

Deutsches Herzzentrum München  
Universitätsklinik der Technischen Universität München

**Wertigkeit von Procalcitonin als inflammatorischer Marker  
nach Operationen von angeborenen Herzfehlern**

Mirjam Sabine Meyer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. R. M. Oberhoffer

2. apl. Prof. Dr. P. B. Lupp

Die Dissertation wurde am 09.11.2007 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 23.01.2008 angenommen.

Gewidmet meinen Eltern  
Dieter und Christa Meyer  
und meinem Bruder Christoph Meyer

## INHALTSVERZEICHNIS

	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1 Infektionen in der Herzchirurgie	7
1.2 Das systemische Inflammationssyndrom	9
1.3 Procalcitonin	10
<b>2. Fragestellung</b>	<b>13</b>
<b>3. Patienten und Methodik</b>	<b>14</b>
3.1 Patientenkollektiv	14
3.2 Einteilung des Patientenguts nach der Art der Operation	14
3.3 Extrakardiale Diagnosen	15
3.4 Studienbeschreibung	16
3.5 Bestimmungsmethoden	17
3.5.1 Procalcitonin	17
3.5.2 IL6	20
3.5.3 IL8	20
3.5.4 C-reaktives Protein	21
3.6 Statistische Methode	22
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>23</b>
4.1 Patientenkollektiv	23
4.2 Verlauf der Entzündungsparameter	23
4.3 Patienten mit und ohne EKZ	25
4.4 Patienten mit und ohne Keimnachweis	27
4.5 Patienten mit und ohne Kreislaufstillstand	29
4.6 Untersuchung denkbarer zusätzlicher Einflußgrößen auf das Verhalten von PCT, CRP, IL6 und IL8	31

4.6.1	Einfluß intraoperativer Faktoren	31
4.6.1.1	Einfluß der Dauer der EKZ	31
4.6.1.2	Einfluß der Operationsdauer	32
4.6.1.3	Einfluß der Aortenabklemmzeit	33
4.6.1.4	Einfluß einer intraoperativen Hypothermie	34
4.6.2	Einfluß postoperativer Faktoren	36
4.6.2.1	Einfluß der Beatmungsdauer	36
4.6.2.2	Einfluß des Beatmungsdrucks	37
4.6.3	Einfluß intraoperativ gegebener Medikamente	38
4.6.3.1	Einfluß von Aprotinin	38
4.6.3.2	Einfluß von Antihistaminika	39
4.6.3.3	Einfluß von Steroiden	40
4.7	Korrelation von PCT mit CRP, IL-6 und IL-8	41
4.8	Leukozyten und Körpertemperatur als Infektionsparameter im Vergleich zu Procalcitonin	42
4.8.1	Leukozyten und PCT	42
4.8.2	Körpertemperatur und PCT	43
4.9	Zusammenfassung der Ergebnisse	44
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>45</b>
<b>6.</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>55</b>
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>56</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>58</b>
<b>9.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>67</b>
<b>10.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>70</b>
<b>11.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>71</b>
<b>12.</b>	<b>Dankvermerk</b>	<b>72</b>

## 1. EINLEITUNG

Zur Diagnose entzündlicher Erkrankungen und zur Charakterisierung der Immunantwort sind heutzutage zahlreiche Laborparameter verfügbar. In der täglichen Routinediagnostik gibt es jedoch nur wenige Parameter, die man zur Überwachung kritisch kranker Patienten und zur Kontrolle des Therapieverlaufs heranziehen kann. Oft sind diese Parameter in ihrer Aussagekraft unspezifisch und damit in ihrer Beurteilbarkeit eingeschränkt. Kriterien wie Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Differentialblutbild oder C-reaktives Protein erlauben zwar eine frühzeitige Diagnose, aber weder eine Differenzierung des Schweregrades noch eine Beurteilung des Ursprungs und des Aktivitätszustandes der Inflammation (31). Mikrobiologische Befunde sind aufgrund ihres schwierigen Nachweises nur bedingt zur frühzeitigen Diagnose eines entzündlichen Geschehens geeignet (28). Die Bestimmung von Endotoxin und Zytokinen steht für die Routine meist nicht zur Verfügung und bringt häufig keine reproduzierbaren Ergebnisse (22).

1993 wurde Procalcitonin (PCT) erstmals im Blut von Kindern mit Sepsis gefunden (4). Inzwischen hat sich Procalcitonin in verschiedenen Studien als ein selektiver Diagnoseparameter für systemisch wirksame bakterielle, parasitäre und pilzbedingte Infektionen erwiesen (26,11,24,25,27,44). Die Höhe der PCT-Werte steht dabei in einem engen und parallelen Zusammenhang mit dem Ausmaß, der Größe und der Ausbreitung der Entzündung, sowie dem Verlauf und der Aktivität der immunologischen Gesamtreaktion (44). Hauptstimulus für eine PCT-Induktion ist nach experimentellen Untersuchungen die systemische Wirkung von bakteriellen Endotoxinen (18). Erkrankungen, in deren Verlauf bakterielle Endotoxine pathogenetisch eine Rolle spielen, weisen daher sehr hohe PCT-Spiegel auf (43). Allerdings kann es auch ohne bakterielle Infektion oder ohne Vorliegen eines bakteriellen Fokus, wie beispielsweise nach größeren operativen

Eingriffen oder im Rahmen eines systemischen Inflammationssyndroms (SIRS), zu erhöhten PCT-Werten kommen. Diese Werte liegen jedoch meist deutlich unterhalb der Werte vergleichbarer Patienten mit bakteriellen Foki. Dagegen wird PCT bei viralen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, chronischen Entzündungen sowie bei lokalen und organbezogenen bakteriellen Infektionen nicht induziert (44).

Diese Eigenschaften des Procalcitonins könnte man zur Differenzierung zwischen bakteriell bedingten und anderweitig verursachten Entzündungsreaktionen heranziehen.

Nach großen chirurgischen Eingriffen, besonders nach Herzoperationen mit extrakorporalem Kreislauf, ist das Infektionsrisiko erhöht (60,57).

Da die meisten Patienten unmittelbar nach Operationen unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation pathologisch hohe Entzündungsparameter aufweisen und zusätzlich die Kriterien eines SIRS erfüllen (15), ist es nicht einfach, allein durch Laborparameter zu erkennen und zu differenzieren, ob eine manifeste Infektion vorliegt bzw. sich im Prodromalstadium befindet oder ob es sich um einen „normalen“ postoperativen Verlauf handelt.

Daher ist gerade hier eine frühzeitige Differenzierung zwischen einer „reellen“ Infektion und eines SIRS sehr wichtig, da ihr erhebliche klinische Relevanz zukommt.

## 1.1 Infektionen in der Herzchirurgie

Die Zunahme und die erweiterte Indikationsstellung für offene Herzeingriffe bei Kindern mit angeborenem Herzfehler ist aller Erfahrung nach mit einem hohen Infektionsrisiko verbunden.

Voraussetzung für die Ausbildung einer Infektion ist das Eindringen, Haftenbleiben und die Vermehrung von Mikroorganismen im menschlichen Organismus. Entstehung und Verlauf einer Infektion hängen sowohl von den pathogenen Eigenschaften der Mikroorganismen, als auch von der Empfänglichkeit und der Abwehrkraft des Patienten ab.

Die Inzidenz von Infektionen nach offenen Herzeingriffen wird in der Literatur zwischen

0,8 –1,5 % angegeben (16,32).

In der Herzchirurgie spielen folgende Infektionen eine wesentliche Rolle:

- Bronchopulmonale Infektionen
- Bakteriämien und Sepsis
- Wundinfektionen, insbesondere die Sternuminfektion

Hauptkeimquelle ist meistens der Patient selbst, ausgehend von der physiologischen Keimflora während der Operation. Durch das Eindringen und Wandern in andere Organsysteme kann sich die physiologische Flora spontan zu fakultativ pathogenen Keimen entwickeln (endogene Infektion). Dabei spielt der Gastrointestinaltrakt die wesentlichste Rolle, da er auf Kreislaufschwankungen und Ischämie besonders empfindlich reagiert (37,54,69). Durch die extrakorporale Zirkulation kommt es oft zu einer relativen Minderperfusion mit einer ödematösen Schwellung der Darmwand. Auf diese Weise wird die Einwanderung der Darmbakterien ins Blut und die Entstehung einer systemischen Entzündungsreaktion begünstigt (30,45).

Eine andere wichtige Infektionsquelle stellt die nosokomiale Infektion dar (exogene Infektion). Nosokomiale Infektionen haben in den letzten Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen. Dafür gibt es verschiedene Gründe:

- Extremes Lebensalter der operierten Patienten (z.B. Frühgeborene)
- Größere chirurgische Eingriffe
- Invasive diagnostische und therapeutische Maßnahmen
- Zunehmende Resistenzentwicklung der Bakterien gegenüber herkömmlicher Antibiotika

Für diese Art der Infektion spielt einerseits der Grad der Interaktion zwischen Patienten und Klinikpersonal sowie die Dauer des Klinikaufenthaltes, wie auch das geschwächte Immunsystem der Patienten eine wichtige Rolle.

Gerade in der Herzchirurgie gibt es eine Reihe an Faktoren, die erfahrungsgemäß eine Infektion begünstigen :

Präoperativ - Diabetes mellitus, Adipositas; höheres Alter der Patienten, Früh- und Neugeborene, Krankenhausaufenthalt > 5 Tage, Chronisch-

Obstruktive-

Lungenerkrankung (COPD), abgeschwächte Immunlage, Low Cardiac Output Syndrom

Intraoperativ - Verlängerte Operationsdauer, längere HLM-Dauer, Low Cardiac Output Syndrom

Postoperativ - Langzeitbeatmung, Hämatombildung im Wundbereich, Rethorakotomie, Low Cardiac Output Syndrom, Keimkontamination durch das Umfeld, invasives Monitoring

Auch die Folgen einer akuten Entzündungsreaktion, welche durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wesentlich bedingt ist, können grundsätzlich eine Infektion begünstigen (15,58).



## 1.2 Das systemische Inflammationssyndrom

Von einem systemischen Inflammationssyndrom (=SIRS=systemic inflammatory response syndrome) wird gesprochen, wenn ein der Sepsis vergleichbares Krankheitsbild vorliegt, ohne daß jedoch eine Infektion nachweisbar ist.

Das SIRS ist in folgender Weise gekennzeichnet (für Erwachsene):

- Körpertemperatur  $> 38^{\circ}\text{C}$  oder  $< 36^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz  $> 90/\text{min}$
- Atemfrequenz  $> 20/\text{min}$  oder  $\text{paCO}_2 < 38\text{mmHg}$
- Leukozyten  $> 12\,000/\mu\text{l}$  bzw.  $10\%$  Stabkernige oder  $< 4000/\mu\text{l}$

Bei Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation oder intraoperativem Herz-Kreislauf-Stillstand zeigt sich regelmäßig im postoperativen Verlauf ein pathologischer Anstieg der Entzündungsparameter.

Beteiligt an dieser systemischen Entzündungsreaktion sind lokale und systemisch freigesetzte Zytokine und Glukokortikoide. Interleukin 6 scheint dabei eine besondere Rolle zu spielen. Weiterhin wird durch die Zytokine das Immunsystem beeinträchtigt, die posttraumatische Abwehr geschwächt und so die Infektanfälligkeit erhöht.

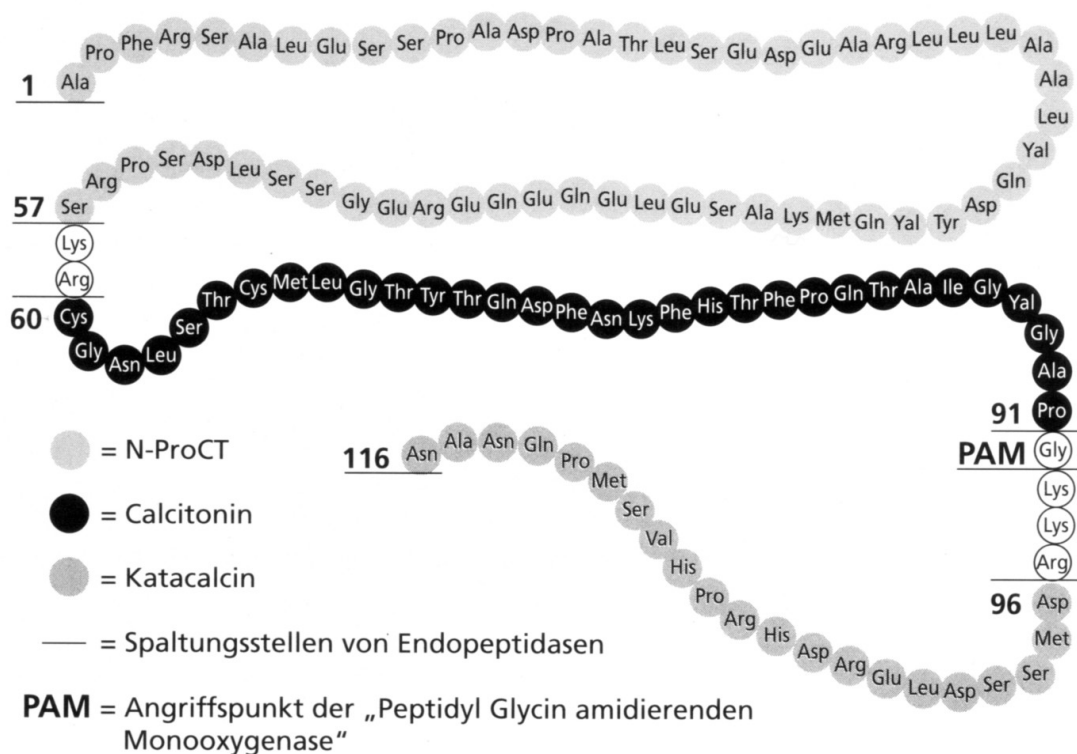
Das SIRS kann bis zum Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (MODS) oder Multiorganversagen führen.

## 1.3 Procalcitonin

### 1.3.1 Chemische Zusammensetzung von Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) ist ein Polypeptid aus 116 Aminosäuren und ist das Prohormon von Calcitonin. Unter physiologischen Stoffwechselbedingungen wird hormonell aktives Calcitonin in den C-Zellen der Schilddrüse aus PCT durch spezifische Proteolyse gebildet und sezerniert.

**Abb.1** Schematische Darstellung der Aminosäuren von PCT

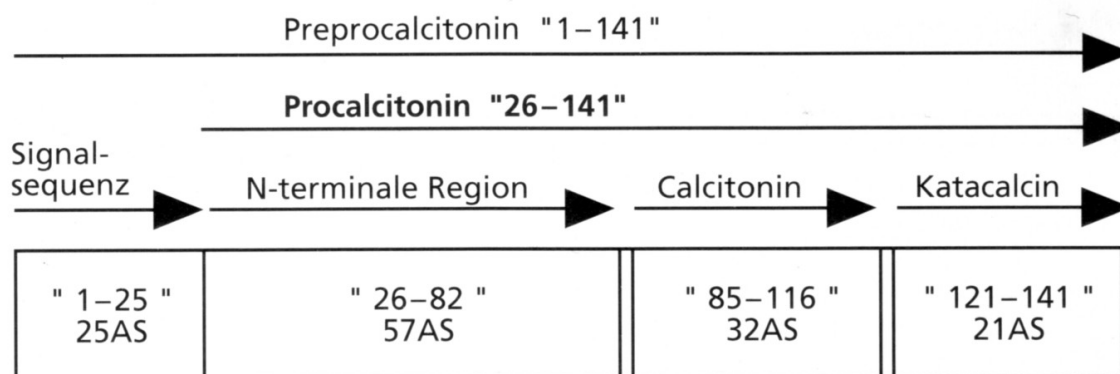


### 1.3.2 Procalcitonin Biosynthese

Nach Transkription des Calcitonin-Gens CALC-1 und Prozessierung der RNA entsteht eine mRNA, die ein 141 Aminosäuren umfassendes Protein mit einem Molekulargewicht von 16kDA kodiert.

Dieses Vorläuferprotein wird Preprocalcitonin genannt. Es besteht aus einer Signalsequenz, dem N-Pro als N-terminale Region, der mittelregionalen Calcitoninsequenz und dem Katalcalcin als C-terminale Region.

Die Signalsequenz ist stark hydrophob und kodiert als Signal für die Bindung an das endoplasmatische Retikulum. Nach der Aufnahme in das endoplasmatische Retikulum wird die Signalsequenz (AS1-25) durch Endopeptidasen abgespalten. Das resultierende Protein besteht nun aus 116 Aminosäuren und wird Procalcitonin genannt.



**Abb.2** Preprocalcitonin, PCT und Fragmente

Eine nachweisbar erhöhte PCT-Konzentration bei systemisch wirksamen bakteriellen Infektionen, Sepsis und MODS wurde bereits in verschiedenen Studien beschrieben (1,4,20,23). Unter dem Einfluß von proinflammatorischen Zytokinen und bakteriellen Endotoxinen unterbleibt dabei die gezielte proteolytische Spaltung von PCT im Golgi-Apparat, so daß Procalcitonin und seine Fragmente in das Plasma abgegeben werden (7,14,56).

Bei Patienten, die sich einer totalen Thyreoidektomie unterzogen haben, konnten im Rahmen einer schweren bakteriellen Infektion hohe Konzentrationen von Procalcitonin trotz fehlenden Nachweises einer Calcitoninsekretion nachgewiesen werden (47).

Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, daß PCT im Rahmen von Infektionen auch extrathyreoidal gebildet wird (47,3).

Als Syntheseort im Rahmen schwerer Infektionen werden neuroendokrine Zellen des Lungengewebes (8,48,49) und der Gastrointestinaltrakt (42,59,62) angenommen. Neben diesen beiden genannten Syntheseorten konnte noch mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase Kettenreaktion der Nachweis erbracht werden, daß die PCT-mRNA in menschlichen mononukleären Zellen existiert (51,52,53). Dieser Prozeß wird ebenfalls durch proinflammatorische Zytokine wie z.B. IL-6 beeinflusst, welche die mononukleären Zellen aktivieren. Es ist daher anzunehmen, daß mononukleäre Zellen eine bedeutende Rolle bei der Synthese von PCT bei schweren Infektionen spielen.

Das Hauptanwendungsgebiet der PCT-Bestimmung läßt sich wie folgt gliedern:

- Zur Frühdiagnose von generalisierten Infektionen und Sepsis
- Zur infektiologischen Überwachung von Risikopatienten, z.B. nach Operationen
- Zur Beurteilung des Schweregrades und der Prognose bei generalisierten Infektionen, Sepsis und Multiorganversagen
- Zur Differentialdiagnose von bakteriellen versus viralen Infektionen

## **2. FRAGESTELLUNG**

Ziel dieser Studie war die Evaluierung der Wertigkeit von Procalcitonin als entzündungsassoziiertem Marker speziell nach Operationen von angeborenen Herzfehlern. Der PCT-Plasmakonzentrationsverlauf sollte prospektiv bei Patienten mit unterschiedlicher Entzündungsaktivität näher charakterisiert und mit der Kinetik etablierter und neuerer Entzündungsparameter verglichen werden. Insbesondere sollte gezeigt werden, ob mit Hilfe von PCT frühzeitige Aussagen zur Notwendigkeit therapeutischer Maßnahmen zur Infektbeherrschung möglich sind und ob PCT als Differentialdiagnoseparameter zur Unterscheidung von bakteriellen Infekten und abakteriellen postoperativen Inflammationsreaktionen des Körpers dienen kann. Bis heute liegt kein spezifischer Parameter vor, der eine Unterscheidung zwischen einem durch extrakorporale Zirkulation induzierten SIRS und einer beginnenden Infektion nach herzchirurgischen Eingriffen ermöglicht.

Um die tatsächliche Aussagekraft des PCT-Spiegels im Hinblick auf die Differenzierung zwischen bakteriellen und nicht bakteriellen postoperativen Entzündungsreaktionen zu bestimmen, wurden zusätzlich verschiedene Faktoren, die die PCT-Induktion beeinflussen könnten, untersucht. Unser Augenmerk richtete sich dabei auf folgende Gesichtspunkte:

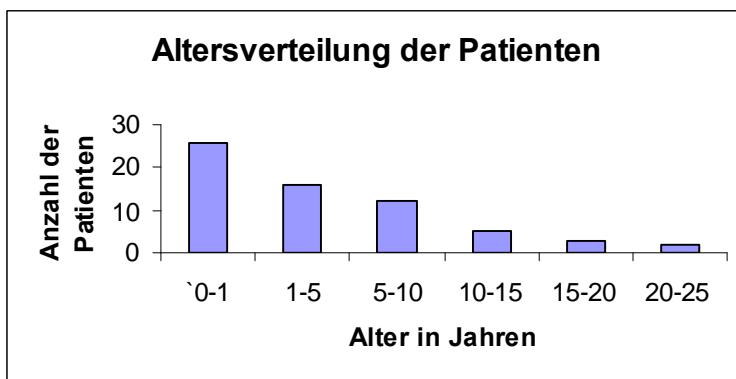
1. Einfluß der Operationsdauer
2. Einfluß der extrakorporalen Zirkulation
3. Einfluß der Aortenabklemmzeit
4. Einfluß einer intraoperativen Hypothermie
5. Einfluß der Beatmungsdauer
6. Einfluß des Beatmungsdrucks
7. Einfluß einer intraoperativen Gabe von Aprotinin, Antihistaminika und Steroiden

### 3. PATIENTEN UND METHODEN

#### 3.1 Patientenkollektiv

Prospektiv untersucht wurden 64 Patienten mit angeborenen Herzfehlern und Operationen am Herzen und/oder an den Gefäßen im Alter zwischen 19 Tagen und 25 Jahren (Durchschnittsalter 5,3 Jahre).

**Abb.3** demonstriert die Altersverteilung der Patienten:



#### 3.2 Einteilung des Patientenguts nach der Art der Operation

Anhand der ICD-9-CM – Klassifikation (International Classification of Disease, Ninth Revision, Clinical Modification) konnte das Patientengut in vier Kategorien, je nach Schweregrad und Komplexität der Operation, eingeteilt werden:

Kategorie	Operation	Anzahl der Fälle
1	Closed valvotomy, Atrial septectomy, Repair of atrial septal defect, Patent ductus arteriosus closure or pulmonary artery band, Systemic to pulmonary artery shunt, Thoracic vessel repair, direct	16

<u>Kategorie</u>	<u>Operation</u>	<u>Anzahl der Fälle</u>
2	Open valvotomy, Annuloplasty, Infundibulectomy, Subaortic stenosis resection, Repair of ventricular septal defect, Repair of endocardial cushion defect, Repair of Tetralogy of Fallot, Septal surgery, Operations adjacent to heart valves, Revision of procedure, Thoracic vessel repair with prosthesis	22
3	Valve replacement, Repair of total anomalous pulmonary venous connection, Repair of truncus arteriosus, Atrial inversion, Right ventricular-pulmonary artery conduit, Left ventricular-aorta conduit, Cavo-pulmonary shunt, Repair of vessel including aorto-pulmonary window	13
4	Arterial switch operation, Total cavo-pulmonary anastomosis, Diagnosis of hypoplastic left heart syndrome	13

### **3.3 Extrakardiale Diagnosen**

<u>Diagnose</u>	<u>Anzahl der Patienten</u>
Analatresie	1
Trisomie 21	4
Frühgeburt, konnatale CMV-Infektion	1
Bronchusobstruktion	1
Choanalstenose	1
Z.n. cerebralem Abszeß	1
Situs inversus abdominalis	1

### 3.4 Studienbeschreibung

In der prospektiven klinischen Studie wurden auf der kinder-kardiologischen Intensivstation, sowie im weiteren Verlauf auch auf den beiden kinder-kardiologischen Normalstationen am Deutschen Herzzentrum München von Juni 1999 bis November 1999 heparinisierte Blutproben gesammelt. Die dafür erforderlichen Blutentnahmen wurden zum größten Teil mit den Routinelaboruntersuchungen über postoperativ liegende arterielle bzw. zentralvenöse Zugänge abgenommen. Auf den Normalstationen erfolgte die Blutentnahme aus peripheren venösen Zugängen. Für jede einzelne Blutentnahme wurde eine Menge von 1,5 ml Blut benötigt. Pro Patient waren 11 Abnahmezeitpunkte festgelegt:

- T1** präoperativ
- T2** Beendigung der extrakorporalen Zirkulation (bei Operationen mit Herz-Lungen-Maschine), bzw. Beginn der Blutstillung (bei Operationen ohne Herz-Lungen-Maschine)
- T3** 1 Stunde nach OP
- T4** 4 Stunden nach OP
- T5** 12 Stunden nach OP
- T6 bis T11** Tag 1 bis Tag 6 nach OP

Die Analyse der Proben erfolgte mit standardisierten Immuno-Assays, wobei PCT, Interleukin-6 und Interleukin-8 bestimmt wurden. Zur gleichzeitigen Kontrolle und Einschätzung des postoperativen Verlaufs mit Auftreten und Abklingen einer systemischen entzündlichen Reaktion bzw. eines Infektes trugen weitere unspezifische Parameter bei. Dazu gehörten Routineuntersuchungen des CRP-Plasmaspiegels und Kontrolle des Blutbildes.



### 3.5 Bestimmungsmethoden

#### 3.5.1 Procalcitonin

PCT ist das hormonell inaktive Propeptid des Calcitonin und besteht aus 116 Aminosäuren. Unter normalen Stoffwechselbedingungen wird PCT in den C-Zellen der Schilddrüse synthetisiert und schnell proteolytisch in Calcitonin, Katalcalcin und den N-terminalen Rest gespalten, so daß es bei Gesunden mit einer Konzentration von weniger als 0,1 ng/ml im Serum mit den heute verwendeten Assays nicht nachweisbar ist (31,10,35,42,38,55). Im Unterschied dazu stammt durch bakterielle Infektionen induziertes und im Blut zirkulierendes Procalcitonin nach derzeitigen Vorstellungen nicht aus den C-Zellen der Schilddrüse. Bei diesen Syntheseorten außerhalb der Schilddrüse handelt es sich möglicherweise um Makrophagen und monozytäre Zellen verschiedener Organe. Nicht nur Leberzellen (13), auch Leukozyten (51,52) und neurokrine Zellen innerer Organe wie der Lunge und des Intestinums (6,8,48,66) können Calcitonin und seine Vorläuferpeptide synthetisieren. Die Procalcitoninbestimmung erfolgte mit dem LUMItest PCT der Firma BRAHMS Diagnostika GmbH, Berlin. Der Lumitest ist ein immunoluminometrischer Assay zur Bestimmung von Procalcitonin in Humanserum und Plasma. Dabei werden zwei antigenspezifische monoklonale Antikörper, die das Procalcitonin (Antigen) an zwei verschiedenen Stellen – dem Calcitonin- und dem Katalcalcinanteil – binden, im Überschuß eingesetzt.

Einer der beiden Antikörper ist lumineszenzmarkiert (Tracer) und liegt in gelöster Form vor, der andere ist auf der Innenseite der Reagenzröhrchen fixiert.

Während der Inkubation reagiert das PCT mit beiden Antikörpern zu sogenannten „Sandwich-Komplexen“, wodurch der lumineszenzmarkierte Antikörper an die Röhrchenoberfläche gebunden wird. Nach dem Reaktionsende wird der verbleibende

Tracerüberschuß durch sorgfältiges Waschen vollständig aus den Röhrrchen entfernt und verworfen.

Der Traceranteil, der nach dem Waschen an der Röhrrchenwand verblieben ist, wird durch die Messung des Lumineszenzsignals in einem dafür geeigneten Luminometer ermittelt. Die Größe des Lumineszenzsignals ist dabei der PCT-Konzentration der jeweiligen Probe direkt proportional. Über die Lumineszenzsignal-Werte der mitgeführten Standards läßt sich eine Standardkurve erstellen, an der die unbekanntes PCT-Konzentrationen der Patientenserum bzw.-plasmen abgelesen werden können.

PCT eignet sich durch seine Stabilität und seine Halbwertszeit von ca. 20 bis 24 Stunden in-vivo gut für die klinische Routinediagnostik. Es kann im Labor 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert werden, ohne daß ein nennenswerter Konzentrationsverlust auftritt. Auch haben weder die Art der Antikoagulation noch die Verwendung von Plasma oder Serum eine Auswirkung auf die PCT-Konzentration (41).

Die folgende Tabelle (Tab.1) zeigt die Referenzwerte von Procalcitonin für Erwachsene und Kinder ab dem 3. Lebenstag ( aus „ Die klinische Anwendung von PCT für Diagnose und Monitoring der Sepsis “, BRAHMS Diagnostika GmbH, April 2004 ).

<p><b>Normalwerte: &lt; 0,05 ng/ml</b> Gesunde Individuen ( Alter &gt; 3 Lebensstage )</p>	<p>Normalbereich des PCT (95% CI). Keine systemische Entzündungsreaktion.</p>
<p><b>PCT &lt; 0,5 ng/ml</b> Messbare, aber geringe PCT-Reaktion</p>	<p>Geringe oder keine signifikante systemische Entzündungsreaktion. Lokale Entzündung und lokale Infektion sind möglich.</p>
<p><b>PCT 0,5 - &lt; 2,0 ng/ml</b> Signifikante, aber mäßiggradige systemische Entzündungsreaktion. Eine Infektion ist möglich, aber es sind mehrere Zustände bekannt, die ebenfalls PCT induzieren (schweres Trauma, große Operation, kardiogener Schock).</p>	<p>Bei Infektionsnachweis: Positive Sepsis-Diagnose. Weitere Bestimmungen des PCT-Spiegels empfohlen (6 – 24 Stunden).</p>
<p><b>PCT &gt; 2 und &lt; 10 ng/ml</b> Schwere systemische Entzündungsreaktion, am wahrscheinlichsten infolge einer Infektion (Sepsis), sofern keine anderen Gründe bekannt sind ( s. oben).</p>	<p>Hohes Risiko für die Entwicklung einer Organdysfunktion. Bei dauerhaft erhöhten Werten (&gt; 4 Tage) : Therapie der Sepsis überdenken. Schlechter Verlauf. Tägliche Messung des PCT-Spiegels empfohlen.</p>
<p><b>PCT &gt; 10 ng/ml</b> Ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion, nahezu ausschließlich infolge einer schweren bakteriellen Sepsis oder eines septischen Schocks.</p>	<p>Häufig mit Organdysfunktion verbunden. Hohes Risiko für einen letalen Verlauf. Tägliche Messung des PCT-Spiegels empfohlen.</p>

**Tab.1** PCT-Referenzbereiche und Interpretation der PCT-Serum- oder Plasmaspiegel

Auf die Aufführung der Normalwerte von weniger als 3 Tage alten Neugeborenen wurde verzichtet, da das jüngste Kind in unserer Studie bereits 19 Tage alt war.

### 3.5.2. Interleukin 6

Interleukin 6 (IL-6) ist eine Mediators substanz des Immunsystems mit mannigfaltigen biologischen Aktivitäten. Es kann von vielen verschiedenen Zellarten synthetisiert werden, darunter Monozyten/Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen, Keratinozyten, Mastzellen, T-Zellen und viele Tumorzelllinien. IL-6 fungiert in in-vivo und in-vitro als Differenzierungsfaktor für B-Zellen und Aktivierungsfaktor für T-Zellen. Erhöhte IL-6-Werte im Serum oder Plasma können bei verschiedenen Krankheiten wie etwa Sepsis, Autoimmunerkrankungen, Lymphome, AIDS, alkoholbedingten Leberschäden sowie bei Infektionen oder Organabstoßung auftreten.

IL-6 ist ein sehr zuverlässiger Parameter für die Charakterisierung der Immunreaktion bei schweren Erkrankungen. So korreliert die Höhe der IL-6-Werte vergleichsweise gut mit dem Ausmaß der Immunreaktion und dem Schweregrad der Erkrankung.

Neuere Untersuchungen konnten die Beobachtungen bestätigen, daß die IL-6-Werte nahezu proportional mit dem Schweregrad einer Sepsis ansteigen (55,50).

Die Bestimmung der IL-6-Werte aus den heparinisierten Blutproben erfolgte mittels eines sequentiellen immunometrischen Assays.

### 3.5.3 Interleukin 8

Die Bestimmung von IL-8 im Plasma ist als Prognoseparameter bei Sepsis, Trauma und Herzinsuffizienz sowie zur Frühdiagnostik einer neonatalen Sepsis sehr gut geeignet und eröffnet damit ein ähnliches Anwendungsgebiet wie die IL-6-Bestimmung. Dabei ist zu beachten, dass eine erhöhte IL-8-Konzentration keinerlei differentialdiagnostische Schlussfolgerungen erlaubt, sondern lediglich ein Marker für einen ablaufenden Entzündungsprozeß unterschiedlichster Genese ist.

Ursprünglich wurde angenommen, daß IL-8 hauptsächlich von Monozyten synthetisiert wird (68,70,56,17). Aber es konnte gezeigt werden, daß auch andere Zellen, wie beispielsweise Endothelzellen (61), Epithelzellen, Hepatozyten (34), Fibroblasten (65) und Chondrozyten IL-8 produzieren können. Monozyten sezernieren IL-8 innerhalb weniger Stunden nach Kontakt mit Bakterien oder Bakterientoxinen für eine limitierte Zeit. Gewebehypoxie und – trauma verursachen ebenfalls eine massive Freisetzung von IL-8 aus nicht-immunologischen Zellen. Daher ist die IL-8-Freisetzung in vivo sehr gut für die Einschätzung des Ausmaßes einer Organschädigung bzw. einer peripheren Hypoxie geeignet. Das erklärt die Indikation der IL-8-Messung vor allem in der Intensivmedizin und Kardiologie.

Die Bestimmung der IL-8-Werte aus den heparinisierten Blutproben erfolgte ebenso wie die Bestimmung von IL-6 mittels eines sequentiellen immunometrischen Assays.

#### 3.5.4 C-reaktives Protein

Das CRP ist ein Akute-Phase-Protein. Wie viele Akute-Phase-Proteine wird die Synthese durch Zytokine, insbesondere Interleukin 6 in der Leber induziert (21). Anders als bei PCT genügt zur Stimulation von CRP eine wesentlich geringere Inflamationsreaktion (43). CRP wird ebenso wie PCT durch Infektionen induziert, dabei besonders durch bakterielle Infektionen.

CRP hat bei schweren Infektionen den Nachteil, daß es empfindlicher und unspezifischer als PCT reagiert.

Die höhere diagnostische Sensitivität geht also zu Lasten der Spezifität bezüglich der Diagnose von Infektionen. So induzieren sowohl virale Infektionen, akute Abstoßungsreaktionen bei Transplantation, als auch unspezifische Stimuli, z.B. Operationen, bereits nennenswerte Plasmaspiegel von CRP.

CRP besteht aus identischen Polypeptidketten globulärer Struktur mit einem Molekulargewicht von jeweils 21000 kDa.

Seine Reaktion mit Rezeptoren der Zelloberfläche führt zur Opsonisation, verstärkter Phagozytose durch Makrophagen und Auslösung der Komplementkaskade an der geschädigten Zelle (21). Bei Gesunden liegt der Serum CRP-Wert unter 0,6 mg /dL.

Zur CRP-Bestimmung stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. So gibt es für größere Mengen von Proben die Nephelometrie, die Fluoreszenzpolarimetrie, immunenzymometrische Tests, homologe Enzym-Immunoassays und die Turbidimetrie.

In unserer Studie wurde der „enzyme immunoassay“ der Firma Immulite verwendet.

### **3.6 Statistische Methode**

Es wurde mit dem Kolmogorov – Smirnov - Test geprüft, ob eine Normalverteilung der konstanten Variablen vorliegt. Da dies nicht der Fall war, wurden nicht – parametrische Tests verwendet.

Beim Vergleich von zwei Gruppen miteinander kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung, ergänzt mit Box Plot als Zeichnung und Angabe von Median, Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung.

Zusammenhänge zwischen zwei kontinuierlichen Variablen wurden mit dem Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet.

Alle Tests sind zweiseitig durchgeführt worden. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt.

Alle Berechnungen wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der technischen Universität München durchgeführt. Dabei wurde das Programm „SPSS Version 11.5“ verwendet.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfaßt 64 Patienten im Alter zwischen 19 Tagen und 25 Jahren (Durchschnittsalter 5,3 Jahre).

8 Patienten wurden ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine operiert.

9 Patienten wurden unter vorübergehendem Herz-Kreislauf-Stillstand operiert.

Bei 8 Patienten lag postoperativ ein positiver Keimnachweis vor.

Bei 10 Patienten bestanden zusätzlich extrakardiale Diagnosen (s. Seite 13).

### 4.2 Verlauf der Entzündungsparameter

Bei den 64 Patienten zeigte sich ein postoperativ signifikanter Anstieg aller Parameter (IL-6, IL-8, CRP und PCT) ohne einen klinisch eindeutigen Nachweis einer Infektion. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß der Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration der einzelnen Parameter signifikant unterschiedlich ist.

Den postoperativen Verlauf der Parameter gibt Tabelle 2 wieder. Eine graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der einzelnen Parameter zeigt Abbildung 4.

	Zeit postop (Std.)	Median
Interleukin 6 (pg/ml)	4 ( T4 )	254,8 ± 353,5
Interleukin 8 (pg/ml)	4 ( T4 )	51,3 ± 99,8
Procalcitonin (ng/ml)	24 ( T6 )	5,2 ± 8,9
CRP (mg/l)	72 ( T8 )	84,6 ± 58

**Tab. 2:** Zeitpunkte der maximalen Serumkonzentration der einzelnen Marker

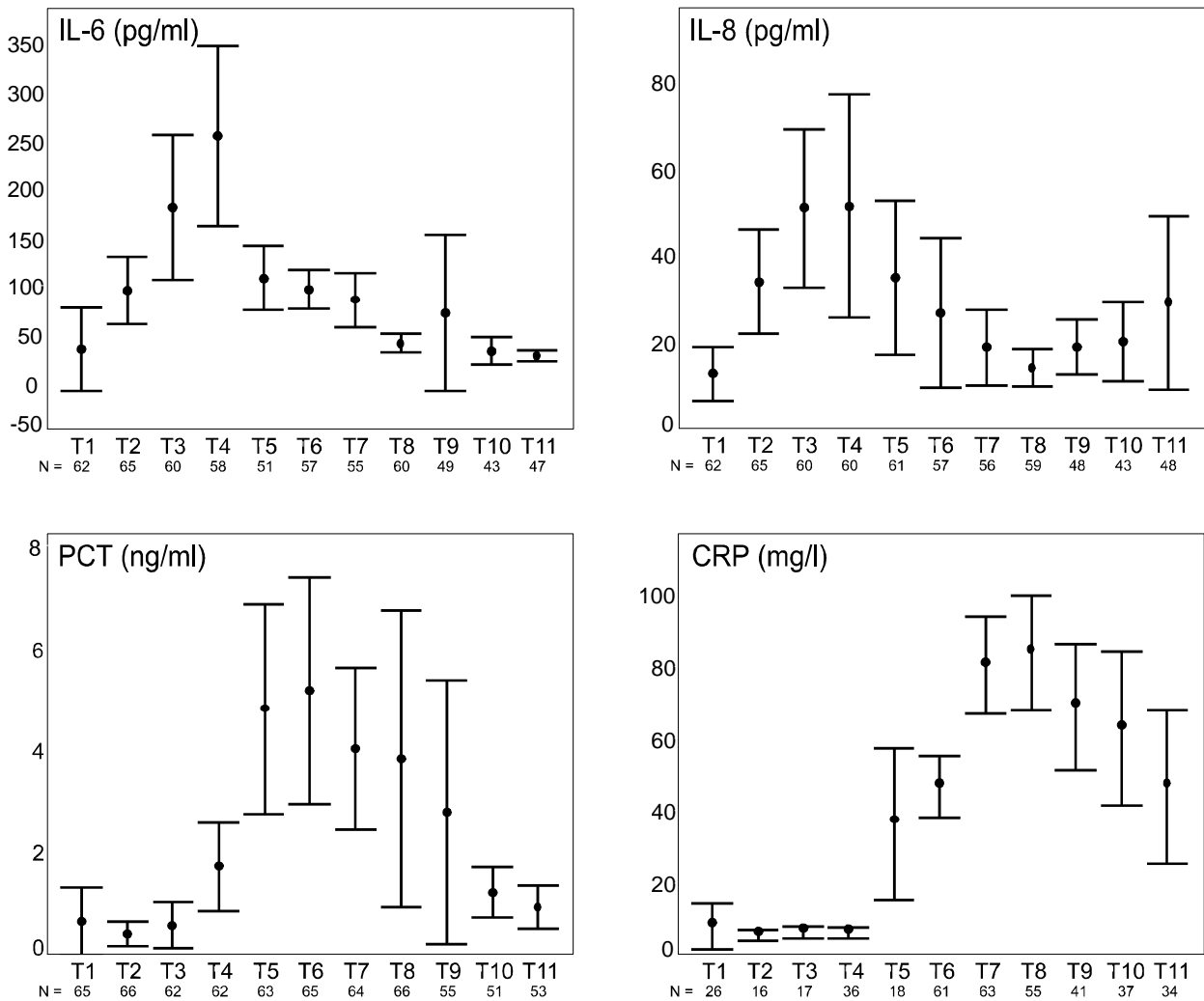
Als erster der bestimmten Parameter erreicht IL-8 sein Maximum zum Zeitpunkt T3-T4, d.h. die höchsten Werte liegen im Zeitraum zwischen einer und vier Stunden nach Ende der Operation.

IL-6 hat ein deutliches Maximum bei T4, d.h. vier Stunden nach Ende der Operation, gefolgt von Procalcitonin, das 24 Stunden später seine maximalen Konzentrationen erreicht.

Als letztes im zeitlichen Verlauf konnte man den CRP-Anstieg beobachten, nämlich 72 Stunden nach Operationsende, d.h. am Tag 3 nach OP.

Die Leukozytenzahl hat postoperativ ihr Maximum zum Zeitpunkt T7 (Tag 2 nach OP) mit einem Mittelwert von 15 270 Leukozyten/nl (s. Seite 40).





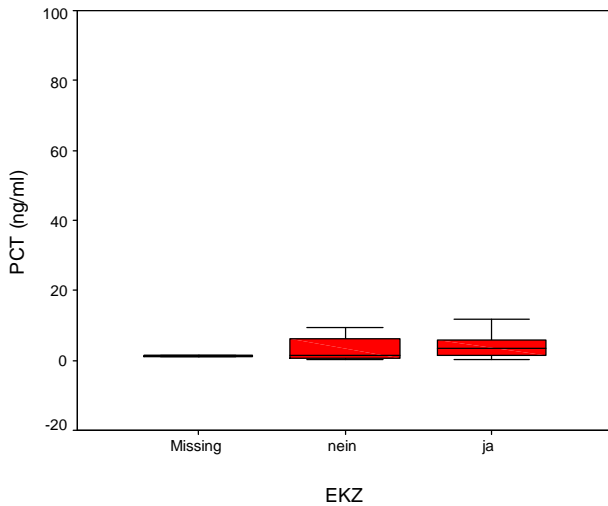
**Abb.4** Zeitlicher Verlauf von IL6, IL8, PCT und CRP ( Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall)  
 T1 = präoperativ, T2 = Ende der EKZ, T3 = 1 h nach OP, T4 = 4 h nach OP, T5 = 12 h nach OP, T6 - T11 = Tag 1 bis 6 nach OP, N = Fallzahl

### 4.3 Patienten mit und ohne extrakorporale Zirkulation

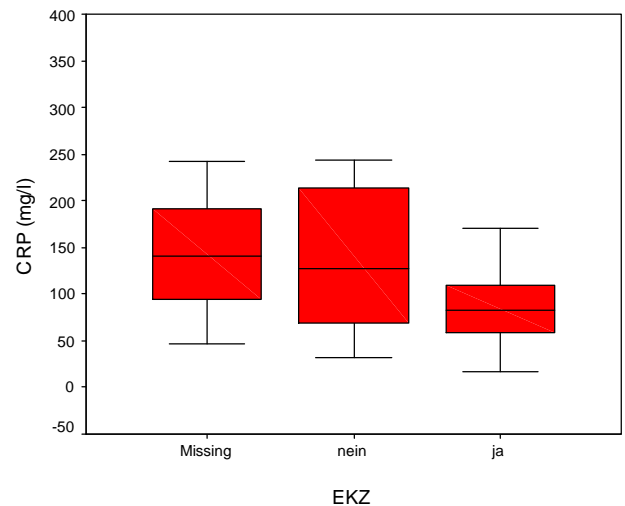
Eine Unterteilung des Patientenguts in die beiden Gruppen

- a) Patienten ohne Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (n=8)
- b) Patienten mit Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (n=56)

erbrachte bei der statistischen Auswertung für keinen der untersuchten Marker einen signifikanten Unterschied bezüglich der Höhe der maximalen Serumkonzentrationen in den beiden Patientengruppen.

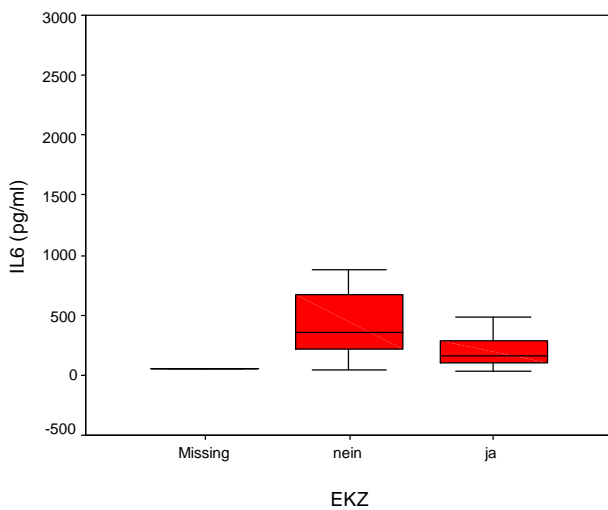


**Abb.5** Durchschnittliche Höhe der max. PCT-Werte bei Patienten mit (ja) und ohne EKZ (nein)  
Missing = Pat. ohne Angabe eines PCT-Wertes (n=3)

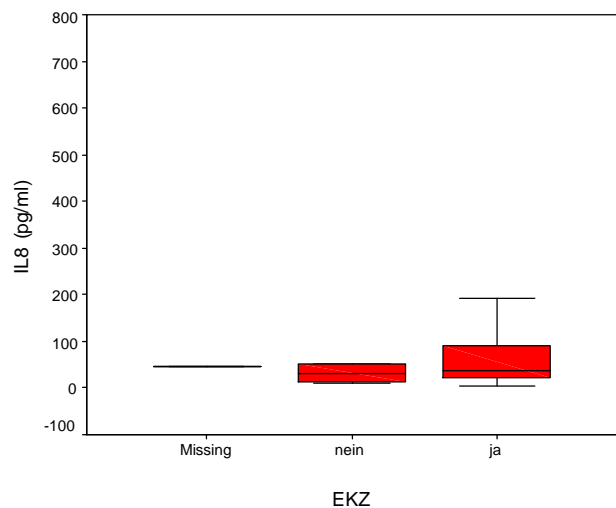


**Abb.6** Durchschnittliche Höhe der max. CRP-Werte bei Patienten mit (ja) und ohne EKZ (nein)  
Missing = Pat. ohne Angabe eines CRP-Wertes (n=3)

Wie die Abbildungen 5 und 6 zeigen, besteht weder bezüglich Procalcitonin ( $p=0,345$ ) noch bezüglich des C-reaktiven Proteins ( $p=0,410$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.



**Abb.7** Durchschnittliche Höhe der max.IL6-Werte bei Patienten mit (ja) und ohne EKZ (nein)  
Missing = Pat. ohne Angabe eines IL6-Wertes (n=1)



**Abb.8** Durchschnittliche Höhe der max.IL8-Werte bei Patienten mit (ja) und ohne EKZ (nein)  
Missing = Pat. ohne Angabe eines IL8-Wertes (n=1)

Wie die Abbildungen 7 und 8 zeigen, besteht weder bezüglich IL-6 ( $p=0,075$ ) noch IL-8 ( $p=0,516$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Zu Abbildung 7 ist zu sagen, dass der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen nahe an der Signifikanzgrenze liegt. Bei der Gruppe ohne EKZ handelte sich hierbei um eine sehr kleine Fallzahl (n=8) mit großer Streuung.

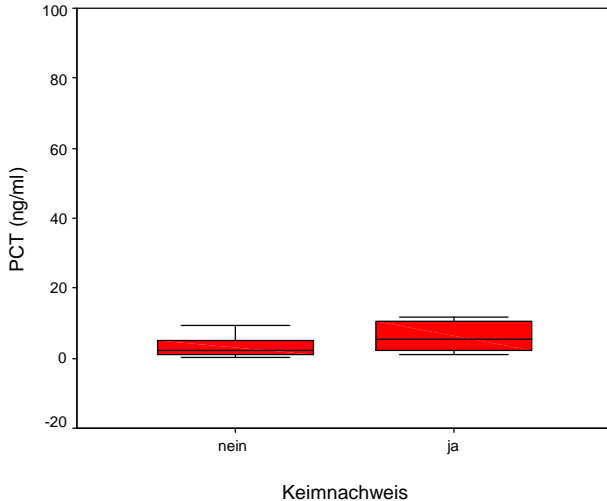
#### 4.4 Patienten mit und ohne Keimnachweis

Eine Unterteilung des Patientenguts in die beiden Gruppen

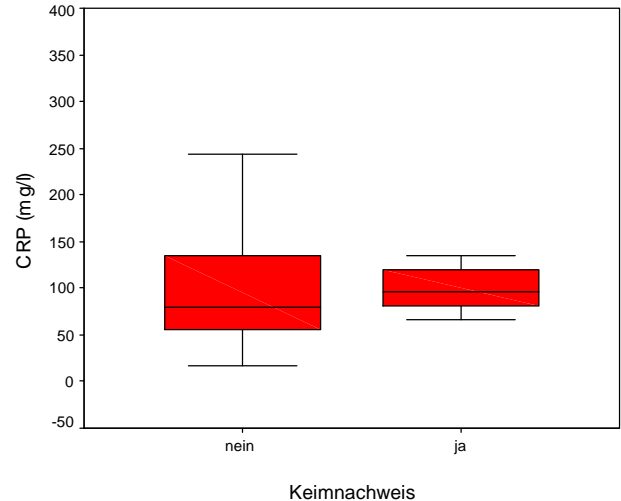
- a) Patienten mit positivem Keimnachweis (n=8), s. Seite 26
- b) Patienten ohne Keimnachweis (n=56)

erbrachte bei der statistischen Auswertung für die Marker PCT, CRP und IL-6 keinen signifikanten Unterschied in Hinsicht auf die Höhe der maximalen Serumkonzentration.

Bezüglich des Markers IL-8 konnte ein signifikanter Unterschied gezeigt werden.



**Abb.9** Durchschnittliche Höhe der max. PCT-Werte bei Patienten mit (ja, n=8) und ohne (nein, n=56) Keimnachweis



**Abb.10** Durchschnittliche Höhe der max. CRP-Werte bei Patienten mit (ja, n=8) und ohne (nein, n=56) Keimnachweis

Abbildung 9 zeigt keinen signifikanten Unterschied der PCT-Werte zwischen der Gruppe mit und ohne Keimnachweis.

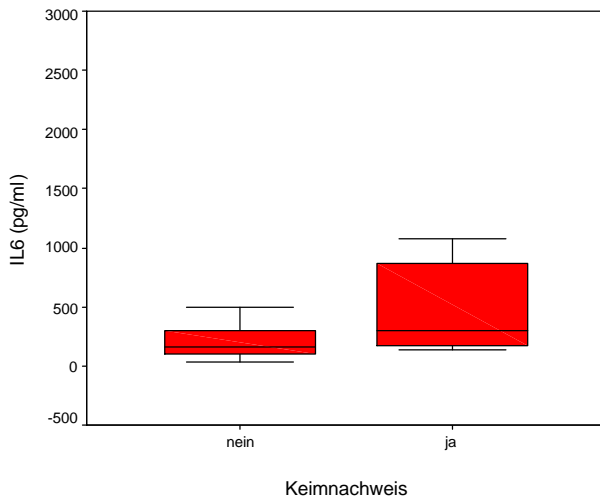
Patienten mit Keimnachweis :  $\tilde{x} = 5,25 \pm 9,29$  ng/ml

Patienten ohne Keimnachweis :  $\tilde{x} = 2,26 \pm 14,90$  ng/ml

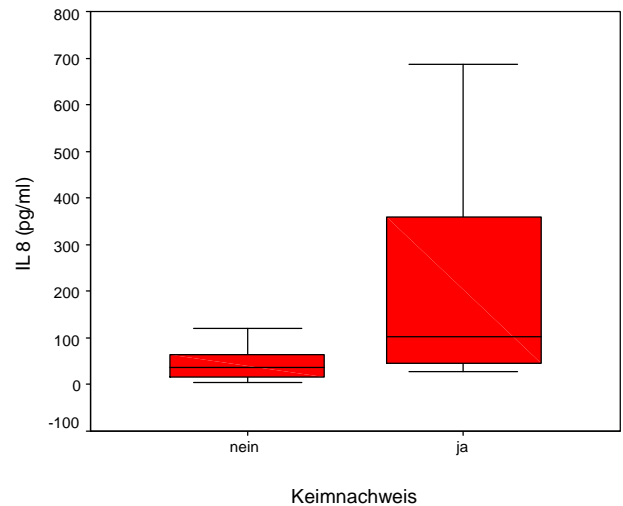
Auch die maximalen CRP-Werte unterscheiden sich nicht in den beiden Gruppen.

Patienten mit Keimnachweis :  $\tilde{x} = 95,40 \pm 51,14$  mg/l

Patienten ohne Keimnachweis :  $\tilde{x} = 80,25 \pm 70,81$  mg/l



**Abb.11** Durchschnittliche Höhe der max.IL6-Werte bei Patienten mit (ja, n=56) und ohne (nein, n=8) Keimnachweis



**Abb.12** Durchschnittliche Höhe der max.IL8-Werte bei Patienten mit (ja, n=8) und ohne (nein, n=56) Keimnachweis

Wie Abbildung 11 zeigt, besteht bezüglich IL-6 mit  $p=0,051$  kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ( in der Patientengruppe mit Keimnachweis bestand eine große Streuung bei kleiner Fallzahl ).

Patienten mit Keimnachweis :  $\tilde{x} = 301 \pm 649,28$  pg/ml

Patienten ohne Keimnachweis :  $\tilde{x} = 164 \pm 359,41$  pg/ml

Auf Abbildung 12 dagegen ist zu erkennen, daß Patienten mit positivem Keimnachweis mit  $p=0,012$  signifikant höhere IL-8-Werte haben als Patienten ohne Keimnachweis.

Patienten mit Keimnachweis :  $\tilde{x} = 102,55 \pm 239,18$  pg/ml

Patienten ohne Keimnachweis :  $\tilde{x} = 36,6 \pm 85,69$  pg/ml

Positiver Keimnachweis bedeutete den Nachweis von: E. coli (am häufigsten), Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Enterobacter cloacae, Acinetobacter baumannii.

Lokalisiert waren die Keime im Trachealsekret, im Wundabstrich, im Urin, am zentralen Venenkatheter und in der Blutkultur.

Trachealsekret, Blutkulturen und Urinkulturen wurden nicht routinemäßig sondern nur bei klinischem Verdacht auf eine Infektion untersucht.

Alle Patienten mit positivem Keimnachweis wurden mit extrakorporaler Zirkulation operiert, d.h. es gibt keine Überschneidung zwischen der Patientengruppe ohne EKZ und der Patientengruppe mit Keimnachweis.

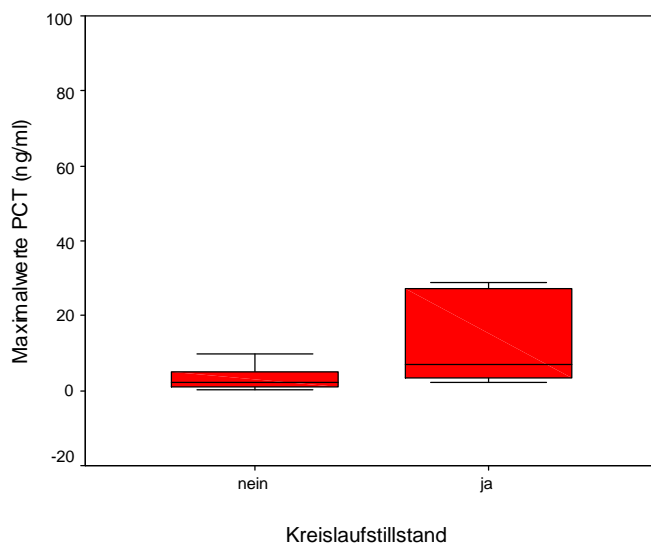
#### 4.5 Patienten mit und ohne intraoperativen Herz-Kreislauf-Stillstand

Eine Unterteilung des Patientenguts in die beiden Gruppen

a) Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand (n=8)

b) Patienten ohne Herz-Kreislauf-Stillstand (n=56)

erbrachte bei der statistischen Auswertung für PCT mit  $p=0,012$  einen signifikanten Einfluß des Kreilaufstillstandes.



**Abb.13** Durchschnittliche Höhe der Maximalen PCT-Werte bei Patienten mit (ja) und ohne (nein) Kreislaufstillstand

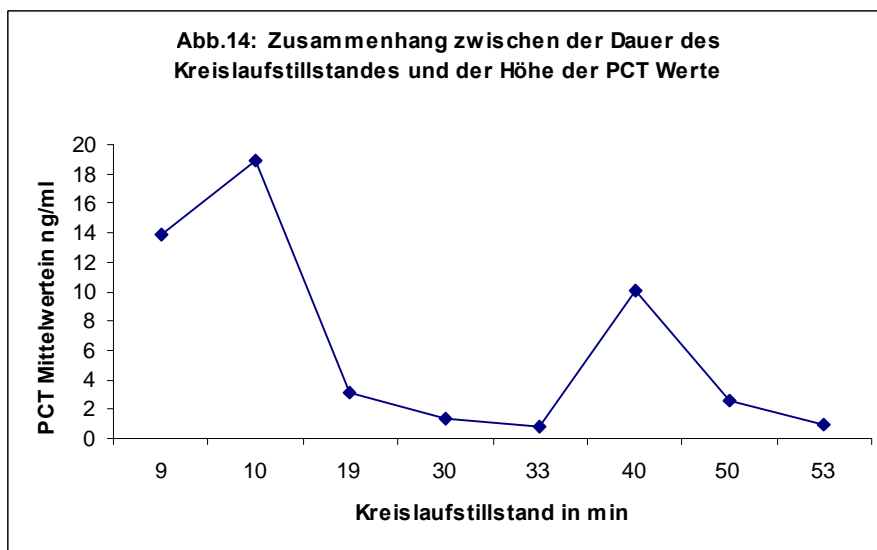
Patienten mit intraoperativem Kreislaufstillstand hatten signifikant höhere PCT-Werte als Patienten ohne Kreislaufstillstand ( Abb.13 ).

Patienten mit Stillstand :  $\bar{x} = 6,85 \pm 29,28$  ng/ml

Patienten ohne Stillstand :  $\bar{x} = 2,17 \pm 9,49$  ng/ml

Für CRP, IL6 und IL8 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe mit und der Patientengruppe ohne Kreislaufstillstand.

Ein positiver Zusammenhang zwischen der Dauer des Kreislaufstillstandes und der Höhe der PCT-Werte konnte nicht aufgezeigt werden ( $r = -0,673$ ):

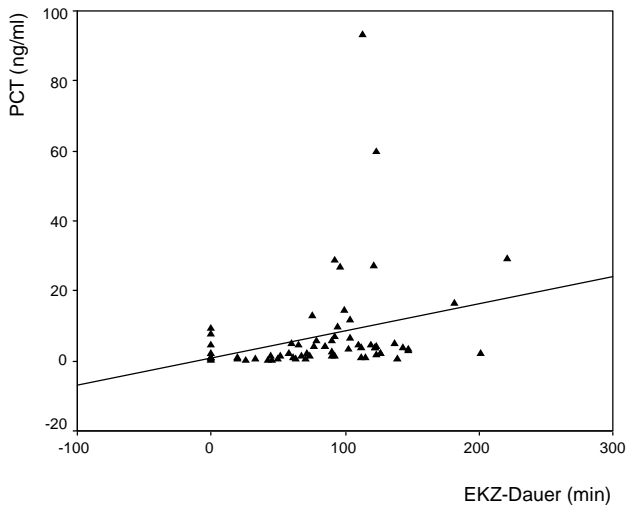


Es gab keine Überschneidung der Patientengruppe mit intraoperativem Kreislaufstillstand mit der Gruppe mit positivem Keimnachweis.

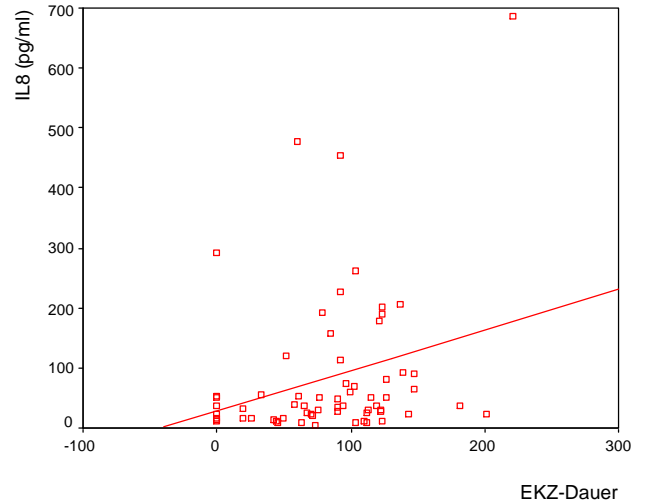
## 4.6 Untersuchung denkbarer zusätzlicher Einflußgrößen auf das Verhalten von PCT, CRP, IL-6 und IL-8

### 4.6.1 Einfluß intraoperativer Faktoren

#### 4.6.1.1 Einfluß der Dauer der extrakorporalen Zirkulation



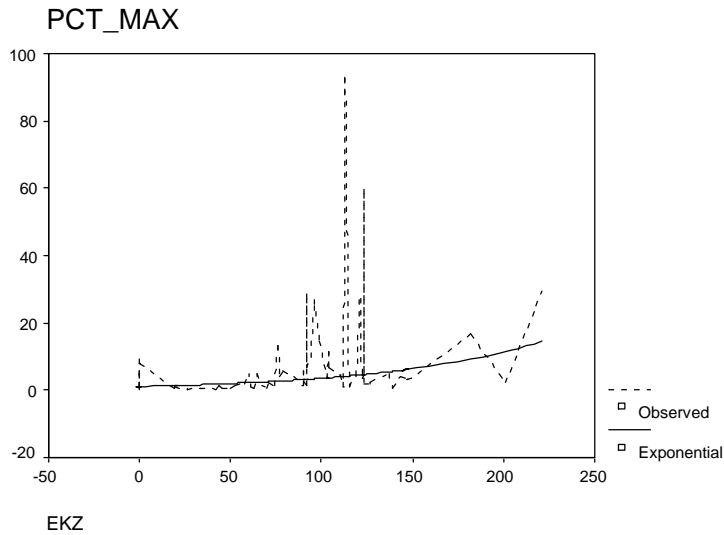
**Abb.15** Zusammenhang zwischen der Höhe der PCT-Werte und der Dauer der extrakorporalen Zirkulation (min)



**Abb.16** Zusammenhang zwischen der Höhe der IL-8 Werte und der Dauer der extrakorporalen Zirkulation (min)

Wie auf Abbildung 15 zu sehen ist, konnte mit  $p=0,0005$  ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der maximalen PCT-Werte und der Dauer der extrakorporalen Zirkulation aufgezeigt werden, d.h. je länger die EKZ umso höher die maximalen PCT-Werte ( $r = 0,426$ ).

Abbildung 16 zeigt signifikant höhere maximale IL-8-Werte bei entsprechend längerer EKZ ( $p = 0,030$  ;  $r = 0,272$ ).



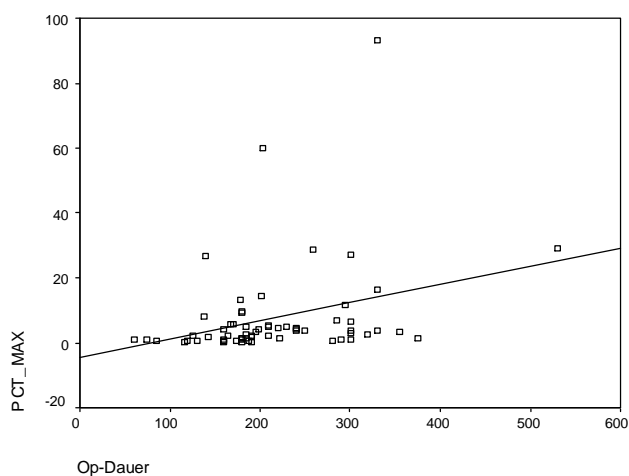
**Abb.17** Darstellung der PCT-Werte (in ng/ml) als exponentielle Funktion in Abhängigkeit von der Dauer der extrakorporalen Zirkulation (in min).

Für die Werte von Procalcitonin konnte ein exponentielles Verhalten gezeigt werden.

IL-8 verhält sich nicht exponentiell.

Sowohl für CRP ( $p = 0,322$ ;  $r = -0,129$ ) als auch für IL-6 ( $p = 0,445$ ;  $r = -0,097$ ) konnte kein Zusammenhang mit der Dauer der extrakorporalen Zirkulation festgestellt werden.

#### 4.6.1.2 Einfluß der Operationsdauer



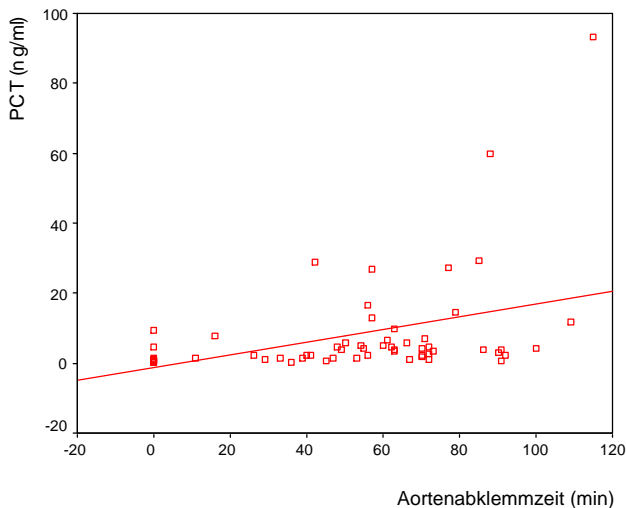
**Abb.18** Zusammenhang zwischen der Höhe der PCT-Werte (in ng/ml) und der Operationsdauer (in min).



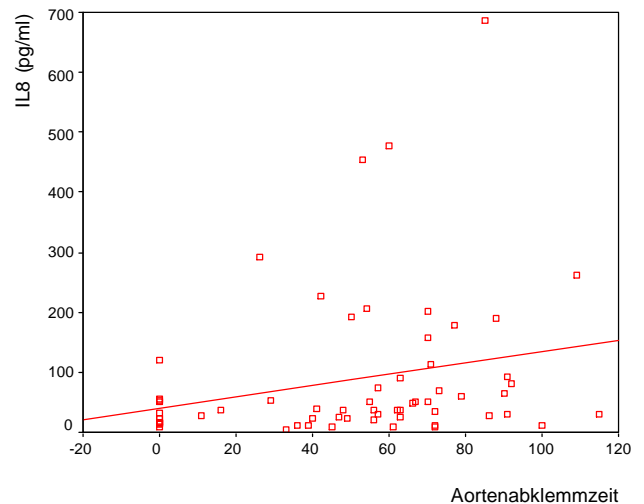
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Procalcitonin-Spiegel und der Operationsdauer. Je länger die Operationsdauer war, desto höher waren die PCT-Werte (  $p = 0,013$ ;  $r = 0,311$  ).

Für CRP, IL6 und IL8 konnte ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen werden.

#### 4.6.1.3 Einfluß der Aortenabklemmzeit



**Abb.19** Zusammenhang zwischen der Höhe der PCT-Werte und der Länge der Aortenabklemmzeit (min)

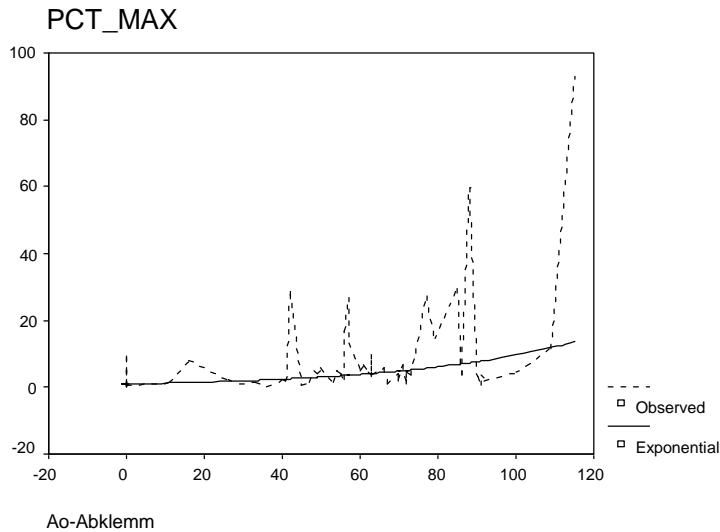


**Abb.20** Zusammenhang zwischen der Höhe der IL-8-Werte und der Länge der Aortenabklemmzeit (min)

Mit  $p=0,000008$  besteht hinsichtlich der Höhe der PCT-Werte und der Länge der Aortenabklemmzeit ein signifikanter Zusammenhang (  $r = 0,527$  ).

Auch die IL-8-Werte hängen von der Aortenabklemmzeit ab (  $p = 0,009$ ;  $r = 0,323$  ).

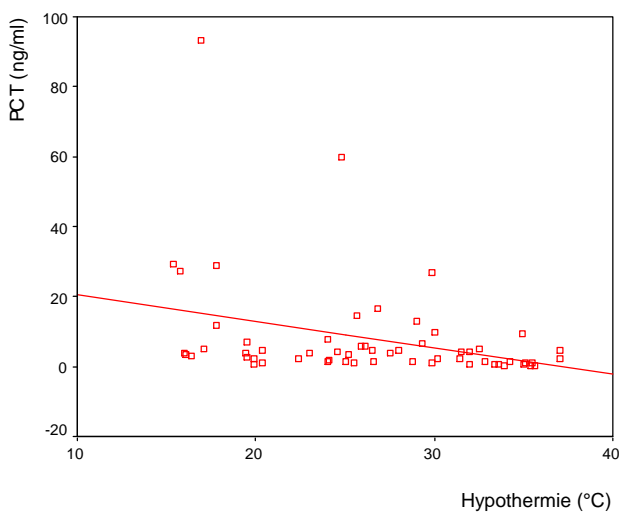
Die PCT-Werte zeigen einen angedeutet exponentiellen Verlauf:



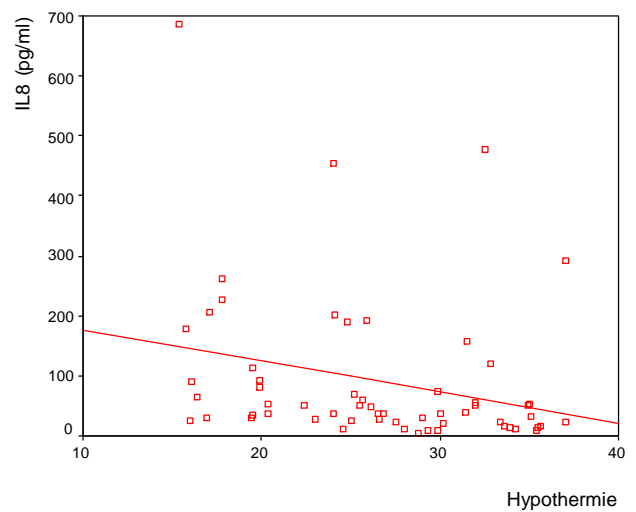
**Abb.21** Darstellung der PCT-Werte (in ng/ml) als exponentielle Funktion in Abhängigkeit von der Aortenabklemmzeit (min).

Für die CRP-Werte konnte kein Zusammenhang mit der Aortenabklemmzeit festgestellt werden ( $p = 0,421$ ;  $r = -0,105$ ). Ebenso besteht kein Zusammenhang zwischen IL-6 und Aortenabklemmzeit ( $p = 0,822$ ;  $r = -0,029$ ).

#### 4.6.1.4 Einfluß einer intraoperativen Hypothermie



**Abb.22** Zusammenhang zwischen der Höhe der PCT-Werte und dem Ausmaß der Hypothermie (°C)



**Abb.23** Zusammenhang zwischen der Höhe der IL-8-Werte und dem Ausmaß der Hypothermie (°C)

Mit  $p=0,001$  besteht für die Höhe der PCT-Werte ein signifikanter Zusammenhang mit dem Grad der Hypothermie, d.h. je niedriger die intraoperative Körpertemperatur ist, desto höher steigen postoperativ die PCT-Werte ( $r = - 0,419$ ).

Auch für die Höhe der IL-8-Werte konnte ein Zusammenhang mit einer intraoperativen Hypothermie nachgewiesen werden ( $p=0,002$ ), d.h. je tiefer die Hypothermie desto höher die IL-8-Werte ( $r = - 0,387$ ).

Zwischen der Höhe der IL-6-Werte und dem Grad der intraoperativen Hypothermie besteht kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,772$ ;  $r = - 0,039$ ).

Hinsichtlich der CRP-Werte und der intraoperativen Hypothermie lässt sich ebenfalls kein Zusammenhang herstellen ( $p = 0,189$ ;  $r = 0,178$ ).

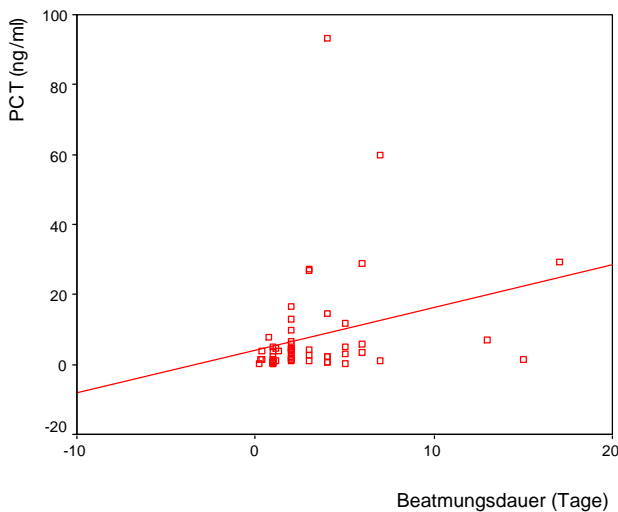
Multivariate Analyse:

Um eine gegenseitige Beeinflussung der intraoperativen Faktoren untereinander in bezug auf die Höhe der PCT-Werte auszuschließen, wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. Dabei hat die Aortenabklemmzeit den größten Einfluß auf den PCT-Spiegel.

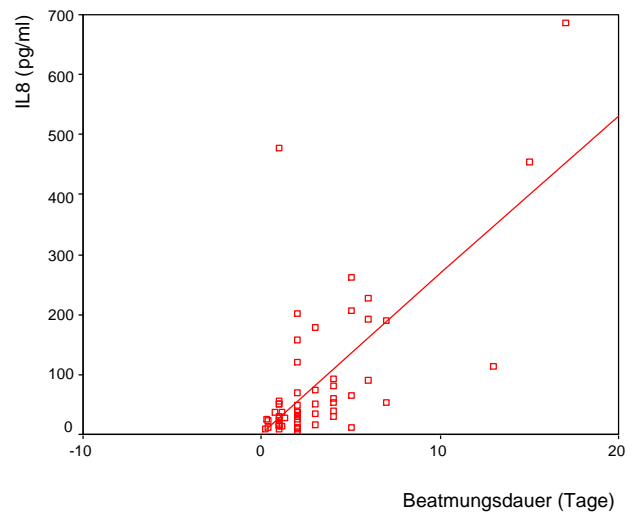
Es gibt keine Kombination mit einem anderen intraoperativen Faktor, die zu einer signifikanten Korrelation mit der Höhe der PCT-Werte führt.

## 4.6.2 Einfluß postoperativer Faktoren

### 4.6.2.1 Einfluß der Beatmungsdauer



**Abb.24** Zusammenhang zwischen der Höhe der PCT-Werte und der Beatmungsdauer



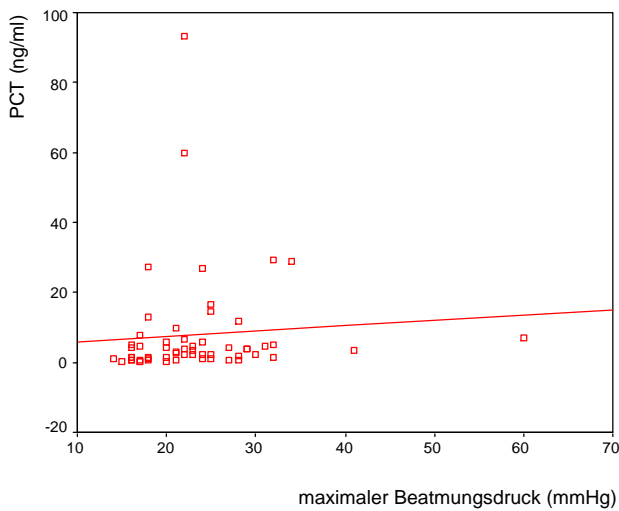
**Abb.25** Zusammenhang zwischen der Höhe der IL-8-Werte und der Beatmungsdauer

Es besteht mit  $p=0,003$  ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der maximalen PCT-Werte und der postoperativen Beatmungsdauer. Mit zunehmender Beatmungsdauer steigen die maximalen PCT-Werte der jeweiligen Patienten signifikant an ( $r = 0,377$ ).

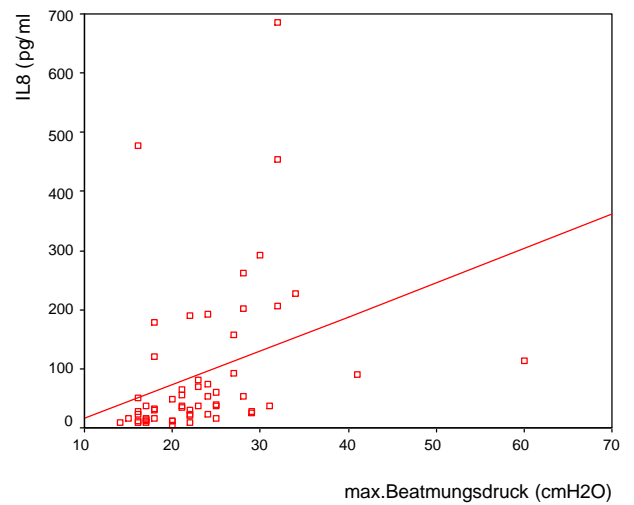
Die Höhe der maximalen IL-8-Werte und die Beatmungsdauer stehen ebenso in einem signifikanten Zusammenhang ( $p=0,0001$ ). Eine längere Beatmungszeit hat demnach einen entsprechenden IL-8-Anstieg zur Folge ( $r = 0,581$ ).

Für CRP und IL-6 konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden ( CRP:  $p = 0,105$ ,  $r = - 0,215$ ; IL-6:  $p = 0,174$ ,  $r = 0,179$  ).

#### 4.6.2.2 Einfluß des maximalen Beatmungsdrucks



**Abb.26** Zusammenhang zwischen der Höhe der PCT-Werte und dem maximalen Beatmungsdruck



**Abb.27** Zusammenhang zwischen der Höhe der IL-8-Werte und dem maximalen Beatmungsdruck

Mit  $p=0,010$  hat der maximale Beatmungsdruck einen signifikanten Einfluß auf die Höhe der jeweils maximalen PCT-Werte. Je höher der maximale Beatmungsdruck, desto höher sind die maximalen PCT-Werte ( $r = 0,338$ ).

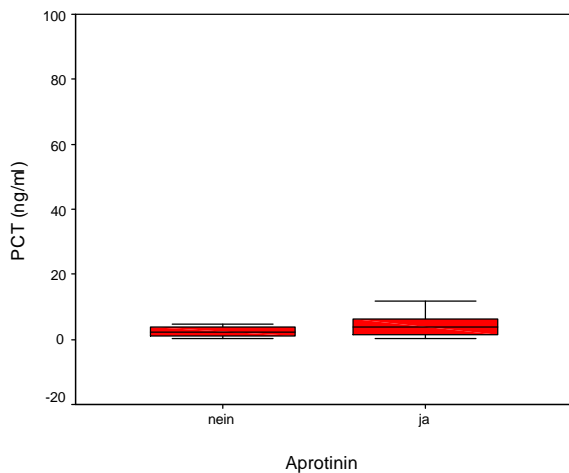
Auch die Höhe der IL-8-Werte ist offensichtlich vom maximalen Beatmungsdruck beeinflusst ( $p = 0,0001$ ;  $r = 0,578$ ), d.h. je höher der Beatmungsdruck desto höher auch die maximalen IL-8-Werte.

Für CRP und IL-6 läßt sich jeweils kein Zusammenhang feststellen

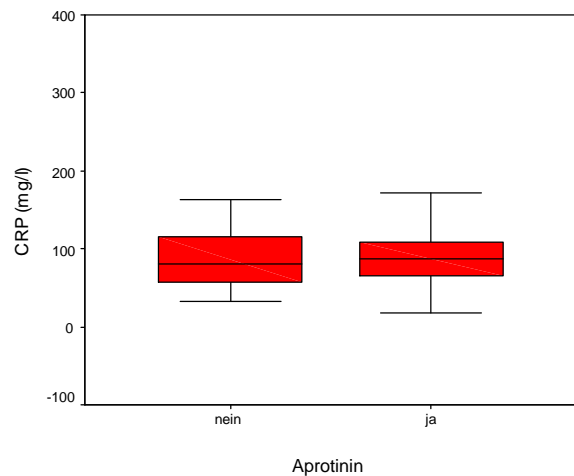
( CRP:  $p = 0,068$ ,  $r = - 0,243$  ; IL-6:  $p = 0,053$ ,  $r = 0,257$  ).

## 4.6.3 Einfluß intraoperativ gegebener Medikamente

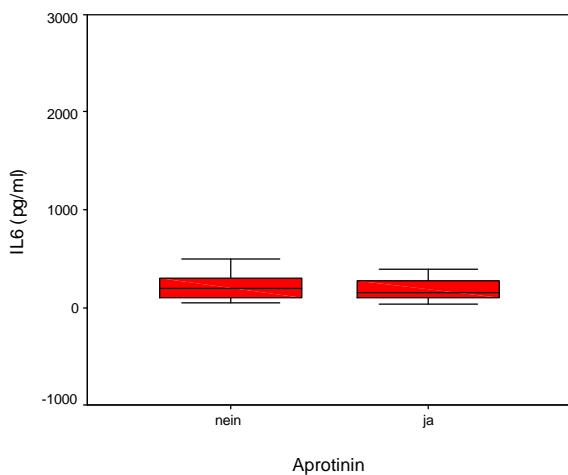
### 4.6.3.1 Einfluß von Aprotinin



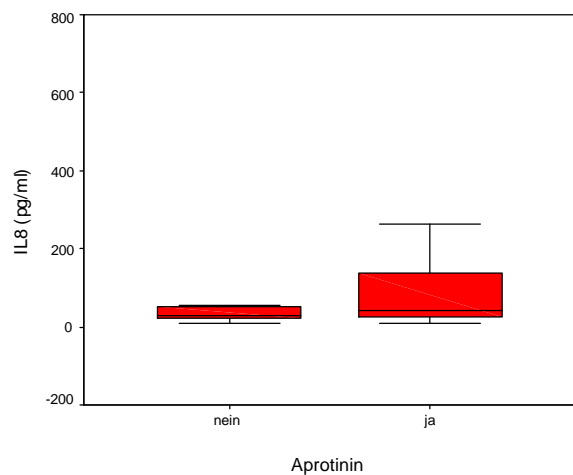
**Abb.28** Höhe der max.PCT-Werte bei Patienten mit und ohne intraoperativer Aprotinin-Gabe  
N: nein=28, ja=36



**Abb.29** Höhe der max.CRP-Werte bei Patienten mit und ohne intraoperativer Aprotinin-Gabe  
N: nein=28, ja=36



**Abb.30** Höhe der max. IL6-Werte bei Patienten mit und ohne intraoperativer Aprotinin-Gabe  
N: nein=28, ja=36



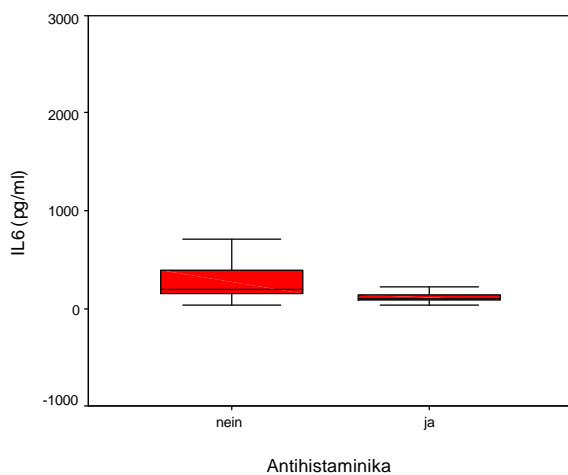
**Abb.31** Höhe der max. IL8-Werte bei Patienten mit und ohne intraoperativer Aprotinin-Gabe  
N: nein=28, ja=36

Für alle vier Marker konnte kein signifikanter Einfluß einer Aprotinigungabe nachgewiesen werden.

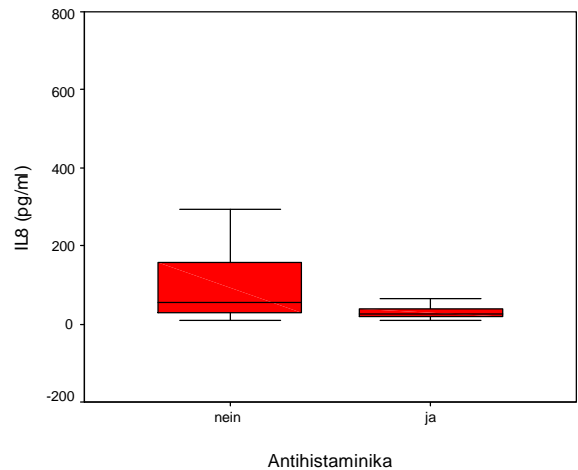
Aprotinin wurde im Rahmen einer parallel laufenden Studie zur Untersuchung des Blutspareffektes bei Operationen mit Herz-Lungen-Maschine verabreicht.

#### 4.6.3.2 Einfluß von Antihistaminika

Weder für PCT ( $p=0,220$ ) noch für CRP ( $p=0,074$ ) läßt sich ein signifikanter Einfluß durch eine intraoperative Antihistaminika-Gabe nachweisen.



**Abb.32** Höhe der max. IL6-Werte bei Patienten mit und ohne intraoperativer Antihistaminika-Gabe



**Abb.33** Höhe der max. IL8-Werte bei Patienten mit und ohne intraoperativer Antihistaminika-Gabe

Für IL-6 ( $p=0,018$ ) sowie auch für IL-8 ( $p=0,011$ ) besteht allerdings ein signifikanter Einfluß durch die intraoperative Antihistaminika-Gabe ( s. Abb. 32 + 33 ).

IL-6: Pat. ohne Antihistaminikum (n=33):  $x = 191,00 \pm 400,71$  pg/ml

Pat. mit Antihistaminikum (n=17):  $x = 103,00 \pm 486,85$  pg/ml

IL-8: Pat. ohne Antihistaminikum (n=33):  $x = 54,10 \pm 144,64$  pg/ml

Pat. mit Antihistaminikum (n=17):  $x = 25,40 \pm 110,25$  pg/ml

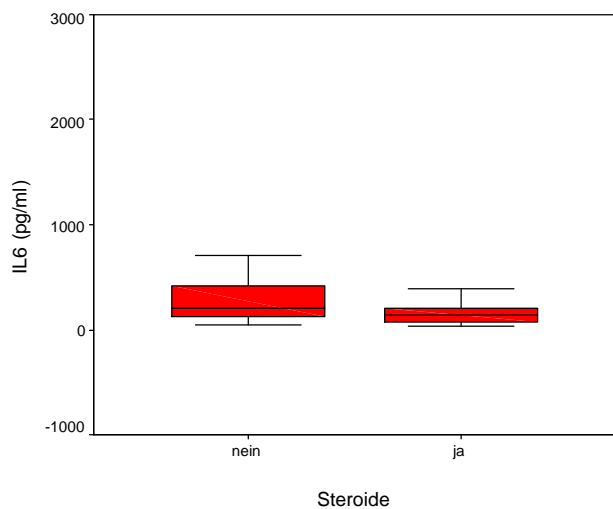
Patienten mit intraoperativer Antihistaminikumgabe haben demnach postoperativ niedrigere IL-6- und IL-8-Spiegel.

#### 4.6.3.3 Einfluß von Steroiden

Weder für PCT ( $p=0,497$ ) noch für CRP ( $p=0,598$ ) besteht ein signifikanter Einfluß durch eine intraoperative Steroid-Gabe.

Auch die Höhe der IL-8-Werte wird von einer Steroid-Gabe nicht beeinflusst ( $p=0,325$ ).

Lediglich bei IL-6 kommt es durch intraoperative Steroide zu signifikant niedrigeren Werten ( $p=0,038$ ), s. Abb. 34.



**Abb.34** Höhe der IL-6-Werte bei Patienten mit (ja) und ohne (nein) intraoperativer Steroidgabe.

Pat. ohne Steroidgabe (n=27):  $x = 211,00 \pm 441,62$  pg/ml

Pat. mit Steroidgabe (n=24):  $x = 135,00 \pm 401,99$  pg/ml

Die intraoperative Gabe von Steroiden erfolgte zur Verbesserung der postoperativen kardialen Funktion.

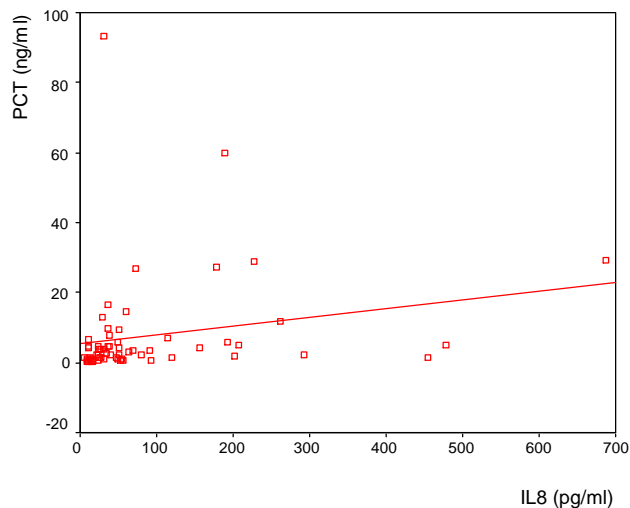


#### 4.7 Korrelation von PCT mit CRP, IL6 und IL8

Bei der statistischen Auswertung ergab sich für die Korrelation von PCT mit CRP bzw. IL-6 kein signifikanter Zusammenhang der Parameter hinsichtlich ihrer Maximalwerte.

Für die Korrelation von PCT mit IL-8 konnte jedoch ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Eine graphische Darstellung der berechneten Korrelation zeigt die folgende Abbildung:

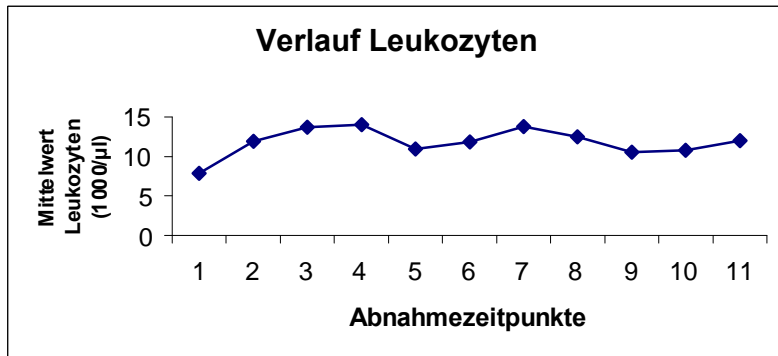


**Abb.35** Zusammenhang zwischen Patienten mit hohen PCT-Werten und Patienten mit hohen IL8-Werten

Mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r= 0,425$  besteht zwischen Patienten mit hohen PCT-Werten und Patienten mit hohen IL-8-Werten ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,0001$ ).

## 4.8 Leukozytenzahl und Körpertemperatur als Infektionsparameter im Vergleich zu Procalcitonin

### 4.8.1 Leukozytenzahl und PCT

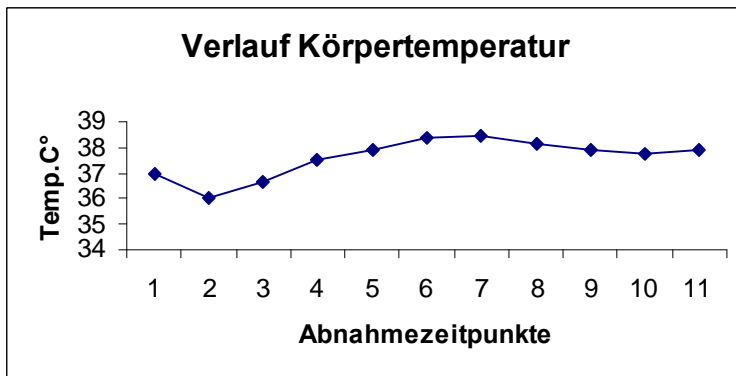


**Abb.36** Mittelwerte der Leukozyten im Verlauf

Die Leukozytenzahl zeigt einen Anstieg bis zum Zeitpunkt T4 (= 4 Stunden nach dem Ende der extrakorporalen Zirkulation, bzw nach dem Beginn der Blutstillung). Danach beginnen die Leukozytenzahlen leicht abzusinken, um am zweiten postoperativen Tag wieder erneut anzusteigen bis zum Maximalwert von durchschnittlich 15 270 Leukozyten zum Zeitpunkt T7. Am dritten postoperativen Tag sinken die Leukozyten dann wieder etwas ab, bleiben aber auf einem hohen Niveau konstant.

Es gibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Patienten mit hohen PCT-Werten und Patienten mit hohen Leukozytenzahlen ( $p=0,643$ ;  $r=0,059$ ).

## 4.8.2 Körpertemperatur und PCT



**Abb.37** Mittelwerte der Körpertemperatur im Verlauf

Die Körpertemperatur erreicht ihren niedrigsten Wert zum Zeitpunkt T2 ( Ende der EKZ, bzw. Beginn der Blutstillung), also intraoperativ, mit durchschnittlich 36,02°C.

Es folgt ein kontinuierlicher Anstieg bis zum Maximum zum Zeitpunkt T7

(2. Postoperativer Tag) mit einer Durchschnittstemperatur von 38,43°C. Danach sinken die Werte wieder etwas ab, bleiben aber auf einem subfebrilen Niveau.

Die untersuchten Patienten haben zum Zeitpunkt ihrer maximalen Körpertemperatur nicht den im Verlauf höchsten PCT-Wert ( $p=0,578$ ;  $r=0,77$ ).

Außerdem haben die Patienten mit den im Durchschnitt höchsten Temperaturen nicht die durchschnittlich höchsten PCT-Werte ( $p=0,687$ ;  $r= -0,054$ ).

## 4.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine Übersicht über die untersuchten Einflußfaktoren geben die Tabellen 3 und 4 :

	PCT	CRP	IL6	IL8
Extrakorporale Zirkulation	-	-	-	-
Dauer der extrakorporalen Zirkulation	<b>+</b>	-	-	<b>+</b>
Keimnachweis	-	-	-	<b>+</b>
intraoperativer Kreislaufstillstand	<b>+</b>	-	-	-
Operationsdauer	<b>+</b>	-	-	-
Aortenabklemmzeit	<b>+</b>	-	-	<b>+</b>
Intraoperative Hypothermie	<b>+</b>	-	-	<b>+</b>
Beatmungsdauer	<b>+</b>	-	-	<b>+</b>
maximaler Beatmungsdruck	<b>+</b>	-	-	<b>+</b>
Aprotinin - Gabe	-	-	-	-
Antihistaminika - Gabe	-	-	<b>+</b>	<b>+</b>
Steroid - Gabe	-	-	<b>+</b>	-

**Tab.3** Zusammenfassung von Einfluß und Signifikanz der untersuchten Faktoren auf die Entzündungsparameter im Gesamtkollektiv.  
 + = signifikanter Einfluß  
 - = kein Einfluß  
 bedeutsame Fakten sind fettgedruckt

	PCT	CRP	IL-6	IL-8	
EKZ-Dauer	<b>+</b>	-	-	<b>+</b>	gesamt (n=64)
	<b>+</b>	-	-	-	ohne Stillstand (n=56)
Aortenabklemmzeit	<b>+</b>	-	-	<b>+</b>	gesamt
	<b>+</b>	-	-	<b>+</b>	ohne Stillstand
OP-Dauer	<b>+</b>	-	-	-	gesamt
	<b>+</b>	-	-	-	ohne Stillstand
Intraop. Hypothermie	<b>+</b>	-	-	<b>+</b>	gesamt
	<b>+</b>	-	-	<b>+</b>	ohne Stillstand
Beatmungsdauer	<b>+</b>	-	-	<b>+</b>	gesamt
	<b>+</b>	<b>+</b>	-	<b>+</b>	ohne Stillstand
Beatmungsdruck	<b>+</b>	-	-	<b>+</b>	gesamt
	<b>+</b>	<b>+</b>	-	<b>+</b>	ohne Stillstand
Intraoperativer Kreislaufstillstand	<b>+</b>	-	-	-	gesamt
	<b>+</b>	-	-	-	ohne Stillstand

**Tab.4** Zusammenfassung von Einfluß und Signifikanz der für PCT relevanten Parameter für das Gesamtkollektiv und Patienten ohne Kreislaufstillstand  
 + = signifikanter Einfluß  
 - = kein Einfluß  
 bedeutsame Fakten sind fettgedruckt

## 5. DISKUSSION

Die bisherigen Studien belegen, daß PCT als diagnostischer Parameter bei Infektionen und Sepsis eingesetzt werden kann (31,42,55). Im Vergleich zu dem etablierten Entzündungsparameter CRP zeigt Procalcitonin vor allem hinsichtlich des Zeitpunktes und der Höhe der maximalen Serumkonzentration einen unterschiedlichen Verlauf. Während virale Erreger keinen nennenswerten PCT-Anstieg verursachen, ist bei einer systemischen Entzündungsreaktion oder bei bakteriellen Infektionen ein deutlicher PCT-Anstieg zu beobachten (31,40,38). Dies wird in der Literatur von mehreren Autoren beschrieben (46,31). Die vorliegende Studie an 64 pädiatrischen kardiochirurgischen Patienten, die verschiedenen Operationsverfahren unterzogen wurden, zeigte postoperativ einen deutlichen Anstieg aller Infektionsparameter.

Während der Ursprung der CRP- bzw. Leukozytenerhöhung durch pathophysiologische Mechanismen eindeutig zu erklären ist, bleibt der primäre Auslösefaktor für den PCT-Anstieg nach wie vor unklar. Der Hauptsyntheseort für PCT sind bekanntlich die C-Zellen der Schilddrüse. In mehreren Studien wurde jedoch beschrieben, daß sogar thyreoidektomierte Patienten einen signifikanten PCT-Anstieg infolge entzündlicher Prozesse zeigen können (4, 47). Dies legt den Schluß nahe, daß weitere Syntheseorte für PCT existieren müssen, die noch nicht eindeutig bekannt sind. Silmon et al. ermittelten Hinweise auf das Hepatosplanchnikusgebiet als einen möglichen Syntheseort (62). Auch im Rahmen dieser Studie blieb allerdings unklar, welche Zellen nach extrakorporaler Zirkulation eigentlich für die erhöhte PCT-Biosynthese verantwortlich sind. Weitere Studien von Oberhoffer und Stonans konnten Hinweise erbringen, in Leukozyten bzw. mononuklearen Zellen im peripheren Blut einen zusätzlichen Syntheseort belegen zu können (51,64). Becker et al. beobachteten bei Inhalationsverbrennungen eine

Hypercalcitoninämie und stellten die Vermutung auf, daß diese durch neuroendokrine Zellen des Lungengewebes verursacht wird (8).

Für den klinischen Gebrauch bedeutet dies, daß zum jetzigen Zeitpunkt PCT lediglich als ein Marker angesehen werden kann, dessen Syntheseort und exakter Wirkungsmechanismus bei Infektionen noch nicht geklärt sind.

Auf welche Weise die extrakorporale Zirkulation bei kardiochirurgischen Patienten eine systemische Entzündungsreaktion auslöst, ist in den Studien diverser Autoren diskutiert worden (15,58,67).

Es ist bekannt, daß allein der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durch eine Interaktion des Blutes mit künstlichen Oberflächen zu einer Aktivierung der Entzündungskaskade führt, ohne daß eine systemische Reaktion ausgelöst werden muß. Meisner et al. fanden bei 59% der Patienten, die mit extrakorporaler Zirkulation operiert wurden, einen deutlichen postoperativen PCT-Anstieg, ohne den Hinweis auf eine Infektion (39). Auch wenn manche Autoren wie Boeken et al. behaupten, daß der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine den Serum-PCT-Anstieg nicht beeinflussen würde, müssen seine Ergebnisse eher als nicht repräsentativ betrachtet werden. Die Messungen der Arbeitsgruppe von Boeken verliefen kurzfristig perioperativ und lediglich am 2. postoperativen Tag, d.h. entweder zu früh oder zu spät (12). Dies führt dazu, daß bei der Mehrzahl der Patienten ein Anstieg des PCT-Spiegels zwischen dem 1. und 2. postoperativen Tag offensichtlich verpaßt wurde. Einen Hinweis dafür, daß der PCT-Spiegel durch die Herz-Lungen-Maschine beeinflußt wird, führen Kilger et al. auf, die bei konventionell operierten Koronarbypass-Patienten signifikant höhere PCT-Werte ermittelt haben, als bei Patienten, die mit minimal-invasiven Methoden operiert worden sind (33). Aber auch diese Studie zeigt wenig repräsentativen Charakter, da 25% der konventionell operierten Patienten, die postoperativ einen PCT-Anstieg aufwiesen, gleichzeitig einer perioperativen Therapie

mit Noradrenalin unterzogen worden waren, während bei keiner der minimal-invasiv operierten Patienten eine positiv inotrope Medikation vorgenommen wurde. Aufgrund der als schlechter anzunehmenden hämodynamischen Ausgangssituation dieser Patientengruppe erscheint das Ergebnis dieser Studie weniger aussagefähig.

In welchen Bereichen sich der Serum PCT-Spiegel nach kardiochirurgischen Eingriffen normalerweise bewegen sollte, kann nicht mit Sicherheit angegeben werden. In der Studie von Aouifi et al. wurden Serumkonzentrationen von niedriger als 5ng/ml über 8 Tage bei Patienten ohne Infektion beobachtet (2). Patienten, die eine Infektion entwickelt hatten, zeigten Werte, die sich von 6,2-230 ng/ml erstreckten.

In der eigenen Studie wurden in den ersten 6 postoperativen Tagen Werte von 0,3 – 93,1 ng/ml gemessen. Dabei lagen die Werte bei der Patientengruppe mit Keimnachweis (n=8) zwischen 0,3-29,3 ng/ml.

Verglichen mit den Ergebnissen anderer Autoren zeigte unsere Studie einen zeitlichen Verlauf der Entzündungsparameter, der oben genannten Studien entspricht. Dabei erreichen die beiden Interleukine 6 und 8 ihr Maximum 4 Stunden postoperativ, gefolgt von PCT, das 24 Stunden nach der Operation sein Maximum erreicht. Als letzter Parameter erreicht das CRP den höchsten Wert 72 Stunden postoperativ.

Abweichend von den Ergebnissen anderer Untersuchungen, in denen Procalcitonin als spezifischer Parameter für bakterielle Infektionen bestätigt werden konnte, wies die eigene Studie jedoch unabhängig von einer bakteriellen Infektion einen signifikanten PCT-Anstieg in allen Patientengruppen auf. Diese Tatsache legte die Vermutung nahe, daß Procalcitonin nicht als spezifischer Parameter zur frühzeitigen Erkennung bakterieller Infektionen dienen kann, sondern, ähnlich wie das C-reaktive Protein, als ein Akute-Phase-Protein angesehen werden muß.

Es konnte bei unseren Untersuchungen zwar kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit EKZ (n=56) und der Gruppe ohne EKZ (n=8) in bezug auf die Höhe der PCT-Werte festgestellt werden, was im Sinne der Untersuchungen von Boeken et al. wäre (12) und somit die These eines selektiven Markers für bakterielle Infektionen unterstützen würde. Der EKZ-Dauer innerhalb der Patientengruppe mit EKZ war allerdings durchaus ein signifikanter Einfluß auf die Höhe der PCT-Werte nachzuweisen.

Interessanterweise bestand zwischen der Patientengruppe mit Keimnachweis (n=8) und der Patientengruppe ohne Keimnachweis (n=56) auch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Höhe der PCT-Werte, obwohl bei allen Patienten mit Keimnachweis die herkömmlichen Infektparameter wie CRP, Leukozyten und Körpertemperatur deutlich erhöht waren und man somit von einer systemischen bakteriellen Infektion ausgehen konnte.

Lediglich die getrennte Betrachtung der Patientengruppe mit intraoperativem Kreislaufstillstand (n=8) und der Gruppe ohne Kreislaufstillstand (n=56) brachte für die Gruppe mit Kreislaufstillstand signifikant höhere PCT-Werte. Dies wäre, wie oben bereits erläutert, im Sinne einer unspezifischen Immunreaktion zu sehen, ausgelöst durch eine systemische Hypothermie und einen erniedrigten bzw. fehlenden Blutfluß mit Minderperfusion peripherer Gewebe während der Phase des Kreislaufstillstandes (36).

Zu bedenken ist allerdings bei einer Einteilung der Patienten in die Untergruppen

- mit /ohne Keimnachweis
- mit/ohne EKZ
- mit/ohne Stillstand

dass eine statistische Aussage aufgrund der kleinen Untergruppen nur unter Vorbehalt möglich ist.



Normalerweise gilt als Grundlage für die Bewertung der PCT-Höhe, daß ein nicht oder nur leicht erhöhtes PCT (0,5- 2,0 ng/ml) eher ein Zeichen für das inflammatorische Ansprechen des Körpers auf die Operation ist, während ein hoher Wert (PCT>10 ng/ml) als Hinweis auf Erkrankungen besonders bakterieller Art gelten kann.

Nach Meisner (44) zeigen Patienten mit SIRS, Polytrauma oder Verbrennungen PCT-Werte zwischen 0,5 –2,0 ng/ml. Bei schweren bakteriellen Infektionen oder Sepsis steigen die Werte auf bis zu 100 ng/ml an, liegen aber in jeden Fall über 2,0 ng/ml. Nach kardiochirurgischen Operationen stellte Meisner erhöhte Werte am 1.-4. postoperativen Tag fest, die aber selten 10 ng/ml übersteigen. Fallen diese Werte ab dem 3. Postoperativen Tag nicht ab, so liegt eine Infektion vor oder es muß mit infektiösen Komplikationen gerechnet werden.

In der eigenen Studie war die Verteilung der Werte wie folgt:

Werte (ng/ml)	Anzahl der Patienten
0,5 - 2	28
2,0-10	26
>10	10

**Tab.5** Verteilung der PCT-Werte

Alle Patienten mit PCT-Werten zwischen 2,0 und 10 ng/ml erreichten den Maximalwert zwischen den Zeitpunkten T6 und T8, d.h. zwischen dem 1. und 4. postoperativen Tag. Ab dem 3. postoperativen Tag fielen die Werte deutlich ab.

Entsprechend verhielt es sich bei den Patienten mit PCT-Werten über 10 ng/ml.

Von den Patienten mit Werten über 10 ng/ml wurden zwar 7 Patienten aufgrund von Infektionszeichen (erhöhte oder erniedrigte Körpertemperatur, Tachykardie, Tachypnoe, Leukozytose) antibiotisch behandelt, es konnten aber lediglich bei 2 Patienten Keime nachgewiesen werden.

Patient Nr.32 hatte mit 93,1 ng/ml mit Abstand den höchsten PCT-Wert, aber laut Krankenakte einen „erfreulich komplikationslosen postoperativen Verlauf“ ohne Keimnachweis.

Andere Studien haben eine genaue Aufteilung von Operationen nach Operationsbereich und –größe vorgenommen, um auf diese Weise zu sehen, ob die Aussagekraft von PCT durch die Art der Operation entscheidend beeinflusst wird (39). Die eigene Studie ergab bei der Auswertung der OP-Kategorien anhand der ICD-9-CM- Klassifikation (s. Seiten 12 und 13) in Bezug auf die PCT-Werte folgendes:

PCT-Werte in ng/ml	OP-Kategorie	Anzahl der Patienten
0,5 - 2,0	1	16
	2	4
	3	4
	4	4
2,0 - 10,0	1	1
	2	14
	3	5
	4	6
> 10,0	1	0
	2	3
	3	2
	4	5

**Tab. 6** Einteilung der Patienten nach OP-Kategorien und PCT-Werten

Aus dieser Tabelle ergibt sich, daß Patienten mit niedrigeren PCT-Werten auch überwiegend leichteren Operationen unterzogen wurden, während Patienten mit mittleren bis hohen PCT-Werten schwerere Operationen hinter sich hatten. Dies spricht dafür, daß der PCT-Spiegel durchaus von Art und Umfang der Operation beeinflusst wird.

Andere Einflußfaktoren waren in unserer Studie hauptsächlich die Dauer der extrakorporalen Zirkulation, die Dauer der Aortenabklemmzeit und die

Beatmungsdauer. Beghetti et al. kamen bei ihren Untersuchungen zu demselben Ergebnis (9).

Ebenso wurde der Procalcitoninspiegel vom intraoperativen Kreislaufstillstand und der intraoperativen Hypothermie beeinflusst. Alle diese Faktoren führten zu einer Erhöhung des PCT-Spiegels. PCT verändert sich demnach aufgrund einer unspezifischen inflammatorischen Reaktion des Körpers, z.B. nach einem Operationstrauma. Der ausgedehnte Blutkontakt mit Fremdoberflächen während des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine, die Führung der extrakorporalen Perfusion, eine systemische Kühlung während der extrakorporalen Zirkulation, Phasen von erniedrigtem Blutfluß mit Minderperfusion peripherer Gewebe sowie ein nicht – pulsatiler Blutstrom können dabei diese inflammatorische Reaktion auslösen.

Als weitere Einflüsse zeigten sich die Beatmungszeit und der Beatmungsdruck. Diese Tatsache könnte die bisher unbestätigten Untersuchungen von Nylén et al. (48) unterstützen, daß bei bestimmten Stimuli die eigentlich parakrine Sekretion von PCT aus neuroendokrinen Zellen der Lunge in eine hämatokrine Sekretion übergeht. Mehrere Autoren konnten eine Aktivierung des Komplement – Systems und eine Zytokin – Freisetzung während und nach Operationen unter Einsatz der Herz – Lungen – Maschine beobachten. Verschiedene Untersuchungen legen den Zusammenhang nahe, daß PCT-Anstiege durch Inflammationsmediatoren induziert werden.

In der eigenen Studie bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen Patienten mit hohem PCT und Patienten mit hohem IL-8, was dafür spricht, daß die Bildung von PCT in Zusammenhang mit der inflammatorischen Aktivierung steht und damit eine Beziehung zur Induktion proinflammatorischer Zytokine besteht.

Auch wurde die Höhe des IL-8-Spiegels im wesentlichen durch dieselben intraoperativen und postoperativen Faktoren beeinflusst wie die Höhe des PCT-Spiegels (siehe Ergebnistabelle 3 auf Seite 42).

Oberhoffer et al. konnten den Nachweis erbringen, daß in vitro IL-6 nach TNF-alpha der stärkste nicht bakterielle Induktor der mRNA von PCT in peripheren mononukleären Zellen ist. Interessanterweise ist in unserer Studie ein Zusammenhang zwischen Patienten mit hohen IL-6-Werten und Patienten mit hohen PCT-Werten nicht nachzuweisen. Zwar folgt der PCT-Spiegel, übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Autoren, dem IL-6-Spiegel mit wenigen Stunden Verzögerung, jedoch hatten die Patienten mit hohem IL-6 nicht immer entsprechend hohe PCT-Werte und umgekehrt. Dies könnte unter anderem daran liegen, daß eine Steroidtherapie, wie sie 24 Patienten in unserer Studie zur Verbesserung der postoperativen kardialen Funktion erhalten haben, eine Stimulation von PCT nicht hemmt, wohl aber die Bildung von IL-6 (19,29,63). Die eigenen Ergebnisse unterstützen diese Untersuchungen, da wir gezeigt haben, daß die Patientengruppe, die Steroide erhalten hatte (n=24), signifikant niedrigere IL-6-Spiegel aufwies, als die Gruppe ohne Steroidtherapie. Der PCT-Spiegel blieb dagegen von einer Steroidtherapie unbeeinflusst.

Für CRP konnte zwar auch die von anderen Autoren bereits beschriebene Kinetik bestätigt werden, genauso wenig konnte aber ein Zusammenhang zwischen PCT und CRP hergestellt werden. Die Korrelation war mit  $p=0,733$  nicht signifikant, was bedeutet, daß, wie schon für IL-6 festgestellt, Patienten mit hohen PCT-Werten nicht unbedingt hohe CRP-Werte aufwiesen und umgekehrt. Zudem wurde CRP von keinem der untersuchten Einflußfaktoren wie extrakorporaler Zirkulation, Aortenabklemmzeit, Hypothermie, Beatmungszeit usw. signifikant beeinflusst, was

erstaunlich ist, da zur Stimulation von CRP normalerweise eine wesentlich geringere Inflammationsreaktion genügt (43).

Allerdings können in unserer Studie hinsichtlich des CRP nur ungenaue Angaben gemacht werden, da CRP vom Zeitpunkt T1 bis T5, d.h. vom Beginn der Operation bis 12 Stunden nach dem Ende der EKZ, nur routinemäßig und nicht zu den gleichen Zeitpunkten wie PCT bestimmt wurde.

Um eine Beeinträchtigung von Ergebnissen bereits untersuchter Einflußfaktoren durch die kleine Gruppe von Patienten mit Kreislaufstillstand (n=8) auszuschließen, wurden in dieser Studie alle Einflußfaktoren noch einmal für die Patientengruppe ohne intraoperativen Kreislaufstillstand separat berechnet. Dabei wollten wir vor allem sehen, ob die extreme Hypothermie bei einem intraoperativen Kreislaufstillstand, die beim Gesamtkollektiv der Patienten einen entscheidenden Einfluß auf die Höhe der PCT-Werte gehabt hatte, auch für Patienten ohne Kreislaufstillstand eine signifikante Rolle spielt. Die Signifikanz der Hypothermie wurde auch für Patienten ohne Stillstand nachgewiesen, so daß ein Einfluß durch die extrem niedrigen Körpertemperaturen der Patienten mit Kreislaufstillstand ausgeschlossen werden konnte. Für die restlichen Faktoren und deren Einflüsse auf die verschiedenen Entzündungsmarker konnten die in Ergebnistabelle 4 auf Seite 42 aufgelisteten Unterschiede zwischen dem Gesamtkollektiv und der Patientengruppe ohne Kreislaufstillstand festgestellt werden.

Abschließend ist zu sagen, daß PCT bei allen Patienten einen Anstieg zeigt, der dem anderer Akutphaseproteine (CRP,IL-6,IL-8) vergleichbar ist. Somit scheint PCT, abgesehen von seiner unterschiedlichen Kinetik bei pädiatrischen Patienten nach Operationen von angeborenen Herzfehlern keine entscheidenden Vorteile in der Unterscheidung zwischen SIRS und bakteriellen Infektionen zu besitzen.

Bei entsprechenden Studien an Erwachsenen konnte PCT dagegen überwiegend als zuverlässiger selektiver Marker für bakterielle Infektionen und sogar als Prädiktor für spätere Komplikationen bestätigt werden (5,12,36).

Dennoch ist PCT als Routineparameter noch nicht wirklich etabliert. Es ist zwar im Gegensatz zu den meisten Zytokinen in den entnommenen Blutproben sehr stabil, bietet den Vorteil, daß es bei Raumtemperatur gelagert werden kann und wird von der Art einer Antikoagulation nur unwesentlich beeinflusst, jedoch sind die Kosten mit ca. 8 Euro pro Probe im Vergleich zu CRP (ca. 1 Euro/Probe) für einen Routineeinsatz noch zu hoch.

In der Pädiatrie erwies sich PCT als ein zuverlässiger Marker zur Unterscheidung zwischen bakteriellen und viralen Infektionen (26), was besonders im Notfall, z. B. bei Meningitis, sehr hilfreich sein kann. In solch einer Situation kann ein zwischenzeitlich entwickelter PCT-Schnelltest, der am Patientenbett durchgeführt wird, eine entscheidende Bedeutung haben.

## **6. SCHLUSSFOLGERUNG**

Da in unserer Studie der PCT-Anstieg nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Kindern nicht als spezifisch für bakterielle Infektionen angesehen werden kann, bringt auch die etwas andere Kinetik von PCT (max. Serumkonzentration 24 Stunden nach OP-Ende) gegenüber CRP (max. Serumkonzentration 72 Stunden nach OP-Ende) keinen entscheidenden Vorteil für Diagnose und Therapie.

Mit seinem Anstieg, der dem anderer Infektionsparameter vergleichbar ist, spielt PCT in dieser pädiatrischen Patientengruppe keine wesentliche Rolle hinsichtlich der Früherkennung von bakteriellen Infektionen. Zudem wird PCT von vielen intra- und postoperativen Faktoren beeinflusst, wodurch der PCT-Spiegel zusätzlich erhöht und somit seine Aussagekraft erheblich eingeschränkt wird.

## 7. ZUSAMMENFASSUNG

Der Infektionsmarker Procalcitonin wird in der Kardiochirurgie bei Kindern und im Zusammenhang mit der Anwendung der Herz-Lungen-Maschine bisher noch nicht als Routineparameter verwendet, da differenzierte Untersuchungen fehlen.

Ziel dieser prospektiven Studie war es, PCT als quantitativen Marker von Infektionen, die im Rahmen von kardiochirurgischen Operationen bei Kindern auftreten, dem etablierten Infektionsparameter CRP und den Zytokinen IL-6 und IL-8 gegenüberzustellen und seine Rolle in der frühzeitigen Erfassung von eventuellen Infektionen im postoperativen Verlauf zu evaluieren.

Bei 64 Patienten (29 Mädchen/ 35 Buben) im Alter von 19 Tagen bis 25 Jahren (Durchschnittsalter 5,3 Jahre), die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen mußten, wurde vom Beginn der Operation bis zum 6. postoperativen Tag in regelmäßigen Abständen Blut abgenommen und dabei PCT, CRP, IL-6 und IL-8 bestimmt. Gleichzeitig wurden Leukozytenzahlen und Körpertemperatur als unspezifische Infektionszeichen bewertet.

Zuerst erfolgte die Auswertung des Verlaufs der Parameter beim Gesamtkollektiv. Es zeigte sich für alle Parameter ein signifikanter Anstieg, wobei die Zeitpunkte der maximalen Serumkonzentration signifikant unterschiedlich waren.

Dann wurde das Gesamtkollektiv unterteilt in die Patientengruppe mit EKZ (n=56) und in die Gruppe ohne EKZ (n=8) um zu sehen, ob die extrakorporale Zirkulation eine Auswirkung auf den PCT-Spiegel hat. Es konnte aber kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Eine Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Gruppe mit Keimnachweis (n=8) und in die Gruppe ohne Keimnachweis (n=56) erbrachte bei der statistischen Auswertung auch keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des PCT-Spiegels.



Der Patientengruppe mit intraoperativem Herz-Kreislauf-Stillstand (n=9) dagegen konnten signifikant höhere PCT-Werte nachgewiesen werden.

Eine Untersuchung verschiedener Einflußfaktoren erbrachte für PCT eine Beeinflussung im Sinne einer Erhöhung der Werte durch :

- Dauer der EKZ
- Aortenabklemmzeit
- Intraoperative Hypothermie
- Beatmungsdauer
- Beatmungsdruck

Von einer intraoperativen Medikamentengabe blieb PCT unbeeinflusst.

Es bestand keine Korrelation zu den Leukozytenzahlen und zu der Körpertemperatur.

Aufgrund dieser Befunde scheint es nicht gerechtfertigt, PCT als Frühindikator für postoperative bakterielle Infektionen einzusetzen.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

01. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM : *Procalcitonin in diagnosis of severe infections*, Eur J Med Res 1995/1996;1: 331-333
02. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, Rousson R, Evans R, Lehot JJ : *Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C- reactive protein concentrations*, BJA 1999;83: 602-7
03. Ardaillou R: *Metabolic clearance rate of radioiodinated human calcitonin in man*, J Clin Invest 1970; 49: 2345-52
04. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C : *High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection*. Lancet 1993; 341:515-518
05. Baykut D, Schulte-Herbrüggen J, Krian A : *The Value of Procalcitonin as an Infection Marker in Cardiac Surgery*, Eur J Med Res 2000; 5: 530-536
06. Becker KL, Gazdar AF. *The pathophysiology of pulmonary calcitonin*. The endocrine lung in health and disease. Ed W B Saunders, Philadelphia 1984
07. Becker KL, Nysten E, Cohen R, Snider RH : *Calcitonin: Structure, Molecular Biology and Actions*, Principles of Bone Biology, Acad. Press 1996; 34: 471-494
08. Becker KL, O'Neill WJ, Snider R, Nysten E, Moore CF, Jeng J, Silva OL, Lewis MS, Jordan MH: *Hypercalcitoninemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell?* Anat Rec 1993; 236:136-138
09. Beghetti M, Rimensberger P, Kalangos A, Habre W, Gervaix A: *Kinetics of procalcitonin, interleukin 6 and c-reactive protein after cardiopulmonary-bypass in children*, Cardiol Young 2003; 13:161-167

10. Beier,W.(1997): *PCT- ein spezifischer Diagnoseparameter für schwere Infektionen und Sepsis*; BRAHMS Diagnostica GmbH,Medizinischer Kundenservice
11. Bienvenu J, Monneret G, Isaac G, Bienvenu F, Putet G, Floret G. *Procalcitonin in bacterial and viral infections in premature infants and neonates*. Shock 1997; suppl.1.
12. Boeken U, Feindt P, Petzold T, Klein M, Micek M, Seyfert UT, Mohan E, Schulte HD, Gams E : *Diagnostic value of procalcitonin: the influence of cardiopulmonary bypass, aprotinin, SIRS and sepsis*, Thorac Cardiovasc Surg 1998; 46(6): 348-51
13. Bracq S, Machason M. *Calcitonin gene expression in normal human liver*. FEBS 1993; 331: 14-18
14. Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, Ainaud P, Bohuon C : *Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNFa and endotoxin levels early after thermal injury*, Burns 1997; 23(3): 218-224
15. CremerJ, Martin M, Bahrami S, Abraham C, Greater T, Haverich A, Schlag G, Borst HG: *Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations*, Ann Thorac Surg 1996; 61: 1714-20
16. Culliford AT, Cunningham IN Jr, Zeff RH : *Sternal and costochondral infections following open-heart surgery : A review of 2594 cases*, J Thorac Cardiovasc Surg 1967; 54 : 586
17. Damme van J, van Beeumen J, Opendakker G, Brilliau A : *A novel NH2-terminal sequence-characterized human monokine possessing neutrophil chemotactic, skin-reactive and granulocytosis-promoting activity*. J Exp Med 1988;167:1364-76

18. 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 Dec; 79(6): 1605-8
19. Eberhard OK, Langefeld I, Kuse E, Brunkhorst FM, Kliem V, Schlitt HJ, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R: *Procalcitonin in the early phase after renal transplantation – will it add to diagnostic accuracy?*, Clin Transplant 1998; 12: 206-211
20. Fabel H, Schulz A : *Parameter zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung von Infektionen in der Intensivmedizin*, Intensivmed 1997; 34: 466-471
21. Faßbender K, Pargger H, Muller W, Zimmerli W : *Interleukin-6 and acute-phase protein concentration in surgical intensive care unit patients: diagnostic signs in nosocomial infection*, Crit Care Med 1993; 21: 1175-1180
22. Gabler-Sandberg E (1997): *Procalcitonin- Hilfreicher Marker bei Entzündungsreaktionen*; Deutsches Ärzteblatt 94, Heft 11: 646-648
23. Gendrel D, Bohuon C : *Procalcitonin, a marker of bacterial infection*, Infection 1997; 25(3): 1-2
24. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoul C, Badoual J, Bohuon C: *Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection*. J Pediatrics 1996; 128:570-573
25. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Lacombe C, Bergeret M, Bohuon C: *Procalcitonin, IL-6, and C-reactive protein in children with severe bacterial or viral infection*. 15<sup>th</sup> annual meeting of the ESPID (Abstract) 1997
26. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bohuon C: *Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial and viral meningitis*. Clin Infect Dis 1997; 24: 1240-1242

27. Gerard Y, Hober D, Petitjean S, Assicot M, Bohuon C, Mouton Q, Wattré P. *High serum procalcitonin level in a 4-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis.* Infection 1995; 23:310-311
28. Gramm HJ, Reinhart K, Goecke J, v. Bülow J (1989): *Early clinical, laboratory and hemodynamic indicators of sepsis and septic shock.* In: Reinhart, K., Eyrich, K. (eds): Sepsis- An Interdisciplinary Challenge; Springer-Verlag, Berlin, pp:45-57
29. Hammer C, Staehler M, Reichart B, Schildberg FW: *Differentialdiagnostik der akuten Abstossungsreaktion von Infektionen mit Procalcitonin und Zytokinen,* Acta Chirurgica Austria 1997; suppl.1 : 334
30. Jansen NJ, van Oeveren W, Gu YJ, van Vliet MH, Eijssman L, Wildevuur CR *Endotoxin release and tumor necrosis factor forming during cardiopulmonary bypass,* Ann Thorac Surg 1992; 54: 744-748
31. Kämmerer, W. (1997): *Procalcitonin- Ein neuer prognostischer Infektionsparameter bei septischen Infektionen;* Krankenhauspharmazie 18(1):11-15
32. Kennedy JW, Kaiser GC, Fischer LD, Maynard C, Fritz JK, Myers W, Mudd JG, Ryan TJ, Coggin J : *Multivariate discriminant analysis of clinical and angiographic predictors of operative mortality from the collaborative study in coronary bypass grafts (CASS),* J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 80: 876
33. Kilger E, Pichler B, Goetz AE, Rank N, Welte M, Morstedt K, Vetter HO, Godje O, Schmitz C, Lamm P, Engelschalk E, Muehlbeyer D, Frey L : *Procalcitonin as a marker of systemic inflammation after conventional or minimally invasive coronary bypass grafting,* Thorac Cardiovasc Surg 1998 Jun; 46 (3): 130-3

34. Kunkel SL, Baggiolini M, Walz A: *Regulation of tumor necrosis factor-alpha and neutrophil activating protein-1 gene expression: potential role of cytokine directed cell communication during multiple organ injury*. In: Respiratory Distress Syndrome: Molecular to Man, 1989
35. LeMoullec JM, Julienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana J, Milhaud G, Moukhtar MS: *The complete sequence of human preprocalcitonin*; FEBS 1998;167: 93-97
36. Loebe M, Lodziewski S, Quedra N, Brunkhorst F, Wagner F, Hetzer R : *Der Infektionsmarker Procalcitonin in der Herzchirurgie*, Z Herz-Thorax-Gefäßchir 1999; 13: 215-220
37. Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Canovas J, Seller G, Sapina J, Fuentes T, Moro J : *Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass*, Int Care Med 1997; 23: 1251-1257
38. Meisner M, Tschaikowsky K, Beier W ,Schüttler J.: *Procalcitonin (PCT)- ein neuer Parameter zur Diagnose und Verlaufskontrolle von bakteriellen Entzündungen und Sepsis*; Anästhesiologie u. Intensivmedizin 1996;10 (37): 529-539
39. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J : *Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery*, Intensive Care Med 1998 Jul; 24 (7): 680-4
40. Meisner M, Tschaikowsky K, Schmidt J, Schüttler J : *Procalcitonin (PCT)- Indications for a new diagnostic parameter of severe bacterial infection and sepsis in transplantation, immunosuppression and cardiac assist devices*, Cardiovascular Engineering 1996; 1 (1): 67-76
41. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler 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(8): 597-601
42. Meisner M (1997): *PCT, Procalcitonin- ein neuer Parameter für schwere Infektionen und Sepsis: biochemische und klinische Aspekte;* BRAHMS Diagnostica GmbH, Berlin
  43. Meisner M: *Procalcitonin (PCT)- Ein neuer innovativer Infektionsparameter, Biochemische und klinische Aspekte;* Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 2000, 3.Auflage, ISBN 3-13-105473-5
  44. Meisner M: *Procalcitonin (PCT),* in Lothar Thomas: *Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik,* 5.Auflage, TH- Books 1998; 728-731
  45. Menasche P, Haydar S, Peynet J, Du Buit C, Merval R, Bloch G: *A potential mechanism of vasodilatation after warm heart surgery: the temperature-dependent release of cytokines,* J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107: 293-299
  46. Menasche P : *The inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its impact on postoperative myocard function,* Curr Opinion Cardiol 1995; 10: 597- 604
  47. Nishikura T: *Procalcitonin(PCT) production in a thyroidectomized patient,* Intensive Care Med 1999; 25: 1031
  48. Nylen E, Snider R, Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL. *Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia.* Am J Med Sci 1996; 312:12-18
  49. Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, Silva OL, Becker KL: *Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns,* Horm metab Res 1992;24: 439-442

50. Oberhoffer M, Bitterlich A, Hentschel T, Meier-Hellmann A, Vogelsang H, Reinhart K : *Procalcitonin (ProCT) correlates better with the ACCP/SCCM consensus conference definitions than other specific markers of the inflammatory response*, Clin Intens Care 1996; 7, suppl.1: 46
51. 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 1999; 134: 49-55
52. Oberhoffer M, Vogelsang H, Jäger L, Reinhart K. *Katacalcin and Calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicates intracellular procalcitonin content* . J Crit Care 1999; 14:29-33
53. Ohri SK, Becket J, Brannan J, Keogh BE, Taylor KM : *Effects of cardiopulmonary bypass on gut blood flow, oxygen utilization and intramucosal pH*, Ann Thorac Surg 1994;57: 1193-1199
54. Ohri SK, Somasundaram S, Koak Y, MacPherson A, Keogh BE, Taylor KM, Menzies IS, Bjarnason Y : *The effect of intestinal hypoperfusion on intestinal absorption and permeability during cardiopulmonary bypass*, Gastroenterology 1997; 106: 318-323
55. Pahlke K, Oberhoffer M, Karzei W, Meier-Hellmann A, Reinhart K : *Procalcitonin- Eigenschaften eines neuen Parameters bei schweren bakteriellen Infektionen und Sepsis*; Intensivmed. 1997; 34: 381-387
56. Peveri PA, Walz A, Dewald B, Baggiolini M: *A novel neutrophil-activating factor produced by human mononuclear phagocytes*. J Exp Med 1988; 167: 1547-59



57. Pilz G, Kaab S, Kreuzer E, Werdan K: *Evaluation of definition and parameters for sepsis assessment in patients after cardiac surgery*; Infection.1994 Jan-Feb;22(1):8-17
58. Prondzinsky R, Müller-Werdan U, Pilz G, Witthaut R, Stabenow I, Werdan K, Zerkowski HR : *Systemische Entzündungsreaktionen extrakorporaler Therapieverfahren: Der kardiopulmonale Bypass*, Wien Klein Wochenschr 1997; 109 (10): 346-353
59. Reith HB, Lehmkuhl P, Beier W, Högy B: *Procalcitonin- ein prognostischer Infektionsparameter bei der Peritonitis*, Chir Gastroenterol 1995;11(2): 47-50
60. Ryan T, Mc Carthy JF, Rady MY, Serkey J, Gordon S, Starr NJ, Cosgrove DM: *Early bloodstream infection after cardiopulmonary bypass, frequency rate, risk factors and implications*; Crit-Care-Med.1997 Dec; 25 (12):2009-14
61. Schroeder JM and Christophers E. *Secretion of novel and homologous neutrophil- activating peptides by LPS-stimulated human endothelial cells*. J Immunol 1989;142: 244-51
62. Silmon M, Bach F, Ecker D, Graeter T, Grundmann U, Larsen R: *Procalcitonin nach extrakorporaler Zirkulation: Synthese im Hepatosplanchnikusgebiet ?*, Anaesthesist 1999;48: 395-398
63. 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
64. Stonans I, Oberhoffer M, Rußwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jäger L, Reinhard K : *Procalcitonin mRNA Expression in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells*, International Workshop Surgery and Critical Care

- Cellular and Molecular Mechanism. University of Bonn, GERMANY 5-7, March, 1998; 20 (Abstract)
65. Strieter RM, Phan SH, Showell HJ, Remick DG, Lynch JP, Genord M, Raiford C, Eskandari M, Marks RM, Kunkel SL: *Monokine-induced neutrophil chemotactic factor gene expression in human fibroblasts*. J Biol Chem 1989; 264: 10621-6
  66. Tabassian AR, Nylen E, Giron AE, Snider R, Cassidy MM, Becker KL. *Evidence for cigarette smoke-induced calcitonin secretion from lungs of man and hamster*. Life Sci 1988; 42:2323-2329
  67. Taylor KM : *SIRS-The Systemic Inflammatory response Syndrome After Cardiac Operations*, Ann Thorac Surg 1996; 61: 1607-8
  68. Walz AP, Peveri P, Aschauer H, Baggiolini M: *Purification and amino acid sequencing of NAF, a novel neutrophil-activating factor produced by monocytes*. Biochem Biophys Res Commun, 1987; 149: 755-61
  69. Wesley JA, Stenvent T, Boyce PD, Babcock GF, Gianotti L, Peck M, Dunn D, Pyles T, Childress C, Ash S: *The Process of Microbial Translokation*, Ann Surg 1990; 212: 496-501
  70. Yoshimura TK, Matsushima K, Tanaka S, Robinson EA, Apella E, Oppenheim JJ, Leonard EJ *Purification of a monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines*. Proc Natl Acad Sci USA 84 1987:9233-7

## 9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb.1:	Schematische Darstellung der Aminosäuren von PCT	8
Abb.2:	Preprocalcitonin, PCT und Fragmente	9
Abb.3:	Altersverteilung der Patienten	12
Abb.4:	Zeitlicher Verlauf von IL-6, IL-8 PCT und CRP	23
Abb.5:	Durchschnittliche Höhe der max. PCT-Werte bei Patienten mit und ohne EKZ	24
Abb.6:	Durchschnittliche Höhe der max. CRP-Werte bei Patienten mit und ohne EKZ	24
Abb.7:	Durchschnittliche Höhe der max. IL-6-Werte bei Patienten mit und ohne EKZ	24
Abb.8:	Durchschnittliche Höhe der max. IL-8-Werte bei Patienten mit und ohne EKZ	24
Abb.9:	Durchschnittliche Höhe der max. PCT-Werte bei Patienten mit und ohne Keimnachweis	25
Abb.10:	Durchschnittliche Höhe der max. CRP-Werte bei Patienten mit und ohne Keimnachweis	25
Abb.11:	Durchschnittliche Höhe der max. IL-6-Werte bei Patienten mit und ohne Keimnachweis	26
Abb.12:	Durchschnittliche Höhe der max. IL-8-Werte bei Patienten mit und ohne Keimnachweis	26
Abb.13:	Durchschnittliche Höhe der max. PCT-Werte bei Patienten mit und ohne Kreislaufstillstand	27
Abb.14:	Zusammenhang zwischen der Dauer des Kreislaufstillstandes und der Höhe der PCT-Werte	28
Abb.15:	Zusammenhang zwischen der Höhe der PCT-Werte und der Dauer der extrakorporalen Zirkulation	29
Abb.16:	Zusammenhang zwischen der Höhe der IL-8-Werte und der Dauer der extrakorporalen Zirkulation	29
Abb.17:	Darstellung der PCT-Werte als exponentielle Funktion in Abhängigkeit von der Dauer der extrakorporalen Zirkulation	30

Abb.18:	Zusammenhang zwischen der Höhe der PCT-Werte und der Operationsdauer	30
Abb.19:	Zusammenhang zwischen der Höhe der PCT-Werte und der Länge der Aortenabklemmzeit	31
Abb.20:	Zusammenhang zwischen der Höhe der IL-8-Werte und der Länge der Aortenabklemmzeit	31
Abb.21:	Darstellung der PCT-Werte als exponentielle Funktion in Abhängigkeit von der Aortenabklemmzeit	32
Abb.22:	Zusammenhang zwischen der Höhe der PCT-Werte und dem Ausmaß der Hypothermie	32
Abb.23:	Zusammenhang zwischen der Höhe der IL-8-Werte und dem Ausmaß der Hypothermie	32
Abb.24:	Zusammenhang zwischen der Höhe der PCT-Werte und der Beatmungsdauer	34
Abb.25:	Zusammenhang zwischen der Höhe der IL-8-Werte und der Beatmungsdauer	34
Abb.26:	Zusammenhang zwischen der Höhe der PCT-Werte und dem maximalen Beatmungsdruck	35
Abb.27:	Zusammenhang zwischen der Höhe der IL-8-Werte und dem maximalen Beatmungsdruck	35
Abb.28:	Höhe der max. PCT-Werte bei Patienten mit und ohne intraoperativer Aprotinin-Gabe	36
Abb.29:	Höhe der max. CRP-Werte bei Patienten mit und ohne intraoperativer Aprotinin-Gabe	36
Abb.30:	Höhe der max. IL-6-Werte bei Patienten mit und ohne intraoperativer Aprotinin-Gabe	36
Abb.31:	Höhe der max. IL-8-Werte bei Patienten mit und ohne intraoperativer Aprotinin-Gabe	36
Abb.32:	Höhe der max. IL-6-Werte bei Patienten mit und ohne intraoperativer Antihistaminika-Gabe	37
Abb.33:	Höhe der max. IL-8-Werte bei Patienten mit und ohne intraoperativer Antihistaminika-Gabe	37
Abb.34:	Höhe der max. IL-6-Werte bei Patienten mit und ohne intraoperativer Steroid-Gabe	38

Abb.35:	Zusammenhang zwischen Patienten mit hohen PCT-Werten und Patienten mit hohen IL-8-Werten	39
Abb.36:	Mittelwerte der Leukozyten im Verlauf	40
Abb.37:	Mittelwerte der Körpertemperatur im Verlauf	41

## 10. TABELLENVERZEICHNIS

Tab.1:	PCT-Referenzbereiche und Interpretation der PCT-Serum- oder Plasmaspiegel	17
Tab.2:	Zeitpunkte der maximalen Serumkonzentration der einzelnen Marker	21
Tab.3:	Zusammenfassung von Einfluß und Signifikanz der untersuchten Faktoren auf die Entzündungsparameter im Gesamtkollektiv	42
Tab.4:	Zusammenfassung von Einfluß und Signifikanz der für PCT relevanten Parameter für das Gesamtkollektiv und Patienten ohne Kreislaufstillstand	42
Tab.5:	Verteilung der PCT-Werte	47
Tab.6:	Einteilung der Patienten nach OP-Kategorien und PCT-Werten	48

## 11. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CRP	c-reaktives Protein
EKZ	extrakorporale Zirkulation
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
mRNA	messanger Ribonukleinsäure
MODS	Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom
PCT	Procalcitonin
RNA	Ribonukleinsäure
SIRS	systemisches Inflammationssyndrom

## **12. DANKVERMERK**

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. R. Oberhoffer, die mir mit Ihrer bewundernswerten Geduld stets freundlich beratend zur Seite stand.

Weiterhin möchte ich mich bedanken bei Frau Busch vom Institut für Epidemiologie und medizinische Statistik der Technischen Universität München für ihre Beratung und tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse. Ebenso danke ich den Mitarbeitern des Labors am Deutschen Herzzentrum München für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung des praktischen Teils der Arbeit.