Blutungen, Colitis und Pneumonie.....	83
3.3.1.28	Patient 205: Z.n. Pleuradekortikation bei Pleuraempyem, Pneumonie	84
3.3.1.29	Patient 206: Multiple intraabdominelle Abszesse bei Dünndarmperforation, im Verlauf bakterielle- und Pilzpneumonie, Hirnarterieninfarkt.....	85

3.3.1.30	Patient 208: Z.n. Rektumresektion, Anastomoseninsuffizienz, COPD, KHK, Z.n. Lungenembolie, im Verlauf Pneumonie, Sinusitis maxillaris	86
3.3.1.31	Patient 210: Z.n. Sigmadivertikulitis , Nahtinsuffizienz nach Anus praeter-Rückverlagerung, im Verlauf bakterielle- und Pilzpneumonie	88
3.3.2	Übersicht der Einzelbeschreibungen	89
3.3.2.1	Ungewöhnliche PCT-Verläufe in Bezug auf die Grunderkrankung.....	89
3.3.2.2	Hohe PCT-Werte und niedrige IL-6-Werte (Gruppe 2)	89
3.3.2.3	Niedrige PCT-Werte und hohe IL-6-Werte bei abdominellen Entzündungen (Gruppe 3).....	89
3.3.2.4	Niedrige PCT-Werte und hohe IL-6-Werte bei Pneumonien (Gruppe 4)	90
3.3.2.5	Zusammenfassung der Gruppierung	91
4	Diskussion.....	93
4.1	Systemische inflammatorische Reaktionen	93
4.2	Procalcitonin.....	93
4.3	Zielsetzung und Umfang der Studie.....	95
4.4	Zusammenhang von Procalcitonin mit Alter, Geschlecht und Überleben der Patienten	95
4.5	Vergleich von PCT mit den Entzündungsparametern der Labordiagnostik und mit den klinischen Scores MOF und SOFA	96
4.6	Fälle mit außergewöhnlichen PCT-Werteverläufen.....	97
4.7	Fazit der Diskussion.....	98
5	Zusammenfassung	99
6	Anhang.....	101
6.1	Tabellen zur Errechnung von Punktesystemen	101
6.1.1	Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score	101
6.1.2	Multiple Organ Failure (MOF) Score	102
6.1.3	Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation (APACHE) II Score.....	103
6.1.4	Glasgow Coma Scale (GCS).....	104
7	Literaturverzeichnis	105
8	Danksagung	111

In dieser Dissertation verwendete Abkürzungen

AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz	IL	Interleukin
ACCP/SCCM	American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine	KHK	koronare Herzkrankheit
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass	mRNA	messenger-RNA
APACHE II	Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation II (Score)	MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
art.	arteriell	MOF	Multi Organ Failure (Score)
AS	Aminosäure(n)	MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
ASAT	Aspartat-Aminotransferase, = GOT	MRSA	Methicillin Resistenter Staphylococcus Aureus
AVK	arterielle Verschlusskrankheit	MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
BGA	Blutgasanalyse	PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
CCP	Calcitonin Carboxyl Terminal Peptide = Katalcalcin	Pat.	Patient / -in / -en
CGRP	calcitonin-gene related peptide	PCT	Procalcitonin
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	PEEP	positive end-expiratory pressure
CRP	C-Reaktives Protein	RLU	relative light units
CT	Calcitonin	RNA	Ribonukleinsäure (=RNS)
CVVH(D)F	continuous veno-venous hemo(dia)filtration	SIRS	systemic inflammatory response syndrome
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration	SOFA	Sequential Organ Failure Assessment (Score)
GCS	Glasgow Coma Scale	TNF	Tumornekrosefaktor
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase, = ASAT	ZNS	Zentrales Nervensystem
i. S.	im Serum	kDa	kiloDalton
		mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
		U/l	Units = Einheiten pro Liter
			Ferner allgemein übliche Abkürzungen metrischer Maße

1 Einleitung

Die Therapie septischer Krankheitsbilder stellt seit jeher ein großes Problem in der Medizin dar. Die körpereigenen Mechanismen bieten vielfältige Möglichkeiten zur Keimabwehr, welche jedoch auch in überschießenden Reaktionen resultieren können. An diesem Punkt ist es oft kaum möglich, zu unterscheiden, ob während eines systemischen Entzündungsgeschehens eine Infektion weiterhin existiert, oder ob es sich um einen selbsterhaltenden Prozess handelt, dessen Ursache eventuell sogar bereits beseitigt ist.

Zur Differenzierung einer überschießenden Abwehrreaktion des Körpers zwischen keimbedingter und nicht-infektiöser Ursache ist in den vergangenen Jahren das Procalcitonin in das Blickfeld der laborchemischen Diagnostik gelangt. Das Prohormon des Calcitonin bietet als erster Parameter eine Spezifität für bakterielle Infektionen als Ursache systemischer Entzündungsreaktionen.

1.1 Procalcitonin

1.1.1 Biosynthese

Procalcitonin ist ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 14 kiloDalton (kDa). Procalcitonin entsteht aus Preprocalcitonin (141 Aminosäuren) und enthält die 32 Aminosäuren umfassende Sequenz des Calcitonin.

Im Jahre 1975 wurde erstmals der Nachweis eines Vorläuferproteins für Calcitonin bei Hühnern erbracht (Moya et al., 1975). Die komplette Sequenzierung der mRNA für Preprocalcitonin erfolgte 1984 (Le Moullec et al., 1984) nach Isolation aus humanen C-Zell-Karzinomzellen. Pre-PCT besteht aus einer Signalsequenz und dem Procalcitonin (PCT), welches seinerseits die Sequenzen für eine N-terminale Region (N-PCT), für Calcitonin (CT) und für Katalcalcin (auch: Calcitonin Carboxyl Terminal Peptide, CCP) enthält.

Das Gen, welches den Code für Procalcitonin enthält (CALC-I), liegt auf Chromosom 11 und besteht aus sechs Exonen. Durch unterschiedliche Splicing-Mechanismen wird die primäre mRNA dieses Gens zu verschiedenen reifen mRNA-Sequenzen transkribiert:

- Exon I, II, III, IVa, IVb: mRNA für Pre-PCT I
- Exon I, II, III, IVa, V, VI: mRNA für Pre-PCT II
- Exon I, II, III, V, VI: mRNA für calcitonin-gene related peptide- α (CGRP- α)

Bei der Transkription wird die primäre mRNA an Exon IVb (PCT I) resp. Exon VI (PCT II) durch eine Poly-Adenosin-Sequenz terminiert. Durch Zusammenfügen der Exone IVa und V im Fall des Pre-PCT II entsteht eine Verschiebung des Leserasters in Exon V, so dass dort bei der Translation nach acht Aminosäuren ein Stopcodon erkannt wird. Beide Pre-PCT Moleküle enthalten letztendlich 141 Aminosäuren, von denen sich lediglich die letzten acht als Teilsequenz des Katalcalcin (CCP) unterscheiden (Becker et al., 1996; Minvielle et al., 1991).

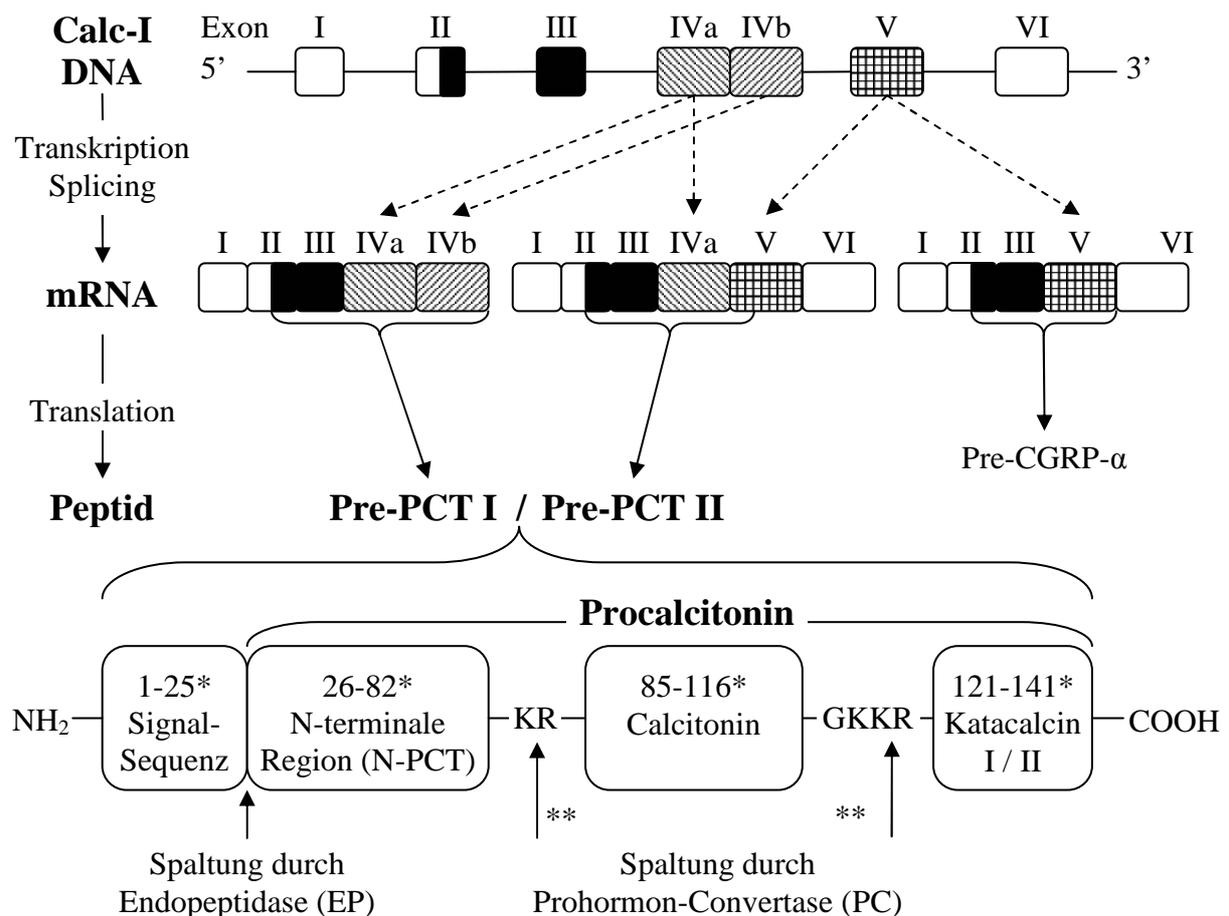


Abbildung 1: Prozessierung des humanen CALC-I Gens (nach Becker et al., 1996; Minvielle et al., 1991); * Nummern der Aminosäuren in der Peptidsequenz des Pre-PCT

** Code der Aminosäuren KR: –Lys–Arg–, GKKR: –Gly–Lys–Lys–Arg–

In den C-Zellen der Schilddrüse wird zwar Procalcitonin enzymatisch in die enthaltenen Peptide gespalten, jedoch gelangt inflammatorisch induziertes PCT ungespalten in die Blutbahn. Bereits bei Aufnahme in das Raue Endoplasmatische Retikulum wird die Signalsequenz des Pre-PCT durch das Enzym Endopeptidase entfernt. Die Zielsequenzen für die Peptidase Prohormon-Convertase bilden zwischen N-PCT und CT zwei Aminosäuren Lysin und Arginin (–Lys–Arg–, –K–R–), zwischen CT und CCP vier Aminosäuren Glycin, Lysin, Lysin und Arginin (–Gly–Lys–Lys–Arg–, –G–K–K–R–). Nach der Peptidspaltung werden diese Aminosäuren enzymatisch entfernt (Becker et al., 1996).

Bereits 1981 wurde gezeigt, dass die Vorläuferproteine des Calcitonin einer Glycosylierung unterliegen (Jacobs et al., 1981). Procalcitonin bietet weiterhin mehrere Zielsequenzen für Proteinkinasen (Russwurm et al., 1999). Es ist jedoch nicht belegt, ob und in welchem Umfang tatsächlich eine Phosphorylierung des Moleküls stattfindet, welche einem Abbau durch Serumproteinasen entgegen wirken würde. Letztendlich zirkuliert Procalcitonin 24 bis 48 Stunden in der Blutbahn (vgl. Kapitel 1.1.3), während das Hormon Calcitonin nur eine Plasmahalbwertszeit von wenigen Minuten besitzt. Das im Rahmen einer bakteriellen Sepsis vermehrt sezernierte Procalcitonin wird im Blut um die beiden ersten N-terminalen Aminosäuren verkürzt, und besteht somit aus 114 Aminosäuren (=“PCT(3-116)“) (Weglohner et al., 2001; Wrenger et al., 2000).

Neben den Produkten des CALC-I Gens existieren weitere menschliche Proteine, die in ihrer Aminosäuresequenz Homologien aufweisen.

Protein	Gen	Chromosom	Exone	Hauptfunktionen in vivo
PCT-I/II				Immunmodulation
N-PCT				nicht bekannt
Calcitonin	CALC-I	11	6	Calciumhomöostase, Antinozizeption
Katacalcin I/II				nicht bekannt
CGRP- α				Neuromodulation, Vasodilatation
CGRP- β	CALC-II	11	6	Neuromodulation, Vasodilatation
(Keines)	CALC-III	11	2	
Amylin	CALC-IV	12	3	Steigerung der Blutzuckerkonzentration
Adrenomedullin	ADM	11	4	Vasodilatation, Natriurese

Tabelle 1: Übersicht über Proteine des Menschen mit Strukturähnlichkeiten zu Procalcitonin (nach Becker et al., 1996).

1.1.2 Syntheseorte des Procalcitonin

Als Vorläuferpeptid des Calcitonin wird Procalcitonin in der Schilddrüse synthetisiert, es werden jedoch auch stark erhöhte PCT-Konzentrationen im Blut thyreoidektomierter Patienten mit septischen Krankheitsverläufen gemessen (Nishikura, 1999).

Sowohl für PCT-I und PCT-II als auch für CGRP- α konnte mRNA in 13 unterschiedlichen menschlichen Gewebetypen (neben der Schilddrüse) nachgewiesen werden. Besonders hohe Expression der mRNA für PCT-I oder PCT-II fand sich in Gewebeextrakten von Leber, Hoden, Lunge, Prostata und Niere (Russwurm et al., 2001).

Im Tierversuch an Hamstern mit artifiziell induzierter Sepsis konnte in Extrakten zahlreicher Organgewebe ein Anstieg der mRNA-Expression für Calcitonin und dessen Vorläufermoleküle nachgewiesen werden. Insbesondere in Extrakten aus Lunge, Leber, Niere, Gehirn, Pankreas, Dünndarm und Herz wurde ein Anstieg auf über das 50fache der Kontrollwerte beobachtet. Histologisch konnte durch in-situ-Hybridisierung in Gewebeproben aus Lunge, Leber und Niere septischer Hamster eine erhöhte Induktion an genannter mRNA nachgewiesen werden. Diese Induktion fand ubiquitär in den untersuchten Geweben statt, war also nicht auf spezielle Zellen (z.B. neuroendokriner Herkunft) begrenzt. Im Gegensatz dazu fanden sich in gleichen Proben gesunder Tiere nur geringe Mengen dieser mRNA (Mueller et al., 2001).

Auch beim Menschen gelang der Nachweis von mRNA-Expression für PCT-I und -II in Lebergewebe (Bracq et al., 1997). Ferner konnte während herzchirurgischer Eingriffe mit extrakorporaler Zirkulation eine erhöhte Procalcitoninkonzentration in Lebervenenblut gemessen werden, verglichen mit synchron gemessenen Werten in arteriellem Blut. Dies gilt als Hinweis auf Procalcitoninsynthese in der Leber oder im Magen-Darm-Trakt, am ehesten als Reaktion auf eine bakterielle Durchwanderung der Darmwand bei temporärer Ischämie (Silomon et al., 1999).

In gleichzeitig entnommenen Proben von Blutserum und Muttermilch bei gesunden Müttern wurden für PCT bis über 100fach erhöhte Werte in der Muttermilch gemessen, während die Blutkonzentrationen im Normbereich lagen. Die Erhöhung der PCT-Konzentration in der Muttermilch war auch zehn Tage post partum noch nachweisbar. Ob in den Brustdrüsen eine Konzentrierung des im Blut zirkulierenden PCT erfolgt, oder ob es dort direkt produziert wird, konnte in der Studie nicht beweisend geklärt werden (Struck et al., 2002).

In-vitro-Untersuchungen an Monozyten und Granulozyten erbrachten einen intrazellulären Nachweis von Procalcitonin, dessen Produktion stimuliert werden konnte sowohl mit *Staphylococcus aureus* als auch mit Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), und inhibiert wurde durch

anti-TNF- α -Antikörper (Balog et al., 2002). Isolierte Monozytenkulturen gesunder Probanden zeigten eine ausgeprägte Synthese von Procalcitonin-mRNA und -Peptid nach Stimulation mit Lipopolysacchariden, TNF- α und den Interleukinen IL-1 β , IL-2 und IL-6. Die reaktive Procalcitoninproduktion war bei weitem am stärksten nach Stimulation mit Lipopolysaccharid von *E. coli* (Oberhoffer et al., 1999a). Hingegen konnte in einer anderen Studie mit Vollblutproben gesunder Probanden nach Hinzugabe von bakteriellem Endotoxin (Lipopolysacchariden) keine Procalcitoninproduktion nachgewiesen werden, weder im Serum der Blutproben noch in Zelllysaten (Monneret et al., 1999).

1.1.3 Immunologische Wirkung des Procalcitonin

Im Tierexperiment mit Schweinen konnten Verlauf und Letalität einer artifiziell erzeugten polymikrobiellen Sepsis durch Gabe von gereinigtem PCT-Antiserum signifikant verbessert werden. Dies kann als Hinweis auf eine proinflammatorische Wirkung des Procalcitonin gewertet werden (Wagner et al., 2002). Im Tierversuch mit Hamstern verhinderte eine prophylaktische Gabe von PCT-Antiserum den letalen Ausgang einer künstlich erzeugten Sepsis fast vollständig. Ebenfalls bei Hamstern führte Injektion von humanem Procalcitonin nach Induktion einer Sepsis zu einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufs mit erhöhter Letalität, hatte jedoch bei gesunden Tieren ohne bestehende Sepsis keine Auswirkung auf deren Gesundheit (Nylen et al., 1998).

Sowohl durch Calcitonin als auch durch Procalcitonin konnte *in vitro* eine chemotaktisch induzierte Migration von Monozyten, die aus gemischt-venösen Blutproben gesunder Probanden extrahiert waren, dosisabhängig ausgelöst werden (Wiedermann et al., 2002).

1.1.4 Auswirkung von Procalcitonin auf die Calciumhomöostase

Tierexperimentell konnte im Verlauf einer artifiziell induzierten Sepsis eine deutlich negative Korrelation von Calcitonin und den Vorläufermolekülen mit der Konzentration des Calciums im Serum nachgewiesen werden. Aus diesen Daten ist jedoch keine Kausalität abzuleiten, welche die Hypocalciämie im Rahmen einer Sepsis auf erhöhte PCT-Spiegel zurückführen würde (Lind et al., 2000).

1.1.5 Plasmahalbwertszeit von Procalcitonin

Nach einmaliger Endotoxininfusion bei gesunden Probanden steigt die Blutkonzentration von PCT nach sechs Stunden rapide an, erreicht in den nächsten sechs Stunden den Maximalwert, erreicht ein Plateau während der nächsten 16 bis 24 Stunden und normalisiert sich erst wieder im

Verlauf mehrerer Tage. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 20 bis 24 Stunden (Brunkhorst et al., 1998; Dandona et al., 1994). Bei persistierender Produktion von PCT, z.B. im Rahmen einer Sepsis, können sich jedoch abweichende Verläufe der Blutkonzentration ausbilden. Beispielsweise verbleibt PCT über Tage auf dem gleichen Niveau (Plateau), oder es zeigt sich eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit.

1.1.6 Ursachen für erhöhte Blutkonzentrationen von Procalcitonin

Die obere Grenze des Normbereichs für PCT-Plasmakonzentrationen bei Gesunden wird je nach Testverfahren für 0,1 – 0,5 ng/ml angegeben (s. auch Kapitel 2.3.1.5).

1.1.6.1 Bakterielle Infektion und Endotoxinreiz

In Kapitel 1.1.5 wurde bereits beschrieben, dass Endotoxininfusionen einen Anstieg der PCT-Konzentration im Blut auslösen können.

In einer Studie mit herztransplantierten Patienten wurde der Einfluss der Erregerart auf die Höhe der PCT-Blutkonzentration untersucht (Staehler et al., 1997). Hierbei fanden sich stark erhöhte Werte über 100 ng/ml bei Infektion durch gram-negative Stäbchen, gram-positive Kokken und Pilze (Aspergillen, *Candida* spp., *Trichosporum*). Deutlich erhöhte Werte bis 40 ng/ml wurden bei Infektion durch Chlamydien und Mycoplasmen, durch gram-positive Stäbchen und durch *Pneumocystis carinii* gefunden, während Infektionen mit Cytomegalieviren keinen Anstieg der PCT-Blutkonzentrationen über den Normbereich verursachten.

1.1.6.2 Systemische Entzündungsreaktionen

In zahlreichen Studien konnte ein signifikanter Unterschied ermittelt werden zwischen PCT-Blutkonzentrationen, die bei den unterschiedlichen Stadien der systemischen Inflammation (nach den ACCP/SCCM-Kriterien, Definitionen in Kapitel 1.3) gemessen werden. Im Stadium eines „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) fanden sich zumeist Werte unter 2 ng/ml, während bei nachgewiesener Sepsis größtenteils PCT-Konzentrationen über 5 ng/ml gemessen wurden. Die Ursache dieser generalisierten Entzündungsreaktion, z.B. Pneumonie, Peritonitis, Pankreatitis oder Polytrauma spielt hierbei eine untergeordnete Rolle, entscheidender für die PCT-Blutkonzentration ist das resultierende Ausmaß der Entzündung. Es wird vorgeschlagen, dass PCT-Werte unter 2 ng/ml für das Vorliegen eines SIRS sprechen, während Werte ab 5-10 ng/ml eine infektiöse Komponente im Sinne einer Sepsis vermuten lassen (Hergert et al., 1998; Mueller et al., 2000). Bei Fortschreiten der Sepsis in Richtung eines septischen Schocks

oder eine Multiorgandysfunktion sind häufig PCT-Werte über 20 ng/ml (Al-Nawas et al., 1996), sogar bis 1.000 ng/ml (Mimoz et al., 1998) bzw. 5.420 ng/ml (Gramm et al., 1995) zu messen. Eine positive Korrelation zwischen der PCT-Blutkonzentration und dem Ausmaß der systemischen Entzündungsreaktion bis hin zu einem Multiorganversagen konnte für den MOF-Score (s. Kapitel 2.4.3) (Schroeder et al., 1999) und für den SOFA-Score (s. Kapitel 2.4.2) (Meisner et al., 1999) nachgewiesen werden.

Mehrere Studien geben für die Entscheidung zwischen SIRS und Sepsis eine „Cut-Off“ PCT-Blutkonzentration zwischen 1 und 2 ng/ml an, die Werte für Sensitivität, Spezifität, negativen und positiven prädiktiven Wert liegen jeweils zwischen 90% und 100% (Mueller et al., 2000).

1.1.6.3 Peritonitis

Häufig resultiert aus einer Peritonitis eine Sepsis, jedoch existieren auch lokal begrenzte Fälle ohne systemische Entzündungsreaktion. Es konnte gezeigt werden, dass auch lokale Peritonitiden mit erhöhten PCT-Blutkonzentrationen einhergehen (Median 3 ng/ml, maximale PCT-Konzentration 35 ng/ml). Bei Vorliegen systemischer Komplikationen sind jedoch auch weitaus höhere Maximalwerte (Median 45 ng/ml, maximal 450 ng/ml) möglich (Gramm et al., 1995).

1.1.6.4 Pankreatitis

Bei Patienten mit infizierten Pankreasnekrosen hängt die maximale PCT-Blutkonzentration entscheidend von der Entwicklung einer Sepsis zu einem Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) ab. Bei infizierten Pankreasnekrosen ohne MODS steigen die maximal zu messenden PCT-Konzentrationen kaum über 10 ng/ml an, bei sterilen Nekrosen oder ödematöser Pankreatitis verbleiben sie sogar unter 2 ng/ml. Bei Ausbildung eines MODS können weitaus höhere PCT-Werte gemessen werden, wie in Kapitel 1.1.6.2 beschrieben (Mandi et al., 2000; Rau et al., 1997).

1.1.6.5 Pneumonie

Isolierte Pneumonien ohne weitere Komplikationen im Sinne einer Sepsis verursachen meist nur moderate Anstiege der PCT-Blutkonzentration mit Mittelwerten von 0,5 bis 3 ng/ml und Höchstwerten selten bis 10 ng/ml (De Werra et al., 1997; Gramm et al., 1995; Morgenthaler et al., 2002b). Bei Patienten mit „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) konnte ein signifikanter Unterschied der PCT-Blutspiegel zwischen infektiöser (Median ca. 45 ng/ml) und nicht infektiöser Ätiologie (Median ca. 0,5 ng/ml) aufgezeigt werden (Brunkhorst et al., 1999). In

einer Studie mit Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation führte eine folgende beatmungsbedingte Pneumonie zu einem signifikanten Anstieg der PCT-Blutwerte, während für den Akutphaseparameter C-Reaktives Protein kein zusätzlicher Anstieg nachgewiesen werden konnte (Oppert et al., 2002).

1.1.6.6 Polytrauma und operative Eingriffe

Der Verlauf der PCT-Blutkonzentration bei polytraumatisierten Patienten in den ersten Tagen ist bestimmt durch Entwicklung oder Ausbleiben einer systemischen Entzündungsreaktion. So haben Thorax- oder Extremitätentraumata keinen signifikanten direkten Einfluss auf die maximal zu messenden PCT-Blutkonzentrationen (Mimoz et al., 1998), während die Schwere eines abdominellen Traumas oder einer eventuellen pulmonalen Dysfunktion zu extremen Schwankungen der PCT-Werte bis über 500 ng/ml führen kann (Hergert et al., 1998). In letzterer Studie konnte bei Patienten, die eine systemische Entzündungsreaktion im Sinne eines SIRS (Def. s. Kapitel 1.3) ohne Nachweis einer Infektion entwickelten, keine PCT-Konzentration über 10 ng/ml gemessen werden (Median unter 1,0 ng/ml).

Ohne nachweisbare begleitende Infektion führen nur schwere operative Traumata wie z.B. ausgedehnte Magen-Darm-Operationen in den ersten Tagen postoperativ zu PCT-Blutkonzentrationen bis 18 ng/ml (Median 1,92 ng/ml). Mittelschwere Operationen resultieren nur selten in Werten bis 5 ng/ml, leichte Traumata führen zu keiner Induktion von PCT (Gramm et al., 1995; Molter et al., 2003).

1.1.6.7 Infektionen bei immunsupprimierten Patienten

Bei Patienten nach stattgehabter Herz- bzw. Lungentransplantation konnte ein signifikanter Unterschied gezeigt werden zwischen stark erhöhten PCT-Blutkonzentrationen bei bakteriellen oder pilzbedingten Infekten einerseits, und nur leicht erhöhten Werten bei Abstoßungsreaktionen oder negativem Erregernachweis andererseits (Hammer et al., 1998). Es werden allerdings auch Fälle von unerwartet fehlendem Anstieg der PCT-Blutkonzentrationen beobachtet, z.B. bei disseminierten Pilzinfektionen (*Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus*) bei immunsuppressiv therapierten Patienten (Huber et al., 1997). Ein signifikanter Einfluss der immunsuppressiven Therapie auf die Höhe der PCT-Blutkonzentration konnte jedoch nicht ermittelt werden.

1.1.6.8 Operative kardiochirurgische Eingriffe

Es konnte gezeigt werden, dass nach kardiochirurgischen Eingriffen bei infektfreien Patienten die PCT-Blutkonzentrationen bei unkomplizierten Operationen nur leicht erhöht sind (Mittelwert 2,0 ng/ml), während bei nachgewiesenen perioperativen Infarzierungen Werte von 27 ng/ml (ebenfalls Mittelwert) erreicht werden (Lecharny et al., 2001). Dies ist am ehesten auf die passagere perioperative Darmwandhypoperfusion mit bakterieller Translokation zurückzuführen.

1.1.6.9 Benigne und maligne neoplastische Erkrankungen

Bei Vorliegen benigner neoplastischer Lebererkrankungen konnten zum Teil stark erhöhte Blutkonzentrationen allein für Procalcitonin gemessen werden, während die Calcitonin-Konzentrationen im Normbereich lagen. Es wurden bei 40% der Patienten die PCT-Werte über 0,1 ng/ml gemessen, die Maximalwerte lagen bei annähernd 100 ng/ml (Ghillani et al., 1989). Ferner wurden in derselben Studie PCT-Blutkonzentrationen bis 6.800 ng/ml bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) gemessen. Während die Blutkonzentration des Calcitonin bei Patienten mit anderen malignen Erkrankungen meist im Normbereich lag, waren die Werte bei Patienten mit MTC in Korrelation mit PCT deutlich erhöht. Auch bei einer Vielzahl anderer maligner Erkrankungen wurden erhöhte PCT-Blutkonzentrationen nachgewiesen. In der unten aufgeführten Tabelle werden nur diejenigen malignen Erkrankungen dargestellt, bei denen der Anteil an Patienten mit erhöhten PCT-Werten in der Studie über 40% lag.

Malignom	Anzahl Patienten	Anteil der Pat. mit PCT >0,1 ng/ml	max. PCT-Wert (ng/ml), approx.
Neuroblastom	12	75 %	3
Hepatozelluläres Karzinom	45	62 %	20
Kleinzelliges Bronchialkarzinom	85	60 %	40
Carcinoidtumor	20	60 %	120
Adenokarzinom des Pankreas	17	53 %	5
Großzelliges Bronchialkarzinom	36	53 %	20
Adenokarzinom des Magen-Darm-Trakts	21	48 %	12

Tabelle 2: PCT-Blutkonzentrationen bei malignen Neoplasien (Ghillani et al., 1989)

1.1.7 Procalcitonin bei Nierenfunktionsstörungen und Nierenersatztherapie

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der maximalen PCT-Blutkonzentration sowie der Eliminations-Halbwertszeit bei Nierengesunden im Vergleich zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (gemessen anhand der Kreatinin-Clearance) (Meisner et al., 2000b). Bei Niereninsuffizienz wird signifikant weniger Procalcitonin im Urin ausgeschieden, jedoch kommt es nicht zu einer Akkumulation von PCT im Blut (Meisner et al., 2001).

Bei Patienten mit akutem oligurischem Nierenversagen konnte gezeigt werden, dass durch kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF) 10% der im Blutplasma zirkulierenden Menge an Procalcitonin eliminiert werden. Während der ersten Stunde nach Beginn der Dialfiltration konnte nur eine geringe Konzentration von Procalcitonin im Ultrafiltrat gemessen werden, was auf ein Adsorptionsphänomen an der Filterpatrone zurückgeführt wurde. Nach 24-stündiger CVVHDF betrug die im Blut gemessene PCT-Konzentration noch durchschnittlich 86% des initialen Wertes. Bei Patienten mit initial niedrigen PCT-Blutkonzentrationen wurde kein Anstieg dieser Konzentrationen durch CVVHDF verursacht (Meisner et al., 2000a).

Eine Nierenersatztherapie durch Dialyse verändert die bestehende PCT-Blutkonzentration nicht signifikant, sofern Low-Flux-Membranen verwendet werden. Lediglich durch High-Flux-Membranen kann die Konzentration auf durchschnittlich 83% des Ausgangswertes verändert werden (Herget-Rosenthal et al., 2001). Bei annähernd der Hälfte eines Kollektivs dialysepflichtiger Patienten ohne Infektionszeichen wurde eine über den Normbereich erhöhte PCT-Blutkonzentration gemessen. In dem untersuchten Patientenkollektiv hatten 44% der Probanden PCT-Werte zwischen 0,5 ng/ml und 1,5 ng/ml. Im Verlauf einer Hämodialysesitzung (mit High-Flux-Membranen) sank die PCT-Blutkonzentration um durchschnittlich 21% ab. Eine zweite Gruppe von Patienten ohne Anzeichen für bestehende Infektionen, welche durch kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse behandelt wurden, zeigte keinen Anstieg der PCT-Blutkonzentrationen über den Normbereich (Schmidt et al., 2000).

1.1.8 Vergleich von Procalcitonin mit anderen Entzündungsparametern

Nach Auftreten von bakteriellem Endotoxin in der menschlichen Blutbahn treten die Anstiege der Blutkonzentrationen unterschiedlicher Entzündungsparameter in zeitlicher Abfolge auf. Als erstes wird ein Anstieg der Zytokine Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin 6 (IL-6) beobachtet.

Erst nachdem diese annähernd ihren Maximalwert erreicht haben, erfolgt ein deutlicher Anstieg der PCT-Konzentration. Die Spitzenwerte des PCT-Spiegels werden nach etwa 12 bis 48 Stunden erreicht.

Die Blutkonzentrationen des C-Reaktiven Proteins (CRP) steigen ca. sechs Stunden nach Auftreten des Endotoxins deutlich an, nach 12 bis 24 Stunden wird der Maximalwert erreicht (Brunkhorst et al., 1998).

Ähnliche Verläufe der Plasmakonzentrationen oben genannter Parameter spiegeln sich auch in der Klinik bei nicht genau definiertem Zeitpunkt des Auftretens der auslösenden Faktoren wider. Es wird zunächst ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von TNF- α und IL-6 beobachtet, bevor PCT mit einigen Stunden Verzögerung und darauf folgend CRP ebenfalls erhöhte Konzentrationen zeigen. Bei prolongiert bestehendem Infektionszustand können TNF- α und IL-6 bereits wieder auf Plasmakonzentrationen weit unter den Spitzenwerten fallen oder einen schwankenden Verlauf zeigen, während PCT und CRP auf einem erhöhten Niveau verbleiben (Oberhoffer et al., 1999b; Schroeder et al., 1999).

1.2 Weitere Entzündungsparameter

1.2.1 Interleukin-6 (IL-6)

Reifes Humanes Interleukin-6 besteht aus 184 Aminosäuren und kann im Blut in unterschiedlichen Glykosylierungs- und Phosphorylierungsgraden vorliegen, so dass das Molekulargewicht zwischen 21 kDa und 28 kDa schwankt. Das Gen für IL-6 ist auf Chromosom 7 lokalisiert und besteht aus 5 Exonen. Eine signifikante Sequenzhomologie konnte zu menschlichem granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) gefunden werden.

Interleukin-6 wird in B- und T-Lymphozyten und in Monozyten synthetisiert, aber auch in Fibroblasten, Keratinozyten, Endothel- und Mesangialzellen, im Stroma des Knochenmarks, in Trophoblasten, im Hypophysenvorderlappen, in glatten Muskelzellen der Gefäße und in einer

Vielzahl von Tumorzellen. Die Synthese wird unter anderem durch Interleukin-1 und -2, durch Tumornekrosefaktor- α , durch Interferon- β und Proteinkinase C induziert.

Die Wirkungen des Interleukin-6 sind mannigfaltig. Unter anderem werden B-Zellen zur Differenzierung und Produktion von Immunglobulinen veranlasst, T-Zellen werden zu Wachstum, zur Differenzierung zu zytotoxischen Zellen und zur Produktion von Interleukin angeregt. Megakaryozytopoese und Hämatopoese werden gesteigert, ferner wird die Synthese von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und anderen Hormonen des Hypophysenvorderlappens induziert. In der Leber stimuliert IL-6 die Synthese von Akutphaseproteinen wie Fibrinogen, α_1 -Antichymotrypsin, α_1 -Antitrypsin, Haptoglobin, Amyloid A, C-Reaktivem Protein, Angiotensinogen und Komplementfaktoren.

Erhöhte Blutkonzentrationen für Interleukin-6 werden bei bakteriell, viral, fungal, und auch bei nicht infektiös bedingten Entzündungsreaktionen einschließlich Autoimmunerkrankungen beobachtet, bei alkoholischer Leberzirrhose, bei einer Vielzahl von Malignomen und nach operativen Traumata (Hirano, 1992; Kishimoto, 1989).

Die obere Grenze des Normbereichs für IL-6-Blutkonzentrationen wird je nach verwendetem Nachweisverfahren für Werte zwischen 6 und 24 pg/ml angegeben. Im Rahmen systemischer Entzündungsreaktionen können die IL-6-Werte je nach Schweregrad der Entzündung (zur Definition s. Kapitel 1.3) innerhalb weniger Stunden bis auf Werte über 100.000 pg/ml ansteigen (Hack et al., 1989; Harbarth et al., 2001). Als Reaktion auf operative Traumata sind je nach Operationsausmaß selbst bei Ausbleiben infektiöser Komplikationen wenige Stunden postoperativ IL-6-Blutwerte bis über 1000 pg/ml möglich (Sakamoto et al., 1994).

1.2.2 C-Reaktives Protein (CRP)

Das C-Reaktive Protein (CRP) gehört zu der phylogenetisch alten und hoch konservierten Gruppe der Pentraxine. Das CRP-Gen liegt auf Chromosom 1 und umfasst zwei Exone. Das CRP-Molekül besteht aus fünf gleichen Peptiden mit jeweils 206 Aminosäuren, die als Pentamer symmetrisch um eine zentrale Pore angeordnet sind. Es existieren kalziumabhängige Bindungsstellen für Phosphocholin, einen Oberflächenbestandteil vieler Zellmembranen von Eukaryonten und auch Bakterien, und für kleine Ribonukleinsäurepartikel, welche z.B. aus apoptotischen körpereigenen Zellen stammen. Nachdem ein solcher Ligand gebunden ist, kann der Komplex das Komplementsystem über den klassischen Weg aktivieren und eine unspezifische Immunreaktion auslösen. Der Komplex führt weiterhin durch Bindung an Immunglobulinrezeptoren auf

Monozyten und Makrophagen sowohl zu einer intensivierten Antigenpräsentation als auch zu einer vermehrten Sekretion von Interleukin- 1α , - 1β und Tumornekrosefaktor- α . Allerdings gibt es auch Hinweise, dass die Aktivität von Granulozyten durch CRP inhibiert werden kann. Hauptsyntheseort des CRP als Akutphaseprotein ist die Leber.

Im klinischen Alltag wird CRP als ein sensitiver, wenn auch sehr unspezifischer Laborparameter zur Erkennung entzündlicher Aktivität verwendet. Bei Gesunden liegt die CRP-Blutkonzentration laborabhängig unter 0,3-0,5 mg/dl. Ursachen für erhöhte Werte können bakterielle, virale und Pilzinfektionen sein, aber auch Autoimmunreaktionen, Tumorerkrankungen und Zellnekrosen. Die Frage, ob CRP auch in der Pathogenese der Arteriosklerose eine Rolle spielt, ist nicht endgültig geklärt (Du Clos, 2000; Volanakis, 2001). Im Rahmen einer Sepsis bis hin zum septischen Schock können CRP-Konzentrationen bis über 200 mg/dl beobachtet werden, jedoch sind diese Werte im Folgezeitraum oft weiterhin unspezifisch erhöht und bieten dann kein gutes diagnostisches Kriterium mehr zur Verlaufsbeurteilung der systemischen Entzündungsreaktion (Meisner et al., 1999; Rothenburger et al., 1999).

1.3 Systemische inflammatorische Reaktionen

Zur Vereinheitlichung des unterschiedlichen Gebrauchs von Begriffen aus dem Themenbereich der systemischen inflammatorischen Reaktionen wurde im Jahr 1991 die „American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) Consensus Conference“ abgehalten. Es wurden Definitionen für Infektion, Bakteriämie, systemisches inflammatorisches Reaktionssyndrom (SIRS), Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock, Multiorgandysfunktionssyndrom und Hypotension erarbeitet; es wurde empfohlen, den Begriff „Septikämie“ nicht weiter zu verwenden. Als Grundlage dienten hierfür die bestehende Verwendung der Begriffe in aktueller Literatur und eigene Einschätzungen der Teilnehmer der Konferenz (Members of the ACCP / SCCM Consensus Conference Committee, 1992).

Begriff	Definition (ACCP/SCCM Consensus Conference, 1991)
Infektion	Entzündliche Reaktion auf die Präsenz von Mikroorganismen oder die Invasion von normalerweise sterilem Gewebe durch Mikroorganismen.
Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)	Systemische Entzündung als Reaktion auf eine Vielzahl verschiedener Krankheitszustände. Die systemische Reaktion manifestiert sich durch <u>zwei oder mehr</u> der folgenden Befunde: <ul style="list-style-type: none"> • Temperatur $>38^{\circ}\text{C}$ oder $<36^{\circ}\text{C}$ • Herzfrequenz $>90/\text{min}$ • Atemfrequenz $>20/\text{min}$ oder $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$. • Leukozyten $>12/\text{nl}$ oder $<4/\text{nl}$ oder Linksverschiebung / unreife Formen $>10\%$
Sepsis	Systemische inflammatorische Reaktion auf eine Infektion. Die systemische Reaktion manifestiert sich durch die gleichen Kriterien, wie sie auch für SIRS angewendet werden, jedoch wird für die Sepsis eine ursächliche Infektion als Bedingung gefordert.

Tabelle 3 (Seiten 24 und 25): Vorschläge zur Terminologie systemischer Entzündungsreaktionen nach (Members of the ACCP / SCCM Consensus Conference Committee, 1992)

Im Rahmen der ACCP/SCCM Consensus Conference wurde ausdrücklich Wert auf die Verwendung des Begriffes „multi organ dysfunction syndrome (MODS, = Multiorgan-dysfunktionssyndrom)“ anstelle von „multi organ failure (MOF, = Multiorganversagen)“ gelegt. Dies geschah in Anbetracht der Tatsache, dass die Dysfunktion mehrerer Organe ein dynamischer und interaktiver Prozess sei, der nicht rein qualitativ durch „failure“ bzw. „Versagen“ Ausdruck finden sollte.

Die von der ACCP/SCCM vorgeschlagenen Definitionen werden auch in dieser Dissertation angewendet.

Begriff	Definition (ACCP/SCCM Consensus Conference, 1991)
Schwere Sepsis	<p>Sepsis mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • neu aufgetretenen Zeichen gestörter Organfunktion oder gestörter Organperfusion (z.B., aber nicht ausschließlich: <ul style="list-style-type: none"> - Laktatazidose: Laktat > Normwert; - Oligurie: Urinproduktion <30 ml/h oder 0,5 ml/kg/h, - akute mentale Alteration) • oder sepsisinduzierter Hypotonie (s.u.)
Septischer Schock	<p>Kriterien der schweren Sepsis, wobei</p> <ul style="list-style-type: none"> • sowohl Störungen der Organperfusion • als auch sepsisinduzierte Hypotonie trotz Flüssigkeitssubstitution oder Therapie mit vasopressorischen Medikamenten vorliegen müssen
Sepsis-induzierte Hypotonie	<p>in Abwesenheit anderer Ursachen für eine Erniedrigung des Blutdrucks, wie z.B. kardialer Schock:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systolischer Blutdruck unter 90 mmHg <i>oder</i> • Abfall des systolischen Blutdrucks um mehr als 40 mm Hg unter den Ausgangswert
Multiorgan-dysfunktions-syndrom (MODS)	<p>Veränderte Organfunktion bei einem akut kranken Patienten, so dass die Organhomöostase ohne Intervention nicht aufrechterhalten werden kann.</p>

In zwei vergleichenden Studien (Brun-Buisson, 2000; Moerer et al., 2003) wurden Metaanalysen zu Studien, welche die Inzidenz und Letalität septischer Syndrome untersuchten, vorgenommen. Auf Grund uneinheitlicher Studiendesigns, heterogener Krankenhausstrukturen und Patientengruppen, sowie Veränderungen der Therapierichtlinien über die Jahre ist es kaum möglich, eine eindeutige vergleichende Aussage zu treffen.

Die Unterscheidung von SIRS und Sepsis wird wiederholt diskutiert, da insbesondere der Nachweis einer Bakteriämie zur Diagnose einer Sepsis stark fehlerbehaftet ist.

Stadium der Sepsis	Inzidenz	Letalität
SIRS	58-88 %	7-31 %
Sepsis	14-16 %	0-50 %
schwere Sepsis	2,4-14 %	18-56 %
septischer Schock	6,1-8,7 %	46-82%

Tabelle 4: Übersicht über Inzidenz und Letalität der Stadien der Sepsis, als Zusammenfassung (nach Moerer et al., 2003). Inzidenz: anteilig an allen Aufnahmen auf die Intensivstationen.

1.4 Fragestellung

Die klinische Bedeutung des Entzündungsparameters Procalcitonin ist in den vergangenen 15 Jahren durch eine Vielzahl von Studien untersucht worden. Insbesondere bei Patienten mit bakterieller Sepsis kann ein Großteil der Arbeiten eine gute Korrelation zwischen Schweregrad der Erkrankung und Blutkonzentration des PCT belegen. Es ist jedoch erkennbar, dass in einer nicht zu vernachlässigenden Zahl von Fällen der Diagnoseparameter PCT unerwartet hohe oder tiefe Werte anzeigt, die mit der klinischen Beobachtung in Hinsicht auf den Schweregrad einer Sepsis kaum vereinbar sind. Weiterhin werden in vielen Studien nur punktuelle Blutentnahmen, z.B. zu Beginn der Therapie, betrachtet.

Daher sollen in dieser Dissertation folgende Fragen untersucht werden:

- In welchem Zusammenhang steht Procalcitonin im Zeitverlauf mit anderen Entzündungsparametern der Routinediagnostik?
- Gibt es Untergruppen von Patienten, deren Grunderkrankung mit erhöhten PCT-Blutkonzentrationen einhergeht?
- Was charakterisiert Patienten mit besonderen, nach dem derzeitigen Stand der Literatur unerwarteten Verläufen der PCT-Plasmaspiegel?

2 Material und Methodik

2.1 Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission

Die Durchführung der Studie ist durch die Ethik-Kommission der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn unter der Nummer 054/04 genehmigt. Die Untersuchungen wurden entsprechend der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und entsprechend den gesetzlichen Grundlagen der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt.

2.2 Patientenkollektiv

Zur Beobachtung und Auswertung der Patientendaten durch die Studie gelten folgende Kriterien:

Einschluss:

- Lebensalter zum Aufnahmezeitpunkt von mindestens 18 Jahren
- Aufenthalt auf den operativen Intensivstationen der Universitätsklinik Bonn während der gesamten Beobachtungsdauer im Rahmen der Studie

Ausschluss:

- unvollständige Datenlage durch nicht recherchierbare fehlende Werte
- Intensivaufenthalt von ein bis drei Tagen ohne Bestätigung des Verdachts auf Infektion

Beobachtungszeitraum:

- Verdacht oder Nachweis einer septischen Infektion während der Beobachtungsdauer
- Verfügbarkeit der auszuwertenden klinischen Daten und Laborparameter für jeden erforderlichen Tag des Beobachtungszeitraums
- Ende der Auswertung bei Entlassung von der Intensivstation oder Tod des Patienten oder bei Normalisierung der klinischen Parameter und relevanten Laborwerte

2.3 Laborparameter

Alle Laborparameter einschließlich des Procalcitonin wurden aus Blutproben der morgendlichen Routine-Blutentnahme im Rahmen der intensivmedizinischen Diagnostik bestimmt.

2.3.1 Procalcitonin (PCT)

2.3.1.1 Aufarbeitung der Blutproben

Das zur Bestimmung des Procalcitonin verwendete Blut wurde in EDTA-Plasma-Röhrchen zum gleichen Zeitpunkt entnommen wie alle anderen Laborparameter. Die Röhrchen wurden nach

maximal zwei Stunden zentrifugiert („Labofuge 400R“, Kendro Lab Products, Dauer fünf Minuten, 1000fache Erdbeschleunigung (= 1000 x g)), das Plasma wurde dann bei -30°C gekühlt gelagert. Die Bestimmung der PCT-Konzentrationen erfolgte gesammelt zweimal pro Woche jeweils montags und donnerstags. Der Zeitraum zwischen Blutentnahme und gekühlter Lagerung der Proben sind mit der hohen Lagerungsstabilität des PCT gut vereinbar (Meisner et al., 1997).

2.3.1.2 Grundlagen des Verfahrens

Die Procalcitoninkonzentrationen wurden mit dem „LUMitest PCT“-Assay der Firma B.R.A.H.M.S Diagnostica GmbH im „Luminometer“ der Firma Behring bestimmt. Bei der Nachweismethode handelt es sich um ein immunoluminometrisches Verfahren. Die folgende Beschreibung des Testverfahrens entspricht den Herstellerangaben (siehe auch Meisner, 2000).

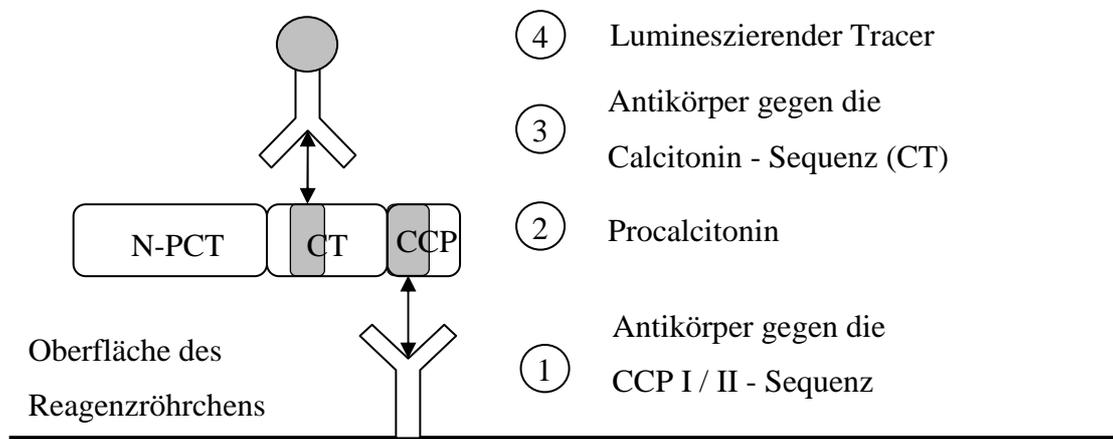


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Nachweismethode für Procalcitonin (CCP: Calcitonin-Carboxyl-Terminal Peptide = Katalcalcin)

Die verwendeten Reagenzröhrchen sind mit monoklonalen Antikörpern gegen den konstanten Teil der Katalcalcin (CCP)-Sequenz des PCT beschichtet („coated tubes“) (1), so dass diese gleichermaßen mit CCP-I und CCP-II reagieren. Nach Zugabe der zu messenden Lösung werden die PCT-Moleküle an dieser Sequenz gebunden (2). Monoklonale Antikörper gegen die Calcitoninsequenz des PCT binden im folgenden Schritt ebenfalls an den Komplex (3). Die hinzugegebenen Antikörper sind mit einem lumineszierenden Akridinium-Derivat markiert („Tracer“) (4). Nach Auswaschen des nicht gebundenen Überstandes an Calcitonin-Antikörpern kann das Lumineszenzsignal der gebundenen Tracer quantitativ bestimmt werden.

Durch Vergleich mit Standardkurven von definierten PCT-Konzentrationen und Lumineszenzsignalen wird das gemessene Signal der entsprechenden PCT-Konzentration zugeordnet.

2.3.1.3 Präzision und Messbereich des Verfahrens

Die analytische Assaysensitivität des „LUMItest PCT“-Assay wird von der Herstellerfirma für 0,1 ng/ml genannt. Jedoch wird die funktionelle Assaysensitivität für 0,3 ng/ml angegeben, da erst ab dieser Konzentration eine Interassayvarianz unter 20% vorliegt. Proben können mit dem im Nachweis-Set enthaltenen „Nullserum“ (PCT-freies Humanserum) bis zu einem Grad von 1:16 verdünnt werden. Für diesen Bereich liegt die Wiederfindung, d.h. das Verhältnis von gemessenem Wert zu errechneter verdünnter Konzentration, zwischen 95% und 110%. Die Konzentration, ab der ein „High Dose Hook“ Effekt einsetzt, also dass extrem hohe Konzentrationen zu fälschlich niedrigen Messwerten führen, liegt nach Angaben des Herstellers über 1.000 ng/ml. Dies ist der oberste Bereich der Werte, die unter klinischen Bedingungen beobachtet werden.

2.3.1.4 Interaktion und Kreuzreaktivität mit anderen Substanzen

Die zu PCT sequenzanalogen Substanzen Calcitonin (CT), Katalcalcin (CCP) und CGRP führen nach Angaben der Herstellerfirma in klinisch relevanten Konzentrationen (CT und CCP bis 10 ng/ml, CGRP bis 10.000 ng/ml getestet) zu keinen falsch erhöhten Messergebnissen des Procalcitonin. Häufig auf einer Intensivstation verwendete Medikamente wie Heparin, Furosemid, Fentanyl, Cefotaxim, Imipenem, Vancomycin und Katecholamine führten in therapeutischer Blutkonzentration nur zu äußerst geringer Kreuzreaktivität.

2.3.1.5 Normbereich

Für Gesunde wird von der Herstellerfirma des verwendeten „LUMItest“ PCT-Assay eine PCT-Konzentration von unter 0,1 ng/ml als Normbereich angegeben (siehe auch Meisner, 2000). Andere Studien belegen diesen Wert (Ghillani et al., 1989), bzw. nennen für Gesunde eine mediane Blutkonzentration von 0,13 ng/ml (Morgenthaler et al., 2002a). Da die vom „LUMItest“ PCT-Assay gemessenen Werte in einem Bereich von 0,1 bis 0,5 ng/ml starken Schwankungen unterworfen sind, wird erst eine PCT-Konzentration im Blutplasma über 0,5 ng/ml als sicher oberhalb des Normbereichs bezeichnet (s. auch Kapitel 2.3.1.3).

Die Herstellerfirma hat nach Bestimmung der in der Studie verwendeten Daten einen sensitiveren Assay zur Bestimmung von PCT-Konzentrationen im Serum veröffentlicht („ProCa-S“). Eine neuere Studie aus dem Jahr 2002 (Morgenthaler et al., 2002b) beschreibt für diesen Assay eine funktionelle Sensitivität von 0,007 ng/ml (7 ng/l). Bei Gesunden fanden sich PCT-Konzentrationen im Blut im Mittelwert von 0,016 ng/ml (0,005 bis 0,063 ng/ml).

Höhere PCT-Werte bei verschiedenen infektionsbedingten Grunderkrankungen stimmen mit Ergebnissen aus anderen Studien, die mit dem etablierten „LUMItest“ Assay erhoben wurden, überein (s. Kapitel 1.1.6). Über die Differenzierung von PCT-Konzentrationen unter 0,5 ng/ml wird in dieser Dissertation nicht eingegangen, da sowohl die hier verwendeten Daten als auch die Mehrzahl der Daten in der aktuellen Literatur mit dem „LUMItest“ bestimmt wurden.

2.3.2 Interleukin-6 (IL-6)

Die Aufarbeitung der Blutproben zur Interleukin-6-Bestimmung erfolgte wie für Procalcitonin (s. Kapitel 2.3.1.1). Zur Bestimmung der IL-6-Konzentrationen wurde der immunoenzymometrische Ansatz „IL-6-45Min-EASIA“ („BioSource Europe S.A., Belgien“) im „ELISA-Reader“ („Bio-Rad Lab., USA“) verwendet. Bei diesem Verfahren sind Mikrotiterplatten mit verschiedenen monoklonalen Antikörpern gegen Epitope des IL-6 Moleküls bestückt und können so das in der zu messenden Lösung enthaltene IL-6 in einem ersten Schritt binden. Zugegebene Antikörper gegen IL-6, welche mit Meerrettichperoxidase markiert sind, binden im nächsten Schritt an diesen Komplex. Nach Auswaschen des Überstandes wird ein Chromogen (Tetramethylbenzidin) hinzugegeben und durch die Peroxidase aktiviert. Nach Beendigung der Inkubationszeit durch eine Stopplösung wird die Lichtabsorption des Chromogens colorimetrisch gemessen und an Hand einer Standardkurve der entsprechenden IL-6-Konzentration zugeordnet.

2.3.3 C-Reaktives Protein (CRP)

Die Messung der CRP-Konzentration erfolgte aus Serumproben mit „N High Sensitivity CRP“ (Dade Behring Marburg GmbH), einem nephelometrischen Nachweisverfahren. Das Nachweisreagens enthält Polystyrolpartikel, die mit monoklonalen Antikörpern gegen CRP beladen sind, welche durch Bindung an CRP zu einer Agglutination führen. Bei seitlicher Durchleuchtung des Messröhrchens bewirken diese Komplexe in Abhängigkeit vom Ausmaß der Agglutination eine unterschiedlich starke Streuung des Lichts. Die Streuung wird gemessen und an Hand einer Standardkurve der entsprechenden CRP-Konzentration zugeordnet.

2.3.4 Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl und Laktat

Als weitere Laborparameter haben sich Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl und Laktatkonzentration im Blut zur Verlaufsbeurteilung einer Sepsis im klinischen Alltag etabliert. Die Werte wurden der täglichen Routinelaborbestimmung zum gleichen Zeitpunkt wie auch die anderen Parameter entnommen.

2.4 Klinische Daten und Scores

Im Rahmen der Studie wurden für jeden Patienten sowohl am ersten Studientag der APACHE II Score (s. Kapitel 2.4.1), als auch täglich während der gesamten Studiendauer die beiden Score-Systeme SOFA (s. Kapitel 2.4.2) und MOF (s. Kapitel 2.4.3) berechnet. Die Punktwerte wurden an Hand der entsprechenden klinischen und laborchemischen Daten eines Beobachtungstages bestimmt, welcher jeweils von sieben Uhr morgens des Tages bis zum gleichen Zeitpunkt des Folgetages definiert ist. Bei mehreren Messwerten pro Tag wurde derjenige mit der höchsten resultierenden Punktzahl gewertet. Die Tabellen zur Berechnung der Scores befinden sich in den Kapitel 6.1.1, 6.1.2 und 6.1.3.

2.4.1 Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation (APACHE) II Score

Der „Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation (APACHE) II“ Score wurde 1985 als revidierte Fassung des APACHE Score Systems veröffentlicht (Knaus et al., 1985). Dieser Score wurde mit der Zielsetzung eingeführt, den Krankheitsgrad eines Patienten durch objektive Daten abschätzen zu können. Wird der APACHE II Score zu Beginn der intensivmedizinischen Therapie berechnet, so erlaubt er für diesen Zeitpunkt die Abschätzung der Überlebenschance des Patienten. In dieser Dissertation wurde der Score am ersten Studientag jedes Patienten bestimmt.

Die Berechnung setzt sich aus drei Kategorien zusammen:

- akute Physiologie (klinische und laborchemische Daten) (0-60 Punkte)
- Alter des Patienten (0-6 Punkte)
- vorbestehende chronische Erkrankungen und akuter postoperativer Status (0-5 Punkte)

Die Punkteskala reicht von 0 bis 71 Punkten.

2.4.2 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score

Der „Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)“ Score wurde ursprünglich im Jahre 1994 unter dem Namen „Sepsis-Related Organ Failure Assessment“ Score entworfen (Vincent et al., 1996). Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass Organdysfunktionen unabhängig von einer bestehenden septischen Infektion beobachtet werden können und häufig in gleicher Reihenfolge auftreten, wurde der Name im Rahmen einer Folgestudie entsprechend geändert (Vincent et al., 1998). Der SOFA-Score ist dazu geeignet, den Verlauf der Morbidität in Hinblick auf Organdysfunktionen von Intensivpatienten zu beurteilen. Die sechs Organsysteme Lunge, Blutgerinnung,

Leber, Herz / Kreislauf, zentrales Nervensystem und Niere werden mit jeweils 0-4 Punkten bewertet, so dass sich eine Punkteskala von 0 bis 24 Punkten ergibt.

2.4.3 Multiple Organ Failure (MOF) Score

Der „Multiple Organ Failure“ Score (Goris et al., 1985) wurde erstellt, um an Hand von wenigen Parametern den Schweregrad eines Multiorganversagens klassifizieren zu können. Es konnte gezeigt werden, dass zwischen zwei Patientenkollektiven (intraabdominelle Sepsis gegenüber Trauma / Polytrauma) keine signifikanten Unterschiede zwischen Ausmaß und Reihenfolge der Organversagen bestanden, obwohl in ersterer Gruppe ein weitaus größerer Anteil an Patienten mit nachgewiesener bakterieller Sepsis bestand. Der MOF-Score ist somit zur Beurteilung eines Multiorganversagens unabhängig von septischen Inflammationen ausgelegt.

Es werden die sieben Organsysteme Lunge, Herz / Kreislauf, Niere, Leber, Hämatologie, Gastrointestinaltrakt und zentrales Nervensystem mit jeweils 0-2 Punkten bewertet, die Punkteskala reicht von 0 bis 14 Punkten.

In dieser Dissertation wurde der MOF-Score in einer angepassten Form verwendet (s. Kapitel 6.1.2)

2.5 Statistische Auswertung

Die deskriptive Statistik der Studiendaten erfolgte mit MS Excel 97 (Microsoft Inc., USA), die weitergehenden Verfahren zur induktiven Statistik wurden mit Statistica 5.1 (StatSoft Inc., USA) durchgeführt.

Da bei den zu untersuchenden Größen nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, wurden nicht-parametrische Testverfahren verwendet. Zur Erfassung der Zusammenhänge zwischen Werteverläufen sowie Maximalwerten der Parameter wurde der Rangkorrelationsfaktor R nach Spearman errechnet. Unterschiede bezüglich Werteverteilungen zwischen einzelnen Untergruppen der Patienten wurden mit dem Rangsummentest nach Wilcoxon-Mann-Whitney untersucht.

Zur Einhaltung des Signifikanzniveaus bei Testung mehrerer Hypothesen bezüglich einer gleichen Datengrundgesamtheit wurde die Korrektur nach Bonferroni vorgenommen. Hierbei werden die errechneten Signifikanzen (p) mit der Anzahl der untersuchten Hypothesen multipliziert, bevor eine Entscheidung über die Einhaltung eines Signifikanzniveaus getroffen wird. Es wurden p-Werte kleiner als 0,05 als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Patientendaten aus den Zeiträumen von Juni 1998 bis März 1999 und von Mai 1999 bis November 1999 wurden retrospektiv verarbeitet. Die Nummerierung der Patienten erfolgte nach einer laufenden internen Liste, so dass primär Nummern zwischen 69 und 214 vergeben wurden. Nach den Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kapitel 2.1) wurden 100 Patienten in die Studie aufgenommen.

Das Kollektiv dieser 100 Patienten besteht zu 28% aus Frauen und zu 72% aus Männern. Als „verstorben“ werden solche Patienten bezeichnet, die am letzten Tag der Studie oder am Tag danach verstorben sind; nach dieser Definition gelten 21 Studienpatienten als verstorben. Das Alter der Patienten zu Beginn des jeweiligen Beobachtungszeitraumes reicht von 18 bis 82 Jahren (Mittelwert 56 Jahre), die Verteilung unterscheidet sich nur gering für Frauen und Männer.

Die jeweilige Beobachtungsdauer pro Patient reicht von 2 bis 40 Tagen (Mittelwert 11 Tage) bei einer Gesamtsumme von 1089 Tagen.

		Gesamt	Frauen	Männer
Patienten (n)	Anzahl	100	28 (28% der Patienten)	72 (72% der Patienten)
	verstorben	21	8 (29% der Frauen)	13 (18% der Männer)
Alter (Jahre)	Mittelwert	56,3	57,8	55,7
	Std.-Abw.	14,2	14,7	13,9
Studientage pro Pat. (d)	Gesamtsumme	1089	284 (26%)	805 (74%)
	Mittelwert	10,9	10,1	11,2
	Std.-Abw.	5,1	5,4	4,9

Tabelle 5: Aufteilung des Patientenkollektivs (Std.-Abw.: Standardabweichung vom Mittelwert)

Der Beobachtungsbeginn der Patienten im Rahmen der Studie folgt im Median zwei Tage nach dem Beginn der Intensivtherapie (1 bis 5,5 Tage, 25% / 75% Perzentile) ohne signifikanten Unterschied bezüglich des Geschlechts.

3.2 Vergleich der Verlaufparameter

3.2.1 Stadien der systemischen Entzündungsreaktion

Von den 100 in der Studie untersuchten Patienten wurden über 50% in das Stadium des Multiorgan dysfunktionssyndroms (MODS) eingeteilt. Bei mehr als 90% der Patienten kam es zu systemischen Komplikationen der Sepsis (schwere Sepsis, septischer Schock, MODS).

Stadium der Sepsis	Anzahl der Patienten (n=100)
SIRS / Sepsis	9
schwere Sepsis	24
septischer Schock	13
MODS	54

Tabelle 6: Anzahl der Patienten, die während des Studienverlaufs das jeweilige Stadium der systemischen Entzündungsreaktionen erreichten.

3.2.2 Wertebereiche der untersuchten Parameter

Die im Rahmen der Studie ausgewerteten Parameter liegen in den folgenden Wertebereichen:

	PCT (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	CRP (mg/dl)	Leuk. (/nl)	Thromb. (/nl)	Laktat (mmol/l)	MOF Score	SOFA Score	APA. Score
Max.	273,9	70.361	46,9	43,3	877,0	14,2	14	23	45
Median	1,1	205,9	11,0	11,6	148,0	1,1	6	10	26
Min.	0,1	1,0	0,0	0,0	8,0	0,4	0	0	7
Normbereich	≤ 0,5	≤ 24	≤ 0,3	4-10	150-350	0,6-1,7	0	0	0
außerhalb	67,9%	99,9%	96,4%	62,6%	66,1%	24,9%	96,1%	98,3%	100%

Tabelle 7: Maximalwerte, Mediane, Minimalwerte und Normbereiche der Parameter (n=1089, APACHE II: n=100); (Leuk.: Leukozyten, Thromb.: Thrombozyten, APA.: APACHE II)

Von allen PCT-Werten (n=1089) lagen 67,9% oberhalb des Normbereichs von 0,5 ng/ml.

maximaler PCT- Wert (ng/ml)	Anzahl der Patienten (mit verstorbenen)
0 bis < 0,5	15 (1 verst.)
0,5 bis < 2	20 (3 verst.)
2 bis < 10	34 (6 verst.)
10 bis < 30	19 (7 verst.)
≥ 30	12 (4 verst.)

Tabelle 8: Anzahl der Patienten, deren maximale PCT-Blutkonzentration während der Studie im jeweiligen Bereich lag.

Bei 85% der Patienten wurden Werte oberhalb des Normbereichs gemessen, bei 35% Werte über 10 ng/ml.

3.2.3 Vergleich der Maximalwerte

3.2.3.1 Zusammenhang der Maximalwerte des PCT mit denen anderer Parameter

Es besteht ein hochsignifikanter positiver Zusammenhang der Maximalkonzentrationen von PCT mit denen von SOFA-Score, MOF-Score und IL-6, in geringerem Maß auch mit den Maximalwerten von CRP und Leukozytenzahl sowie mit dem APACHE II-Score.

Ein Zusammenhang zwischen den maximalen Blutkonzentrationen des PCT und dem Lebensalter der Patienten fand sich nicht.

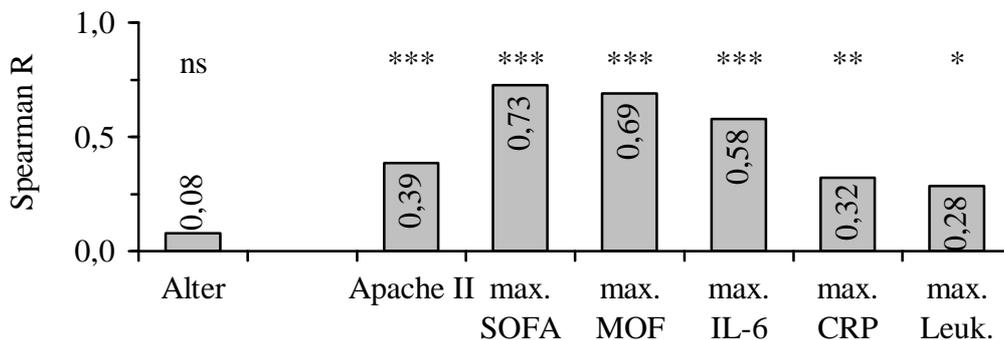


Abbildung 3: Rangkorrelation der maximalen PCT-Blutwerte aller Patienten (n=100) mit den Maximalwerten anderer ermittelter Parameter (Leuk.: Leukozyten)

Spearman-Rangkorrelation R und Korrektur nach Bonferroni bei Mehrfachtestungen (k=7):

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns: nicht signifikant

3.2.3.2 Einteilung der Patienten nach Geschlecht und Überleben

Patienten, die bis einen Tag nach Studienende verstarben, hatten hoch signifikant höhere PCT-Maximalwerte als die überlebenden. Zwischen den Geschlechtern fand sich im Umfang der Studie kein signifikanter Unterschied in den Maxima der PCT-Blutspiegel.

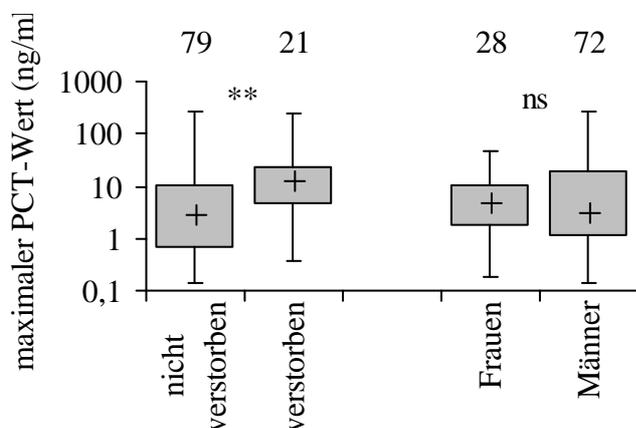
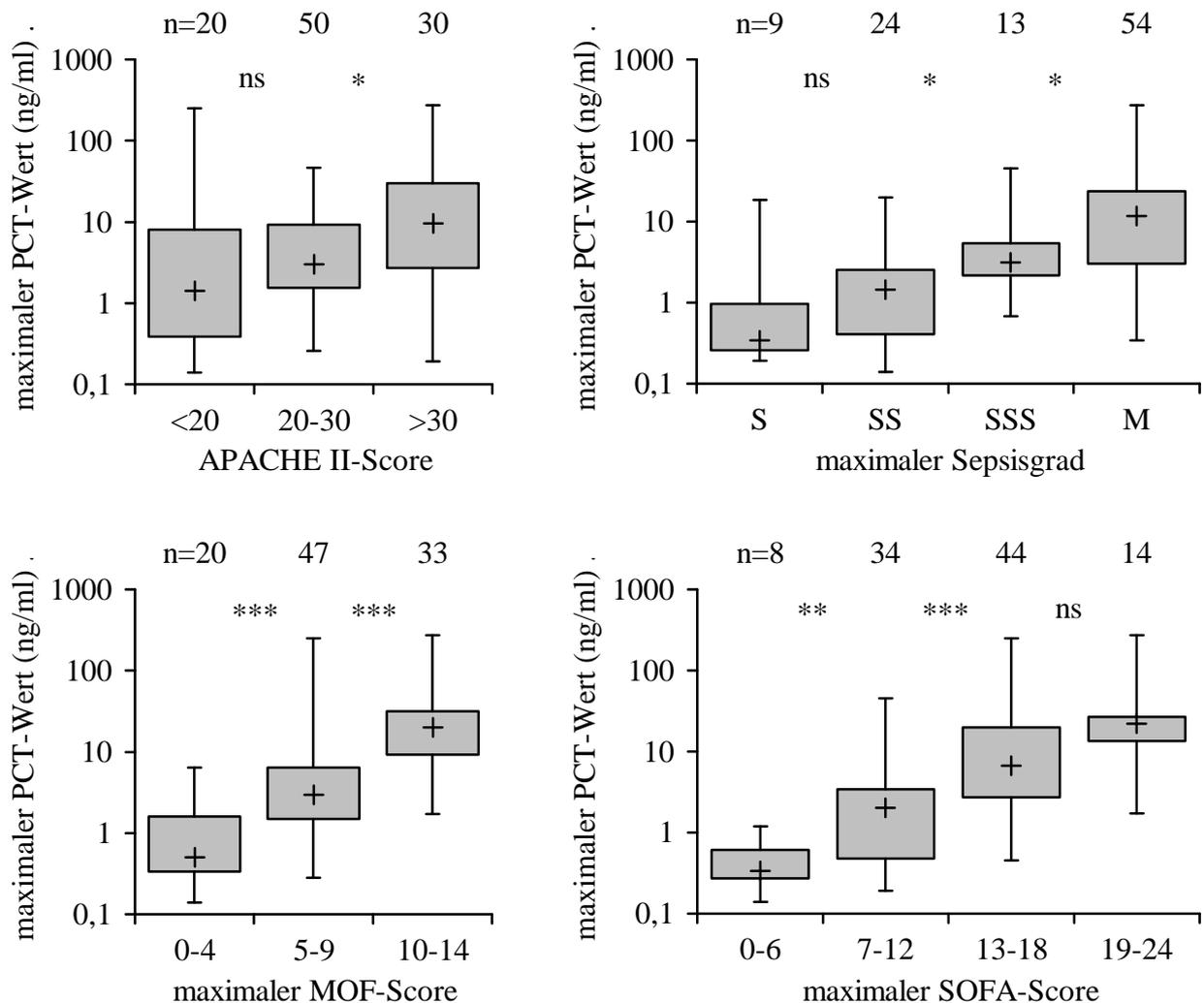


Abbildung 4: Box-Plot (Median, 25 / 75 - Perzentilen, Minimal- und Maximalwerte) der maximalen PCT-Werte der Patienten, eingeteilt nach Geschlecht und Überleben; Wilcoxon-Mann-Whitney U:

** : $p < 0,01$, ns: nicht signifikant

3.2.3.3 Einteilung der Patienten nach den Maximalwerten der untersuchten Scoresysteme

Einteilungen der Patienten in Untergruppen bezüglich des zu Studienbeginn bestimmten APACHE II-Scores (3 Untergruppen) sowie des maximalen Sepsisgrades (4 Gruppen) zeigen keinen deutlichen Unterschied hinsichtlich der maximalen PCT-Werte des Verlaufs. Eingeteilt nach den Maximalwerten von MOF-Score (3 Untergruppen) und SOFA-Score (4) unterscheiden sich die Patienten weitaus stärker, teilweise hochsignifikant, in den PCT-Maximalwerten.



Abbildungen 5, 6, 7 und 8: Box-Plot mit Median und Verteilung der maximalen PCT-Werte aller Patienten (n=100), eingeteilt nach den jeweiligen APACHE II Werten bei Studienbeginn und den Maximalwerten für Sepsisgrad, MOF- und SOFA-Score.

(S: SIRS / Sepsis; SS: schwere Sepsis; SSS: septischer Schock; M: Multiorgandysfunktion)
 Wilcoxon-Mann-Whitney U und Korrektur nach Bonferroni (APACHE II, MOF: k=2; Sepsisgrade, SOFA: k=3); * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; ns: nicht signifikant

3.2.4 Vergleich der Werteverläufe des PCT nach Einteilung der Patienten in Untergruppen

3.2.4.1 Erläuterung

In den folgenden Kapiteln wird gezeigt, unter welchen Bedingungen sich die PCT-Blutkonzentrationen der Patienten in ihrem Verlauf unterscheiden.

In den entsprechenden Diagrammen sind die Verläufe jedes einzelnen Patienten dermaßen ausgerichtet, dass der jeweilige Tag mit dem größten PCT-Wert die Nummer ‚0‘ auf der Abszisse erhält, die Studientage davor und danach werden entsprechend negativ bzw. positiv nummeriert.

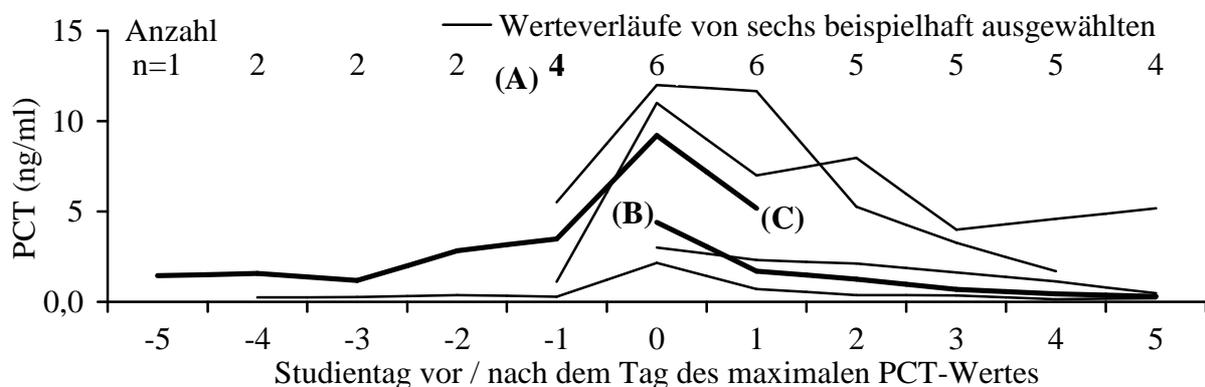


Abbildung 9: Bei der Darstellung der PCT-Werte von sechs Patienten entspricht Tag ‚0‘ dem Tag des jeweils höchsten PCT-Wertes. Angegeben ist zusätzlich die Anzahl der Werte pro Tag. **Bsp.: Tag ‚-1‘ (A):** Es gibt vier Patienten, die am Tag vor ihrem höchsten PCT-Wert bereits in der Studie eingeschlossen waren (Tag ‚-1‘);

Patient (B): Am ersten Studientag fand sich auch der höchste PCT-Wert.

Patient (C): Am vorletzten Studientag fand sich der höchste PCT-Wert.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden im Folgenden nicht die einzelnen Verläufe, sondern ‚Box-Plots‘ mit Median, 25 / 75 - Perzentilen und Min- / Maximalwerten für zwei Gruppen (grau / schwarz) dargestellt. Die Ordinaten für die PCT- oder IL-6-Werte sind logarithmisch skaliert.

Da für die Abbildungen 10 bis 15 (S. 38 bis 41) die Testung von fünf Hypothesen bei gleichen zu Grunde liegenden Daten durchgeführt wird, wurden die errechneten Signifikanzen nach Bonferroni mit dem Korrekturfaktor (k) = 5 multipliziert, bevor eine Aussage über die Signifikanz des Ergebnisses getroffen wird. Signifikante Unterschiede zwischen den Werteverteilungen der beiden Gruppen am gleichen Tag werden durch ‚*‘ markiert (Wilcoxon-Mann-Whitney U: *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$; ns: nicht signifikant)

3.2.4.2 Einteilung der Patienten nach Geschlecht

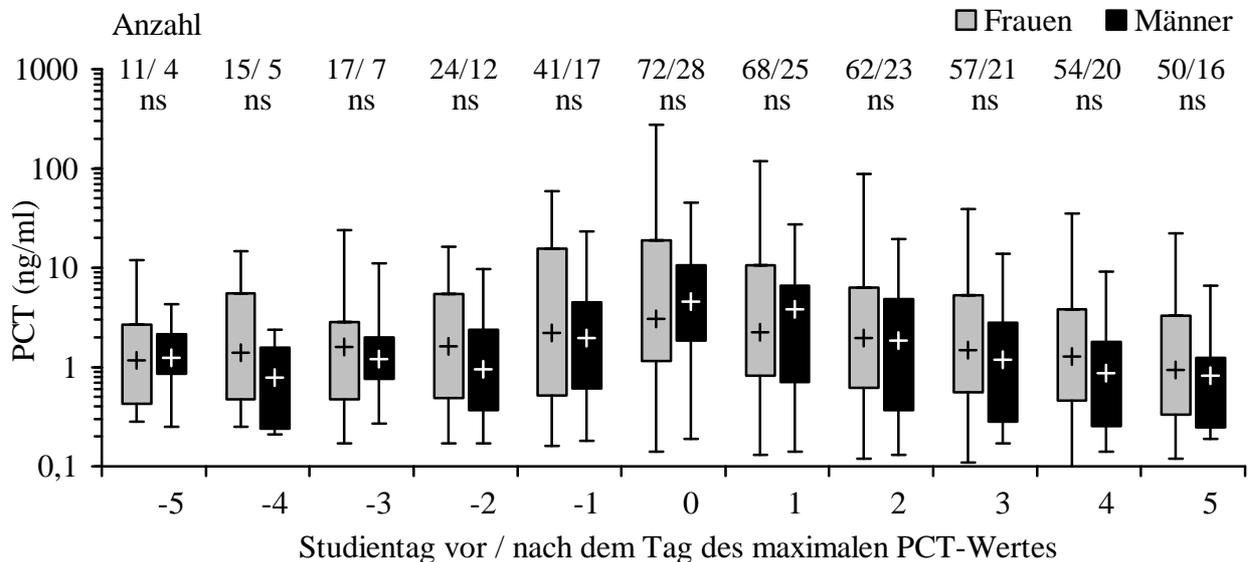


Abbildung 10: Die Verteilungen der PCT-Werte von Frauen und Männern unterscheiden sich an keinem Tag signifikant.

Abbildungen 10, 11 und 12: Dargestellt werden Boxplots (Median, 25 / 75 - Perzentilen, Minimal- und Maximalwerte) für die PCT-Konzentrationen der einzelnen Patienten, eingeteilt in die jeweils genannten Gruppen. ‚Anzahl‘ bezeichnet die Zahl der Patienten beider Gruppen, die am entsprechenden Tag in die Studie eingeschlossen waren.

In den Abbildungen 10 und 11 entspricht der Tag ‚0‘ dem Tag, an dem der PCT-Spiegel jedes Patienten den jeweiligen Maximalwert erreicht. In Abbildung 12 bezeichnet Tag ‚0‘ den letzten Tag der Intensivtherapie.

Signifikante Unterschiede zwischen den Werteverteilungen der beiden Gruppen am gleichen Tag werden durch ‚*‘ markiert (Wilcoxon-Mann-Whitney U: *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$; ns: nicht signifikant; Korrektur der Signifikanzen nach Bonferroni in Abbildung 10 und 11: $k=5$)

3.2.4.3 Einteilung der Patienten nach Überleben

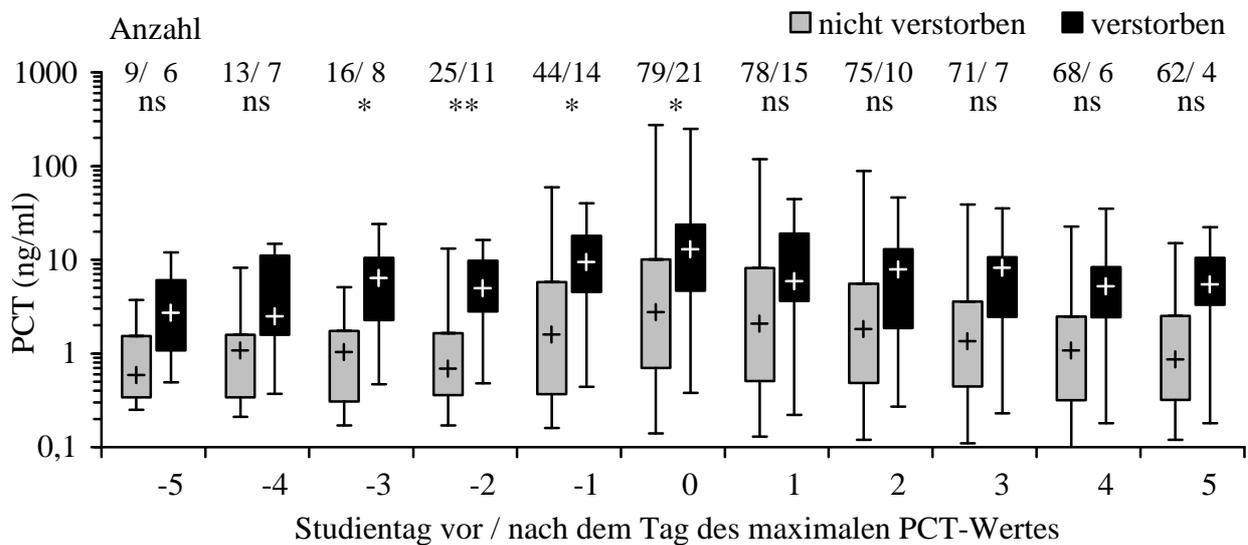


Abbildung 11: Verstorbene Patienten haben in den Tagen, bevor PCT den jeweiligen Maximalwert erreicht, signifikant erhöhte Werte gegenüber den nicht verstorbenen. Am Tag mit dem jeweils höchsten PCT-Wert („Tag 0“) unterscheiden sich die Mediane mit 12,9 ng/ml und 2,8 ng/ml.

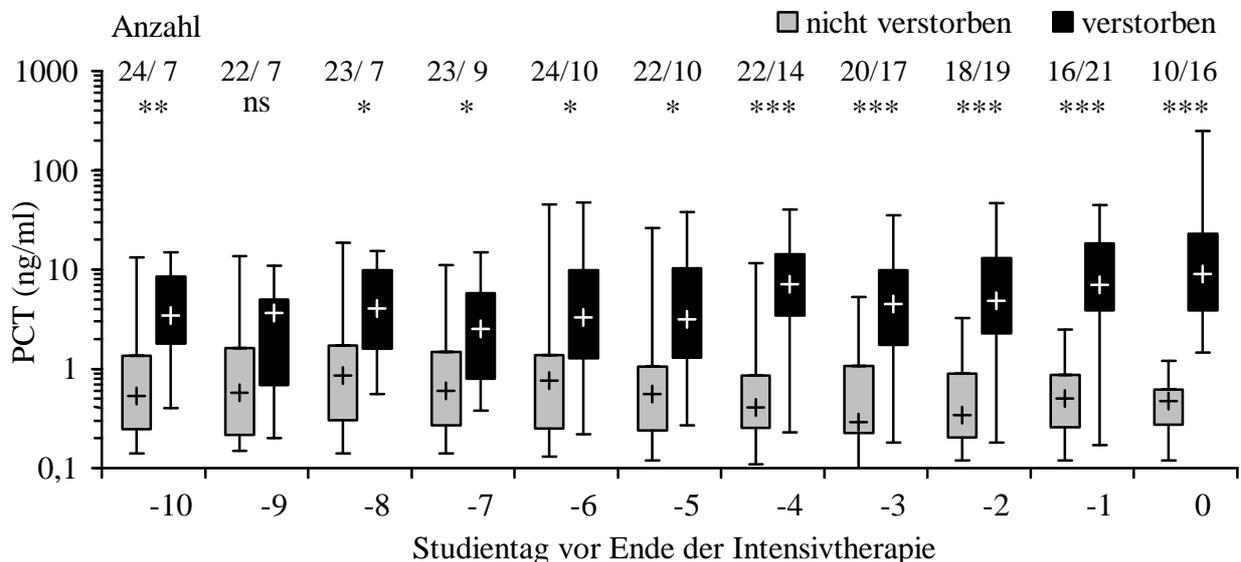


Abbildung 12: In den letzten fünf Tagen vor der Entlassung von der Intensivstation bzw. bis zu dem Tag, an dem die Patienten verstarben, sind hoch signifikante Unterschiede in der Verteilung der PCT-Blutwerte zu erkennen. Bei den nicht verstorbenen Patienten sinkt der Median zum Tag der Entlassung von der Intensivstation unter 0,5 ng/ml (Maximalwert 1,1 ng/ml), bei den verstorbenen steigt er auf 9 ng/ml an (Minimalwert 1,6 ng/ml).

3.2.4.4 Patienten mit / ohne Nierenversagen

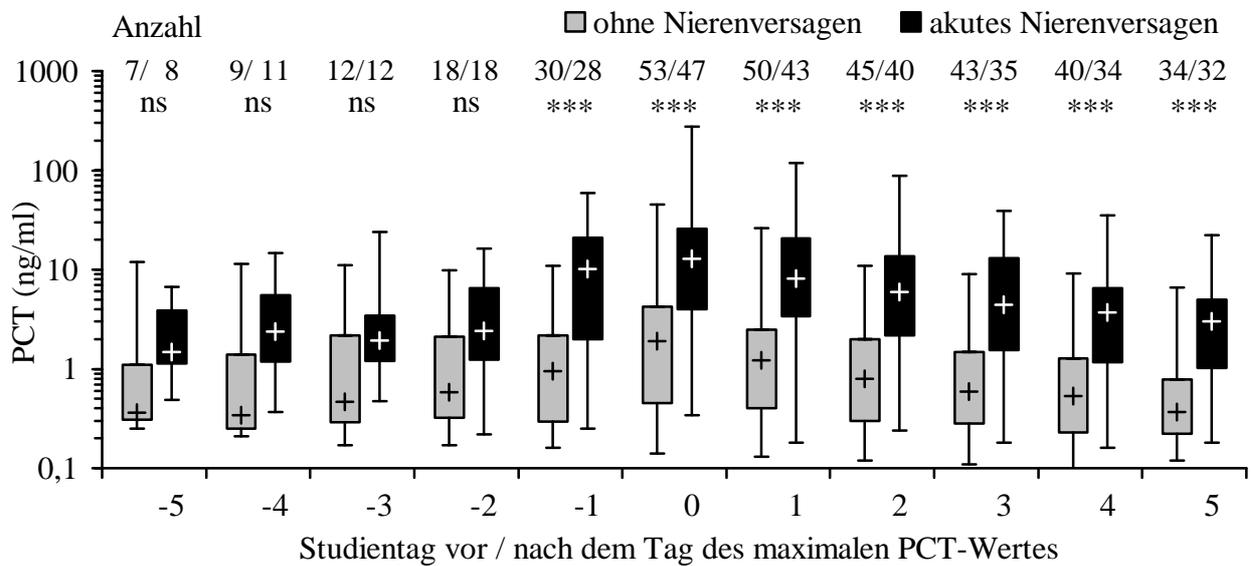


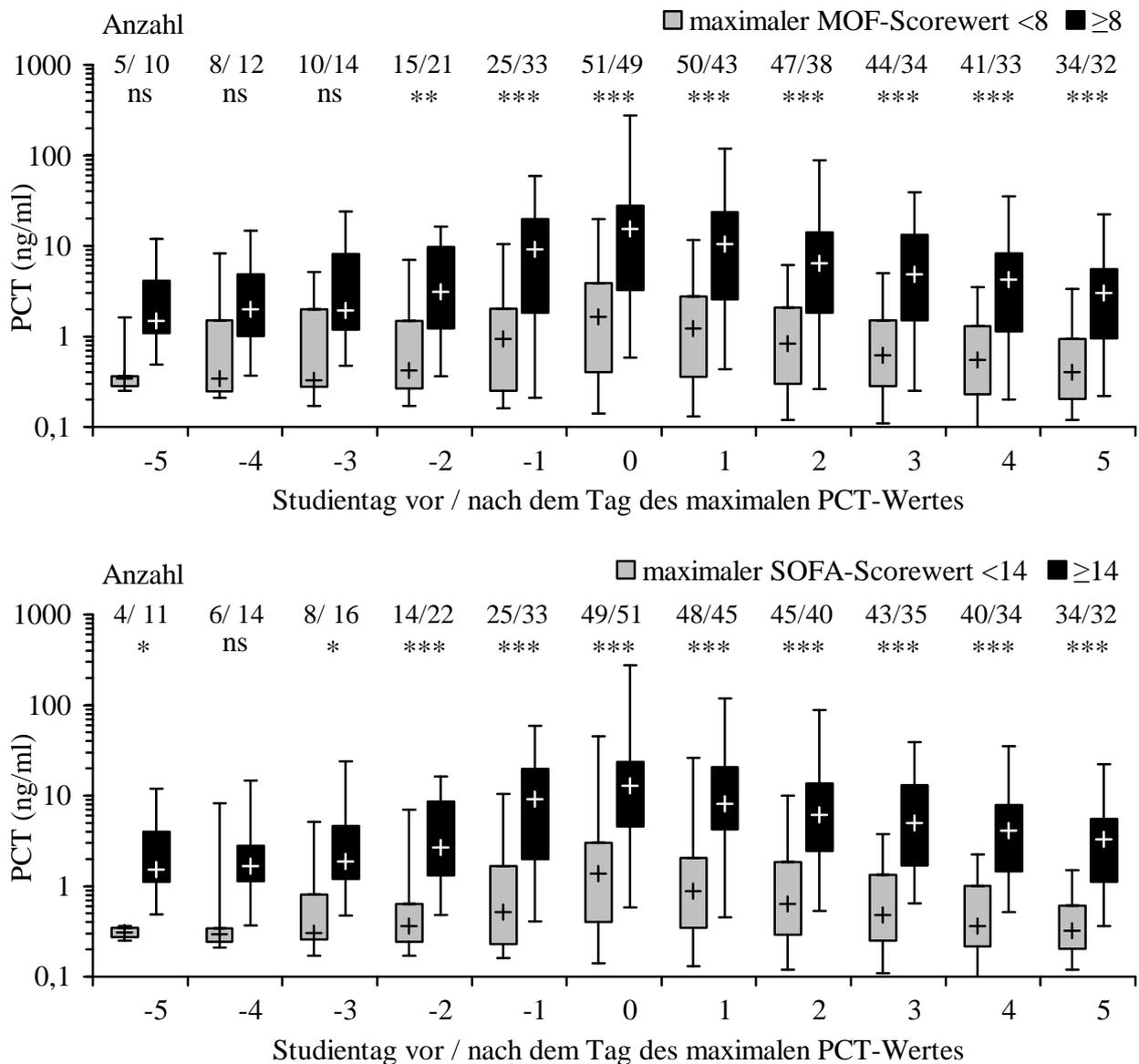
Abbildung 13: Patienten mit akutem Nierenversagen im Verlauf der Studie haben ab dem Vortag ihres jeweils maximalen PCT-Wertes signifikant erhöhte PCT-Konzentrationen im Vergleich zu Nierengesunden.

Abbildungen 13, 14 und 15: Dargestellt werden Boxplots (Median, 25 / 75 - Perzentilen, Minimal- und Maximalwerte) für die PCT-Konzentrationen der einzelnen Patienten, eingeteilt in die jeweils genannten Gruppen. ‚Anzahl‘ bezeichnet die Zahl der Patienten beider Gruppen, die am entsprechenden Tag in die Studie eingeschlossen waren.

Der Tag ‚0‘ entspricht für jeden Patienten dem Tag, an dem die PCT-Spiegel den Maximalwert erreichten.

Signifikante Unterschiede zwischen den Werteverteilungen der beiden Gruppen am gleichen Tag werden durch ‚*‘ markiert (Wilcoxon-Mann-Whitney U: *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$; ns: nicht signifikant; Korrektur der Signifikanzen nach Bonferroni: $k=5$)

3.2.4.5 Einteilung nach den maximalen MOF- und SOFA-Scorewerten



Abbildungen 14 und 15: Patienten, die im Verlauf der Studie einen MOF- (SOFA-) Scorewert von mindestens 8 (14) Punkten erreichen, haben insbesondere in den Tagen nach der jeweils höchsten PCT-Blutkonzentration im Median 10fach erhöhte PCT-Werte im Vergleich zu Patienten mit niedrigen Scorewerten.

Diese Beobachtungen stehen in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus Kapitel 3.2.3, die einen deutlichen Zusammenhang zwischen den Maximalwerten der klinischen Scores und der PCT-Blutspiegel aufzeigen.

3.2.4.6 Vergleich der Werteverläufe von PCT und IL-6

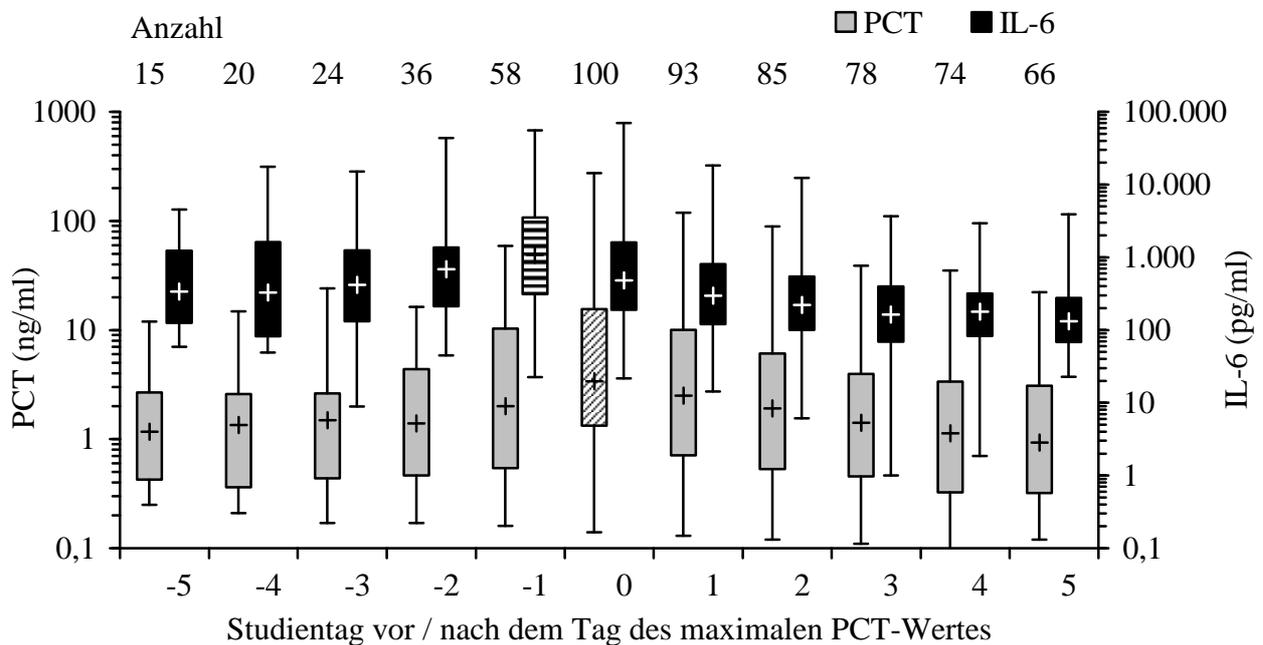


Abbildung 16: Gegeneinander aufgetragen sind die Boxplots (Median, 25 / 75 - Perzentilen, Minimal- und Maximalwerte) für die Verläufe der beiden Entzündungsparameter PCT und IL-6 jeweils am gleichen Studientag. ‚Anzahl‘ bezeichnet die Patientenzahl.

Der Tag ‚0‘ entspricht für jeden Patienten dem Tag, an dem der Verlauf seiner PCT-Spiegel den Maximalwert erreichte. Die Ordinaten sind unterschiedlich skaliert.

Der mit „“ gekennzeichnete Kasten markiert den Tag der jeweils höchsten PCT-Konzentrationen (per definitionem Tag 0). Der mit „“ gekennzeichnete Kasten markiert den Tag der im Median höchsten IL-6-Werte.

‚Anzahl‘ bezeichnet die Zahl der Patienten beider Gruppen, die am entsprechenden Tag in die Studie eingeschlossen waren.

Der jeweilige Höchstwert der Verläufe wird von IL-6 (Median 1.081 pg/ml) im Durchschnitt einen Tag vor PCT (Median 3,8 ng/ml) erreicht, wie bereits in Kapitel 1.1.8 für Einzelbeobachtungen in der Literatur beschrieben.

3.2.5 Zusammenhang der PCT-Werteverläufe mit den Verläufen anderer Parameter

3.2.5.1 Einleitung zum Vergleich der Parameterverläufe

Der Zusammenhang der Maximalwerte des PCT mit denen der anderen Laborparameter und klinischen Scores wurde bereits in Kapitel 3.2.3 untersucht.

Zur Beurteilung der Verläufe der einzelnen Parameter während der Studie im Vergleich zueinander werden folgende Aspekte untersucht:

- Besteht ein statistischer Zusammenhang zwischen den Werteverläufen von PCT und denen anderer Parameter
 - in der Gesamtheit der Daten?
 - in den Werteverläufen jeweils für jeden Patienten einzeln betrachtet?

- Sind die Verläufe der Parameter gegeneinander zeitlich versetzt, so dass ein Werteanstieg von PCT beispielsweise einen Tag vor oder nach dem Anstieg eines anderen Parameters erfolgt?

3.2.5.2 Erläuterung der Berechnung

Zur Erläuterung der Ergebnisberechnung sind beispielhaft auf den folgenden Seiten zwei Patienten (A) und (B) aufgeführt (Patienten 129 und 139 der Studie).

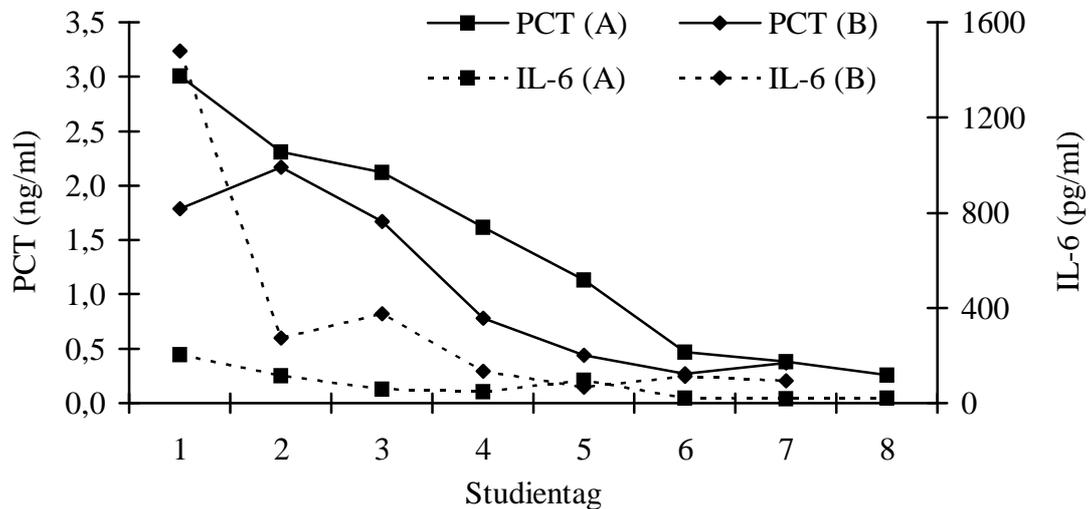


Abbildung 17: Werteverlauf von PCT und IL-6 des jeweils gleichen Tages für die beispielhaft aufgeführten Patienten A und B. Bei PCT-Werten in einem ähnlichen Bereich (max. 3 ng/ml) weist der Verlauf des IL-6 von Patient B bis zu siebenfach erhöhte Werte gegenüber Patient A auf.

Dargestellt werden in Tabelle 9 beispielhafte Blutkonzentrationen von PCT und IL-6, der Zusammenhang der Parameter wird mit der Rangkorrelation nach Spearman (R) berechnet, da nicht von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden kann.

Der Begriff „Zeitverschiebung“ bedeutet, dass die Werte von PCT mit den Wertes von IL-6 des gleichen Tages (PCT vs. IL-6 ± 0 d), des Vortages (PCT vs. IL-6 -1 d), des Folgetages (PCT vs. IL-6 +1 d) korreliert werden.

Für jeden Tag der Zeitverschiebung steht ein Datenpaar weniger in der Auswertung zur Verfügung. Beispielsweise ist bei der Korrelation von PCT mit den IL-6-Werten des Vortages kein Partnerwert zum ersten IL-6- und letzten PCT-Wert vorhanden (diese Werte sind in Tabelle 9 ohne grauen Hintergrund dargestellt).

	Studientag	PCT	IL-6 (-1d)	PCT	IL-6	PCT	IL-6 (+1d)
Patient A	1	3,01	↓↓	3,01	204,7	3,01	114,1
	2	2,31	204,7	2,31	114,1	2,31	59,9
	3	2,12	114,1	2,12	59,9	2,12	47,6
	4	1,62	59,9	1,62	47,6	1,62	95,5
	5	1,13	47,6	1,13	95,5	1,13	22,7
	6	0,47	95,5	0,47	22,7	0,47	18,4
	7	0,38	22,7	0,38	18,4	0,38	21,0
	8	0,26	18,4	0,26	21,0	0,26	↑↑
			21,0				
Patient B	1	1,79	↓↓	1,79	1480,0	1,79	274,0
	2	2,17	1480,0	2,17	274,0	2,17	375,0
	3	1,67	274,0	1,67	375,0	1,67	133,0
	4	0,78	375,0	0,78	133,0	0,78	66,3
	5	0,44	133,0	0,44	66,3	0,44	111,6
	6	0,27	66,3	0,27	111,6	0,27	94,7
	7	0,37	111,6	0,37	94,7	0,37	↑↑
			94,7				
							1480,0
Pat.	Zeitverschiebung	PCT vs. IL-6 (-1 d)		PCT vs. IL-6 (±0 d)		PCT vs. IL-6 (+1 d)	
	Anzahl n	7		8		7	
A	Spearman R	0,893		0,905		0,857	
	Signifikanz p	0,007		0,002		0,014	
	Anzahl n	6		7		6	
B	Spearman R	0,943		0,750		0,829	
	Signifikanz p	0,005		0,052		0,042	
	Median R (A & B)	0,918		0,828		0,843	
	Anzahl n	13		15		13	
A & B	Spearman R	0,615		0,586		0,429	
	Signifikanz p	0,025		0,022		0,144	

Tabelle 9: Beispieltabelle zur Errechnung der Rangkorrelation nach Spearman für die Werteverläufe von PCT und IL-6 der Patienten A und B sowohl einzeln, als auch im Kollektiv. Zusätzlich ist die Zeitverschiebung der Verläufe um ± einen Tag dargestellt.

3.2.5.3 Erläuterung der Diagrammdarstellung

Nach der in Kapitel 3.2.5.2 dargestellten Methodik wird der Zusammenhang der Werteverläufe von PCT mit denen von IL-6, CRP, Laktat, Leukozyten- und Thrombozytenzahl sowie MOF- und SOFA-Score untersucht. Sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für jeden einzelnen Patienten wurde der Rangkorrelationskoeffizient R nach Spearman zwischen PCT und jedem der genannten anderen Parameter errechnet. Für die Zeitverschiebung der Werteverläufe gegeneinander wurde eine Spanne von \pm fünf Tagen ausgewertet.

- In die Korrelationen der einzelnen Patienten sind nur Verläufe einbezogen, die für die jeweilige Berechnung mindestens sieben Wertepaare liefern.

Zeitverschiebung (Tage)	± 0	± 1	± 2	± 3	± 4	± 5
Mindestzahl an Studientagen:	7	8	9	10	11	12

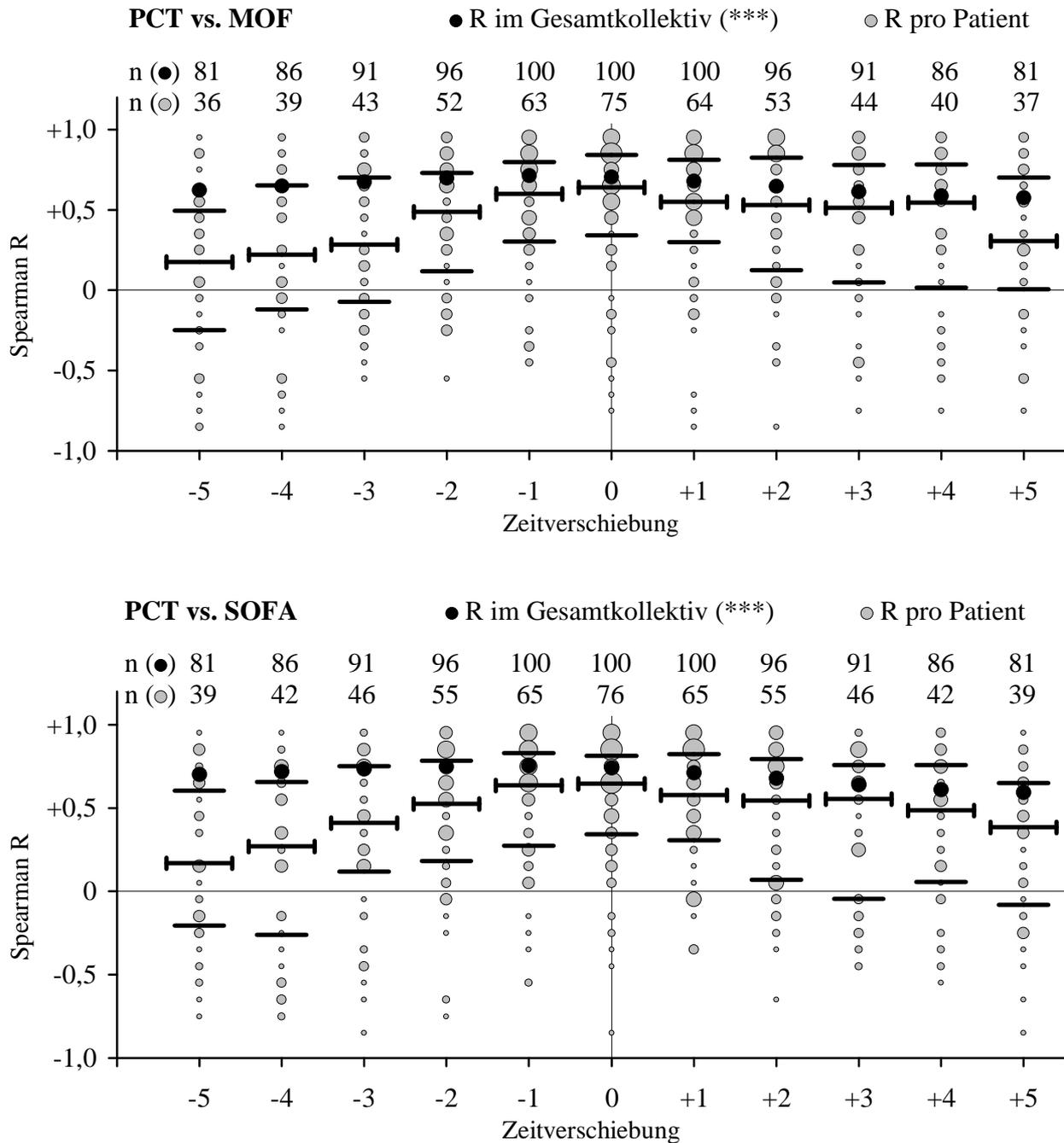
- In die Korrelationen für das Gesamtkollektiv wurden alle Daten einbezogen, die noch mindestens ein Wertepaar bei der entsprechenden Zeitverschiebung ermöglichen (z.B. muss für eine Verschiebung von \pm vier Tagen ein Patient mind. fünf Tage in die Studie eingeschlossen sein).

Zeitverschiebung (Tage):	± 0	± 1	± 2	± 3	± 4	± 5
Anzahl der Wertepaare:	1089	989	889	793	702	616
Anzahl der Patienten:	100	100	96	91	86	81

Legende zu den Abbildungen 18 bis 23 (S. 47 bis 49): Spearman-Rangkorrelation für PCT mit den klinischen Scores MOF und SOFA, mit den Laborparametern IL-6, CRP, Laktat sowie der Thrombozytenzahl. Die Verläufe der Parameter sind bis zu fünf Tage gegeneinander verschoben.

- **n:** Anzahl der Patienten
- **Zeitverschiebung:** Zeitliche Verschiebung der Werte von PCT und dem jeweils verglichenen Parameter gegeneinander (in Tagen)
- **Spearman R:** Rangkorrelation zwischen den Werten für PCT und dem verglichenen Parameter jeweils unter Berücksichtigung der zeitlichen Verschiebung
- **Schwarze Balken:** Median (I—I) und 25/75-Perz. (—) der Koeffizienten R (pro Patient)
- **Graue Kreise (\odot):** Die Kreisposition entspricht dem Bereich, in dem der Spearman-Korrelationskoeffizient R der jeweiligen Patienten liegt (z.B. $-1,0 \leq R < -0,9$). Die Größe der Kreisfläche gibt die Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Koeffizienten R wieder.
- **Schwarze Kreise (\bullet):** Rangkorrelationswert R für die Gesamtdaten aller Patienten. Die Größe der schwarzen Kreisflächen ist ohne Bedeutung.

3.2.5.4 Ergebnis des Vergleichs der Parameterverläufe



Abbildungen 18 und 19: Der Verlauf der PCT-Werte zeigt eine deutlich positive Korrelation mit den klinischen Scores MOF und SOFA, insbesondere im Vergleich zu den Score-Werten des Vortages und zu denen des gleichen Tages (pro Patient im Median zwischen $R=0,600$ und $R=0,650$).

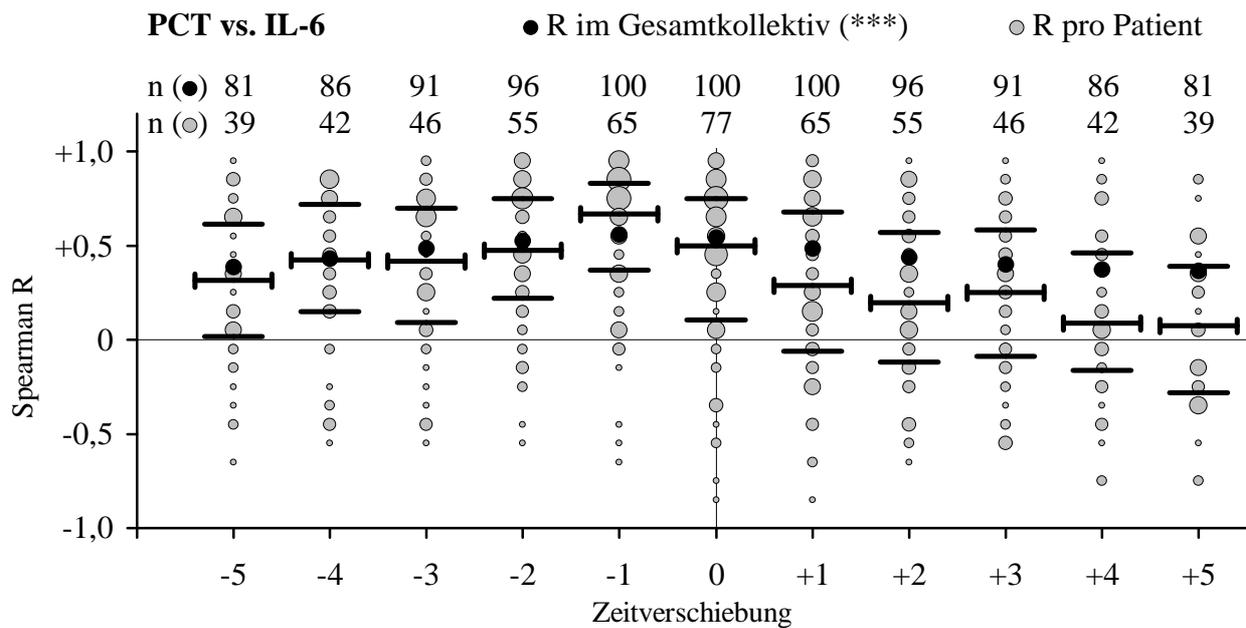


Abbildung 20: Die PCT-Werte korrelieren am besten mit den IL-6-Werten des Vortages, sowohl im Gesamtkollektiv ($R=0,561$), als auch im Median für jeden einzelnen Patienten ($R=0,667$).

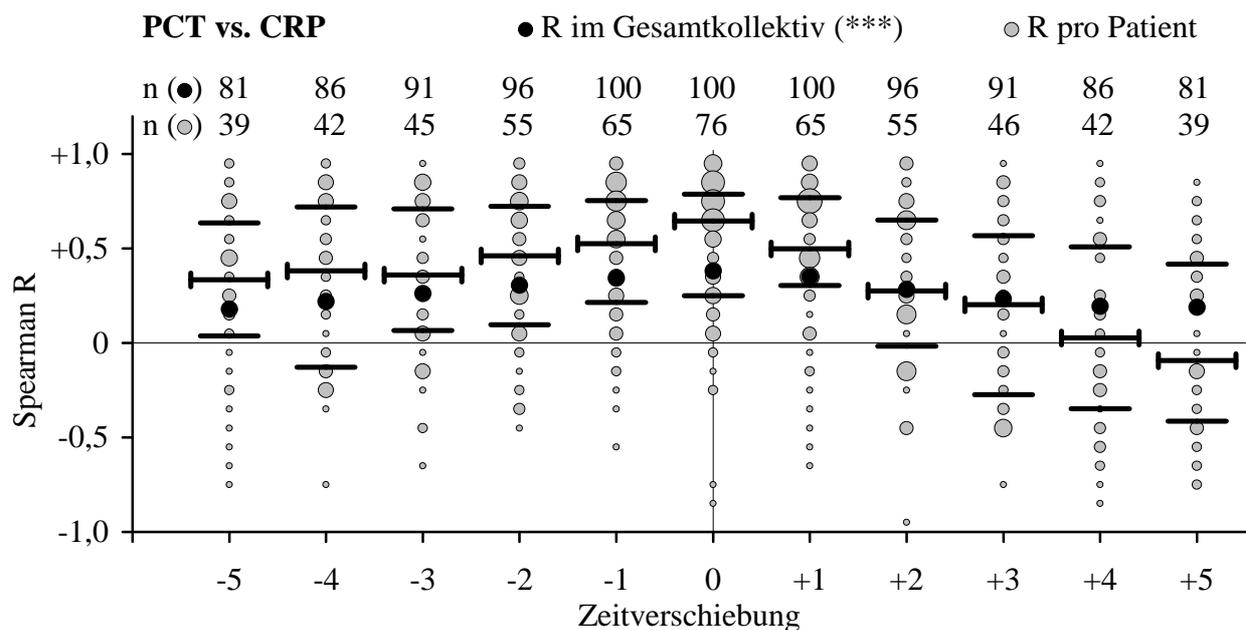


Abbildung 21: Die Verläufe von PCT und CRP stimmen am besten überein im Vergleich der Werte des jeweils gleichen Tages (im Gesamtkollektiv $R = 0,381$, für jeden einzelnen Patienten im Median $R=0,645$).

Die Ergebnisse zur Abfolge der Verläufe von PCT, IL-6 und CRP stehen in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus Kapitel 3.2.4.6 und den Literaturangaben (Kapitel 1.1.8).

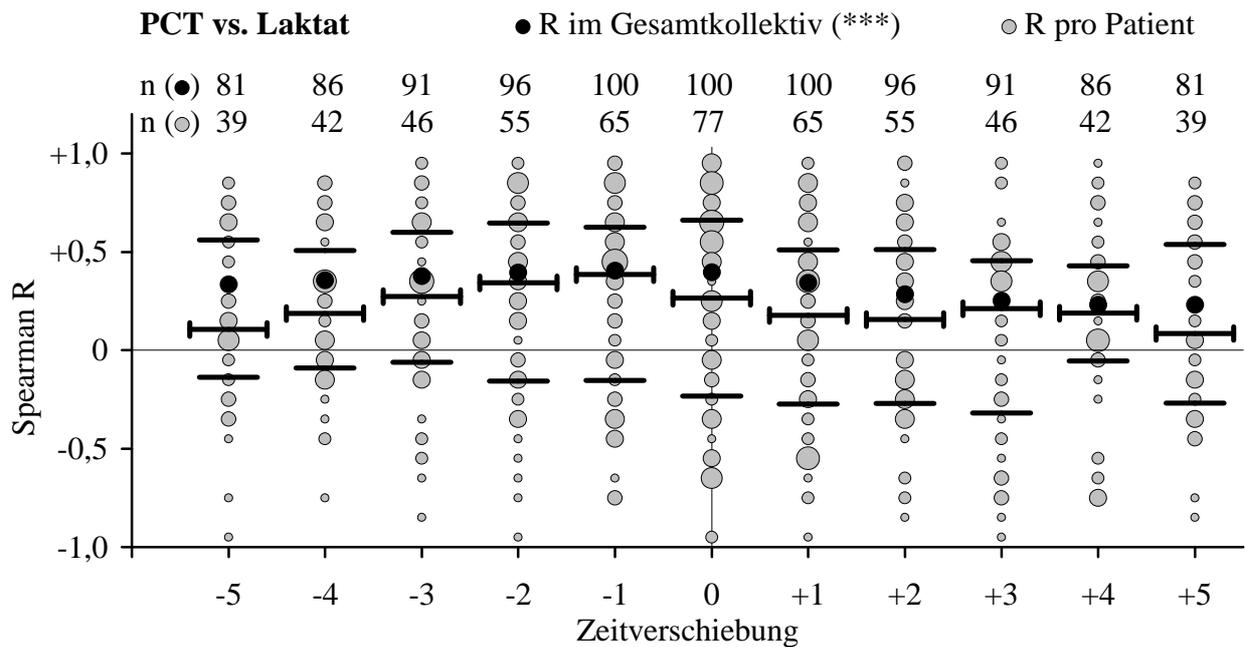


Abbildung 22: Die PCT-Werte korrelieren am besten mit den Laktatwerten des Vortages (pro Patient im Median $R=0,386$, im Gesamtkollektiv $R=0,405$), jedoch weniger deutlich als zwischen PCT zu IL-6 und CRP. Auch die Verteilung der Korrelationskoeffizienten variiert hier stärker.

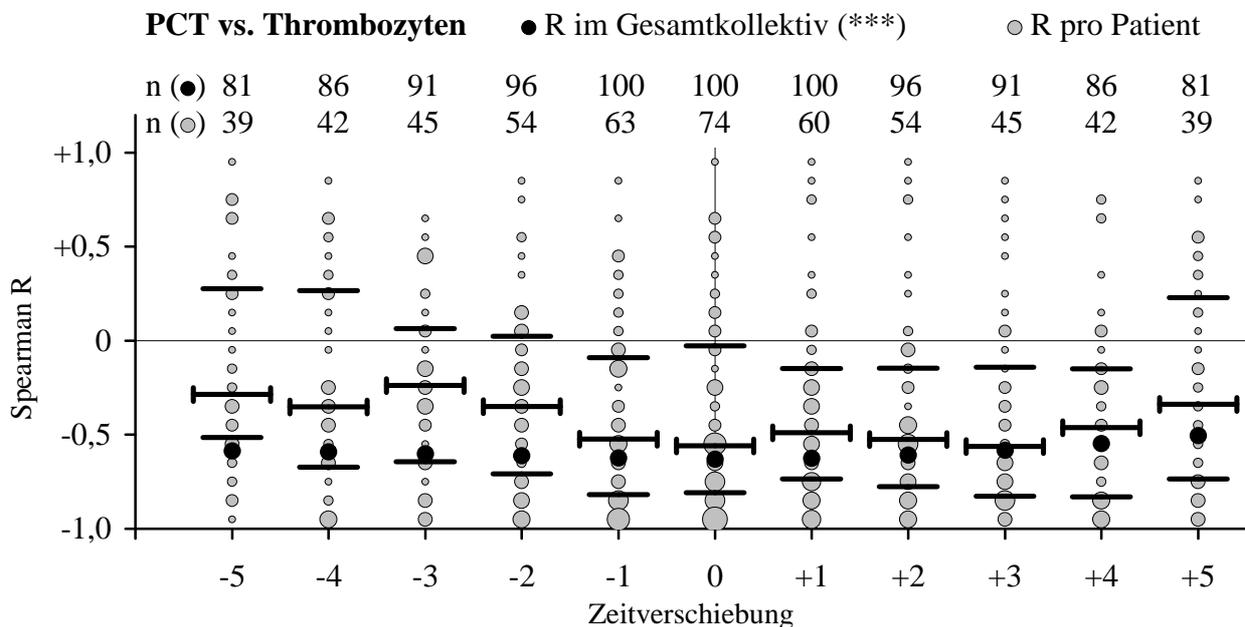


Abbildung 23: Es besteht ein deutlich negativer Zusammenhang zwischen dem Verlauf der PCT-Konzentration und der Thrombozytenzahl. Für die Korrelation von PCT mit den Thrombozytenzahlen des Vortages bis zu denen des dritten Folgetages liegen die der Koeffizienten R pro Patient im Median jeweils unter $-0,490$.

Zwischen PCT und der Leukozytenzahl im Blut ist kein Zusammenhang nachweisbar. Für alle Zeitverschiebungen der Verläufe gegeneinander liegen die Korrelationskoeffizienten R der einzelnen Patienten im Median zwischen -0,060 und +0,190. Für das Gesamtkollektiv der Daten liegen die Koeffizienten R zwischen 0,166 und 0,238 (nicht als Diagramm dargestellt).

In den Abbildungen 18 bis 23 (S. 47 bis 49) sind die Korrelationen für das Gesamtkollektiv durchgehend hochsignifikant (***: $p < 0,001$).

Die Signifikanzen für die Korrelationen der Werteverläufe jedes einzelnen Patienten variieren stark auf Grund der jeweils geringen Datenmenge. Auf Grund der Verschiebung der Werteverläufe gegeneinander können nur längere Beobachtungszeiträume miteinander verglichen werden. Jedoch zeigen sich auch hier Korrelationen mit signifikantem Ergebnis.

3.2.5.5 Zusammenfassung des Vergleichs der Parameterverläufe

Die beste Korrelation (Spearman R) zwischen den Parameterverläufen der einzelnen Patienten findet sich im Median für die Korrelationen:

- von PCT mit den MOF- und SOFA-Scorewerten des Vortages und des gleichen Tages (im Median $R = 0,600$ bis $0,650$).
- von PCT mit den IL-6-Werten des Vortages (im Median $R = 0,667$).
- von PCT mit den CRP-Werten des gleichen Tages (im Median $R = 0,645$).
- von PCT mit den Laktatwerten des Vortages (geringer ausgeprägt, im Median $R = 0,386$).
- Zu der Thrombozytenzahl besteht ein negativer Zusammenhang, am deutlichsten zu den Werten vom Vortag bis zum dritten Folgetag (im Median $R = -0,490$ bis $-0,563$).
- Kein Zusammenhang findet sich zwischen PCT und der Leukozytenzahl im Blut (im Median $R = -0,060$ bis $0,190$).

(vgl. auch Abbildung 24, S. 51)

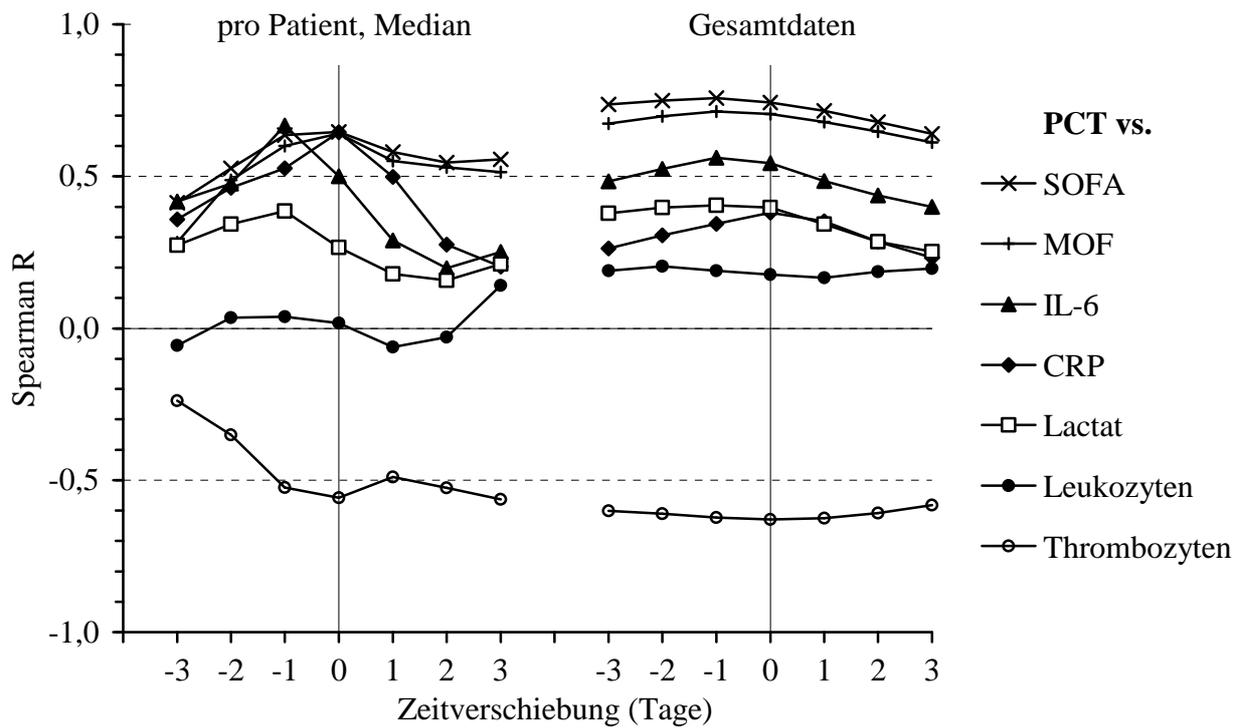


Abbildung 24: Zusammenfassung der in den Abbildungen 18 bis 23 aufgeführten Spearman Rangkorrelationen (R) von PCT mit den anderen ermittelten Parametern.

Dargestellt ist die Zeitverschiebung der Werteverläufe gegenüber PCT von \pm drei Tagen (z.B. Zeitverschiebung '-1': Korrelation von PCT mit den Werten der anderen Parameter am Vortag).

links: Mediane der Korrelationskoeffizienten (Spearman R), für jede Patienten einzeln errechnet

rechts: Korrelationskoeffizienten für das Gesamtdatenkollektiv

3.3 Patienten mit außergewöhnlichem Verlauf der PCT-Werte

3.3.1 Beschreibung einzelner Fälle

In den folgenden Kapiteln 3.3.1.1 bis 3.3.1.31 werden 31 Patienten beschrieben, deren Werteverläufe des Procalcitonin Auffälligkeiten im Vergleich zu den Verläufen der Parameter IL-6, CRP, Leukozytenzahl sowie MOF- und SOFA-Score im Rahmen einer Sepsis zeigen. In Bezug dazu werden relevante klinische Ereignisse während des Krankheitsverlaufs beschrieben. Die zusammenfassende Bewertung folgt in Kapitel 3.3.2., Seite 89.

3.3.1.1 Patient 88: Pneumonie und Harnwegsinfekt nach Lebertransplantation

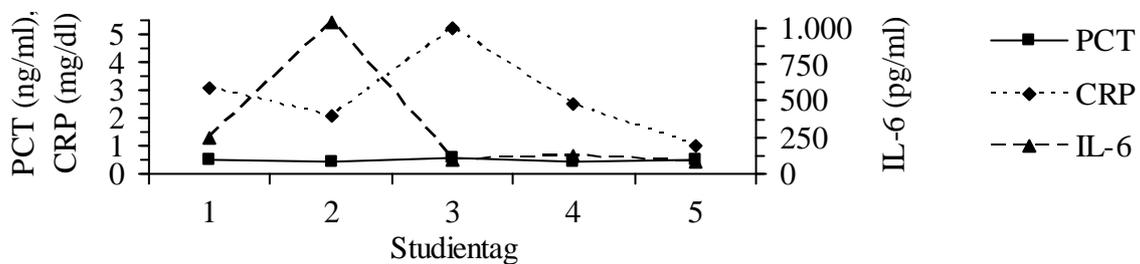


Abbildung 25: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 88.

Sieben Wochen vor Studienbeginn war bei dem Patienten zweimalig binnen Tagen eine Lebertransplantation erfolgt. Er hatte bereits mehrere Wochen auf einer Normalstation gelegen, als er im Rahmen einer Pneumonie somnolent, exsiccirt, ateminsuffizient, mit anurischem Nierenversagen und katecholaminpflichtig auf die Intensivstation verlegt wurde. Während des gesamten Studienverlaufs wurden im Trachealsekret gram-negative Stäbchen nachgewiesen, am vierten Studientag zeigte auch der mikrobiologische Befund des Urins gram-negative Stäbchen.

Am zweiten Studientag stiegen die IL-6-Blutwerte von 243 pg/ml auf 1.031 pg/ml an, sanken jedoch nach Erweiterung der antibiotischen Therapie am Folgetag bereits wieder auf 93 pg/ml ab. Trotz des protrahiert verlaufenden Multiorgandysfunktionssyndroms verblieben sowohl die PCT-Werte (max. 0,6 ng/ml) als auch die CRP-Werte (max. 5,2 mg/dl) auf einem niedrigen Niveau (vgl. Abbildung 25). Wie in Kapitel 1.1.6.7 (Seite 18) beschrieben, ist bei immunsupprimierten Patienten kein signifikant erniedrigter Verlauf der PCT-Werte belegt. Die fehlenden Anstiege des PCT sind eher darin zu finden, dass unter antibiotischer Therapie die Infektfoci eingegrenzt wurden, während die systemische Inflammation weiterhin den klinischen Verlauf bestimmte.

3.3.1.2 Patientin 90: Nekrotisierende Pankreatitis, Pneumonie, MRSA-Peritonitis bei Colonperforation

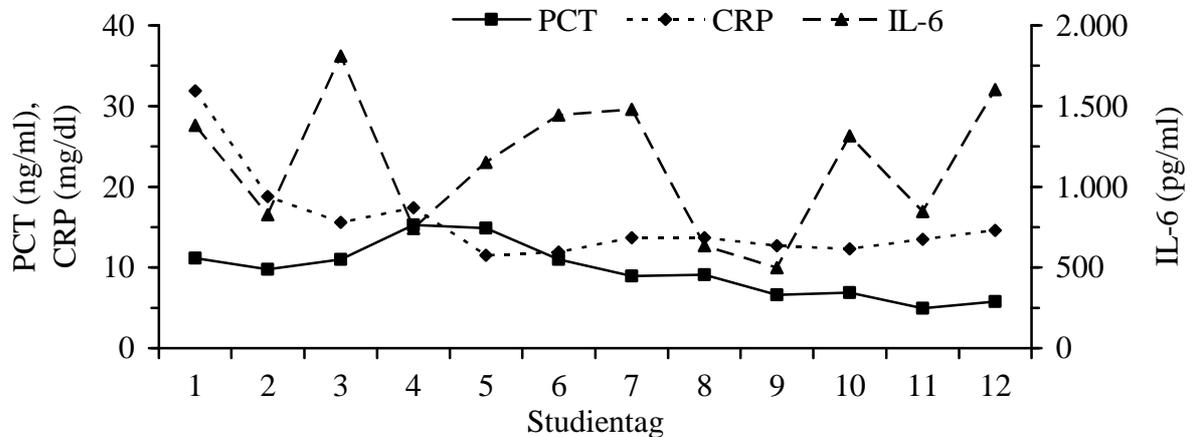


Abbildung 26: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patientin 90.

Die Patientin war mit nekrotisierender Pankreatitis und Pneumonie auf die Intensivstation aufgenommen worden. Zwei Tage später erbrachte die operative Revision des Abdomens die Diagnose einer eitrigen Peritonitis bei Colon ascendens-Perforation, es wurde eine Hemicolectomie rechts durchgeführt mit folgender offener Bauchbehandlung und Etappenlavage. In einem abdominell angefertigten Abstrich wurden MRSA nachgewiesen. Seitdem zeigte sich zunehmend das Vollbild eines Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS). In den letzten Studientagen bestand eine eitrige Pneumonie, die Patientin verstarb am zwölften Tag der Studie. Im Verlauf stiegen die klinischen Scores MOF und SOFA stetig bis auf max. 14 bzw. 20 Punkte am letzten Studientag. Die PCT-Blutkonzentrationen erreichten den Maximalwert mit 15,3 ng/ml am vierten Studientag, sanken danach jedoch wieder stetig ab. Zwar lagen im Verlauf die Werte für PCT fast ausschließlich über 5 ng/ml, also deutlich erhöht, sie zeigten jedoch eine stets fallende Tendenz, obwohl sich der klinische Zustand der Patientin im Sinne eines fortschreitenden MODS stetig verschlechterte. Die Werte für IL-6 zeigten einen schwankenden Verlauf zwischen 500 pg/ml und 1.810 pg/ml, der am ehesten auf den ausgedehnten abdominellen Befund und die bestehende Pneumonie zurückzuführen ist (vgl. Abbildung 26).

3.3.1.3 Patient 92: Z.n. Polytrauma, Leberzirrhose. Im Verlauf Pilzpneumonie, Harnwegsinfekt, bakterielle Sepsis, abdominelles Kompartmentsyndrom

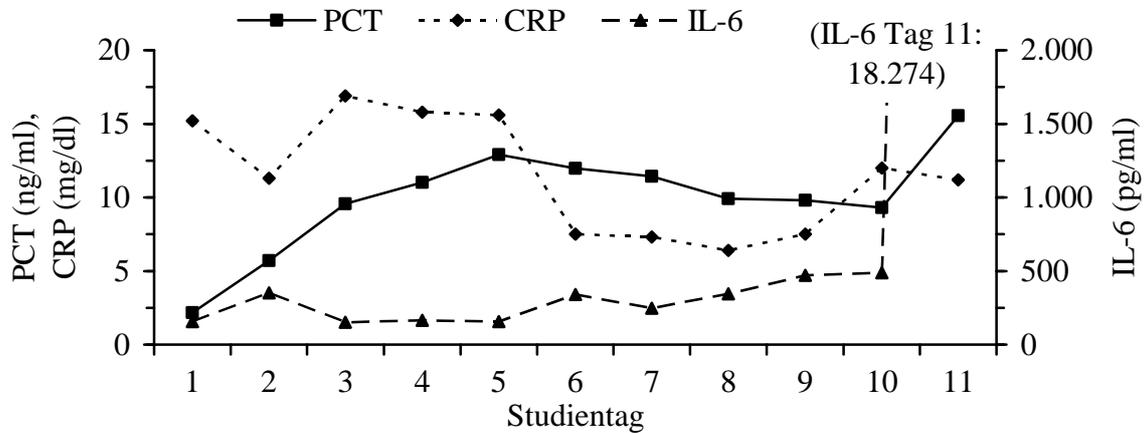


Abbildung 27: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 92.

Der Patient war polytraumatisiert mit Skelettfrakturen und stumpfem Bauchtrauma auf die Intensivstation aufgenommen worden. Im Verlauf der Studie, elf Tage nach Beginn der Intensivtherapie, wurden bei dem Patienten im Trachealsekret in zunehmender Zahl Sprosspilze nachgewiesen, bronchoskopisch war im Verlauf pneumonisches Sekret nachzuweisen. In einer Blutkultur zwei Tage vor Studienbeginn und auf Katheterspitzen am ersten Studientag fanden sich Enterokokken, die Spitze eines Dauerkatheters war am vierten Studientag mit *E. coli* bewachsen. Während des gesamten Studienverlaufs war der abdominelle Druck erhöht, der Patient verstarb am letzten Studientag nach Spaltung eines abdominalen Kompartments im Rahmen einer dekompensierten Herzinsuffizienz.

Es lag eine bakterielle Sepsis in Kombination mit Pilzpneumonie und Harnwegsinfekt vor, die sich deutlich im Verlauf des PCT (seit dem dritten Tag über 9 ng/ml) widerspiegelt. Die Werte für IL-6 verblieben jedoch unter 500 pg/ml, ausgenommen am elften Tag (18.274 pg/ml), als der Patient verstarb (vgl. Abbildung 27). Die Maximalwerte der klinischen Scores MOF (max. 12) und SOFA (max. 23) lagen nahezu an der Obergrenze der Scoresysteme.

3.3.1.4 Patient 93: Mesenterialblutung, Peritonitis nach Duodenalleckage, bakterielle- und Pilzpneumonie, Harnwegsinfekt

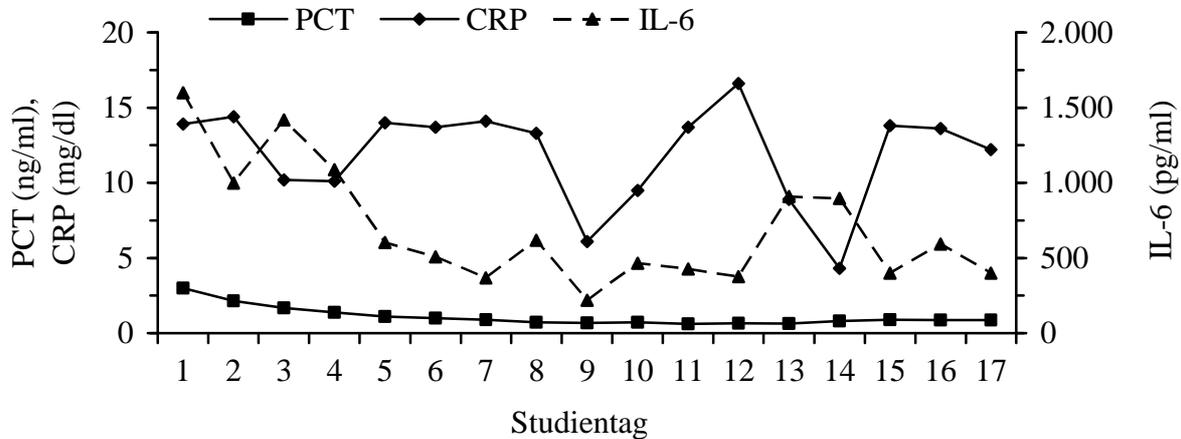


Abbildung 28: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 93.

Drei Wochen vor Studienbeginn waren bei dem Patienten Blutungen eines Mesenterialgefäßes am unteren Pankreasrand aufgetreten und operativ gestillt worden. Im Verlauf entstand eine linksbetonte Peritonitis bei Duodenalleckage, welche operativ therapiert wurde. Drei Wochen später kam es zu erneuten intraperitonealen Blutungen und Insuffizienz der Dünndarm-anastomose. Nach zwei weiteren Tagen wurde der Patient in die Studie aufgenommen. Am achten Studientag erfolgte eine Embolisation der A. gastroduodenalis. In der zweiten Woche der Studie begann das Bild eines Multiorgandysfunktionssyndroms, der Patient verstarb drei Wochen nach Studienende. In der zweiten Studienhälfte fanden sich im Trachealsekret zunehmend gram-negative Stäbchen, am 15. Tag auch Sprosspilze. Sowohl kurz vor Studienbeginn, als auch in den letzten Tagen der Studie war auf zentralvenösen Kathetern Keimwachstum nachzuweisen. Am Ende der Studie lag ein Harnwegsinfekt mit *Candida albicans* vor. Es kam zu wiederholten intraperitonealen Blutungen und Leckagen als potentielle Ursache einer bakteriellen Sepsis, weiterhin lagen eine Pneumonie und ein Harnwegsinfekt vor. Dennoch verblieben die PCT-Blutwerte ab dem sechsten Studientag unter 1 ng/ml, während der Werteverlauf des IL-6 zwischen 1.599 pg/ml und 218 pg/ml schwankte (vgl. Abbildung 28).

3.3.1.5 Patientin 101: Z.n. Pankreasschwanzresektion, Peritonitis, im Verlauf Pilzpneumonie

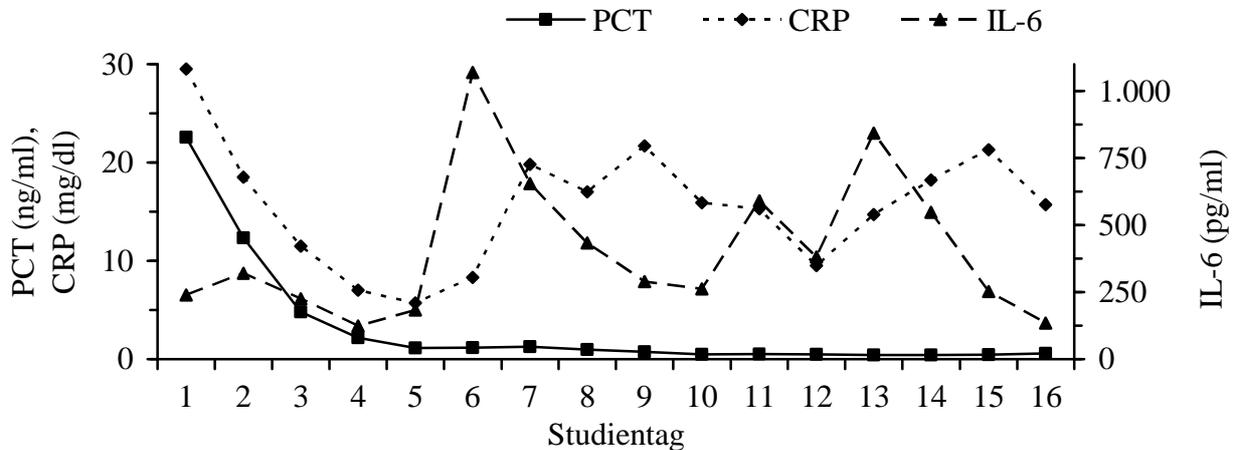


Abbildung 29: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patientin 101.

Die Patientin wurde am dritten Tag nach Pankreasschwanzresektion atem- und niereninsuffizient sowie reanimationspflichtig auf die Intensivstation verlegt, der Studienzeitraum begann drei Tage später.

Am vierten Studientag zeigte eine Relaparotomie das Bild einer diffusen Peritonitis ohne nachweisbare Infektionsquelle. Bei offener Bauchbehandlung wurde das letzte Bauchtuch am zwölften Studientag entfernt, eine bestehende Pankreasfistel wurde bei ansonsten komplikationslosem Verlauf konservativ behandelt. Des Weiteren bestand eine mehrere Wochen dauernde Pneumonie, während der Studie konnten im Trachealsekret Sprosspilze nachgewiesen werden. Die Patientin wurde nach insgesamt sechs Wochen auf die Normalstation verlegt.

Im Beobachtungszeitraum sank PCT rasch trotz bestehender Peritonitis von anfangs 22,55 ng/ml bis auf Werte unter 2 ng/ml (ab dem fünften Studientag) bzw. unter 1 ng/ml (ab dem achten Tag). Im Gegensatz hierzu ereigneten sich mehrere Anstiege von IL-6 (max. 1.069 pg/ml) und CRP (max. 21,7 mg/dl) ab dem fünften Studientag als Reaktion auf Pneumonie, abklingende Peritonitis und intermittierende Revisionen des Abdomens (vgl. Abbildung 29). Die klinischen Sepsisscores verblieben mit leicht fallendem Verlauf auf mittlerem Niveau (MOF-Score 5 bis 9, SOFA-Score 8 bis 15).

3.3.1.6 Patient 111: Nekrotisierende Faszitis des rechten Beines, Immunvaskulitis, COPD mit Pneumonie

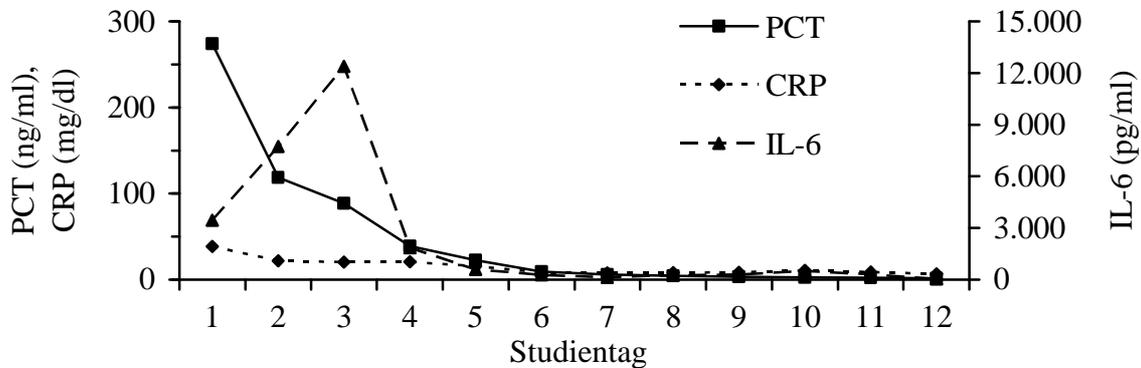


Abbildung 30: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 111.

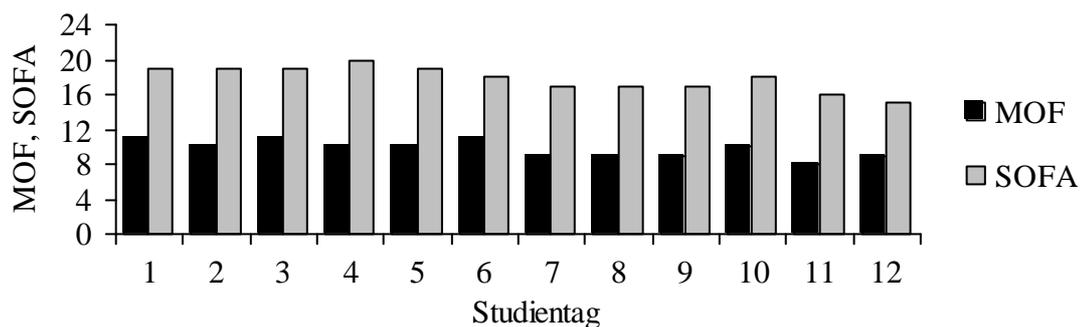


Abbildung 31: Werteverläufe des „Multiple Organ Failure“ (MOF) Score und „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA) Score während des Studienzeitraums von Patient 111.

Der Patient wurde mit einer nekrotisierenden Faszitis des rechten Beines bei instabilen Kreislaufverhältnissen und akutem Nierenversagen auf die Intensivstation verlegt, der Studienzeitraum begann einen Tag später. Am zweiten Studientag erfolgte die rechtsseitige Oberschenkelamputation. Die bestehende chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) beeinträchtigte die pulmonale Genesung des Patienten. Wenige Tage nach Studienende wurden mehrfach tracheal *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen. Eine sich rasch als Erythem des gesamten Körpers entwickelnde Immunvaskulitis wurde ab dem zehnten Studientag durch Corticosteroide erfolgreich behandelt, rezidierte jedoch im Rahmen wiederholter antibiotischer Therapieverläufe.

Am ersten Tag der Studie stieg PCT auf einen ungewöhnlich hohen Maximalwert von 273,9 ng/ml, jedoch sanken die Werte auch schon vor der Oberschenkelamputation rasch ab, und lagen seit dem sechsten Studientag unter 10 ng/ml. Die Konzentrationen des IL-6 verblieben vier Tage lang über 1.000 pg/ml, mit dem Maximum von 12.393 pg/ml am dritten Tag, bevor sie danach wieder relativ schnell abfielen. Am zwölften und letzten Studientag lag IL-6 bei lediglich 36,7 pg/ml. Auch CRP zeigte am ersten Studientag einen hohen Wert von 38,4 mg/dl, sank dann jedoch kontinuierlich ab bis auf 6,5 mg/dl am letzten Tag (vgl. Abbildung 30). Da die Steroidtherapie des Erythems erst ab dem zehnten Tag erfolgte, kann sie nicht in Zusammenhang mit dem Absinken der Laborparameter stehen. Die MOF- und SOFA-Scorewerte lagen auch am zehnten Studientag nur jeweils einen Punkt unter dem Anfangswert (vgl. Abbildung 31).

Die Verläufe der Parameter dieses Patienten zeigen drei Auffälligkeiten:

- Im Rahmen der nekrotisierenden Fasziiitis kann eine systemische Entzündung mit Bakteriämie vermutet werden. Dennoch lag der Maximalwert des PCT mit 273,9 ng/ml außergewöhnlich hoch, auch im Vergleich mit anderen in der Literatur beschriebenen Maximalwerten (vgl. Kapitel 1.1.6).
- Der Anstieg der IL-6-Werte am dritten Studientag wurde nicht durch erneute Anstiege von PCT oder CRP gefolgt.
- Alle drei Entzündungsparameter normalisierten sich wieder äußerst rasch, im Gegensatz zu den klinischen Scores MOF und SOFA, die erst in den letzten Studientagen eine fallende Tendenz zeigten.

3.3.1.7 Patient 119: Interstitielle Lungenfibrose bei Chemotherapie eines ZNS-Lymphoms bakterielle und Pilzpneumonie

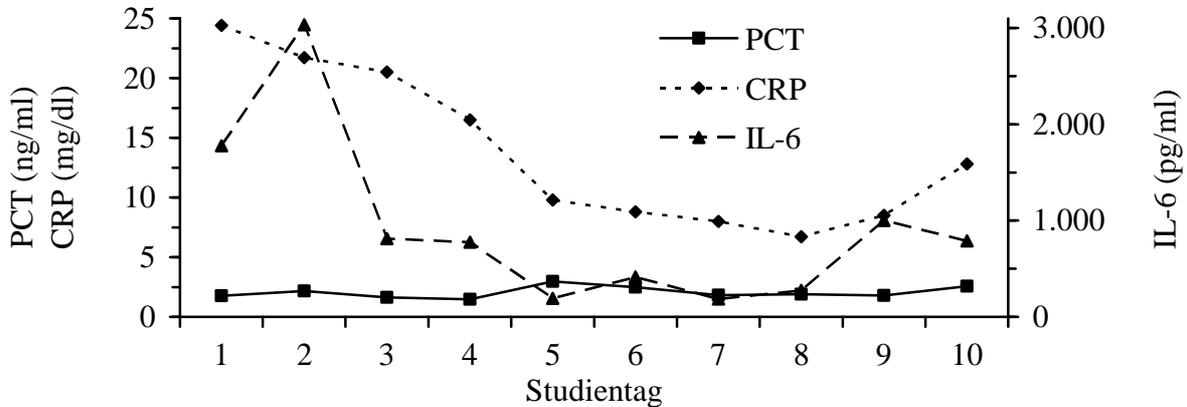


Abbildung 32: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 119.

Der Patient war bereits wegen eines primär zentralen Lymphoms lokal und systemisch chemotherapiert worden, bevor er pulmonal insuffizient auf die Intensivstation verlegt wurde, der Studienzeitraum begann zwei Tage später. Es entwickelte sich ein schweres „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) mit fibrotischem Umbau der Lunge. Nach insgesamt fünf Wochen verstarb der Patient im Multiorganversagen, an dessen Anfang die pulmonale Dekompensation in Form eines ARDS stand. Unter Steroidtherapie bestand serologisch der Hinweis auf eine akute Infektion mit *Candida* spp. und Aspergillen, bronchoskopisch konnte ab dem siebten Studientag pneumonisches Sekret nachgewiesen werden.

In der Literatur wird nur für Ausnahmefälle über unerwartetes Fehlen eines PCT-Werteanstiegs unter Immunsuppression berichtet. Eine generelle Erniedrigung der PCT-Blutkonzentration ist bislang nicht gezeigt worden (s. Kapitel 1.1.6.7). Das ARDS steht an initialer Stelle dieses Multiorganfunktionsyndroms, welches erst sekundär auch eine bakterielle Komponente entwickelte. Dies erklärt am ehesten den nur mäßig erhöhten Verlauf des PCT mit Werten zwischen 1,5 ng/ml und 3,0 ng/ml. Im Gegensatz hierzu reagierte der Verlauf des IL-6 mit deutlich erhöhten Werten von über 3.000 pg/ml (zweiter Tag) und 1.000 pg/ml (neunter Tag) auf akute, aber lokal begrenzte Entzündungsgeschehen. Die Werte des CRP fielen von initial 24,4 mg/dl stetig bis auf 6,7 mg/dl, bevor es in den letzten zwei Studientagen zu einem erneuten Anstieg der Werte kam (vgl. Abbildung 32).

3.3.1.8 Patient 120: Legionellen-Pneumonie

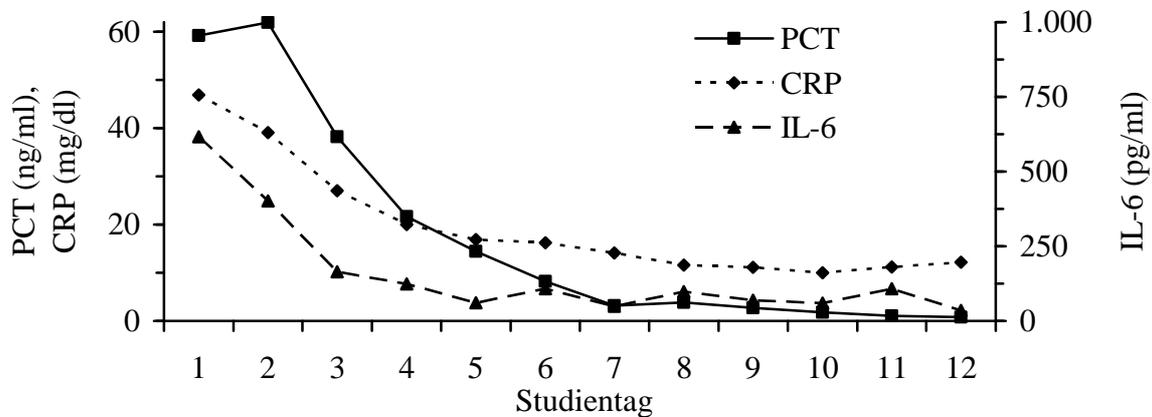


Abbildung 33: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 120.

Der Patient war bereits auf Grund eines pneumonischen Krankheitsbildes mit positivem Nachweis von Legionellen-Antigenen im Urin antibiotisch behandelt worden, als er nach fünf Tagen auf die Intensivstation verlegt wurde, der Studienzeitraum begann zwei Tage später. Zu diesem Zeitpunkt lag bereits ein septisches Krankheitsbild mit Katecholaminpflichtigkeit, respiratorischer Insuffizienz und akutem anurischem Nierenversagen vor. Radiologisch und bronchoskopisch bestätigt sich eine protrahiert verlaufende Pneumonie. Mehrfache mikrobiologische Untersuchungen des Trachealsekrets waren unter antibiotischer Therapie beständig negativ, erst sechs Tage nach Studienende wurden erstmals *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen. Unter symptomatischer und antibiotischer Therapie besserte sich der klinische Zustand des Patienten stetig. In den ersten beiden Studientagen waren PCT-Blutkonzentrationen von 59,2 ng/ml und 61,9 ng/ml messbar, bevor die Werte bis unter 5 ng/ml am siebten Tag absanken. Der initiale IL-6-Wert von 616 pg/ml war weniger stark erhöht, als man es im Vergleich zu den PCT-Werten und dem klinisch sehr kritischen Zustand des Patienten erwarten würde. Die IL-6-Werte sanken zudem schnell ab, so dass sie am fünften Studientag bei 61 pg/ml lagen (vgl. Abbildung 33). In den Tagen vor Studienbeginn wurden keine IL-6-Blutkonzentrationen bestimmt, so dass ungeklärt bleibt, ob in der Zeit höhere Blutkonzentrationen vorlagen. In der Literatur zeigen selbst schwere Pneumonien als einzige Infektionsquelle selten so hohe PCT-Werte wie in diesem Fall mit über 61 ng/ml (vgl. Kapitel 1.1.6.5).

3.3.1.9 Patient 125: Z.n. Aorta ascendens-Ersatz mit Infektion der Sternotomiewunde, im Verlauf bakterielle- und Pilzpneumonie

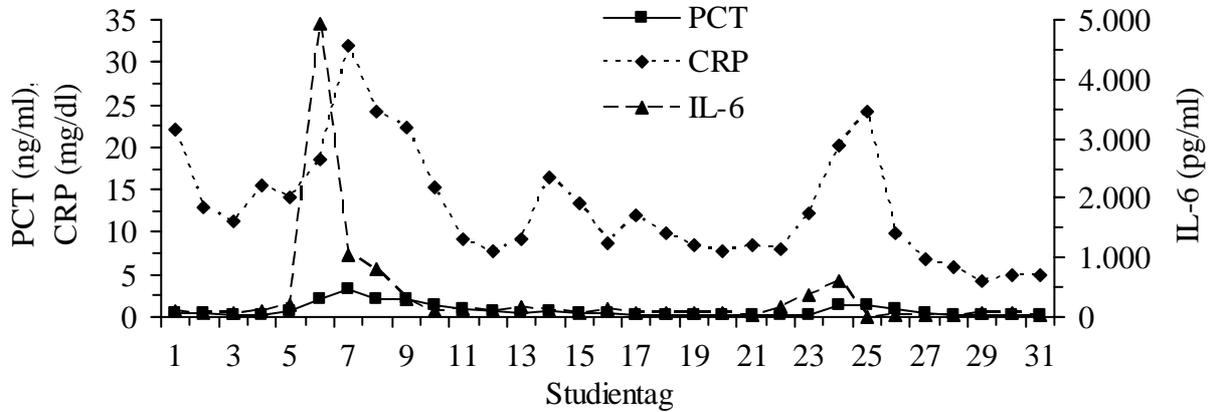


Abbildung 34: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 125.

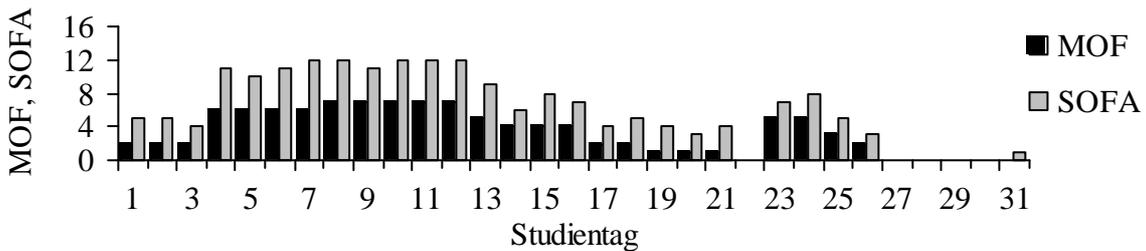


Abbildung 35: Werteverläufe des „Multiple Organ Failure“ (MOF) Score und „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA) Score während des Studienzeitraums von Patient 125.

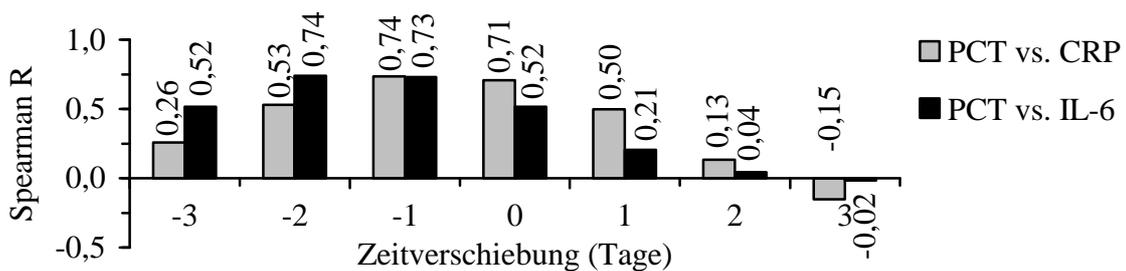


Abbildung 36: Korrelationskoeffizient „Spearman R“ der Werteverläufe von Procalcitonin (PCT) und C-Reaktivem Protein (CRP) sowie von PCT und Interleukin-6 (IL-6) von Patient 125.

Die Werteverläufe von PCT sind gegenüber CRP sowie IL-6 jeweils um -3 bis +3 Tage verschoben (z.B. erfolgt bei einer Verschiebung um -3 Tage die Korrelation von PCT mit den CRP / IL-6 Werten, die jeweils drei Tage früher erhoben wurden).

Bei thorakaler Aortendissektion erfolgte drei Tage vor Studienbeginn ein Aorta ascendens-Ersatz in extrakorporaler Zirkulation. Am vierten Studientag wurde die infizierte Sternotomiewunde operativ revidiert, im Folgezeitraum fanden sich im Sekret der Spül drainage gram-negative Stäbchen. Der Patient blieb im Rahmen einer Multiorgandysfunktion über mehrere Tage katecholaminpflichtig. In den nächsten zwei Wochen ergab sich bronchoskopisch das Bild einer eitrig Bronchopneumonie, tracheal wurden wechselnd Enterobacter, Enterokokken, gram-negative Stäbchen und Sprosspilze nachgewiesen.

In den Folgetagen erreichten sowohl PCT, als auch IL-6 und CRP ihre Höchstwerte des Verlaufs, der jedoch für PCT mit 3,2 ng/ml in einem vergleichsweise niedrigen Bereich verblieb. Im Trachealsekret nachweisbare Pilze am 18. Studientag hatten keine unmittelbare Auswirkung mehr auf die Konzentrationen der Entzündungsparameter. Ab dem 23. Tag der Studie kam es zu einer erneuten Zustandsverschlechterung mit septischem Krankheitsbild, unter antibiotischer Therapie trat rasche Besserung bei erfolgloser Infektfokussuche ein. Die Entzündungsparameter stiegen in geringerem Ausmaß an, als in der ersten Studienwoche, die Werte erreichten für PCT maximal 1,4 ng/ml, für IL-6 max. 608 pg/ml (vgl. Abbildung 34).

Es gab mehrere lokale Entzündungsgeschehen mit intermittierend septischen Krankheitsverläufen, widergespiegelt an Hand von MOF- und SOFA-Scorewerten im mittleren Niveau der Werteskala (vgl. Abbildung 35), die jedoch nur in geringem Ausmaß von den PCT-Blutwerten des Zeitraums begleitet wurden.

An den Korrelationen der Parameterverläufe ist erkennbar, dass PCT den Veränderungen der IL-6-Werte ca. ein bis zwei Tage später folgt (vgl. Abbildung 36). Die zeitliche Verzögerung des Verlaufs von PCT zu dem Verlauf von CRP beträgt einen Tag (vgl. auch Kapitel 3.2.5).

3.3.1.10 Patientin 127: Z.n. Laminektomie bei Spondylitis, HCV-positive Leberzirrhose Trachealruptur, im Verlauf Pneumonie

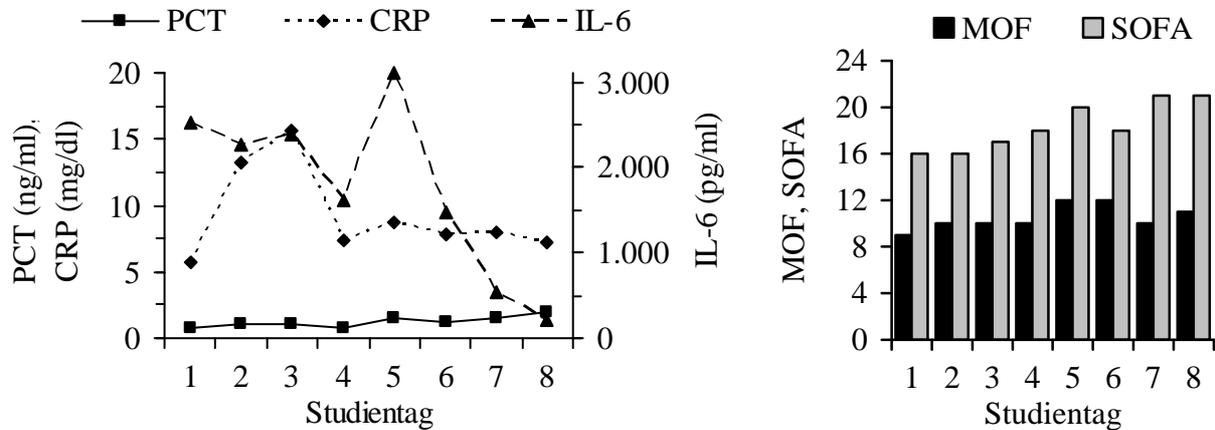


Abbildung 37 (links): Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patientin 127.

Abbildung 38 (rechts): Werteverläufe des „Multiple Organ Failure“ (MOF) Score und „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA) Score während des Studienzeitraums von Patientin 127.

Die Patientin befand sich nach Laminektomie auf Grund einer Spondylitis bereits vier Tage auf der Intensivstation, als es auf Grund einer respiratorischen Erschöpfung und Reintubation zu einer Trachealruptur kam. Trotz operativer Revision am gleichen Tag entwickelte sich bei vorbestehender Leberzirrhose zunehmend das Bild eines Multiorgan dysfunktionssyndroms mit Hämostasestörungen, Katecholaminpflichtigkeit und Nierenversagen. Am Folgetag der Trachealruptur wurde die Patientin in die Studie aufgenommen. Während des Beobachtungszeitraums konnte wiederholt bronchoskopisch pneumonisches Sekret ohne Keimnachweis entfernt werden. Im Verlauf stieg die Blutkonzentration des PCT stetig an, erreichte jedoch trotz des schweren Krankheitsbildes mit annähernd maximalen MOF- und SOFA-Werten am letzten Studientag nur 1,95 ng/ml. Der höchste IL-6-Wert lag am fünften Tag der Studie bei 3.106 pg/ml, sank jedoch innerhalb der folgenden drei Tage wieder rasch auf 208 pg/ml ab (vgl. Abbildung 37 und Abbildung 38). Die Werte der beiden Parameter verliefen größtenteils entgegengesetzt. Die Patientin verstarb am letzten Studientag mit bestehender Pneumonie und Multiorganversagen. Zu diesem Zeitpunkt zeigte jedoch keiner der ermittelten Entzündungsparameter mehr deutlich erhöhte Werte.

3.3.1.11 Patientin 136: Entzündliche Bauchaortenaneurysmaruptur, Pneumonie

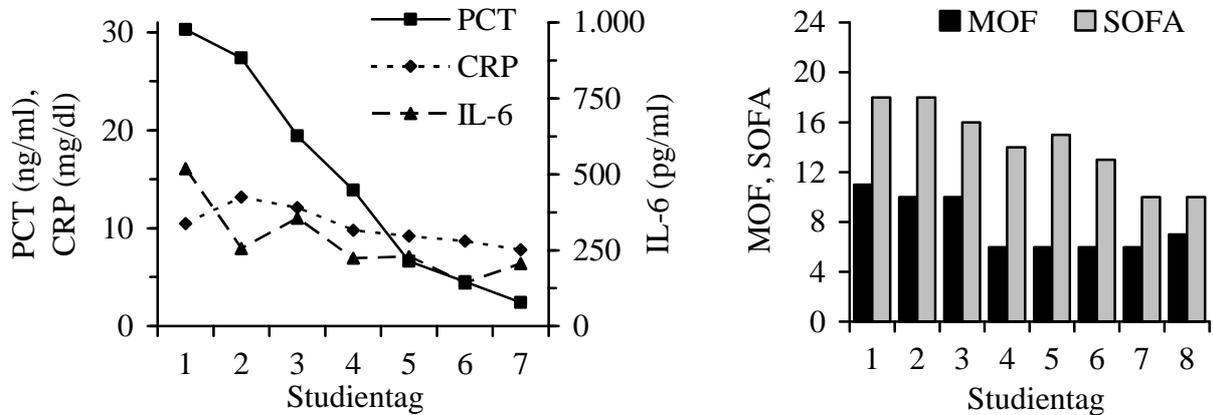


Abbildung 39 (links): Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patientin 136.

Abbildung 40 (rechts): Werteverläufe des „Multiple Organ Failure“ (MOF) Score und „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA) Score während des Studienzeitraums von Patientin 136.

Nachdem ein akut gedeckt perforiertes, infrarenales entzündliches Bauchaortenaneurysma durch ein Rohrinterponat operativ versorgt worden war, wurde die Patientin auf die Intensivstation verlegt, am folgenden Tag begann der Studienzeitraum. Sie war zu diesem Zeitpunkt hämodynamisch instabil mit oligurischem Nierenversagen. In den folgenden Tagen stabilisierte sich die Kreislauftsituation, lediglich in den ersten drei Tagen und am letzten Tag der Studie musste die Nierenfunktion durch Hämofiltration unterstützt werden. Es entwickelte sich jedoch rasch eine ausgedehnte Pneumonie mit Nachweis von Enterokokken, die eine Langzeitbeatmung während der gesamten mehrwöchigen Intensivtherapie nötig machte. Die anfangs deutlich erhöhte PCT-Blutkonzentration ist sowohl auf eine systemische Infektion auf dem Boden des infizierten Aneurysmas, als auch auf eine Hypotonie der Darmwand zurückzuführen. Nach der operativen Sanierung der abdominellen Blutzirkulation und generellen Kreislaufstabilisierung normalisierten sich die PCT-Werte wieder annähernd bis auf 1,4 ng/ml (vgl. Abbildung 39). Ungewöhnlich im Vergleich hierzu ist der nur mäßig erhöhte Werteverlauf des IL-6. Auch die Scores MOF und SOFA mit ihrem moderaten Werteverlauf entsprechen nicht dem des PCT (vgl. Abbildung 40). Da jedoch in den Tagen vor Studienbeginn keine IL-6-Konzentrationen bestimmt wurden, ist nicht auszuschließen, dass in dem Zeitraum höhere Werte vorlagen. Die schwere Pneumonie hatte keinen außergewöhnlichen Anstieg der Entzündungsparameter zur Folge.

3.3.1.12 Patient 138: Infizierte Laparotomienarbe nach oberer gastrointestinaler Blutung, Oberschenkelamputation bds. bei peripherer AVK, im Verlauf Pneumonie

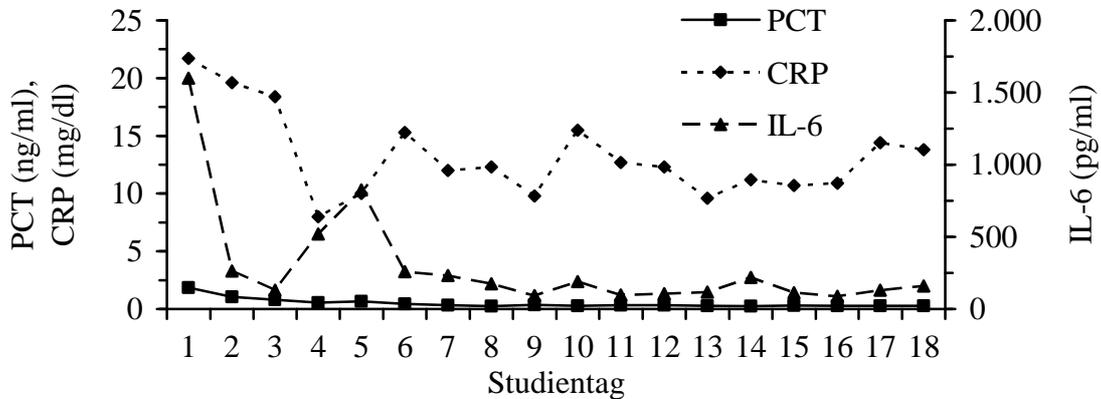


Abbildung 41: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 138.

Nach Revision einer infizierten Laparotomiewunde wurde der Patient auf die Intensivstation verlegt. Bei bestehender peripherer arterieller Verschlusskrankheit (AVK) entstand am Folgetag die Notwendigkeit zur Amputation des Oberschenkels rechts und Unterschenkels links am nächsten Tag. Der Patient war zu diesem Zeitpunkt katecholaminpflichtig, zwei Tage später wurde er in die Studie aufgenommen. Bei Anlage einer Bülau-Drainage am dritten Studientag entstand ein Lungenparenchymschaden, der operativ versorgt wurde. Am 15. Studientag erfolgte die Nachamputation des linken Beins. Im Rachenabstrich am Tag vor Studienbeginn wurden *Pseudomonas aeruginosa* und Pilze nachgewiesen, seit Studienbeginn bestand klinisch eine Pneumonie. Am zwölften Studientag wurden auch tracheal *Pseudomonaden* nachgewiesen. Da die Datenlage erst zwei Tage nach der Laparotomie eine Auswertung durch die Studie ermöglicht, können keine Aussagen über den Verlauf der Parameter in der frühen postoperativen Phase gemacht werden. Am dritten Studientag war IL-6 bereits von anfänglich 1.600 pg/ml wieder deutlich abgesunken, stieg dann aber erneut bis auf 825 pg/ml an. Die CRP-Werte lagen fast durchgehend zwischen 10 und 20 mg/dl. Hingegen sanken die PCT-Werte von initial 1,8 ng/ml rasch und verblieben ab dem dritten Studientag permanent unter 0,8 ng/ml, trotz bestehender Pneumonie und rezidivierender peripherer ischämischer Nekrosen (vgl. Abbildung 41). Auch die Werte des MOF- und SOFA-Score verblieben fast durchgehend im unteren Drittel der Werteskala.

3.3.1.13 Patient 142: Retroperitoneale Abszesse bei Z.n. nekrotisierender Pankreatitis

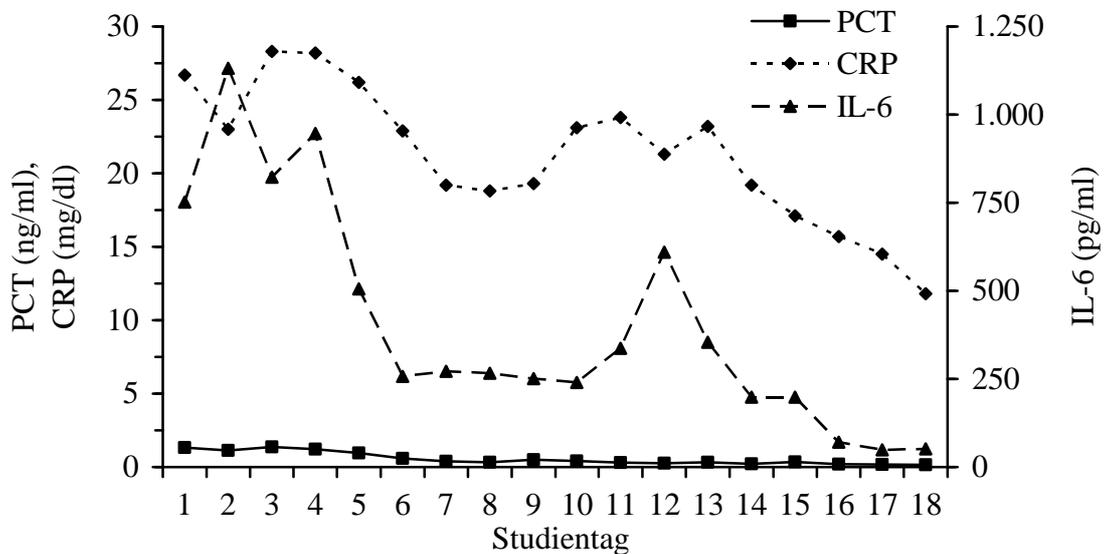


Abbildung 42: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 142.

Der Patient war bereits Monate vor dem Studienzeitraum wegen nekrotisierender Pankreatitis konservativ behandelt worden, am Tag vor Studienbeginn erfolgte dann eine operative Revision auf Grund multipler retroperitonealer Abszesse. Innerhalb der ersten zwölf Studientage wurde der Patient regelmäßig im OP lavagiert, während drei Wochen wurden radiologisch para- und retrorektale Abszesse nachgewiesen. Auf intraoperativ angelegten Abstrichen konnten keine Keime nachgewiesen werden.

Postoperativ stieg IL-6 am zweiten Studientag bis auf max. 1.131 pg/ml an, ein zweiter Anstieg auf 610 pg/ml ereignete sich 10 Tage später. Der Verlauf des PCT erreichte am dritten Tag einen vergleichsweise niedrigen Höchstwert von 1,37 ng/ml und sank danach rasch auf Werte unter 0,5 ng/ml ab dem siebten Studientag (vgl. Abbildung 42). Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass die bestehenden abdominellen Abszesse durch antibiotische Therapie und wiederholte Lavage lokal begrenzt werden konnten und somit keine systemische Reaktion hervorriefen. Auch die Werte des MOF- und SOFA-Score verblieben fast durchgehend im unteren Drittel der Werteskala. In den ersten Tagen nach Abschluss der Studie wurden im Trachealsekret vermehrt gram-positive Stäbchen nachgewiesen, die jedoch die Extubation zwei Tage nach Studienende nicht beeinträchtigten und auch von keinem Anstieg der Entzündungsparameter in den letzten Studientagen eingeleitet wurden.

3.3.1.14 Patient 149: Z.n. Aortenperforation, Z.n. Sigmaresektion, Koronare Herzerkrankung, im Verlauf Milzinfarkt, bakterielle- und Pilzpneumonie

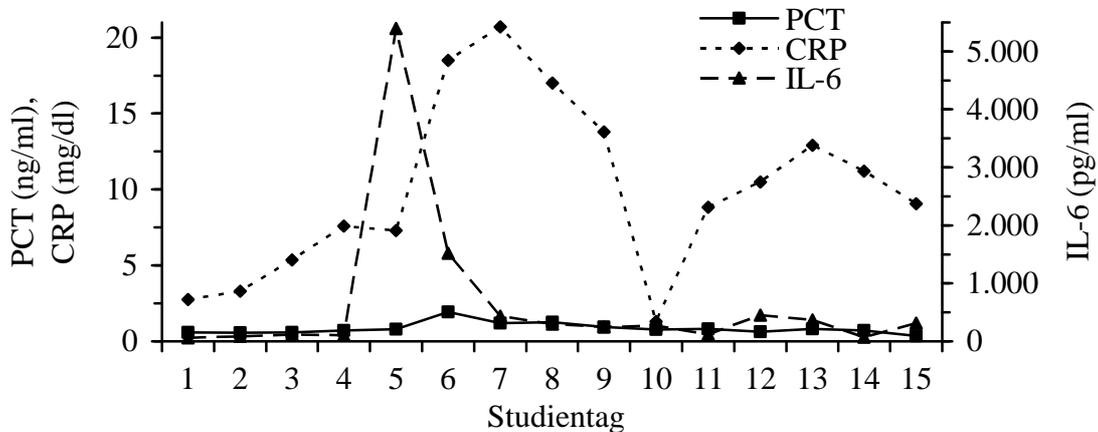


Abbildung 43: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 149.

Als Folge einer akuten Aortenperforation kam es bei dem Patienten zu einer Sigmaischämie, so dass eine Resektion nach Hartmann erfolgte. Er war im Rahmen eines hypovolämischen Schocks bei bestehender Koronarer Herzerkrankung reanimationspflichtig, bevor er auf die Intensivstation verlegt wurde. Am vierten Studientag, drei Wochen nach Beginn der Intensivtherapie, wurde eine Splenektomie bei ausgedehnter Milznekrose durchgeführt.

Auf einer Katheterspitze wurde am ersten Studientag Wachstum von Enterokokken nachgewiesen. Bronchoskopisch zeigte sich mehrmals in wechselndem Ausmaß pneumonisches Sekret, mikrobiologisch fanden sich während des gesamten Studienverlaufs *Candida albicans*, in den letzten Studientagen auch zunehmend Klebsiellen.

Die Werte von IL-6 und CRP reagierten auf die Milznekrose und folgende Resektion mit einem deutlichen Anstieg, für IL-6 auf annähernd 5.400 pg/ml. Ein weiterer Anstieg der IL-6-Werte bis auf 450 pg/ml folgte am zwölften Tag im Rahmen der zunehmenden Pneumonie. Die Konzentrationen des PCT verblieben trotz anfänglichem Hinweis auf Bakteriämie, Milznekrose und Pneumonie im Gegensatz zu IL-6 auf niedrigem Niveau mit maximal 1,9 ng/ml. Abgesehen vom sechsten bis achten Studientag lagen die PCT-Werte permanent unter 1 ng/ml (vgl. Abbildung 43).

3.3.1.15 Patient 158: Colonfistel bei nekrotisierender Pankreatitis

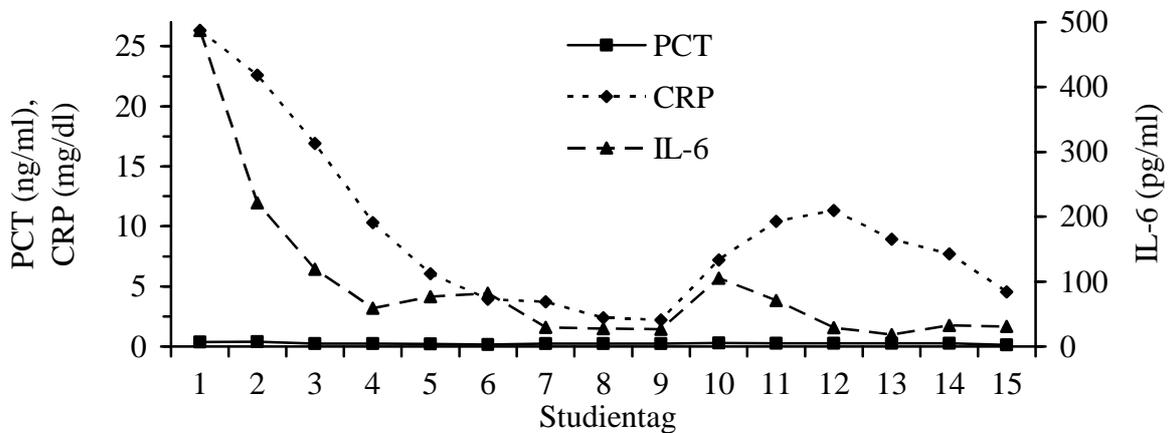


Abbildung 44: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 158.

Drei Tage vor Studienbeginn war bei dem Patienten eine Colonfistel bei bestehender nekrotisierender Pankreatitis durch eine Resektion nach Hartmann saniert worden. In einem intraoperativen Abstrich wurden subphrenisch Enterokokken nachgewiesen. In Blutkulturen waren präoperativ bereits Streptokokken und Enterokokken nachgewiesen worden. Postoperativ erholte sich der Patient rasch, nach drei Tagen wurde die Bauchdecke verschlossen. Eine Lavage des Abdomens an diesem Tag ergab einen völlig unauffälligen Befund.

Die Blutkonzentrationen des IL-6 lagen einen Tag vor Studienbeginn bei 1.370 pg/ml und am ersten Tag bei 487 pg/ml, sanken dann allerdings bis auf minimal 23,9 pg/ml ab.

Im Gegensatz zu den IL-6-Konzentrationen konnte trotz der initialen abdominalen Läsionen selbst in den ersten Studientagen keine Erhöhung der PCT-Werte über 0,5 ng/ml gemessen werden (vgl. Abbildung 44). Auch die Werte des MOF- und SOFA-Score verblieben durchgehend im unteren Drittel der Werteskala.

3.3.1.16 Patient 168: Z.n. Pneumonektomie links bei zentralem metastasierendem Bronchialkarzinom, im Verlauf bakterielle- und Pilzpneumonie, Pleuritis

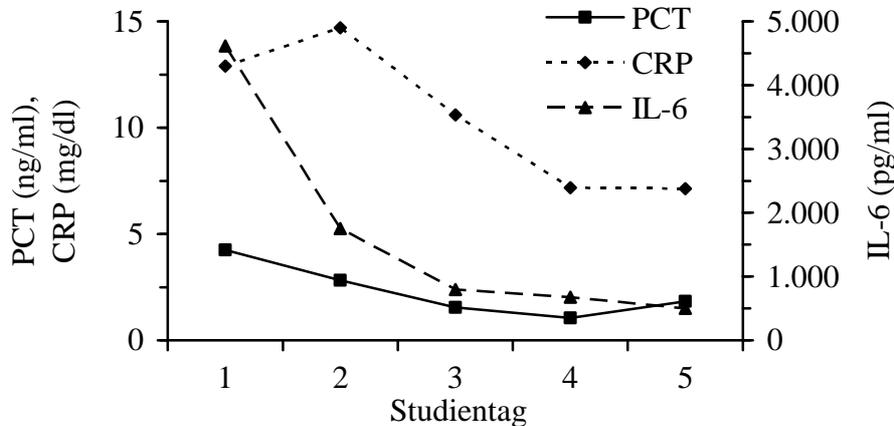


Abbildung 45: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 168.

Der Patient wurde nach Entfernung des linken Lungenflügels bei zentralem Bronchialkarzinom mit Leber- und Nierenfiliae auf die Intensivstation verlegt, der Beobachtungszeitraum durch die Studie begann drei Tage später. Röntgenologisch wurde ein Infiltrat im rechten Unterlappen festgestellt, in der mikrobiologischen Untersuchung der Abstriche von Thoraxwand und Büllau-Drainage fanden sich Aktinomyzeten sowie vergrünende Streptokokken. Während des gesamten Verlaufs war bronchoskopisch eitriges Sekret nachweisbar. Bei zunehmend septischen Krankheitsbild und anurischem Nierenversagen verstarb der Patient eine Woche nach der Operation. Im Verlauf sank IL-6 von anfänglich 4.616 pg/ml rasch bis auf 499 pg/ml ab. Zu Beginn des Beobachtungszeitraums lag PCT bei 4,3 ng/ml, sank trotz der zunehmenden Infektion bis auf 1,1 ng/ml drei Tage später und stieg dann nochmals leicht auf 1,8 ng/ml (vgl. Abbildung 45).

Der Lungentumor bestand aus sowohl plattenepithelialen als auch adenoidzelligen Anteilen. Da keine immunhistochemische Untersuchung des Tumors auf Produktion von Procalcitonin durchgeführt wurde, kann keine Aussage getroffen werden, ob das Absinken der PCT-Werte auf die Tumorentfernung zurückzuführen ist. Die in Kapitel 1.1.6.9 aufgeführte Studie (Ghillani et al., 1989) beschreibt für Patienten mit Bronchialkarzinom nur in Ausnahmefällen PCT-Blutwerte über 10 ng/ml, bei etwa der Hälfte der Patienten lag die PCT-Konzentration im Normbereich.

3.3.1.17 Patient 169: Z.n. aortocoronarer Bypass-OP, Perikarderguss, im Verlauf bakterielle und Pilzpneumonie, Harnwegsinfekt

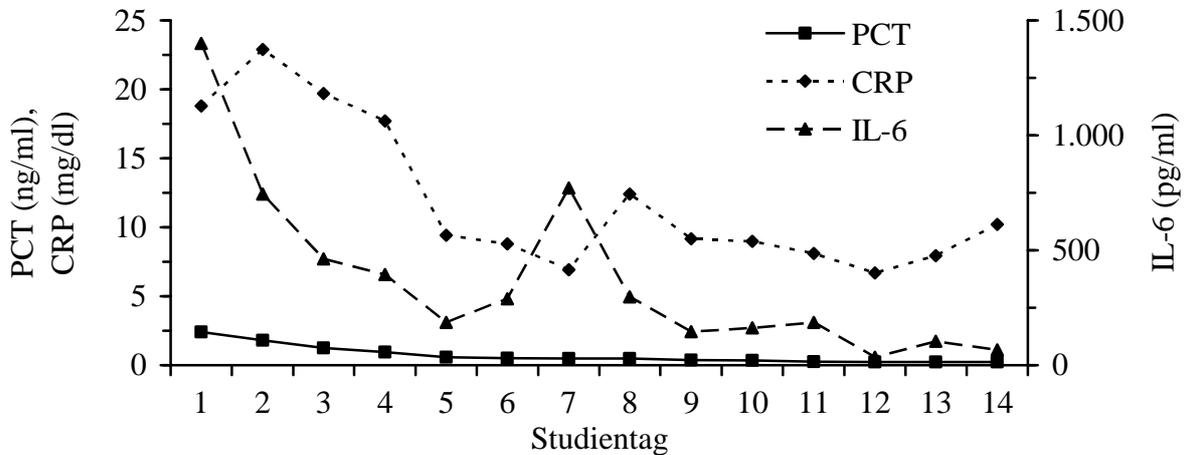


Abbildung 46: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 169.

Zwölf Tage nach einer aortocoronaren Bypass-Operation erfolgte die Entlastung eines Perikardergusses und erneute Aufnahme auf die Intensivstation, der Beobachtungszeitraum durch die Studie begann drei Tage später. Bis zum achten Studientag war der Patient catecholaminpflichtig. Seit dem ersten Tag auf der Intensivstation war bronchoskopisch eitriges Sekret bei kritischem pulmonalem Zustand nachweisbar. Am vierten Studientag wurden sowohl im Bronchialsekret, als auch in Urinkulturen Sprosspilze nachgewiesen, am Tag nach Studienende fanden sich in Rachenabstrichen Staphylokokken und Corynebakterien.

Zwei Tage nach Entlastung des Perikardergusses wurde die erste PCT-Konzentration bei 2,4 ng/ml gemessen, im Verlauf sanken die Werte ab dem siebten Tag stetig bis unter 0,5 ng/ml. Hingegen lag IL-6 anfangs deutlich erhöht bei 1.400 pg/ml und sank bis auf 107 pg/ml, bevor ein erneuter Anstieg auf 771 pg/ml am siebten Tag erfolgte. Auch IL-6 erreichte am zwölften Studientag einen Wert im Normbereich (vgl. Abbildung 46).

Beide Anstiege der IL-6-Werte sind am ehesten als Reaktion auf pulmonale und renale Infektgeschehen zu sehen, welche zwar massiv den klinischen Zustand des Patienten beeinflussten, jedoch lokal begrenzt keinen Anstieg des PCT bewirkten.

3.3.1.18 Patient 173: Z.n. Polytrauma (Skelettfrakturen, Milzläsion, Mesenterialeinriß, Hämatothorax, retroperitoneales Hämatom), im Verlauf Milzloggenabszess, Pneumonie, pseudomembranöse Colitis

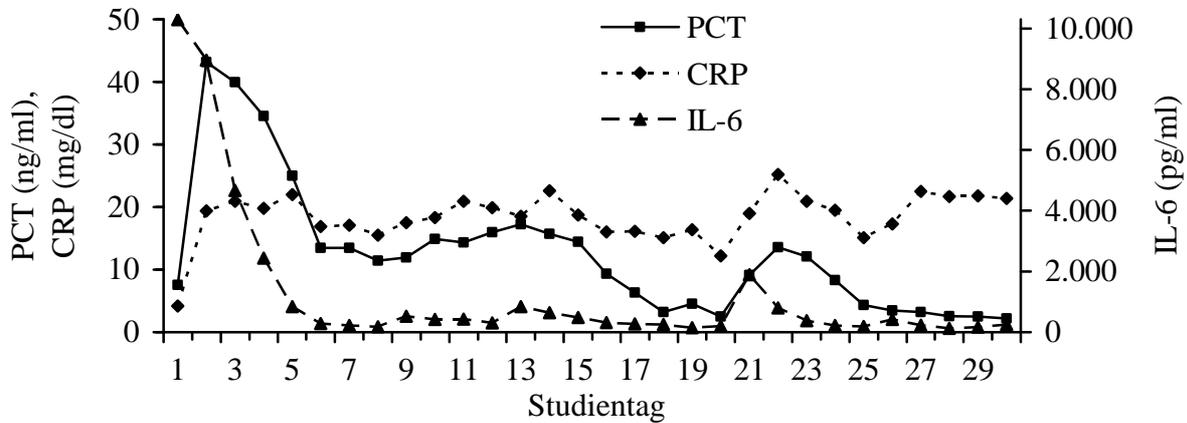


Abbildung 47: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 173.

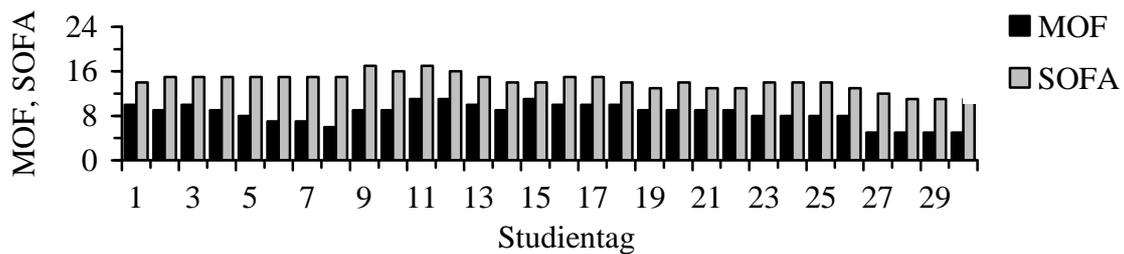


Abbildung 48: Werteverläufe des „Multiple Organ Failure“ (MOF) Score und „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA) Score während des Studienzeitraums von Patient 173.

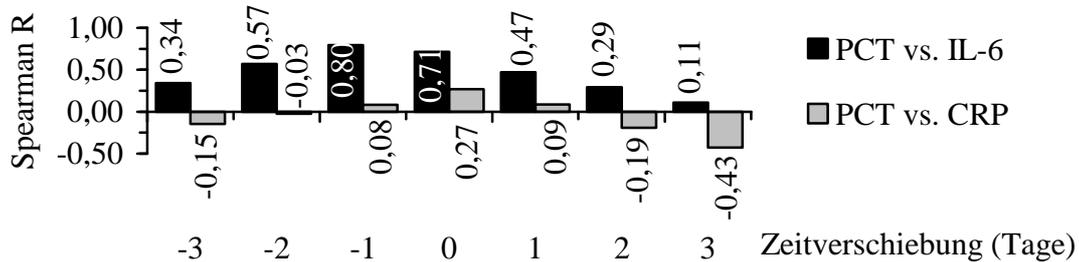


Abbildung 49: Korrelationskoeffizient „Spearman R“ der Werteverläufe von Procalcitonin (PCT) und C-Reaktivem Protein (CRP) sowie von PCT und Interleukin-6 (IL-6) von Patient 173.

Die Werteverläufe von PCT sind gegenüber CRP sowie IL-6 jeweils um -3 bis +3 Tage verschoben (z.B. erfolgt bei einer Verschiebung um -3 Tage die Korrelation von PCT mit den CRP / IL-6 Werten, die jeweils drei Tage früher erhoben wurden).

Der Patient wurde polytraumatisiert mit mehreren Becken-, Wirbel- und Extremitätenfrakturen sowie multiplen intraabdominellen Blutungen und Hämatothorax nach operativer Erstversorgung auf die Intensivstation verlegt, am Folgetag begann der Beobachtungszeitraum durch die Studie. Am dritten Studientag erfolgte bei weiterhin bestehenden intraabdominellen Blutungen und zunehmender respiratorischer Verschlechterung eine Relaparotomie mit Splenektomie. Am achten Tag wurde bei rechtsseitigem Spannungspneumothorax eine weitere Büllau-Drainage angelegt. Am 20. und 25. Studientag wurden die bestehenden Oberschenkelfrakturen mit Plattenosteosynthesen versorgt. Bronchoskopisch zeigte sich zunehmend das Bild einer Pneumonie, mikrobiologisch fanden sich erst nach Studienende Enterokokken. Einen Tag nach Ende des Beobachtungszeitraums zeigte sich coloskopisch das Bild einer pseudomembranösen Colitis. Bis zum 22. Studientag musste bei akutem anurischem Nierenversagen hämofiltriert werden. Nach Studienende wurden Corynebakterien in der Milzloge nachgewiesen. Die Blutkonzentration des PCT erreichte am zweiten Studientag den Maximalwert von 43,1 ng/ml und verblieb auch bis zum 15. Tag über 10 ng/ml. Dies ist am ehesten eine Folge der Darmischämien durch Blutverlust und Einriss des Dünndarmmesenteriums sowie auch Folge der bestehenden Pneumonie. Als Ursache für den erneuten deutlichen Anstieg der PCT-Werte von 2,5 ng/ml ab dem 20. Tag bis auf 13,6 ng/ml ist am ehesten die operative Versorgung der Oberschenkelfraktur zu sehen. Bereits am ersten Studientag zeigte IL-6 einen sehr hohen Wert von 10.288 pg/ml und sank bis zum fünften Tag auf Werte unter 1.000 pg/ml. Im weiteren Verlauf schwankten die Werte zwischen 100 pg/ml und 900 pg/ml. Lediglich am 21. Tag erfolgte ein kurzzeitiger Anstieg auf 1.894 pg/ml als Reaktion auf die Revision der Oberschenkelfraktur. Ab dem zweiten Studientag schwankten die CRP-Werte zwischen 15 mg/dl und 25 mg/dl ohne eindeutige steigende oder fallende Tendenz (vgl. Abbildung 47).

Auch die Werte der MOF- und SOFA-Scores verliefen zwischen 5 und 11 bzw. 11 und 17 Punkten ohne einen deutlichen Trend (vgl. Abbildung 48).

An dem dargestellten Verlauf ist auffällig, dass die Blutkonzentrationen des PCT erst am 18. Studientag erstmalig unter 8 ng/ml abfielen, also über zwei Wochen permanent stark erhöhte Werte zeigten. Ein ungewöhnlich hoher zweiter Anstieg der PCT-Werte folgte auf ein operatives Trauma der Oberschenkel-OP. Ferner zeigen die Werteverläufe von PCT und IL-6, dass die Veränderungen der IL-6-Konzentrationen denen des PCT um einen Tag vorausgehen. Zwischen den Verläufen von PCT und CRP ist über den Verlauf kein wesentlicher Zusammenhang darstellbar (Korrelation R nach Spearman, vgl. Abbildung 49).

**3.3.1.19 Patient 175: Z.n. Polytrauma mit Urethraläsion,
im Verlauf akutes anurisches Nierenversagen, Pneumonie, Pankreatitis**

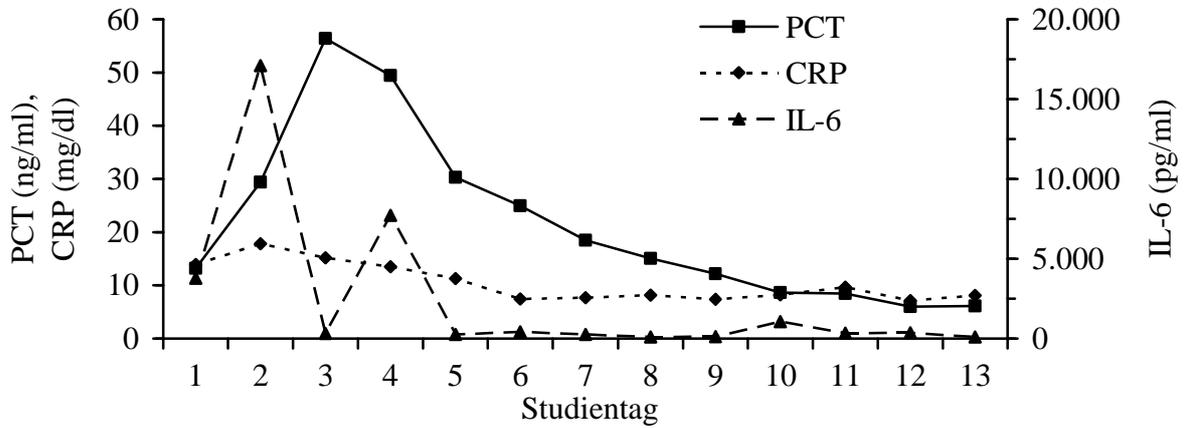


Abbildung 50: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 175.

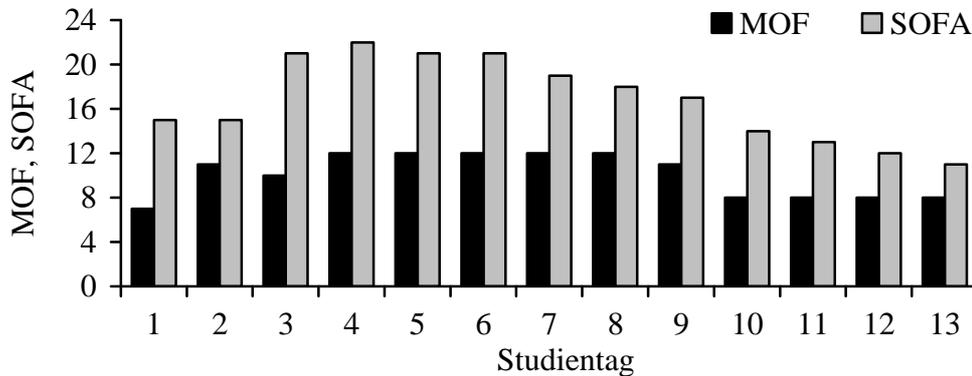


Abbildung 51: Werteverläufe des „Multiple Organ Failure“ (MOF) Score und „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA) Score während des Studienzeitraums von Patient 175.

Der Patient hatte durch einen Motorradunfall mehrere Becken-, Extremitäten- und eine Wirbelkörperfraktur erlitten, zusätzlich eine Harnröhrenläsion, ein ausgedehntes retroperitoneales Hämatom und Lungenkontusionen beidseits. Am dritten Studientag, sechs Tage nach der initialen operativen Versorgung, erfolgte ein Wunddebridement des linken Unterschenkels mit über mehrere Tage andauernden Nachblutungen.

Im postoperativen Verlauf verschlechterte sich insbesondere der pulmonale Zustand stetig bei zunehmend septischem Krankheitsbild. Bis zum achten Studientag war bronchoskopisch viel eitriges Sekret nachweisbar. Die mikrobiologische Untersuchung des Trachealsekrets zeigte *E. coli* und *Pseudomonas aeruginosa*, am dritten Tag wurde serologisch eine Mykoplasmeninfektion nachgewiesen. Wegen eines akuten anurischen Nierenversagens wurde ab dem zweiten Studientag hämofiltriert. Seit Beginn der Intensivtherapie bestand das Bild eines paralytischen Ileus, vom dritten bis zehnten Studientag wurde über eine Aszitesdrainage seröses Sekret gefördert.

Begleitend zu dem zunehmend septischen Krankheitsbild der ersten Woche auf der Intensivstation stiegen sowohl die klinischen Scores MOF und SOFA, als auch die Entzündungsparameter PCT und IL-6 an (vgl. Abbildung 50 und Abbildung 51). Die Blutkonzentrationen des PCT erreichten am dritten Studientag den Höchstwert von 56,4 ng/ml, sanken danach aber nur langsam, so dass erst am zehnten Studientag eine PCT-Konzentration unter 10 ng/ml zu messen war. Die IL-6-Werte unterlagen starken Schwankungen mit Anstiegen auf 17.100 pg/ml (zweiter Studientag) und 7.719 pg/ml (vierter Studientag, nach Entfernung der Nekrosen). Es folgten jedoch sofort Werte unter 300 pg/ml jeweils am nächsten Tag, im Verlauf waren mehrmals IL-6-Konzentrationen unter 150 pg/ml zu messen. Die CRP-Blutwerte zeigten keine ausgeprägte Reaktion auf den Verlauf des klinischen Zustands des Patienten.

Der hohe Anstieg und das folgende langsame Absinken der PCT-Konzentrationen spiegeln den septischen Krankheitsverlauf des Patienten wider. Das Niveau der PCT-Werte in der zweiten Studiehälfte ist jedoch ungewöhnlich hoch, verglichen mit den teilweise nur mäßig erhöhten IL-6- und CRP-Werten.

3.3.1.20 Patientin 176: Z.n. Polytrauma, im Verlauf nekrotisierende Wundinfektion, bakterielle- und Pilzpneumonie

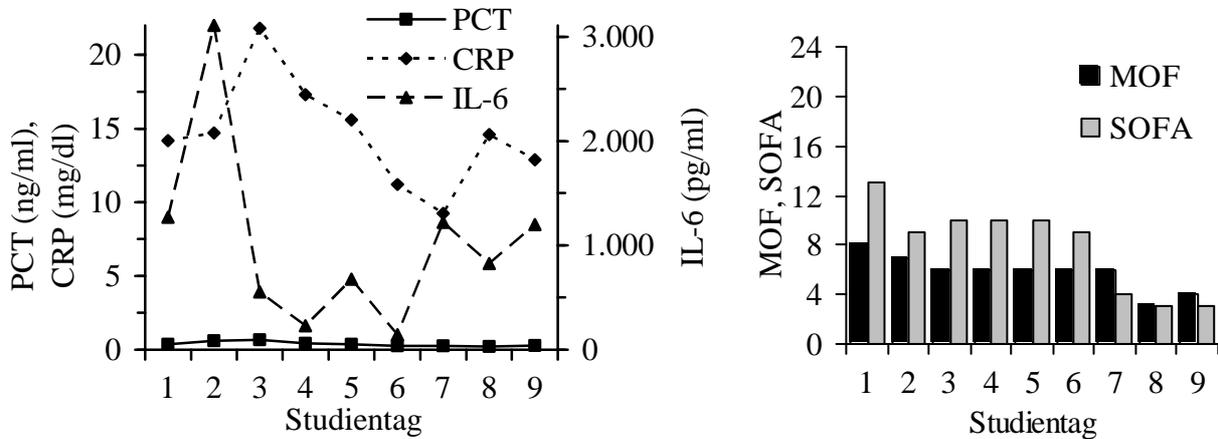


Abbildung 52 (links): Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patientin 176.

Abbildung 53 (rechts): Werteverläufe des „Multiple Organ Failure“ (MOF) Score und „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA) Score während des Studienzeitraums von Patientin 176.

Die Patientin wurde der operativen Erstversorgung eines Polytraumas auf die Intensivstation aufgenommen, es erfolgte die Anlage einer Ventrikeldrainage bei Hirnödemen, zudem bestand ein Leberhämatom. Acht Tage später begann der Beobachtungszeitraum durch die Studie. In der ersten Woche der Studie wurden in pneumonischem Sekret Aspergillen und sporenbildende Aerobier sowie in einer nekrotischen Oberschenkelwunde und auf einer Katheterspitze Enterokokken nachgewiesen. Am achten Studientag wurde die Drainage entfernt, sowie eine weitere Osteosynthese durchgeführt. Am zweiten Studientag stiegen die IL-6-Werte von 1.270 pg/ml auf 3.110 pg/ml, sanken jedoch nach Anpassung der antibiotischen Therapie und Katheterwechsel auf 322 pg/ml. In den letzten Studientagen sanken die MOF- und SOFA-Scorewerte stetig bis auf 4 bzw. 3 Punkte, dennoch stiegen die Werte für IL-6 in den letzten drei Studientagen erneut bis über 1.200 pg/ml an (vgl. Abbildung 52 und Abbildung 53).

Trotz bakteriellem Wachstum auf einer Katheterspitze, einer pulmonalen Mischinfektion durch Bakterien und Pilze sowie einer nekrotischen Oberschenkelwunde verblieb PCT während des gesamten Beobachtungszeitraumes zwischen 0,22 ng/ml und 0,66 ng/ml, also weitestgehend im Normbereich.

3.3.1.21 Patient 181: Z.n. Gastrektomie, toxische Colondilatation, Myokardinfarkt, Pneumonie

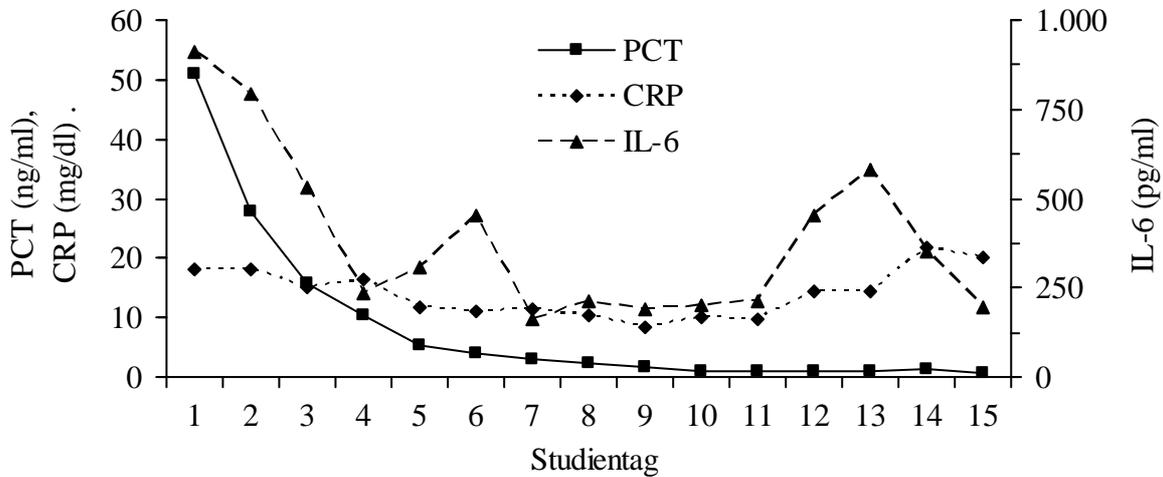


Abbildung 54: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 181.

Der Patient wurde auf Grund eines akuten Myokardinfarkts vier Tage nach Gastrektomie auf die Intensivstation verlegt, am nächsten Tag erfolgte wegen massiver Colondilatation eine Relaparotomie mit Anlage eines Colostoma, zwei Tage später begann der Beobachtungszeitraum durch die Studie.

Während des gesamten Studienverlaufs bestand eine ausgedehnte Pneumonie, ab dem zwölften Tag wurden in Rachenabstrichen MRSA nachgewiesen.

Der akute Myokardinfarkt bewirkte eine verminderte Darmperfusion mit folgender toxischer Colondilatation. Die initial hohe Blutkonzentration des PCT von 51 ng/ml (vgl. Abbildung 54) erklärt sich durch die bakterielle Durchwanderung der Darmwand. Ähnliche Beobachtungen sind in Kapitel 1.1.6.8 beschrieben. Im Gegensatz zu den Werten des IL-6 zeigte PCT keine weitere Reaktion auf den Verlauf der Pneumonie, sondern sank stetig bis unter 1 ng/ml am letzten Studientag.

3.3.1.22 Patient 183: Z.n. Lebertransplantation, im Verlauf Lyell-Syndrom, Pneumonie, Harnwegsinfekt, Wundinfektion

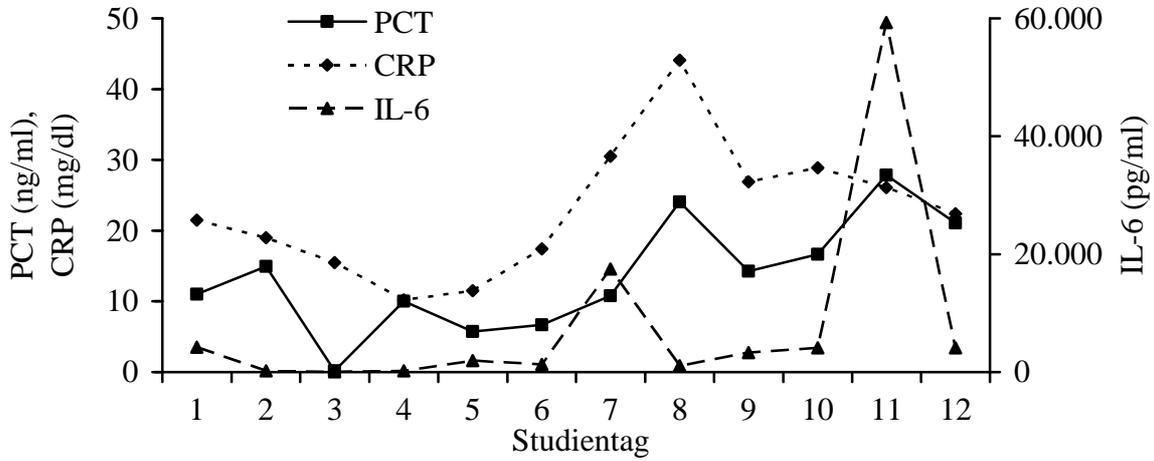


Abbildung 55: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 183.

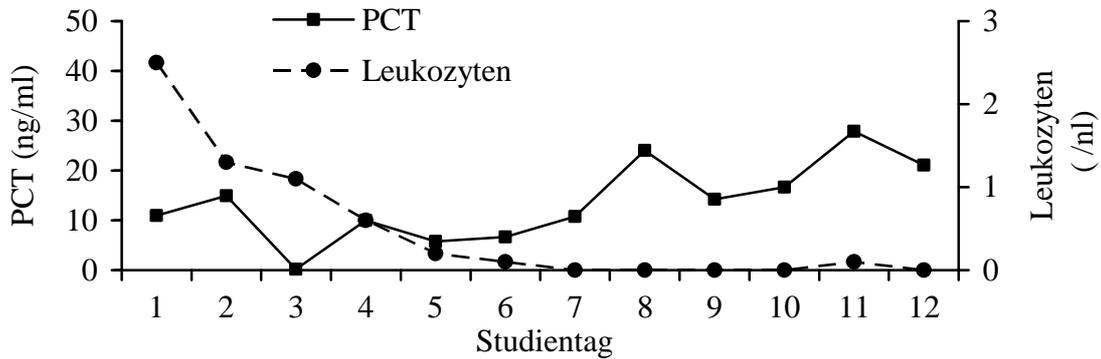


Abbildung 56: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT) und Leukozytenzahl während des Studienzeitraums von Patient 183.

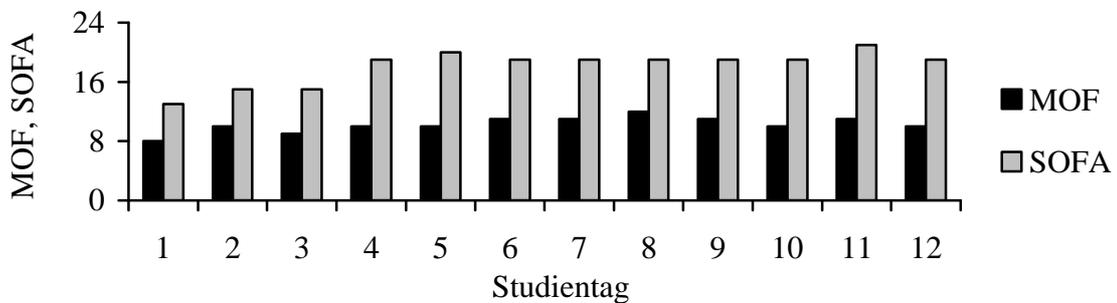


Abbildung 57: Werteverläufe des „Multiple Organ Failure“ (MOF) Score und „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA) Score während des Studienzeitraums von Patient 183.

Der Patient wurde zwei Wochen nach einer Lebertransplantation auf Grund einer Hepatitis-C-positiven Leberzirrhose wegen einer Pneumonie und eines beginnenden Lyell-Syndroms auf die Intensivstation verlegt, am Folgetag begann der Beobachtungszeitraum durch die Studie.

Im Verlauf entwickelte sich bei dem Patienten eine Leukozytopenie mit Leukozytenzahlen unter 0,6 Zellen/nl ab dem vierten Studientag. In diesem Zeitraum wurden an mehreren Abstrichen von Rachen, Drainagen und Urethra Corynebakterien und Staphylokokken nachgewiesen. Eine PCR-Untersuchung einer Blutprobe vom vierten Tag ergab den Nachweis von Hepatitis-C-Viren.

Der Verlauf des IL-6 zeigte zwei sehr hohe Spitzenwerte: am siebten Studientag bei 17.500 pg/ml, als die Leukozytenzahl auf 0,0 Zellen/nl sank, und am elften Tag sogar über 59.200 pg/ml, als die Leukozytenzahl kurzfristig auf 0,1 Zellen/nl anstieg. Die PCT-Blutwerte waren im Verlauf starken Schwankungen mit leicht steigender Tendenz unterworfen. Werte über 20 ng/ml wurden an den Studientagen acht, elf und zwölf gemessen, eine Abhängigkeit zur Leukozytenzahl ist nicht zu erkennen (vgl. Abbildung 55 und Abbildung 56).

Eine Generalisation der verschiedenen Infektionsherde ist bei der Gesamtsituation des Patienten sehr wahrscheinlich, jedoch liegt kein mikrobiologischer Befund vor, der z.B. bakterielles Wachstum auf Kathetern nachgewiesen oder ausgeschlossen hätte. Die klinischen Scores MOF und SOFA spiegeln das progrediente Multiorgandysfunktionssyndrom wider (vgl. Abbildung 57). Bei diesem Patienten konnten teilweise überhaupt keine Leukozyten im Blut nachgewiesen werden, die als Ursprung der PCT-Sekretion in Frage gekommen wären. Dieser Verlauf zeigt beispielhaft, dass neben den Leukozyten andere Syntheseorte des Procalcitonin im Körper existieren, wie auch in Kapitel 1.1.2 beschrieben.

3.3.1.23 Patientin 185: Z.n. aortoduodenaler Fistel, Magen- und Duodenalulzera, Z.n. Myokardinfarkt, im Verlauf arterielle Blutung, Pneumonie

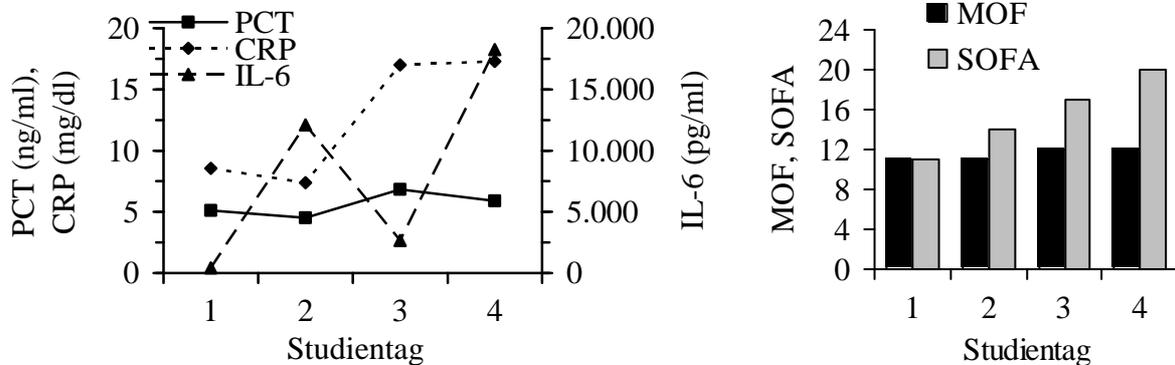


Abbildung 58 (links): Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patientin 185.

Abbildung 59 (rechts): Werteverläufe des „Multiple Organ Failure“ (MOF) Score und „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA) Score während des Studienzeitraums von Patientin 185.

Bei der Patientin waren auf Grund einer aortoduodenalen Fistel die Anlage einer Gefäßprothese sowie eine Dünndarmteilresektion erfolgt. Neun Tage später traten auf Normalstation Magen- und Duodenalulzera auf, deren Lokalisation erst durch Angiographie, explorative Laparotomie und wiederholte Gastroskopien diagnostiziert werden konnten. Die Blutungen sistierten spontan, jedoch kam es zu ausgedehnten Nachblutungen der Punktionsstelle einer A. femoralis. Der bereits kreislaufinstabile Zustand der Patientin verschlechterte sich trotz operativer Revision der Blutungsquelle. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Patientin in die Studie aufgenommen. Bei Z.n. Myokardinfarkt und aortocoronarer Bypass-OP zehn Jahre zuvor dekompenzierte die kardiopulmonale Situation der Patientin, sie verstarb einen Tag nach Studienende. Klinisch und mikrobiologisch lag während des Studienverlaufs eine Pneumonie durch Enterokokken, Staphylokokken und gram-negative Stäbchen vor. Als infektiologische Entzündungsquellen kommen somit das ausgedehnte Hämatom, die bestehende Pneumonie und hypotoniebedingte Darmwandischämien in Frage. Die IL-6-Werte stiegen bis auf 12.000 pg/ml und 18.000 pg/ml, die klinischen Scores MOF und SOFA erreichten mit 12 bzw. 20 Punkten submaximale Werte, dennoch verblieben die Blutwerte des PCT auf einem moderat erhöhten Niveau zwischen 4,5 ng/ml und 6,8 ng/ml ohne deutlich steigende Tendenz (vgl. Abbildung 58 und Abbildung 59).

3.3.1.24 Patient 186: Z.n. Gastrektomie, Gallenblasenperforation, Pneumonie bei Lungenfibrose

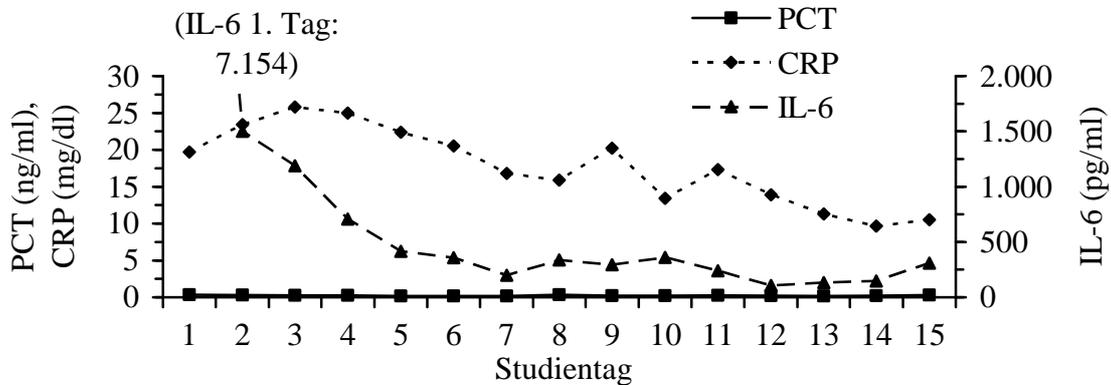


Abbildung 60: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 186.

Bei dem Patienten war bereits eine Gastrektomie mit Splenektomie durchgeführt worden, als nach elf Tagen eine Gallenblasenperforation operativ saniert werden musste. Bei zusätzlich bestehender Pneumonie auf dem Boden einer Lungenfibrose wurde der Patient beatmungspflichtig auf die Intensivstation aufgenommen, zwei Tage später begann der Beobachtungszeitraum durch die Studie. Am neunten Studientag erfolgte eine Tracheotomie. Mehrere im Verlauf durchgeführte Bronchoskopien zeigten eitriges Sekret und weißliche Trachealwandbeläge als Hinweis auf Pilzinfektionen. In Rachenabstrichen fanden sich Enterokokken und Pseudomonaden, am achten Studientag wurden Pseudomonaden auf einem zentralvenösen Katheter nachgewiesen. Im Sekret abdominaler Drainagen befanden sich initial Coynebakterien und Enterokokken, bei Studienende noch Corynebakterien. Zu Studienbeginn war eine stark erhöhte IL-6-Konzentrationen von 7.154 pg/ml zu messen, am ehesten als Reaktion auf die Gallenblasenperforation und die Pneumonie. Die Werte sanken jedoch rasch, so dass IL-6 ab dem sechsten Tag permanent unter 400 pg/ml verblieb (vgl. Abbildung 60). Die Werte der MOF- und SOFA-Scores verliefen während der gesamten Studie in der unteren Hälfte der Werteskala. Trotz aller genannten Infektionsgeschehen stieg die PCT-Konzentration nicht über 0,34 ng/ml, verblieb also im Normbereich. Dieser Verlauf mag darauf zurückzuführen sein, dass die Gallenblasenperforation bis zur Operation zu keinem peritonitischen Geschehen geführt hatte, ist jedoch auch in Anbetracht der floriden Pneumonie ungewöhnlich im Vergleich zu den hohen Initialwerten des IL-6.

3.3.1.25 Patientin 188: stumpfes Bauchtrauma, gastrointestinale Blutung, nekrotisierende Pankreatitis, Ileumteilresektion, subphrenischer Abszess, bakterielle- und Pilzpneumonie

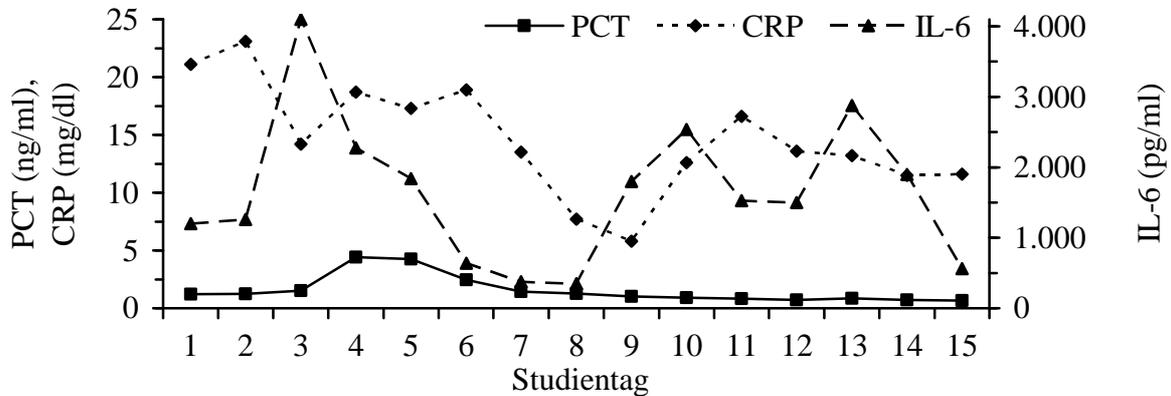


Abbildung 61: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patientin 188.

Die Patientin hatte ein stumpfes Bauchtrauma erlitten, im Verlauf waren bereits Milzresektion, Pankreas-, Nebennieren- und Ileumteilresektion sowie Anlage eines Tracheostoma erfolgt. Nach drei Wochen wurde die Patientin auf die hiesige Intensivstation verlegt, am Folgetag begann der Beobachtungszeitraum durch die Studie. Am zweiten Studientag erfolgte die Entfernung von Gallenblase, Pankreasnekrosen und einem subphrenischen Abszess. Am achten Tag wurde bei erneuten gastrointestinalen Blutungen eine weitere Ileumteilresektion und Uterusübernähung vorgenommen. Bei seit Studienanfang bestehender Pneumonie wurden im Trachealsekret *Candida* spp., Klebsiellen und Pseudomonaden nachgewiesen. Mit zunehmendem Multiorgandysfunktionssyndrom verstarb die Patientin zwei Wochen nach Studienende.

In der ersten Studienhälfte erreichte IL-6 einen Höchstwert von 4.100 pg/ml. Auch die PCT-Werte stiegen von 1,51 ng/ml bis auf 4,43 ng/ml, am ehesten bedingt durch eine systemische Reaktion auf die multiplen lokalen abdominellen Entzündungsgeschehen. Nach einer operativen Revision am achten Studientag folgte eine mehrtägige Erhöhung der IL-6-Werte auf 1.000 pg/ml und 2.900 pg/ml. Die PCT-Werte zeigten hierauf jedoch keine Reaktion, sondern sanken stetig bis unter 0,7 ng/ml (vgl. Abbildung 61). Letztendlich ist eine ausgedehnte Peritonitis durch wiederholte Lavagierungen und operative Revisionen vermieden worden. Die pulmonalen und intraabdominellen Infektionen hatten nur begrenzte Auswirkung auf die PCT-Konzentrationen.

3.3.1.26 Patient 190: Z.n. aortointestinaler Fistel nach aortobifemoraler Prothesenanlage, im Verlauf bakterielle- und Pilzpneumonie

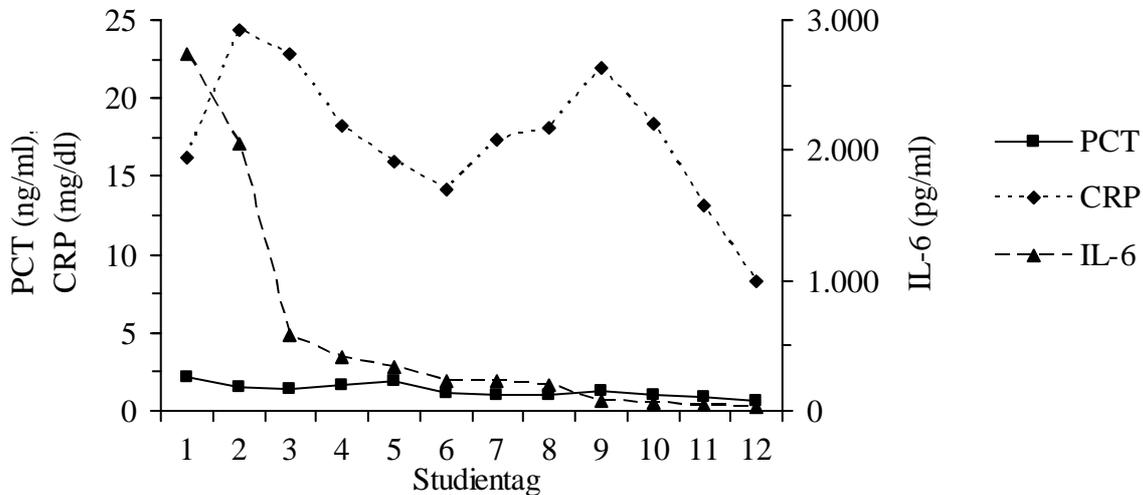


Abbildung 62: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 190.

Bei dem Patienten war nach Anlage einer aortobifemorale Gefäßprothese eine aortale Fistel zu Dünndarm und Sigma aufgetreten, die zwei Tage vor Studienbeginn operativ saniert wurde. Vom zweiten bis sechsten Studientag wurde auf Grund eines anurischen Nierenversagens eine Hämofiltration durchgeführt. Bronchoskopien vom achten und neunten Studientag zeigten pneumonisches Sekret, mikrobiologisch konnten in Rachenabstrichen Staphylokokken, Enterokokken und Sprosspilze, im Trachealsekret Sprosspilze nachgewiesen werden.

Am ersten Studientag lag der Wert für IL-6 bei 2.742 pg/ml massiv erhöht, sank jedoch im Verlauf stetig bis auf 30,9 pg/ml, wenig oberhalb des Normbereichs. Im Gegensatz hierzu waren bereits die anfänglichen Werte des PCT nur moderat erhöht bei 2,2 ng/ml, sie sanken im Verlauf ebenfalls nahezu in den Normbereich (vgl. Abbildung 62).

Der niedrige Verlauf der PCT-Werte ist in erster Linie auf die frühe Sanierung der abdominalen Infektion zurückzuführen. Die Pneumonie während der zweiten Studienhälfte hatte keinen Einfluss auf den Verlauf der beiden Parameter, lediglich die CRP-Werte zeigten einen erneuten Anstieg im Verlauf der Pneumonie.

3.3.1.27 Patient 194: Z.n. rupturiertem Bauchaortenaneurysma, postoperatives Ischämiesyndrom der Beine, Myokardinfarkt, Heparin-induzierte Thrombozytopenie, gastrointestinale Blutungen, Colitis und Pneumonie

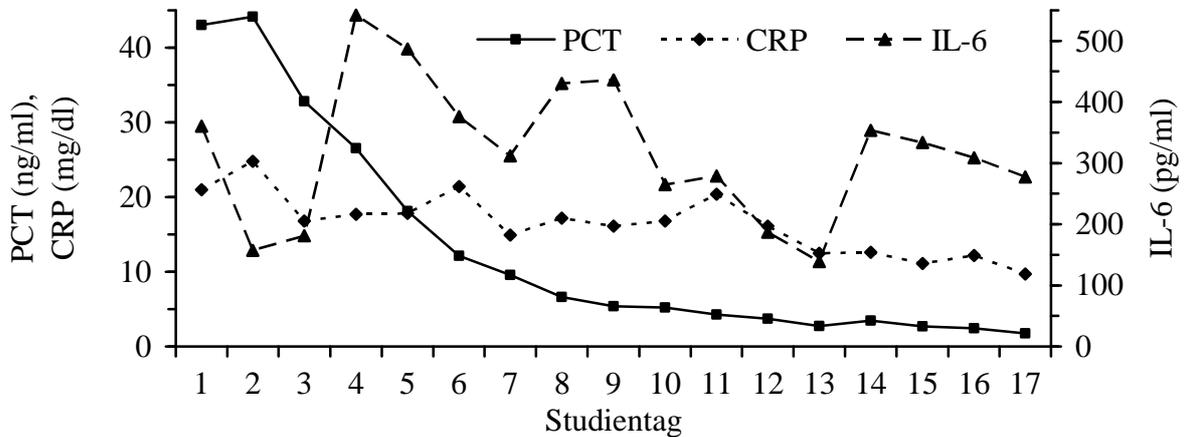


Abbildung 63: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 194.

Am Tag vor Studienbeginn hatte sich nach Anlage eines aortobifemoralen Bypass ein Ischämiesyndrom des linken Beines ausgebildet, der Patient wurde reanimationspflichtig. Trotz Thrombektomie der linken Leiste am gleichen Tag und Kompartmentspaltung zwei Tage später musste am achten Studientag eine Oberschenkelamputation wegen bestehender Muskelnekrosen durchgeführt werden. Weiterhin zeigte eine Bronchoskopie vom dritten Studientag pneumonisches Sekret, am elften Studientag wurde eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie diagnostiziert, fünf Tage später kam es zu gastrointestinalen Blutungen auf Grund einer blutig-eitriger Colitis. Die Plasmaspiegel des PCT erreichten das Maximum von 44 ng/ml am zweiten Studientag und sanken danach stetig ab. Erst am vierten Tag stiegen die IL-6-Konzentrationen auf max. 542 pg/ml (vgl. Abbildung 63). Am ehesten ist die starke Diskrepanz zwischen den stark erhöhten PCT-Werten und den mäßig erhöhten IL-6-Werten zu Studienanfang darauf zurückzuführen, dass PCT im Rahmen einer Darmwandhypotonie während Operation und Reanimation anstieg (s. auch Kapitel 1.1.6.8), wohingegen IL-6 die lokalen Infektionsgeschehen widerspiegelte. Keiner der Entzündungsparameter zeigte eine deutliche Reaktion auf die Muskelnekrosen sowie die Extremitätenamputation am achten Tag.

3.3.1.28 Patient 205: Z.n. Pleuradekortikation bei Pleuraempyem, Pneumonie

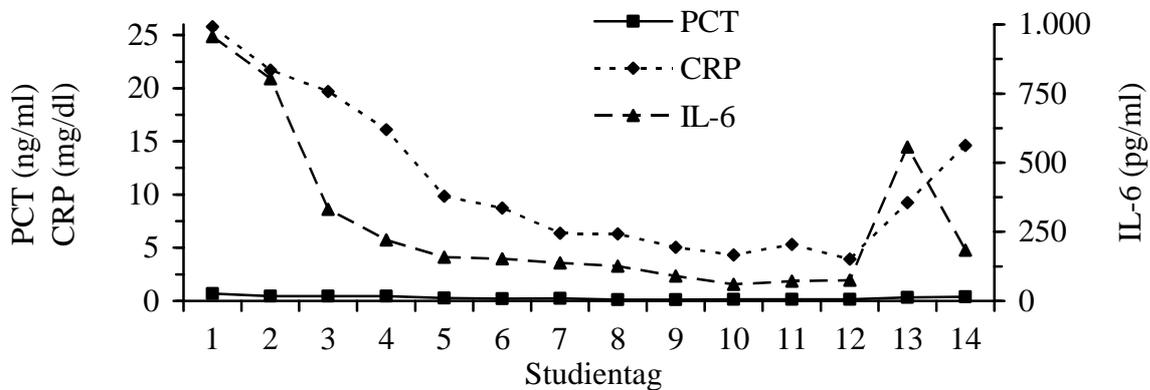


Abbildung 64: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 205.

Bei dem Patienten war auf Grund eines postpneumonischen Pleuraempyems eine Pleuradekortikation durchgeführt worden. Anschließend wurde der Patient auf die Intensivstation verlegt und am nächsten Tag in die Studie eingeschlossen. Bronchoskopien zeigten während des gesamten Beobachtungszeitraums eitriges Sekret. Der klinische Zustand besserte sich bis zum zwölften Studientag, als der Patient sich selbst extubierte, jedoch am Folgetag wieder intubiert werden musste und sich erneut ein septisches Krankheitsbild ausbildete. Das antibiotische Spektrum wurde bei negativem Keimnachweis erweitert, der Zustand des Patienten besserte sich rasch. Im Verlauf der IL-6-Werte ereigneten sich zwei Anstiege, auf 956 pg/ml am ersten Tag, sowie auf 556 pg/ml am 13. Tag. Die Konzentrationen des CRP verliefen ähnlich denen des IL-6 mit deutlichen Erhöhungen zu Studienbeginn und in den letzten beiden Studientagen (vgl. Abbildung 64). Nach dem PCT-Wert von 0,7 ng/ml am ersten Studientag lagen alle folgenden PCT-Werte im Normbereich trotz der bestehenden Pneumonie und intermittierenden Sepsis, welche den klinischen Verlauf bestimmten. Die Konstanz der PCT-Konzentrationen im Normbereich erklärt sich am ehesten dadurch, dass es sich bei der Pneumonie um einen lokal begrenzten Prozess handelte, dessen systemische Auswirkungen rasch begrenzt wurden. Auch die Scorewerte von MOF und SOFA waren im Verlauf nur moderat in der unteren Hälfte der Werteskalen erhöht.

3.3.1.29 Patient 206: Multiple intraabdominelle Abszesse bei Dünndarmperforation, im Verlauf bakterielle- und Pilzpneumonie, Hirnarterieninfarkt

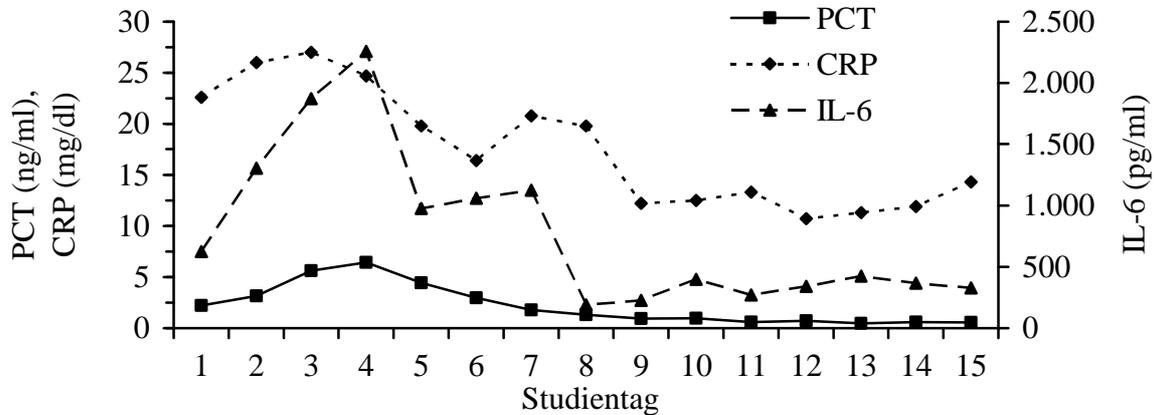


Abbildung 65: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 206.

Der Patient war bereits wegen eines Adhäsionsileus laparotomiert worden, als neun Tage später multiple intraabdominelle Abszesse eine Relaparotomie mit anschließender offener Bauchbehandlung auf der Intensivstation erforderten. Es entwickelte sich ein septisches Krankheitsbild, am zweiten Studientag erfolgte die Deckung einer Dünndarmperforation, folgende Dünndarmleckagen wurden nicht-operativ durch Lavage behandelt. Am Tag nach Studienende fand sich weiterhin eitrig Flüssigkeit im Leberbett. Ein Hirnarterieninfarkt mit erhöhtem intrakraniell Druck wurde mit einer Ventrikeldrainage behandelt. Im Trachealsekret konnten am fünften Tag *Candida* spp., am 15. Tag *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden. Abstriche intraabdomineller Abszesse zeigten Wachstum von Klebsiellen, Enterokokken und *E. coli*.

Am vierten Tag erreichte IL-6 den Maximalwert von 2.258 pg/ml, sank dann jedoch auf ein Niveau unter 500 pg/ml ab dem achten Studientag. Ein weiteres Absinken der IL-6 Werte wurde wahrscheinlich durch die latent bestehende Dünndarmleckage und Pneumonie verhindert.

Ab dem ersten Studientag stieg PCT, bis der Höchstwert von 6,4 ng/ml am vierten Tag erreicht wurde. Danach sanken die Werte wieder bis auf 0,6 ng/ml am letzten Tag (vgl. Abbildung 65).

Der initiale Anstieg kann als Reaktion auf eine beginnende Peritonitis gesehen werden, verursacht durch die multiplen Abszesse und die bestehende Dünndarmleckage, welche jedoch nach wiederholten Revisionen lokal begrenzt werden konnten.

**3.3.1.30 Patient 208: Z.n. Rektumresektion, Anastomoseninsuffizienz, COPD, KHK,
Z.n. Lungenembolie, im Verlauf Pneumonie, Sinusitis maxillaris**

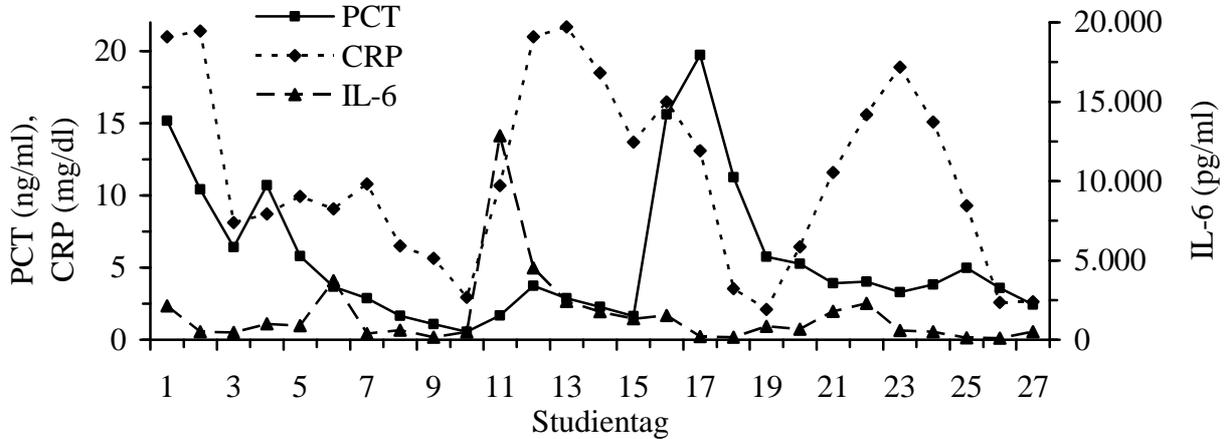


Abbildung 66: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 208.

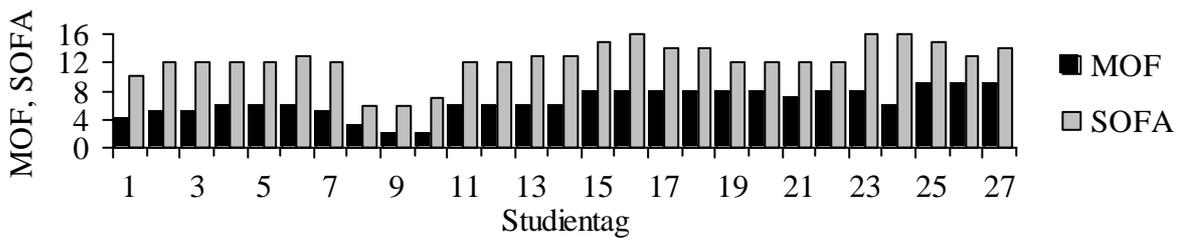


Abbildung 67: Werteverläufe des „Multiple Organ Failure“ (MOF) Score und „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA) Score während des Studienzeitraums von Patient 208.

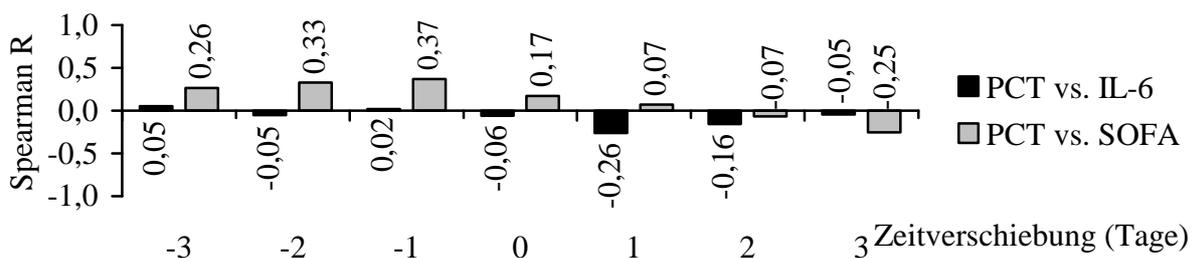


Abbildung 68: Korrelationskoeffizient „Spearman R“ der Werteverläufe von Procalcitonin (PCT) und Interleukin-6 (IL-6) sowie von PCT und „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA) Score von Patient 208.

Die Werteverläufe von PCT sind gegenüber IL-6 sowie SOFA Score jeweils um -3 bis +3 Tage verschoben (z.B. erfolgt bei einer Verschiebung um -3 Tage die Korrelation von PCT mit den IL-6 / SOFA Werten, die jeweils drei Tage früher erhoben wurden).

Der Patient wurde nach einer Rektumresektion katecholaminpflichtig auf die Intensivstation verlegt, drei Tage später begann der Beobachtungszeitraum durch die Studie. Es entwickelte sich eine protrahiert verlaufende Sepsis, am vierten und am zehnten Tag der Studie wurden jeweils Anastomoseninsuffizienzen operativ saniert. Bei weiterer Verschlechterung des klinischen Zustands wurde am 20. Tag der Studie zusätzlich eine Nasennebenhöhlenfensterung bei beidseitiger Sinusitis maxillaris durchgeführt. Am 21. Studientag erfolgte der Verschluss einer Wunddehiszenz der Bauchwunde. Mikrobiologisch wurden zu diesem Zeitpunkt intraabdominell gram-negative Stäbchen nachgewiesen. In der Zeit vom 19. bis 23. Studientag wurde der Patient bei bestehender koronarer Herzerkrankung mehrfach reanimiert, sein klinischer Zustand besserte sich hiernach langsam, er blieb jedoch bis zum Ende der Studie katecholaminpflichtig. Während des gesamten Studienverlaufs lag eine Pneumonie auf dem Boden einer bestehenden chronisch obstruktiven Lungenerkrankung vor, mikrobiologisch waren E. coli und Stenotrophomonaden nachweisbar.

Am ersten Studientag, im frühen postoperativen Verlauf, waren die Werte sowohl des PCT (15,2 ng/ml), als auch des IL-6 (2.839 pg/ml) deutlich erhöht. Ein weiterer Anstieg des PCT folgte am vierten Tag, zum Zeitpunkt der ersten operativen Revision der Anastomose. Hier zeigte IL-6 erst zwei Tage später eine deutliche Reaktion.

Die zweite Folgeoperation wurde hingegen von einem starken Anstieg der IL-6-Konzentration auf über 12.000 pg/ml begleitet, während die PCT-Werte unter 5 ng/ml verblieben.

Am 15. Studientag begann ein mehrtägiger Anstieg des PCT auf maximal 19,8 ng/ml, der das septisch bedingte Fortschreiten des Multiorgan-dysfunktionssyndroms widerspiegelt. Die wiederholten Reanimationen der Tage 19 bis 23 hatten keinen Anstieg der PCT-Werte zu Folge, wurden allerdings von IL-6-Werten bis über 3.000 pg/ml begleitet (vgl. Abbildung 66).

In Übereinstimmung mit dem schweren klinischen Verlauf eines Multiorgan-Dysfunktionssyndroms (MODS), widergespiegelt in den Verläufen der MOF- und SOFA-Scores (vgl. Abbildung 67), erreichten sowohl PCT als auch IL-6 während des Studienzeitraums hohe Blutkonzentrationen, standen jedoch in keinem zeitlichen Zusammenhang zueinander.

Die Verläufe der beiden Parameter PCT und IL-6 korrelieren nach Spearman, mit einer zeitlichen Verschiebung gegeneinander von \pm drei Tagen, über den Verlauf ungewöhnlich schwach (Spearman R von -0,26 bis +0,05). Auch die Korrelation der Verläufe von PCT und SOFA-Score zeigt nur einen geringen Zusammenhang, der beste Koeffizient R findet sich hier für den Vergleich von PCT mit den SOFA-Werten des Vortages (vgl. Abbildung 68).

3.3.1.31 Patient 210: Z.n. Sigmadivertikulitis , Nahtinsuffizienz nach Anus praeter-Rückverlagerung, im Verlauf bakterielle- und Pilzpneumonie

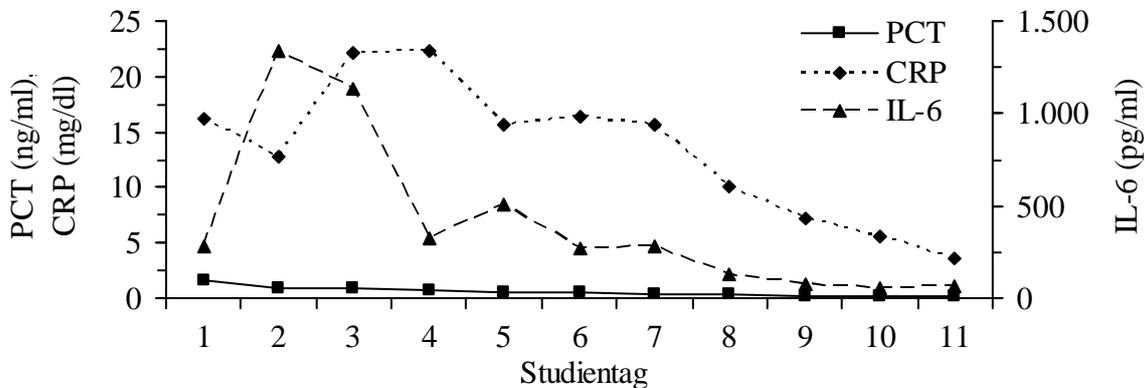


Abbildung 69: Werteverläufe von Procalcitonin (PCT), C-Reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) während des Studienzeitraums von Patient 210.

Am Tag vor Studienbeginn, sechs Tage nach Rückverlagerung eines Anus praeter, trat eine durch Nahtinsuffizienz bedingte Unterbauchperitonitis mit Sepsis auf, es erfolgte eine Resektionsoperation nach Hartmann. Im Verlauf entwickelte sich eine Nahtinsuffizienz des Rektumstumpfes, die konservativ drainiert wurde. Mikrobiologisch fanden sich im Aszites *Escherichia coli* und *Proteus mirabilis*. Der Patient war während der ersten vier Studientage katecholaminpflichtig und konnte erst nach drei Wochen endgültig extubiert werden. Regelmäßig durchgeführte Bronchoskopien zeigten bis fast zwei Wochen nach Studienende wiederholt pneumonisches Sekret, im Trachealsekret wurden *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida spp.* nachgewiesen. Die Werte des IL-6 erreichten am zweiten Studientag den deutlich erhöhten Maximalwert bei 1.340 pg/ml, sanken jedoch in schwankendem Verlauf bis unter 100 ng/ml. Der PCT-Wert am ersten Studientag lag trotz Peritonitis und Pneumonie nur mäßig erhöht bei 1,6 ng/ml, und sank hiernach stetig bis auf 0,16 ng/ml (vgl. Abbildung 69).

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in den Tagen vor der Studie höhere PCT-Konzentrationen vorlagen, die nicht erfasst sind. Es ist jedoch auffällig, dass nach dem deutlichen IL-6 Anstieg keine Erhöhung der PCT-Werte folgte. Dies steht in Einklang mit den klinischen Scores MOF und SOFA, die sich durchgehend in der unteren Hälfte der jeweiligen Werteskala befanden und sich ab dem vierten Tag bis auf 0 Punkte (MOF) bzw. 2 Punkte (SOFA) weitgehend normalisierten.

3.3.2 Übersicht der Einzelbeschreibungen

3.3.2.1 Ungewöhnliche PCT-Verläufe in Bezug auf die Grunderkrankung

- Pat. 111: Initial sehr hohe, dann stetig sinkende PCT-Werte bei nekrotisierender Fasziiitis, Immunvaskulitis, Pneumonie
- Pat. 183: Erhöhte PCT-Werte ohne Bezug zur Leukozytenzahl bei Lyell-Syndrom, Pneumonie, Harnwegsinfekt, Wundinfekt

3.3.2.2 Hohe PCT-Werte und niedrige IL-6-Werte (Gruppe 2)

- Pat. 92: (Tage 2-10) Mehrtägiges hohes PCT-Plateau bei Pneumonie, Harnwegsinfekt, Sepsis, erst spät auch IL-6-Anstieg
- Pat. 120: (bis Tag 6) Stark erhöhte PCT-Werte bei Legionellen-Pneumonie
- Pat. 136: Hohe, langsam fallende PCT-Werte, mäßige Erhöhung der IL-6-Werte bei Z.n. infiziertem Bauchaortenaneurysma und Pneumonie
- Pat. 173: (ab Tag 5) Zweiwöchige starke Erhöhung der PCT-Werte bei Z.n. Polytrauma, Milzlogenabszess, Pneumonie
- Pat. 175: (ab Tag 5) Hohe, langsam fallende PCT-Werte bei Z.n. Polytrauma, Pankreatitis, Pneumonie
- Pat. 194: (bis Tag 7) Hohe, langsam fallende PCT-Werte bei Z.n. Reanimation, peripheren Nekrosen, Pneumonie, Colitis; mäßig erhöhte IL-6-Werte
- Pat. 208: (ab Tag 16) Hohe Spitzen der PCT-Werte bei Darmfistel, Reanimation, Pneumonie; uneinheitlicher Verlauf von PCT und IL-6

3.3.2.3 Niedrige PCT-Werte und hohe IL-6-Werte bei abdominellen Entzündungen (Gruppe 3)

- Pat. 90: Fallende PCT-Werte bei nekrotisierender Pankreatitis, Colonperforation, eitrige Peritonitis, Pneumonie
- Pat. 93: Niedrige, fallende PCT-Werte bei Duodenalleckage, Harnwegsinfekt, Pneumonie
- Pat. 101: (ab Tag 3) Schnell fallende PCT-Werte bei langwieriger Peritonitis nach Pankreasschwanzresektion, im Verlauf Pilzpneumonie
- Pat. 142: (bis Tag 6) Niedrige, fallende PCT-Werte bei retroperitonealen Abszessen nach nekrotisierender Pankreatitis

- Pat. 149: (Tage 4-9) Geringer Anstieg der PCT-Werte bei Sigmalschämie, Reanimation, Milznekrose, Pneumonie
- Pat. 158: (bis Tag 4) Keine Reaktion der PCT-Werte und schnell fallende IL-6-Werte trotz Colonfistel und nekrotisierender Pankreatitis
- Pat. 186: (bis Tag 7) Kein Anstieg der PCT-Werte bei Gallenblasenperforation, Pneumonie
- Pat. 190: (bis Tag 6) Fallende, niedrige PCT-Werte trotz intestinaler Fistel, Pneumonie
- Pat. 206: (bis Tag 8) Geringer Anstieg der PCT-Werte trotz Dünndarmperforation, intraabdomineller Abszesse, Pneumonie
- Pat. 210: Niedrige PCT-Werte trotz Colonfistel, Pneumonie

3.3.2.4 Niedrige PCT-Werte und hohe IL-6-Werte bei Pneumonien (Gruppe 4)

- Pat. 88: Niedrige PCT-Werte, starker Anstieg der IL-6-Werte bei Harnwegsinfekt und Pneumonie
- Pat. 119: Mäßig erhöhte PCT-Werte bei Immunsuppression und ARDS mit Pilz-Pneumonie
- Pat. 125: (Tage 5-10) Geringe Anstiege der PCT-Werte bei bakterieller und Pilz-Pneumonie
- Pat. 127: Niedrige PCT-Werte, schnell fallende IL-6-Werte trotz zunehmendem MODS bei Pneumonie
- Pat. 138: (bis Tag 6) Niedrige, fallende PCT-Werte bei Extremitätennekrosen, Pneumonie
- Pat. 168: Mäßig erhöhte, fallende PCT-Werte nach Pneumonektomie bei Bronchialkarzinom, Pneumonie
- Pat. 169: (bis Tag 8) Niedrige, fallende PCT-Werte bei Perikarderguss, Harnwegsinfekt, Pneumonie
- Pat. 176: Keine Erhöhung der PCT-Werte bei Polytrauma, nekrotischer infizierter Wunde, Pneumonie
- Pat. 181: (ab Tag 5) Schnell fallende PCT-Werte bei Z.n. Reanimation, Pneumonie
- Pat. 185: Mäßig erhöhtes Niveau der PCT-Werte bei kardiogenem Schock, gastrointestinalen Blutungen, Weichteilhämatom und Pneumonie
- Pat. 188: Mäßiger, kurzer Anstieg der PCT-Werte trotz stumpfem Bauchtrauma, gastrointestinalen Blutungen, Pneumonie
- Pat. 205: (bis Tag 5) Kein Anstieg von PCT bei ausgedehnter Pneumonie

3.3.2.5 Zusammenfassung der Gruppierung

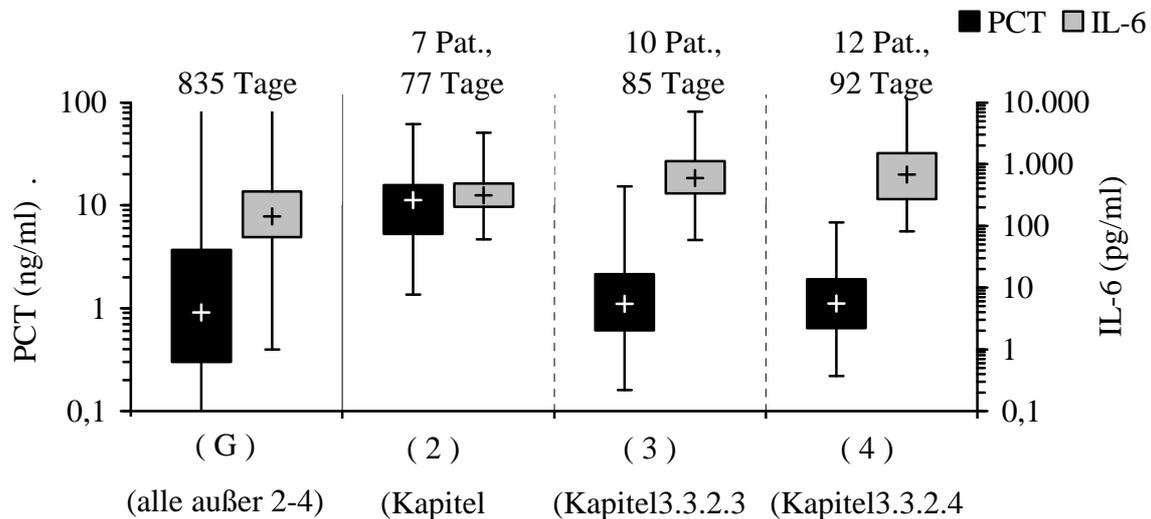
Der höchste PCT-Wert (273,9 ng/ml), der im Rahmen der Studie gemessen wurde, fand sich bei einem Patienten mit nekrotisierender Fasziiitis (Pat. 111). Bei einem Patienten (Pat. 183) mit Aleukozytose auf Grund eines Lyell-Syndroms waren stark erhöhte Konzentrationen von PCT zu beobachten, obwohl dem Krankheitsbild entsprechend die Leukozytenzahlen im Blut auf nahezu Null Zellen absanken. Wie auch in Kapitel 1.1.2 beschrieben zeigt sich, dass auch noch andere Synthesorte des inflammatorisch induzierten Procalcitonin existieren.

Es sind in Kapitel 3.3.2.2 sieben Patienten beschrieben, bei denen über mehrere Tage stark erhöhte PCT-Konzentrationen im Blut zu messen waren (Median 11,3 ng/ml), die keine deutliche Entsprechung in den IL-6-Spiegeln fanden. Die ursächlichen Krankheitsbilder zeigten verschiedene Infektionsfoci wie Pneumonie, Pankreatitis, gastrointestinale Leckagen sowie Polytraumata. Bei fünf der Patienten verblieben die PCT-Werte über mehrere Tage auf einem hohen Niveau, bevor eine deutlich fallende Tendenz erkennbar war. Teilweise lagen die PCT-Spitzenwerte (maximal 61,9 ng/ml, Pat. 120) ungewöhnlich hoch im Vergleich zu den anderen Patienten der Studie und im Vergleich zu Fällen aus der Literatur (Gruppe 2).

Bei zehn Patienten (vgl. Kapitel 3.3.2.3) bestand eine Darmfistel als vorherrschende Krankheitsursache, häufig trat zusätzlich eine beatmungsassoziierte Pneumonie auf. Während des Verlaufs zeigten sich deutlich erhöhte IL-6-Werte (Median 592 pg/ml, maximal 7.154 ng/ml), während die PCT-Konzentrationen nur selten und in vergleichsweise geringem Umfang erhöht waren (Median 1,1 ng/ml). Bei vier der Patienten fanden sich initial erhöhte PCT-Werte, die dann aber schnell abfielen, und bei sechs Patienten waren insgesamt nur geringe PCT-Erhöhungen zu messen, während die IL-6-Werte deutlich erhöhte Maximalwerte erreichten. Während oft langwieriger operativer Sanierungen unter begleitender Antibiotikatherapie zeigten sich stark schwankende Werte der Akutparameter CRP und IL-6. Die klinischen Scores MOF und SOFA hingegen entsprechen dem Verlauf der generalisierten Entzündungsreaktion. Zusätzlich dazu spiegelt PCT die Eindämmung der Infektfoci mit fallenden Werten wider (Gruppe 3).

Ähnliche Verläufe wurden auch bei zwölf Patienten beobachtet, deren Krankheitsverlauf durch Pneumonien bestimmt wurde (vgl. Kapitel 3.3.2.4). Wie bereits für die Patientengruppe mit abdominalen Infekten beschrieben lagen auch hier die IL-6-Werte in einem stark erhöhten Bereich (Median 676 pg/ml, maximal 18.265 pg/ml). Es lag eine generalisierte Entzündungsreaktion vor, wobei jedoch die Infektausdehnung im Bereich der Pneumonie

verblieb. Zusätzlich bestehende weitere Infektfoci führten zu Anstiegen der Akutparameter CRP und IL-6, jedoch nicht zu einem bedeutenden Anstieg der PCT-Werte. Der geringe Werteanstieg von PCT (Median 1,1 ng/ml) ist hier durch das Vorliegen des lokal begrenzten pneumonischen Entzündungsgeschehens zu erklären. (Gruppe 4).



		Median			
		PCT (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	MOF- Score	SOFA- Score
(G)	Gesamtdaten außer (2)-(4)	0,9	143	5	9
(2)	außergewöhnlich hohe PCT-Werte im Verhältnis zu den IL-6-Werten (vgl. Kapitel 3.3.2.2)	11,3	312	8	15
(3)	niedrige PCT-Werte, hohe IL-6-Werte bei ausged. abdominellem Infekt (vgl. Kapitel 3.3.2.3)	1,1	592	6	11
(4)	niedrige PCT-Werte, hohe IL-6-Werte bei Pneumonien (vgl. Kapitel 3.3.2.4)	1,1	676	7	13

Abbildung 70 und Tabelle 10: Zusammenfassung der in den Kapitel 3.3.2.2 bis 3.3.2.4 beschriebenen Episoden der Werteverläufe von PCT und IL-6, daneben die Daten des übrigen Gesamtkollektivs. Boxplot mit Median und Verteilung (25 / 75 - Perzentilen, Min.- und Max.-Werte). In der Abbildung zusätzlich die Zahl der beschriebenen Patienten und der bewerteten Studientage, die Verteilung der MOF- und SOFA-Scorewerte wird nicht gezeigt.

Die Darstellung gibt die Ergebnisse aus Kapitel 3.3 deskriptiv wieder, sie drückt jedoch keinen statistischen Vergleich der einzelnen Gruppen aus.

4 Diskussion

4.1 Systemische inflammatorische Reaktionen

Die systemischen inflammatorischen Reaktionen gehören zu den vorherrschenden Krankheitsgebieten in der Intensivmedizin. Zur Vereinheitlichung der Terminologie wurden im Jahr 1992 Richtlinien veröffentlicht (Members of the ACCP / SCCM Consensus Conference Committee, 1992), welche jedoch bis heute Gegenstand wiederholter Diskussionen sind. Epidemiologische Studien liefern uneinheitliche Ergebnisse, es findet sich jedoch übereinstimmend bei weit über der Hälfte der Intensivpatienten eine systemische Entzündung im Sinne eines SIRS, bei weniger als einem Fünftel der Intensivpatienten wird eine Sepsis nachgewiesen. Die Angaben über die Inzidenz von schwerer Sepsis und septischem Schock auf Intensivstationen variieren stark. Die Letalität systemischer Entzündungsreaktionen steigt mit zunehmendem Stadium des Sepsisgrades an (Brun-Buisson, 2000; Moerer et al., 2003).

Zur Frühdiagnose und Verlaufsbeurteilung einer systemischen Inflammation ist eine Vielzahl von Laborparametern untersucht worden, unter ihnen Interleukin (IL) -1, -6 und -8, Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Neopterin und das C-Reaktive Protein (CRP). Diese Parameter zeigen sehr früh und sensitiv eine Entzündungsreaktion an, sind jedoch wenig spezifisch bei Verläufen von septischen Krankheitsbildern.

Daher ist es bedeutend, dass mit Procalcitonin ein Laborparameter mit hoher Spezifität für systemische bakterielle Infektionen besteht, der zudem eine Verlaufsbeurteilung septischer Syndrome erlaubt.

4.2 Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) ist ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 14 kiloDalton. Die Existenz des Vorläufermoleküls von Calcitonin ist seit 1975 bekannt, neun Jahre später konnte erstmals die Struktur der zugehörigen mRNA beim Menschen identifiziert werden (Le Moullec et al., 1984). Die Synthese von PCT ist beim Menschen im Rahmen einer Sepsis im Gewebe zahlreicher Organe, insbesondere Leber, Lunge, Prostata, Hoden und Niere nachweisbar (Mueller et al., 2001; Russwurm et al., 2001), sie ist also nicht auf die Schilddrüse oder Leukozyten begrenzt. Aus diesem Grund bezeichnet man PCT auch als „Hormokin“. Bislang ist für PCT keine Funktion in der Calciumhomöostase

nachgewiesen, Hypocalciämien bei systemischen Entzündungsreaktionen konnten nicht kausal auf eine erhöhte PCT-Konzentration zurückgeführt werden (Steinwald et al., 1999).

Seit etwa 1990 wird die Bedeutung des Parameters PCT im Rahmen systemischer bakterieller Infektionen untersucht. Im Tierversuch bestehen Hinweise auf eine proinflammatorische Wirkung des Moleküls bei Applikation im Rahmen einer bereits bestehenden Sepsis, wohingegen die Gabe von PCT bei gesunden Tieren keine Wirkung hervorruft (Nylen et al., 1998).

Es besteht ein Zusammenhang zwischen den Stadien einer systemischen Inflammation und der PCT-Konzentration im Blut (Hergert et al., 1998; Mueller et al., 2000). Sofern eine bakterielle Komponente vorliegt, sind im Blut signifikant höhere PCT-Werte zu messen als bei Entzündungen ohne nachgewiesene Bakteriämie. Abhängig vom Schweregrad einer Sepsis werden PCT-Werte meist im Bereich bis 20 ng/ml gemessen, im Stadium eines Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS) auch bis weit über 100 ng/ml. Oberhalb des etwa zehnfachen Normbereichs variieren die erreichten Konzentrationen stark und geben nur bedingt das Ausmaß des Infektes wider (Gramm et al., 1995; Mimoz et al., 1998).

Die Entwicklung der PCT-Blutspiegel im Rahmen einer Peritonitis hängt in erster Linie davon ab, ob es sich um ein lokalisiertes Geschehen handelt (Median 3 ng/ml, maximal bis 35 ng/ml), oder ob es zu systemischen Komplikationen kommt (häufig Maximalwerte über 100 ng/ml) (Gramm et al., 1995). Auch bei lokalen Pankreatitiden verbleiben die PCT-Werte meist unter 6 ng/ml, sofern sich keine Generalisierung der Infektion ereignet (Mandi et al., 2000; Rau et al., 1997). Lokal begrenzte Pneumonien resultieren ebenfalls in PCT-Spiegeln von meist unter 10 ng/ml, während bei Ausbildung eines „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) mit infektiöser Komponente häufig PCT-Konzentrationen mit einem Median von 45 ng/ml beschrieben werden (Brunkhorst et al., 1999; De Werra et al., 1997; Gramm et al., 1995; Oppert et al., 2002). Bei kardial bedingten Hypotonien nach Myokardinfarkt oder Operationen in extrakorporaler Zirkulation werden die Anstiege der PCT-Blutspiegel (im Mittelwert 27 ng/ml) auf eine bakterielle Durchwanderung der Darmwand durch lokale Hypoperfusion zurückgeführt (Lechamy et al., 2001). Pilzinfektionen führen abhängig vom Ausmaß der Generalisation ebenfalls zu erhöhten PCT-Blutwerten, wie bei Patienten nach Organtransplantationen gezeigt werden konnte. Bei rein viralen Infektionen ist kein signifikanter Anstieg der PCT-Konzentrationen nachgewiesen (Hammer et al., 1998). Im Rahmen maligner Neoplasien kann auch paraneoplastisch produziertes PCT zu einer Erhöhung der Blutwerte führen, insbesondere

bei Carcinoidtumoren (bis 120 ng/ml), bei klein- und großzelligen Bronchialkarzinomen (je bis 20 ng/ml), sowie bei Leberzellkarzinomen (bis 12 ng/ml) (Ghillani et al., 1989).

4.3 Zielsetzung und Umfang der Studie

In dieser Dissertation wird bei Patienten mit septischen Krankheitsverläufen der Bezug der PCT-Blutkonzentration zu den Verläufen der Laborparameter CRP, IL-6, Laktat, Leukozyten- und Thrombozytenzahl, sowie zu den klinischen Scores MOF, SOFA und APACHE II untersucht. Neben den jeweiligen Maximalwerten werden insbesondere die Werteverläufe über den gesamten Studienzeitraum untersucht. Zusätzlich erfolgt eine Einzelbetrachtung von Patienten mit ungewöhnlichen Entwicklungen der PCT-Werte.

In die Studie wurden insgesamt 100 Patienten eingeschlossen, bei denen sich im Verlauf ihrer Behandlung auf den operativen Intensivstationen der Universitätsklinik Bonn ein septisches Krankheitsbild entwickelte. Während des Beobachtungszeitraums wurden die täglich erhobenen Parameter PCT, CRP, IL-6, Laktat, Leukozyten- und Thrombozytenzahl im Blut, sowie die klinischen Parameter MOF und SOFA ausgewertet. Am ersten Studientag wurde zudem der APACHE II-Score ermittelt. Die Laborparameter wurden aus morgendlich zeitgleich entnommenen Blutproben ermittelt.

Die 100 in die Studie aufgenommenen Patienten bestehen aus 28 Frauen und 72 Männern. Bis höchstens einen Tag nach Studienende verstarben 21 Patienten. Über die Hälfte der Patienten befand sich während des Intensivaufenthalts im Stadium des Multiorgandysfunktionssyndroms (Kapitel 3.1).

Es wurden die Daten von insgesamt 1089 Patiententagen in der Studie ausgewertet.

Von den PCT-Werten liegen 68% oberhalb des Normbereichs von 0,5 ng/ml.

4.4 Zusammenhang von Procalcitonin mit Alter, Geschlecht und Überleben der Patienten

Im Patientenkollektiv der Studie kann kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und den maximal erreichten PCT-Blutspiegeln nachgewiesen werden (Spearman $R = 0,08$). In Bezug auf das Geschlecht gibt es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der PCT-Werteverläufe.

Deutliche Unterschiede der PCT-Blutkonzentrationen zeigen sich jedoch in Hinblick auf das Überleben der Patienten. Bei Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraums verstarben, sind

im Verlauf signifikant erhöhte Maximalwerte von Procalcitonin zu messen (Median der PCT-Höchstwerte 12,9 ng/ml) im Vergleich zu den überlebenden Patienten (Median 2,8 ng/ml) (vgl. Kapitel 3.2.4.3).

4.5 Vergleich von PCT mit den Entzündungsparametern der Labordiagnostik und mit den klinischen Scores MOF und SOFA

Der Bezug von PCT zu Laborparametern der Akutphase einer Entzündung (C-Reaktives Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), Laktat, Leukozyten- und Thrombozytenzahl) wird in dieser Studie untersucht. Hierfür sind sowohl die jeweiligen Parameterverläufe als auch die erreichten Maximalwerte von Interesse.

Im Hinblick auf die Maximalwerte (n=100) zeigt sich in Kapitel 3.2.3 ein sehr deutlicher Zusammenhang von PCT und IL-6 (Spearman $R = 0,58$; $p < 0,001$). Dagegen ist die Korrelation der Maximalwerte von PCT und CRP ($R = 0,32$; $p < 0,01$) sowie von PCT und der Leukozytenzahl ($R = 0,28$; $p < 0,05$) nur deutlich geringer ausgeprägt.

Wie bereits in der Literatur für Einzelbeobachtungen beschrieben (Oberhoffer et al., 1999b; Schroeder et al., 1999) treten im Rahmen einer infektbedingten systemischen Inflammation Veränderungen der IL-6-Werte einen Tag vor jenen der PCT-Werte auf. Dies lässt sich auch für das Patientenkollektiv dieser Dissertation nachweisen (vgl. Kapitel 3.2.4 und 3.2.5). Der Anstieg auf den Maximalwert im Verlauf einer septischen Entzündung zeigt sich erst bei IL-6 und Laktat, dann folgend bei PCT und CRP im Durchschnitt einen Tag später. Steigende PCT-Werte sind mit fallenden Thrombozytenzahlen verbunden, wie deren Abfall häufig im Rahmen einer Sepsis beobachtet werden kann. Zu den Verläufen der Werte von PCT und den Leukozytenzahlen kann kein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden.

Die Scoresysteme „Multiple Organ Failure“ (MOF) und „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA) dokumentieren die Graduierung einer Multiorgandysfunktion, wie sie in erster Linie im Rahmen einer systemischen Inflammation entsteht.

Wie in Kapitel 3.2.3 gezeigt, korrelieren die Maximalwerte der MOF- sowie SOFA-Scoreverläufe sehr stark mit denen des PCT (Spearman Rangkorrelation, MOF: $R = 0,69$; SOFA: $R = 0,73$; jeweils $p < 0,001$). Der Zusammenhang ist somit noch deutlicher als zwischen den Maximalwerten von PCT und IL-6 (s.o.). Die PCT-Werte von Patienten mit hohen MOF- (8-14) bzw. SOFA-Werten (14-24) liegen im Rahmen der Studie im Median bis zu zehnfach über den PCT-Werten von Patienten mit niedrigen Scorewerten (vgl. Kapitel 3.2.4.5). Im Vergleich der

zeitlichen Zusammenhänge von PCT mit den Verläufen der MOF- und SOFA-Scores zeigt sich eine besonders gute Korrelation von PCT mit den Scorewerten des gleichen Tages, aber auch mit denen des Vortages (vgl. Kapitel 3.2.5.4).

Der „Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation“ (APACHE) II Score dient der Erfassung des aktuellen allgemeinen Krankheitszustands eines Patienten. Sofern der Score zu Beginn der Intensivtherapie ermittelt wird, erlaubt er eine allgemeine Einschätzung der Überlebenschancen. Im Rahmen dieser Dissertation wurde er ohne diese prognostische Aussage am ersten Tag der Studie bestimmt. Zwischen den APACHE II Werten am jeweils ersten Studientag und den Maximalwerten von PCT besteht ein geringerer statistischer Zusammenhang (Spearman $R=0,39$; $p<0,001$). Zielsetzung des APACHE II Scores ist jedoch die Beurteilung eines Krankheitszustandes unabhängig von systemischen Entzündungsverläufen, so dass hier zu mindest teilweise die geringere Korrelation zu PCT erklärt ist.

4.6 Fälle mit außergewöhnlichen PCT-Werteverläufen

Von den insgesamt 100 Studienpatienten werden 31 näher beschrieben, die in den Verläufen ihrer PCT-Blutspiegel Abweichungen zu den Auswertungen des Gesamtkollektivs der Studie sowie zu dem aktuellen Erkenntnisstand in der Literatur aufweisen.

- Die höchste PCT-Konzentration im Verlauf der Studie wurde mit 273,9 ng/ml bei einem Patienten mit nekrotisierender Faszitis gemessen (Pat. 119).
- Bei einem weiteren Patienten (Pat. 183) fanden sich stark erhöhte PCT-Spiegel bis maximal 27,9 ng/ml trotz Aleukozytose bei Lyell-Syndrom. Diese Beobachtung unterstützt die Angaben aus der Literatur, dass inflammatorisch induziertes Procalcitonin nicht allein in Leukozyten produziert wird (vgl. Kapitel 1.1.2).

Neben diesen singulären Fällen lassen sich drei Gruppen (Gruppe 2-4, Kapitel 3.3.2) mit außergewöhnlichen PCT-Verläufen darstellen:

- Bei sieben Patienten (Gruppe 2) zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen den Blutwerten von PCT und IL-6, sehr hohe PCT-Werte (Median 11,3 ng/ml) gehen mit vergleichsweise gering erhöhten IL-6-Werten einher (Median 312 ng/ml). Es lagen oft mehrere Infektionsfoci zu Grunde, welche zwar eine Generalisation der Entzündung bedingen und somit auch erhöhte PCT-Blutspiegel begründen, jedoch in den genannten Verläufen nur ungewöhnlich niedrige IL-6-Anstiege bewirkten. Auffällig ist insbesondere, dass bei persistierendem bakteriellem Infekt die PCT-Werte teilweise über mehrere Tage auf deutlich

erhöhtem Niveau verblieben und nur langsam absanken. Für IL-6 zeigen sich stattdessen eher rasche Schwankungen der Blutkonzentrationen. Procalcitonin dient hier als verlässlicherer Indikator für eine persistierende systemische bakterielle Infektion.

- Für zehn Patienten (Gruppe 3) werden Episoden des Studienverlaufs beschrieben, in denen schwere intraabdominelle Entzündungsprozesse das Krankheitsbild bestimmten, die mit einer Generalisation des Infektes einhergehen. Hier finden sich starke Anstiege der IL-6-Blutkonzentrationen, jedoch PCT-Blutspiegel mit ungewöhnlich niedrigem Werteverlauf.
- Ähnliche Beobachtungen können auch für zwölf Patienten (Gruppe 4) mit Pneumonie als krankheitsbestimmendem Faktor gemacht werden. Die beschriebenen Verläufe gingen häufig in ein Multiorgandysfunktionssyndrom über, jedoch lagen die PCT-Konzentrationen im Median nur gering erhöht.

In den Parameterverläufen der letztgenannten beiden Gruppen (3 und 4) zeigt sich, dass der systemische inflammatorische Prozess weiterhin das klinische Bild bestimmt, während die eigentliche bakteriämische Phase des Infektes bereits rückläufig ist. Lokale passagere zusätzliche Infektfoci, operative Sanierungen sowie Wechsel der Antibiotikatherapie bedingen Änderungen der Laborparameter CRP und IL-6, teilweise auch der klinischen Scores MOF und SOFA.

Jedoch bestehen fallende oder durchgehend niedrige PCT-Konzentrationen im Blut in Reaktion auf die systemische Eindämmung der Infektgeschehen.

4.7 Fazit der Diskussion

In vielen Fällen kann ein deutlicher Zusammenhang der Konzentrationen von Procalcitonin (PCT) und dem Verlauf einer septischen Infektion dargestellt werden, so dass hier eine Aussage über den Therapieerfolg getroffen werden kann.

Es finden sich Verläufe septischer Krankheitsbilder, in denen fallende PCT-Werte nicht den eigentlichen Krankheitsverlauf widerspiegeln, da trotz der Therapie des ursächlichen Infektfokus die systemische Inflammation weiterhin das Krankheitsbild bestimmt.

Es besteht ein Unterschied zu den Verläufen von C-Reaktivem Protein und Interleukin-6, welche schneller auf die akute Entwicklung einer Infektion reagieren, jedoch häufig nicht das Ausmaß der septischen Generalisierung und die Folgen im Sinne eines Multiorgandysfunktionssyndroms wiedergeben.

Gerade hier kann der Laborparameter Procalcitonin den Beginn eines septischen Krankheitsbildes anzeigen und in der Verlaufsbeurteilung der Therapie Verwendung finden.

5 Zusammenfassung

In der Diagnostik septischer Krankheitsbilder findet das 1984 erstmals sequenzierte Polypeptid Procalcitonin (PCT) zunehmend klinische Anwendung. Es handelt sich um das Vorläuferhormon des Calcitonin. Neben der Schilddrüse konnten zahlreiche weitere Organgewebe als Syntheseorte des PCT identifiziert werden, insbesondere Leber, Lunge, Prostata, Hoden und Niere. Des Weiteren ist die Produktion von PCT in Leukozyten nachgewiesen.

Ein Anstieg der Blutkonzentrationen dieses Laborparameters wird insbesondere bei Krankheitsverläufen beobachtet, die mit einer ausgedehnten bakteriellen Streuung einhergehen wie Peritonitiden und infizierte nekrotisierende Pankreatitiden, aber auch ausgedehnte Pneumonien und Polytraumata. Stärkster auslösender Reiz für die PCT-Synthese ist das Endotoxin. In der Mehrzahl der bislang veröffentlichten Studien werden punktuelle Bestimmungen in der Initialphase einer Infektion ausgewertet, mit besonderem Augenmerk auf die Maximalwerte der Parameter.

In dieser Dissertation geht es um die Frage, in welchem Maß die PCT-Blutwerte in ihrem Verlauf ein Infektionsgeschehen widerspiegeln, und in welchem Verhältnis sie zu anderen etablierten Parametern der Sepsisdiagnostik stehen. Weiterhin erfolgt eine detaillierte Untersuchung jener Verläufe, die nach dem derzeitigen Stand der Literatur ungewöhnliche PCT-Werte zeigen.

In die Studie wurden 100 Patienten der operativen Intensivstationen der Universitätsklinik Bonn eingeschlossen (28 Frauen und 72 Männer), von denen zum Ende der Beobachtung 21 Patienten verstarben. Über einen Zeitraum von im Mittel 11 Tagen (2 bis 40 Tage) wurden täglich die Blutkonzentrationen von Procalcitonin, C-Reaktivem Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), Laktat, Leukozyten- und Thrombozytenzahl bestimmt. Es wurden täglich die klinischen Scores „Multiple Organ Failure“ (MOF) und „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA) ermittelt, zu Studienbeginn zusätzlich der „Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation II“ (APACHE II) Score. Klinische Ereignisse und mikrobiologische Daten wurden als Kontext zu den erhobenen Parametern ausgewertet.

Bei Patienten, die am Ende der Studie verstarben, zeigen sich im Vergleich zu den nicht verstorbenen deutlich erhöhte PCT-Maximalwerte. Ein Unterschied zwischen den PCT-Werten von Frauen und Männern besteht nicht, ein Zusammenhang zum Alter der Patienten ist ebenfalls nicht nachweisbar.

Im Vergleich der Parameterverläufe zeigt sich eine hohe Korrelation der PCT-Werte mit den IL-6-Werten des Vortages sowie mit den CRP-Werten des gleichen Tages. Es besteht ebenfalls ein deutlicher Zusammenhang zu den Punktwerten der klinischen Scores MOF und SOFA sowohl des gleichen Tages als auch des Vortages.

Zwischen den Maximalwerten der PCT-Konzentrationen jedes einzelnen Verlaufs und denen von IL-6 sowie MOF- und SOFA-Score besteht eine hoch signifikante Korrelation. Im Vergleich von PCT zu den Maximalwerten von CRP und der Leukozytenzahl ist ebenfalls ein signifikanter, wenn auch statistisch weniger ausgeprägter Zusammenhang nachweisbar.

Abweichend von der Betrachtung der Gesamtheit aller Patienten zeigen sich Fälle, bei denen in Anbetracht des klinischen Krankheitsverlaufs unerwartet niedrige PCT-Werte zu messen waren. Insbesondere bei schweren Pneumonien und abdominellen Infektionen als vorherrschenden Ursachen eines Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS), waren bei 22 Patienten nur gering erhöhte PCT-Werte messbar. Stattdessen gaben die Parameter IL-6 und CRP mit teils rapiden Anstiegen ein klinisches Akutereignis wieder. Als ursächlich hierfür kann nach therapeutischer Intervention eine fehlende Generalisierung der bakteriellen Infektion angesehen werden, wengleich es dennoch zu einer systemischen Entzündungsreaktion mit Anstieg der Akutphaseparameter und Ausbildung eines MODS kam.

Es wurden Verläufe mit Persistenz der PCT-Konzentrationen über mehrere Tage auf deutlich erhöhtem Niveau beobachtet. Dabei handelt es sich um Fälle, bei denen Infektionsfoci als Ursache einer systemischen Inflammation mit persistierender Bakteriämie nicht ausreichend saniert werden konnten. Hier erweisen sich die Parameter IL-6 und CRP als weniger aussagekräftig in Bezug auf den Verlauf des septischen Krankheitsbildes im Vergleich zu PCT.

Zusammenfassend kann gezeigt werden, dass in vielen Fällen ein deutlicher Zusammenhang zwischen den Procalcitoninwerten im Blut und dem Verlauf eines bakteriell bedingten septischen Entzündungsgeschehens besteht. Der Beginn wird von steigenden Procalcitoninwerten begleitet, dauerhaft erhöhte Procalcitoninwerte sind ein Indikator für eine persistierende systemische Infektion. Das erfolgreiche Eingrenzen des systemischen Infektionsgeschehens resultiert in abnehmenden Procalcitoninwerten.

Eine generalisierte Inflammationsreaktion bestimmt oft das klinische Bild von Intensivpatienten. Im Rahmen einer Sepsis ist Procalcitonin ein geeigneter Laborparameter zur Verlaufsbeurteilung der Therapie des systemischen Infektes.

6 Anhang

6.1 Tabellen zur Errechnung von Punktesystemen

Für alle Systeme gilt: falls in einer Kategorie mehrere Bedingungen zutreffen oder mehrere Messwerte vorliegen, dass die Option mit der höchsten Punktbewertung gewählt wird.

6.1.1 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score

Organsystem	Punkte	0	1	2	3	4
Lunge	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Blutgerinnung	Thrombozyten (/nl)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Leber	Serum-Bilirubin (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	> 12
kardiovaskulär	MAP ¹ (mmHg)	≥ 70	< 70			
	Adrenalin ² , Noradrenalin ²				≤ 0,1	>0,1
	Dopamin ²			≤ 5	5-15	> 15
	Dobutamin ²			jede Dosis		
ZNS	GCS ³	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Niere	Serum-Kreatinin (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,6 – 4,9	> 5,0
	Urinausscheidung (ml/d)				< 500	< 200

Gesamtpunktzahl SOFA-Score = Summe der sechs Einzelwertungen (0-24 Punkte)

¹ MAP = mittlerer arterieller Blutdruck

² Die Dosierungen für Katecholamine ist angegeben in µg / min / kg Körpergewicht

³ GCS = Glasgow Coma Scale (s.a. Kapitel 6.1.4)

Tabelle 11: Errechnung des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score

(nach Vincent et al., 1996)

6.1.2 Multiple Organ Failure (MOF) Score

Organsystem	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Lunge	maschinelle Beatmung: keine	FiO ₂ ≤ 0,4 und PEEP ≤ 10 cmH ₂ O	FiO ₂ > 0,4 oder PEEP > 10 cmH ₂ O
Herz / Kreislauf ¹	Dopamin ≤ 5	Dopamin > 5 oder Dobutamin	Noradrenalin oder Adrenalin
Niere		Serum-Kreatinin ≥ 2 mg/dl	CVVH oder Dialyse
Leber ²		Bilirubin 2,0 – 5,99 mg/dl	Bilirubin ≥ 6 mg/dl oder GOT ≥ 50U/l
Blut		Leukozyten 30–59,9/nl oder Thrombozyten < 50/nl	Leukozyten < 2,5/nl oder ≥ 60/nl oder dissem. intravasale Gerinnung
Magen- Darmtrakt		Cholezystitis oder Stressulkus	Gallenblasenperforation oder Ulkusblutung mit > 2 EK/d oder Pankreatitis oder nekrotisierende Enterokolitis
ZNS	GCS ³ 15-12	GCS ³ 11-9 (Bewusstseinsintrübung)	GCS ³ 8-3 (Koma / diffuse Neuropathie)

Gesamtpunktzahl MOF-Score = Summe der sieben Einzelwertungen (0-14 Punkte)

¹ Die Dosierung für Dopamin ist angegeben in µg / min / kg Körpergewicht, die anderen Katecholamine werden dosisunabhängig bewertet. Bei (Goris et al., 1985) wird die Unterstützung von Herz und Kreislauf allein durch Dopamin in Dosierungen bis über 10 µg / min / kg und Nitroglyzerin bewertet. Da auf den Intensivstationen der untersuchten Patienten Dopamin gewöhnlich nur bis max. 10 µg / min / kg, jedoch zusätzlich Dobutamin, Adrenalin und Noradrenalin verwendet werden, wurde der Score wie oben angegeben angepasst.

² Bei (Goris et al., 1985) wird in der Kategorie „Leber“ ein Punkt für die Serum-GOT-Konzentration von 25 bis 49 U/l vergeben. Um die anderen Kategorien relativ stärker zu gewichten, wurde diese Position nicht übernommen.

³ GCS = Glasgow Coma Scale (s.a. Kapitel 6.1.4)

Bem.: Bei der Verknüpfung „**und**“ müssen beide Bedingungen zutreffen, während „**oder**“ bedeutet, dass mindestens eine Bedingung ausreicht, aber auch mehrere zutreffen dürfen.

Tabelle 12: Errechnung des Multiple Organ Failure (MOF) Score (nach Goris et al., 1985)

6.1.3 Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation (APACHE) II Score

Werte für akute Physiologie	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Rektaltemperatur (°C)	36,0-38,4	38,5-38,9 34,0-35,9	32,0-33,9	39,0-40,9 30,0-31,9	≥ 41,0 ≤ 29,9
Mittlerer arterieller Blutdruck, MAP (mmHg)	70-109		110-129 50-69	130-159	≥ 160 ≤ 49
Herzfrequenz (Ventrikel) (pro Min.)	70-109		110-139 55-69	140-179 40-54	≥ 180 ≤ 39
Atemfrequenz (spontan oder beatmet) (pro Min.)	12-24	25-34 10-11	6-9	35-49	≥ 50 ≤ 5
Oxygenierung (mmHg) a) wenn $FiO_2 \geq 0,5$: $AaDO_2$ ¹ b) wenn $FiO_2 < 0,5$: PaO_2 ²	< 200 > 70	61-70	200-349	350-499 55-60	≥ 500 < 55
arterieller pH-Wert ()	7,33-7,49	7,50-7,59	7,25-7,32	7,60-7,69 7,15-7,24	≥ 7,70 < 7,15
venöses HCO_3^- (mmol/l) (nur bei fehlender art. BGA)	22,0-31,9	32,0-40,9	18,0-21,9	41,0-51,9 15,0-17,9	≥ 52,0 < 15,0
Na⁺-Konzentration im Serum (mmol/l)	130-149	150-154	155-159 120-129	160-179 111-119	≥ 180 ≤ 110
K⁺-Konzentration im Serum (mmol/l)	3,5-5,4	5,5-5,9 3,0-3,4	2,5-2,9	6,0-6,9	≥ 7,0 ≤ 2,5
Kreatinin-K. i. S. (mg/dl) (bei ANV doppelte Punkte)	0,6-1,4		1,5-1,9 < 0,6	2,0-3,4	≥ 3,5
Hämatokrit (%)	30,0-45,9	46,0-49,9	50,0-59,9 20,0-29,9		≥ 60,0 < 20,0
Leukozyten im Blut (pro nl)	3,0-14,9	15,0-19,9	20,0-39,9 1,0-2,9		≥ 40,0 < 1,0
Glasgow Coma Scale ()³	Punkte = 15 - GCS				

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Fortsetzung für APACHE II Score					
Werte für Alter	0 Punkte	2 Punkte	3 Punkte	5 Punkte	6 Punkte
Alter (Jahre)	≤ 44	45-54	55-64	65-74	≥ 75
Werte für chronische Erkrankungen	2 Punkte		5 Punkte		
Nur bei vorbestehenden schweren Organinsuffizienzen oder bei Immunschwäche ⁴	- elektive Operation vor APACHE II - Messung		- Notfalloperation vor APACHE II - Messung - oder Inoperabilität		
Gesamtpunktzahl APACHE II Score = Summe der 14 Einzelwertungen (bei drei Kategorien) (0-71 Punkte)					

¹ AaDO₂: Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz

² PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck, ³ Glasgow Coma Scale: s. Kapitel 6.1.4

⁴ Zu den Definitionen s. Originalarbeit (Knaus et al., 1985)

Tabelle 13: Errechnung des „Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation“ (APACHE) II Score (nach Knaus et al., 1985)

6.1.4 Glasgow Coma Scale (GCS)

Punkte	Öffnen der Augen	Punkte	Motorik	Punkte	Sprache
4	spontan	6	nach Aufforderung	5	orientiert, klar
3	auf Anruf	5	gezielte Abwehrbewegung	4	verwirrt
2	auf Schmerzreiz	4	Massenbewegungen	3	einzelne Wörter
1	nicht	3	Beugesynergien	2	einzelne Laute
		2	Strecksynergien	1	keine
		1	schlaff		

Gesamtpunktzahl = Summe der drei Einzelwertungen (3-15 Punkte)

Tabelle 14: Errechnung des Glasgow Coma Scale (GCS) (nach Teasdale et al., 1979)

7 Literaturverzeichnis

- Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; 1: 331-333
- Balog A, Ocsovszki I, Mandi Y. Flow cytometric analysis of procalcitonin expression in human monocytes and granulocytes. *Immunol Lett* 2002; 84: 199-203
- Becker KL, Nylén ES, Cohen R, Snider RH. Calcitonin: Structure, Molecular Biology, and Actions. in: *Principles of Bone Biology*, Acad. Press 1996; 471-494
- Bracq S, Taboulet J, Machairas M, Lasmoles F, Houssin D, Moukhtar MS, Jullienne A. Calcitonin mRNA is produced in liver by two different splicing pathways. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 128: 111-115
- Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26: S64-74
- Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 888-889
- Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999; 27: 2172-2176
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-1608
- De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolo R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner JD, Glauser MP, Heumann D. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25: 607-613
- Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000; 32: 274-278
- Ghillani PP, Motte P, Troalen F, Jullienne A, Gardet P, Le Chevalier T, Rougier P, Schlumberger M, Bohuon C, Bellet D. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res* 1989; 49: 6845-6851
- Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrere JS. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985; 120: 1109-1115
- Gramm HJ, Dollinger P, Beier W. Procalcitonin - ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort. Longitudinalstudien bei Patienten mit Sepsis und Peritonitis. *Chir Gastroenterol* 1995; 11: 51-54

- Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ, Thijs LG, Aarden LA. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989; 74: 1704-1710
- Hammer S, Meisner F, Dirschedl P, Hobel G, Fraunberger P, Meiser B, Reichardt B, Hammer C. Procalcitonin: a new marker for diagnosis of acute rejection and bacterial infection in patients after heart and lung transplantation. *Transpl Immunol* 1998; 6: 235-241
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J. 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
- Hergert M, Lestin HG, Scherkus M, Brinker K, Klett I, Stranz G, Lestin F. Procalcitonin in Patients with Sepsis and Polytrauma. *Clin Lab* 1998; 44: 659-670
- Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F, Husing J, Strupat M, Philipp T, Kribben A. Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 975-979
- Hirano T. The biology of interleukin-6. *Chem Immunol* 1992; 51: 153-180
- Huber W, Schweigart U, Bottermann P. Failure of PCT to indicate severe fungal infection in two immunodeficient patients. *Infection* 1997; 25: 377-378
- Jacobs JW, Lund PK, Potts JT, Jr., Bell NH, Habener JF. Procalcitonin is a glycoprotein. *J Biol Chem* 1981; 256: 2803-2807
- Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74: 1-10
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829
- Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, Moukhtar MS. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett* 1984; 167: 93-97
- Lecharny JB, Khater D, Bronchard R, Philip I, Durand G, Desmonts JM, Dehoux M. Hyperprocalcitonemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2001; 29: 323-325
- Lind L, Carlstedt F, Rastad J, Stiernstrom H, Stridsberg M, Ljunggren O, Wide L, Larsson A, Hellman P, Ljunghall S. Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 93-99

- Mandi Y, Farkas G, Takacs T, Boda K, Lonovics J. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000; 28: 41-49
- Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schuttler J. Procalcitonin - influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 597-601
- Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 1999; 3: 45-50
- Meisner M. Der LUMItest PCT-Meßkit. In: M Meisner, Hrsg. Procalcitonin (PCT). Ein neuer, innovativer Infektionsparameter. Biochemische und klinische Aspekte. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 2000: 164-175
- Meisner M, Huttemann E, Lohs T, Kasakov L, Reinhart K. Elimination of procalcitonin and plasma concentrations during continuous veno-venous haemodiafiltration in septic patients. *Eur J Anaesthesiol* 2000a; 17: 665-671
- Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med* 2000b; 26: S212-216
- Meisner M, Huttemann E, Lohs T, Kasakov L, Reinhart K. Plasma concentrations and clearance of procalcitonin during continuous veno-venous hemofiltration in septic patients. *Shock* 2001; 15: 171-175
- Members of the ACCP / SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874
- Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998; 24: 185-188
- Minvielle S, Giscard-Dartevelle S, Cohen R, Taboulet J, Labye F, Jullienne A, Rivaille P, Milhaud G, Moukhtar MS, Lasmoles F. A novel calcitonin carboxyl-terminal peptide produced in medullary thyroid carcinoma by alternative RNA processing of the calcitonin/calcitonin gene-related peptide gene. *J Biol Chem* 1991; 266: 24627-24631

- Moerer O, de Rossi L, Rossaint R, Burchardi H. Sepsis - Epidemiologie und ökonomische Aspekte. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 2003; 28: 4-19
- Molter GP, Soltesz S, Kottke R, Wilhelm W, Biedler A, Silomon M. Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery. *Anaesthesist* 2003; 52: 210-217
- Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999; 27: 34-35
- Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Bergmann A. Sensitive immunoluminometric assay for the detection of procalcitonin. *Clin Chem* 2002a; 48: 788-790
- Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab* 2002b; 48: 263-270
- Moya F, Nieto A, JL RC. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem* 1975; 55: 407-413
- Mueller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 977-983
- Mueller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396-404
- Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1031
- Nylén ES, Whang KT, Snider RH, Jr., Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1001-1006
- Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jäger L, Reinhart K. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999a; 134: 49-55
- Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999b; 37: 363-368

- Oppert M, Reinicke A, Mueller C, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2002; 53: 167-170
- Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 832-840
- Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbach HG, Marohl K, Kuhlmann WD, Weinhold C. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 275-279
- Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, Stonans I, Zipfel PF, Reinhart K. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 789-797
- Russwurm S, Stonans I, Stonane E, Wiederhold M, Lubert A, Zipfel PF, Deigner HP, Reinhart K. Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock* 2001; 16: 109-112
- Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, Ishiko T, Ikei S, Egami H, Hisano S, Ogawa M. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine* 1994; 6: 181-186
- Schmidt M, Burchardi C, Sitter T, Held E, Schiffel H. Procalcitonin in patients undergoing chronic hemodialysis. *Nephron* 2000; 84: 187-188
- Schroeder J, Staubach KH, Zabel P, Stueber F, Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 33-38
- Silomon M, Bach F, Ecker D, Graeter T, Grundmann U, Larsen R. Procalcitonin nach extrakorporaler Zirkulation. Synthese im Hepatosplanchnikusgebiet? *Anaesthesist* 1999; 48: 395-398
- Staehler M, Überfuhr P, Reichart B, Hammer C. Differentialdiagnostik der Abstoßungsreaktion und Infektion bei herztransplantierten Patienten: neue Wege mit Zytokinen und Procalcitonin als Marker. *Transplantationsmedizin* 1997; 9: 44-50
- Steinwald PM, Whang KT, Becker KL, Snider RH, Nylén ES, White JC. Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Crit Care* 1999; 3: 11-16
- Struck J, de Almeida P, Bergmann A, Morgenthaler NG. High concentrations of procalcitonin but not mature calcitonin in normal human milk. *Horm Metab Res* 2002; 34: 460-465

- Teasdale G, Murray G, Parker L, Jennett B. Adding up the Glasgow Coma Score. *Acta Neurochir Suppl* 1979; 28: 13-16
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. 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: 707-710
- Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800
- Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38: 189-197
- Wagner KE, Martinez JM, Vath SD, Snider RH, Nylen ES, Becker KL, Mueller B, White JC. Early immunoneutralization of calcitonin precursors attenuates the adverse physiologic response to sepsis in pigs. *Crit Care Med* 2002; 30: 2313-2321
- Weglohner W, Struck J, Fischer-Schulz C, Morgenthaler NG, Otto A, Bohuon C, Bergmann A. Isolation and characterization of serum procalcitonin from patients with sepsis. *Peptides* 2001; 22: 2099-2103
- Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann CJ, Lindner KH, Schobersberger W. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med* 2002; 30: 1112-1117
- Wrenger S, Kahne T, Bohuon C, Weglohner W, Ansorge S, Reinhold D. Amino-terminal truncation of procalcitonin, a marker for systemic bacterial infections, by dipeptidyl peptidase IV (DP IV). *FEBS Lett* 2000; 466: 155-159

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. A. Hoeft danke ich für die Überlassung des Themas und für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes sowie der Patientendaten.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. F. Stüber ganz besonders für die Betreuung der Arbeit an dieser Dissertation und für seinen fachlichen Rat.

Ebenso danke ich Frau Alexandra Casalter, Herrn Helge Sillmann und dem Pfllegeteam der operativen Intensivstationen für eine gute Zusammenarbeit.

Meinen Eltern und Christine danke ich sehr für ihre Geduld und Unterstützung bei dieser Arbeit.