

4 Diskussion

Analytische Voraussetzungen der Studie

Die Entdeckung eines Zusammenhanges zwischen Entzündungsprozessen und erhöhten Konzentrationen von Prokalzitonin im Serum durch Assicot 1993 eröffnete die potentielle Möglichkeit, inflammatorische Wirtsantworten mit einem Marker abzubilden, der keiner der bisher bekannten Klassen von Entzündungsparametern zuzuordnen war. Im Rahmen der hier vorgelegten Dissertation haben wir im Auftrag der Fa. Brahms Diagnostica, Berlin, den immunoluminometrischen Assay getestet, der 1995/1996 in der Forschungsabteilung der Firma entwickelt wurde. Die hier vorgestellten analytischen Kenndaten des Assays mit einer unteren Sensitivitätsgrenze von 0,13 µg/l, fehlenden Kreuzreaktivitäten und Interferenzen sowie akzeptablen Inter- und Intraassay-Variationskoeffizienten im interessierenden Konzentrationsbereich erfüllen die analytischen Voraussetzungen, die an ein neues Meßverfahren vor seinem Einsatz in klinischen Prüfungen zu stellen sind.

Zusätzlich wurde der präanalytische Einfluß der Verwendung verschiedener Anti-koagulantien und Trennungskemikalien auf die ProCT-Bestimmung untersucht. Es ergaben sich im untersuchten Konzentrationsbereich Abweichungen, die im Median das 0,95 bis 1,23fache der ProCT-Konzentration im Serum betragen. Die maximale positive Abweichung war bei EDTA-Plasma, die maximale negative Abweichung bei Citrat-Plasma zu beobachten. Meisner et al. führten ähnliche Untersuchungen durch (107). Ihre Ergebnisse zeigten ebenfalls positive Abweichungen für EDTA- und Heparin-Plasma und negative Abweichungen für Citrat-Plasma (die allerdings nur bei Lithium-Heparin-Plasma statistisch signifikant waren).

Studienziel und Studiendesign

In der vorliegenden prospektiven Beobachtungsstudie sollten zwei Fragen untersucht werden: 1. Es sollte die Güte von ProCT evaluiert werden, die inflammatorische Wirtsantwort in der Sepsis abzubilden, 2. Es sollte untersucht werden, ob die Bestimmung von ProCT einen diagnostischen Informationsgewinn gegenüber etablierten klinisch-chemischen Entzündungsparametern für die Erkennung und Verlaufsbeurteilung von generalisierten inflammatorischen Wirtsantworten und ihrer Prognose bietet. Abschließend sollte Stellung genommen werden zu der Frage, für welche operativ-intensivmedizinische Entscheidungssituation eine Validierung von ProCT auf der Grundlage der hier generierten Arbeitshypothesen vielversprechend erscheint.

Für diesen Zweck wurde die Studie so angelegt, daß anhand zweier gut definierter operativer Patientenkohorten die Serumkonzentrationskinetik von ProCT evaluiert werden konnte. Die infektionsfreie ICU-Kohorte stellt ein gutes Modell einer kompartmentalisierten traumabedingten inflammatorischen Reaktion dar. Mit präoperativen Ausgangswerten und seriellen Blutentnahmen über 5 postoperative Tage konnte die Kinetik der ProCT-Serumantwort auf ein Gewebetrauma gut charakterisiert werden. Die Unterteilung der Patienten in zwei Subgruppen mit unterschiedlichem Schweregrad des Traumas sollte darüberhinaus eine Aussage über den Einfluß der Schwere des Gewebetraumas auf die ProCT-Serumkonzentration erlauben. Für die Güte des Parameters, postoperativ Krankheitszustände zu diskriminieren, stellt die hier untersuchte Kinetik bei unauffälligem Verlauf das Untergrundrauschen des Signals bei operativen Intensivpatienten dar. Als zweites Inflammationsmuster wurde anhand der ICU-Kohorte der Patienten mit *severe sepsis* oder septischem Schock eine generalisierte inflammatorische Reaktion infektiöser Ätiologie untersucht. Durch die prospektive Unterteilung der Patienten in eine Gruppe mit schwerem und mittelschwerem Sepsisfokus war es darüber hinaus möglich, den Einfluß der Schwere des Sepsisfokus auf die ProCT-Serumkonzentration zu untersuchen.

Bei der Untersuchung der beiden Studienkohorten hinsichtlich ihrer Strukturgleichheit, konnte gezeigt werden, dass sie sich statistisch signifikant nur durch das Auftreten einer Infektion und mindestens einer sepsisbedingten Organdysfunktion unterschieden. Insbesondere waren 95 % der Patienten vor oder nach Sepsisbeginn auch einem operativen/akzidentellen Trauma ausgesetzt, so dass beide ICU-Kohorten bezüglich des Einflusses des Gewebetraumas als vergleichbar betrachtet werden können.

Wir haben zusätzlich zunächst untersucht, ob die Höhe der ProCT-Serumkonzentration von der Nierenfunktion oder extrakorporalen Eliminationsverfahren beeinflusst wird, da die Einschränkung der Nierenfunktion eine Organdysfunktion mit hoher Inzidenz in der Studienkohorte mit *severe sepsis* oder septischem Schock ist. Diese Frage war in der Literatur bisher nicht untersucht worden. Wir konnten zeigen, daß ProCT renal eliminiert wird und die renale ProCT-Clearance mit der Höhe der ProCT-Serumkonzentration korreliert. Allerdings ist die tägliche renale Clearance mit etwa 10 % des zirkulierenden ProCT-Pools nicht so erheblich, als dass sie wesentlichen Einfluß auf die Serumkonzentration von ProCT nehmen könnte. So konnten auch Meisner et al. zeigen, daß die ProCT-Abfallserumhalbwertszeit nicht von der Kreatinin-Clearance abhängt (105). Die Autoren

schlußfolgerten, daß die renale ProCT-Clearance nicht der Hauptweg der ProCT-Elimination sein kann. Über den Einfluß der kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration (CVVHD) berichteten Nishikura et al. in einem Fallbericht über eine 24-CVVHD-Periode (123). Drei Stunden nach Beginn der CVVHD war ein Abfall der ProCT-Serumkonzentrationen vor und nach der Passage der Filtrationsmembran um 4-14 % zu beobachten. Im Rahmen von Hämodialysen (HD) betrug der Abfall der ProCT-Serumkonzentrationen am Ende der HD 24 % der Ausgangskonzentrationen (148). D.h. auch der Einsatz von extrakorporalen Eliminationsverfahren verändert die synthesebedingten ProCT-Serumkonzentrationen in nur unerheblichem Ausmaß.

Sowohl Gewebetraumen als auch severe sepsis/septischer Schock sind mit einer ProCT-Serumantwort assoziiert

Das operative oder akzidentelle Trauma löste bei nahezu allen Patienten der ICU-Kohorte eine ProCT-Serumkonzentrationserhöhung aus. Nur bei 5 Patienten mit moderatem Trauma ließ sich mit dem verfügbaren Nachweisverfahren keine ProCT-Antwort dokumentieren. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden am 2. postoperativen Tag gemessen. Der Schweregrad des Traumas bildete sich sowohl in der Amplitude der ProCT-Serumkonzentrationsantwort als auch in der Dauer der beobachteten Serumkonzentrationserhöhung ab. Die kalkulierte Halbwertszeit in der Anstiegsphase nach schwerem Trauma betrug im Median 9,8 Stunden, die ProCT-Abfallserumhalbwertszeit im Median 34,3 Stunden und zeigt damit das typische Verhalten eines Akute-Phase-Proteins. Im Unterschied zu den hier vorgestellten Daten handelt es sich bei den bisher in der Literatur veröffentlichten Halbwertszeiten um Kalkulationen aus intravenösen Sepsismodellen. Trotz der etwas längeren Halbwertszeit nach Trauma im Vergleich zur Sepsis gibt es eine gute Übereinstimmung in den publizierten Daten, z.B. mit Dandona et al. (43), Brunkhorst et al. (27) und Njisten et al. (122).

Die eigenen Ergebnisse einer gewebetraumainduzierten ProCT-Antwort nach elektiven operativen Eingriffen sind im Einklang mit Befunden von Meisner et al. (106) und widerlegen erste Annahmen von Bohuon, daß ProCT ein spezifischer Marker für infektiös ausgelöste Inflammation sei (21). In der Studie von Meisner et al. konnte darüberhinaus eine Abhängigkeit der ProCT-Werte von der Operationsart gezeigt werden, wobei die höchsten ProCT-Serumkonzentrationen bei Patienten mit rekonstruktiven Eingriffen an der Aorta abdominalis und nach Eingriffen am Gastrointestinaltrakt gefunden wurden. Auch nach

akzidentellen Traumen fanden sich die maximalen ProCT-Serumkonzentrationen am 1. Tag nach Polytrauma (110, 112, 174) und zeigten ebenfalls eine enge Korrelation zum Schweregrad des Traumas (174) oder zu biochemischen Parametern der Gewebeschädigung und zum Ausmaß des hämorrhagischen Schocks (110). In der vorliegenden Studie wurden bei einem weiten Spektrum von operativen Intensivpatienten am 2. postoperativen Tag eine mediane ProCT-Serumkonzentration von 1,5 µg/l gemessen. Dies ist gut vergleichbar mit der mittleren Serumkonzentration von ProCT von $3,3 \pm 0,8$ µg/l nach schwerem Trauma (174) oder der medianen ProCT-Serumkonzentration von 3,1 µg/l nach Ösophagusresektion (111).

ProCT-Serumkonzentrationserhöhungen wurden auch im Rahmen inflammatorischer Wirtsantworten ohne infektiöse Ätiologie beschrieben. So bei der Verbrennungskrankheit (32), bei Pankreatitis (5, 119, 135, 137), nach Hitzschlag (125), bei kardiogenem (6, 25, 35, 46) und nach hämorrhagischem Schock (35). Bei Verbrennungstraumen gibt es eine gute Korrelation des Ausmaßes der verbrannten Körperoberfläche zu den im Krankheitsverlauf erreichten maximalen ProCT-Serumkonzentrationen (171). Erste Annahmen, dass ein Inhalationstrauma zu erhöhten ProCT-Serumkonzentrationen führt (126, 127, 133), konnten in späteren systematischen Studien und multivarianten Analysen nicht bestätigt werden (32, 171). Dieser Befund ist von grundlegendem Interesse, da zunächst neuroendokrine Zellen in den Atemwegen als ProCT-Quelle angenommen wurden (14). Bei Patienten mit aorto-koronarer Bypass-Operation reflektierte sich der Einsatz eines extrakorporalen Kreislaufs in der Höhe der postoperativen ProCT-Serumkonzentration (7, 19, 20, 80, 89). Geringfügig erhöhte ProCT-Serumkonzentrationen wurden bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen (47, 50, 115, 152, 158), ARDS (26), RDS (95), bei koronarer Herzkrankheit (49) und unter chronischer Hämodialyse (148) beobachtet. Interessanterweise lassen sich erhöhte ProCT-Serumkonzentrationen auch bei Neugeborenen in den ersten 48 Lebensstunden nachweisen, ohne daß infektiöse Komplikationen im peripartalen Verlauf vorliegen (10, 36, 37, 113, 113a, 146). Die Schweregradeinteilung der akuten Pankreatitis läßt sich ähnlich der Traumaschweregradeinteilung mit hoher statistischer Signifikanz in der ProCT-Serumkonzentration abbilden (119).

Die Kohorte der Patienten mit *severe sepsis* oder septischem Schock unterschied sich von der ICU-Kontrollgruppe durch den klinischen Nachweis einer Infektion und zusätzlich zumindest eine akute Organdysfunktion. Die initiale ProCT-Serumkonzentration lag in dieser

Kohorte bereits bei Sepsisbeginn 100fach über dem Referenz-bereich und 20fach über dem in der ICU-Kontrollkohorte beobachteten Median der maximalen postoperativen ProCT-Serumkonzentrationen. Dieser Befund erlaubt die Annahme, daß durch eine Sepsis eine stärkere ProCT-Expression ausgelöst wird als durch ein Gewebetrauma. Der signifikante Unterschied in den ProCT-Serumkonzentrationen bei Sepsisbeginn zwischen Überlebenden mit schwerem und mittelschwerem Sepsisfokus legt in Analogie zur Abhängigkeit vom Schweregrad des Gewebetraumas eine Abhängigkeit der ProCT-Antwort von der Schwere der lokalen Infektion nahe.

Seit der eher zufälligen Beobachtung von hohen ProCT-Plasmakonzentrationen bei Kindern mit Infektionen und Sepsis ohne simultanen Anstieg der Kalzitinin-Plasmakonzentrationen 1993 (9) wurden ProCT-Serumkonzentrationen systematisch bei unterschiedlichsten infektiösen Entzündungsaktivitäten untersucht. In intravenösen Sepsismodellen konnte ProCT sowohl nach Injektion von LPS (43, 134) als auch nach Infusion intakter Gram-negativer Bakterien (27) im Serum nachgewiesen werden. Bei operativen Intensivpatienten mit SIRS, Infektion, *severe sepsis* oder septischem Schock wurde eine gute Korrelation zwischen ProCT und TNF α gefunden (130). Die ursprüngliche Annahme, daß die ProCT-Antwort an das Vorhandensein zirkulierender Bakterien oder ihrer Zellwandbestandteile gebunden ist, kann inzwischen als widerlegt betrachtet werden. So ist eine isolierte Extremitätenperfusion mit rekombinantem humanem TNF α (88, 122) oder rekombinantem humanen IL-6 (122) im Rahmen einer lokoregionären Tumorthherapie in der Lage, eine ProCT-Expression auszulösen. Die maximalen ProCT-Serumkonzentrationen waren in der vorliegenden Dissertation – bei einer allerdings kleinen Fallzahl - bei bakteriämisch verlaufender Sepsis im Vergleich zu nicht-bakteriämischen Verläufen statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Der Einfluß einer dokumentierten Bakteriämie auf die Höhe der ProCT-Serumkonzentration wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Unsere Beobachtungen finden eine Bestätigung in den Studien von Al-Nawas et al. (3), wohingegen aber auch gegenteilige Befunde (35, 52, 94, 167) berichtet wurden. Gram-positive oder Gram-negative Erreger in der Blutzirkulation lösen keine signifikant unterschiedliche ProCT-Antwort aus. Deutlich erhöhte ProCT-Serumkonzentrationen wurden inzwischen nicht nur bei einer bakteriellen Ätiologie der Sepsis, sondern auch bei Mykosen (59) und parasitären (4, 44, 142) Infektionen gefunden.

ProCT und Reaktion des Immunsystems

Eine in der vorliegenden Dissertation nicht behandelte interessante Fragestellung ist, ob es einen Unterschied in der ProCT-Serumantwort bei den Reaktionen des innatens und des adaptiven Immunsystems gibt. Viele unterschiedliche Studien zeigen, daß lokale bakterielle Infektionen (16, 54, 55, 57, 58, 75, 76, 121, 136, 144, 153, 162, 168), pulmonale Tuberkulose (58, 96) und Mykosen (11, 58, 82) als Antwort des innatens Immunsystems eine ProCT-Antwort auslösen, welche in ihrer Amplitude geringer als bei *severe sepsis* ist. Dagegen zeigt die Reaktion des adaptiven Immunsystems, wie z.B. bei viralen Infektionen (56, 57, 58, 75, 76, 151, 165, 169) und bei Abstoßungsreaktionen transplanterter Organe (48, 71, 92, 93, 160) eine geringere ProCT-Antwort. In diesem Zusammenhang wird ProCT von vielen Autoren als Marker zur Differenzierung zwischen viraler und bakterieller Meningitis (54, 55, 56, 74, 151, 169) bzw. zur Abgrenzung von akuten Abstoßungsepisoden gegenüber Infektionen bei transplantierten Patienten (48, 71, 92, 93, 160) empfohlen.

ProCT als Marker zur Differenzierung generalisierter von lokal beschränkter inflammatorischer Wirtsantworten bei operativen Intensivpatienten

Uns interessierte in der vorliegenden Studie vor allem die Frage, ob die ProCT-Serumkonzentration trotz einer ProCT-Expression durch Operation oder Trauma den Unterschied zwischen einer generalisierter und einer kompartimentalierter inflammatorischer Wirtsreaktion bei einem typischen Spektrum von operativen Intensivpatienten abbilden kann. Zur Beantwortung dieser Frage wurden die ProCT-Serumkonzentrationen in den ersten 5 Tagen der Sepsis mit den ProCT-Serumkonzentrationen der ICU-Kohorte mit infektionsfreiem Verlauf in den ersten 5 postoperativen Tagen verglichen. Bei Sepsisbeginn lag die mediane ProCT-Serumkonzentration 20fach über dem in der postoperativen Kohorte beobachteten Median der maximalen ProCT-Serumantwort. Beim Vergleich der beiden Kohorten in den ersten 5 respektiven Krankheitstagen waren die ProCT-Serumkonzentrationen der Patienten mit *severe sepsis*/septischem Schock vom 1. bis zum 5. Tag statistisch signifikant höher als bei den postoperativen Patienten. Die Diskriminierung der beiden Inflammationsmuster durch die ProCT-Serumkonzentration war gemessen an den ROC-AUCs signifikant besser als durch klinisch etablierte Parameter der Entzündungsantwort wie CRP und IL-6 sowie andere hier nicht vorgestellte innovative Inflammationsparameter.

ProCT und infektiöse Komplikationen im postoperativen Krankheitsverlauf

Zu den Charakteristika der nichtinfektiös ausgelösten ProCT-Serumkonzentrationskinetik gehört der Abfall der Serumkonzentration nach dem Ende des Stimulus mit einer definierten Halbwertszeit. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit auch für ein typisches Spektrum operativer Intensivpatienten gezeigt werden. Die ROC-Analyse im Zeitverlauf zeigte auf der Basis dieser Kinetik eine zunehmende Sensitivität bei gleichbleibender Spezifität zur Trennung der beiden ICU-Kohorten. Von Chiesa et al. liegen vergleichbare Daten für eine sauber definierte neonatologische Intensivpatientenkohorte vor (37).

ProCT sollte daher auch für die frühe Erkennung von postoperativen infektiösen Komplikationen geeignet sein. Tatsächlich konnte Reith et al. bei Patienten mit rekonstruktiven Eingriffen an der Aorta und resezierenden Eingriffen am Kolon zeigen, daß bei Komplikationen des Eingriffs vom 1. postoperativen Tag an signifikant erhöhte ProCT-Serumkonzentrationen zu finden waren (141). Die in der Studie beobachteten ProCT-Serumkonzentrationen bei unauffälligem Verlauf waren allerdings erheblich niedriger als die in dieser Dissertation bei postoperativen Intensivpatienten bestimmten. Gleichartige Beobachtungen zu erhöhten postoperativen ProCT-Serumkonzentrationen bei infektiösen Komplikationen liegen von Marnitz et al. für eine kleine homogene Patientenkohorte nach Ösophagusresektion (103a), von Maruna et al. nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen (104) und von Sachse et al. nach Verbrennungstrauma (145) vor. Bei Patienten nach Transplantation von Herz oder Lunge ließen sich ebenfalls signifikant höhere ProCT-Serumkonzentrationen beim Vorliegen perioperativer Infektionen nachweisen (136a). Ob sich bei der schweren akuten Pankreatitis Infektionen von Nekrosen im Krankheitsverlauf frühzeitig erkennen lassen, wird kontrovers beurteilt. Rau et al. schreiben der ProCT-Serumkonzentration eine Sensitivität und Spezifität zur Erkennung einer infizierten nekrotisierenden Pankreatitis zu, die der CT-gesteuerten Feinnadelbiopsie entspricht (137). Diese Ergebnisse sind allerdings nicht unwidersprochen geblieben (119, 135). In der Studie von Müller et al. bildete sich nur der Unterschied zwischen einer ödematösen und einer nekrotisierenden Pankreatitis, d.h. der Schweregrad der Pankreatitis, in den ProCT-Serumkonzentrationen ab (119). Eine zusätzliche Infektion zeigte keine weiteren Unterschiede in der ProCT-Serumkonzentration. Brunkhorst et al. fanden bei Patienten mit Adult Respiratory Distress Syndrom (ARDS) infektiöser Genese signifikant höhere ProCT-Serumkonzentrationen als bei ARDS nichtinfektiöser Genese, trotz identischer klinischer Manifestation und des gleichen ARDS-Schweregrades (26).

Bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie waren sowohl die ProCT-Serumkonzentrationen am Aufnahmetag als auch die maximalen Konzentrationen im Verlauf bei bakterieller Ätiologie signifikant höher als bei viraler Ätiologie (128). Hedlund et al. beschreiben die ProCT-Serumkonzentrationen als Marker für die Differenzierung von bakteriellen und atypischen Pneumonien (78) bzw. viralen und bakteriellen Pneumonien (165). ProCT ist bei Aufnahme von febrilen Patienten auf eine internistische Abteilung besser in der Lage eine infektiöse Ätiologie zu diagnostizieren als klinische Symptome oder etablierte Entzündungsparameter (24). Wanner et al. beschreiben bei Traumapatienten der Intensivstation, daß die initialen ProCT-Serumkonzentrationen einen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer Infektion im posttraumatischen Verlauf besitzen (174). Dies konnte sowohl für moderate als auch schwere Grade des Traumas gezeigt werden. Beim Case-mix, d.h. nichthomogenen Patientendiagnosen, unserer für operative Intensivstationen repräsentativen Studienkohorte, haben wir bei den drop-out-Patienten mit postoperativen Infektionen keinen Unterschied in der Höhe der maximalen ProCT-Serumkonzentration im Verhältnis zu der Kontrollgruppe gesehen (Daten nicht gezeigt).

ProCT, Monitoring und Verlaufsbeurteilung der Sepsis

Während wir für ProCT eine hohe diagnostische Güte für die Erkennung einer generalisierten inflammatorischen Wirtsantwort beschreiben konnten, gilt dies für die prognostische Güte des Parameters nicht. Der Verlauf der Sepsis bildet sich im Serumkonzentrationsverlauf von ProCT erst in der zweiten Hälfte der Sepsisphase ab: Während es bei den Überlebenden zu einem signifikanten Rückgang der ProCT-Serumkonzentrationen kam, persistierten die ProCT-Serumkonzentrationen bei den Verstorbenen oder stiegen zum Sepsisende weiter an. Die Fragestellung zur prognostischen Güte des Parameters wurde allerdings nur in der homogenen Patientenkohorte mit schwerem Sepsisfokus untersucht. Die ROC-AUCs zeigten für diese Kohorte in den ersten 4 Sepsistagen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten und waren damit ohne prognostische Aussagekraft.

Die prognostische Aussagekraft der initialen ProCT-Serumkonzentration oder von Charakteristika ihres Verlaufs wird in der verfügbaren Literatur widersprüchlich beurteilt. Reith et al. untersuchten Patienten mit sekundärer Peritonitis und beschrieben bei den Überlebenden einen Rückgang der ProCT-Serumkonzentrationen, während bei den Verstorbenen kein Rückgang der ProCT-Werte zu beobachten war (140). Während die

initiale Höhe der ProCT-Konzentration keine prognostische Aussagekraft hatte, kam der ProCT-Serumkinetik in den ersten 3 Erkrankungstagen eine hohe prognostische Güte zu. Rau et al. berichteten, daß die maximalen präoperativen ProCT-Serumkonzentrationen von Patienten mit infizierter nekrotisierender Pankreatitis bei Verstorbenen signifikant höher waren als bei Überlebenden. In den ersten 3 postoperativen Tagen fielen die ProCT-Serumkonzentrationen nur bei den Überlebenden ab. Hermann et al. konnten diese Befunde bei Patienten mit postoperativen schweren Infektionen, überwiegend Peritonitis und Mediastinitis, nicht bestätigen. Der Unterschied der Serumkonzentrationen von ProCT zwischen Überlebenden und Verstorbenen war erst am 7. Tag nach Infektionsdiagnose signifikant (81). Demgegenüber fanden Schröder et al. bei einer homogenen Patientenkohorte mit septischem Schock bei Peritonitiden und hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitiden vom 1. bis 14. Tag einen signifikanten Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen (150). Allerdings fanden sich unter den letalen Verläufen auch Patienten, deren ProCT-Serumkonzentrationen im Krankheitsverlauf abfielen. Auch von Hatherill et al. wird die prognostische Güte initialer ProCT-Serumkonzentrationen bei pädiatrischen Intensivpatienten trotz eines signifikanten Unterschiedes zwischen Überlebenden und Verstorbenen als inadäquat bewertet (77). Serielle Bestimmungen im Abstand von 24 Stunden waren aber besser geeignet die Prognose abzubilden als Organversagenscores.

Diagnostischer Informationsgewinn durch die ProCT-Bestimmung

Klinisch etablierte Meßgrößen der Entzündungsaktivität neben der Körpertemperaturbestimmung entstammen folgenden Klassen: Parametern der Leukozytenkinetik sowie Akute-Phase-Proteinen. In diesem Abschnitt wird der Informationsgewinn durch die ProCT-Messung gegenüber dem klinisch etablierten Akute-Phase-Protein CRP und von IL-6 unter Berücksichtigung der Scoring-Systeme APACHE III, und SOFA diskutiert. Da Körpertemperatur und Leukozytenzahl Bestandteil der benutzten Definitionen für inflammatorische Wirtsantworten sind, wird auf die Diskussion dieser beiden Parameter verzichtet. Als globaler Gütemarker der Parameter der inflammatorischen Reaktion in ihrer Aussagekraft bezüglich Diagnose und Prognose wurde die ROC-AUC als Maß angewendet. Beim Vergleich zwischen der infektionsfreien ICU-Kohorte als Modell für eine kompartimentalisierte Entzündungsreaktion und der Kohorte mit *severe sepsis* oder septischem Schock als Modell für eine generalisierte Entzündungsreaktion war die Diskriminierung zwischen beiden Inflammationsmustern durch die ProCT-Serumkonzentration signifikant besser als

durch Messung klinisch etablierter Parameter der Entzündungsantwort wie CRP und IL-6 sowie andere hier nicht vorgestellte innovative Inflammationsparameter. ProCT war in seiner Aussagekraft bezüglich der Abbildung des Inflammationsmusters APACHE-III- und SOFA-Score vergleichbar. Im Gegensatz dazu gab es für die prognostische Aussagekraft über den gleichen Zeitraum bei operativen Intensivpatienten mit *severe sepsis* oder septischem Schock keinen Unterschied zwischen ProCT, CRP und IL-6. Diese Aussage ist zu treffen, wenn bei den Patienten mit *severe sepsis* oder septischem Schock die Schwere des Sepsisfokus als Einflußvariable berücksichtigt wird.

In vielen explorativen klinischen Studien wurden ProCT mit CRP und IL-6 hinsichtlich ihrer diagnostischen Güte verglichen, wobei nur die Minderzahl von Studien diagnostische Gütemaßzahlen kalkuliert. Bei akuter Pankreatitis ließen sich sowohl infizierte Nekrosen als auch septisches Multiorganversagen besser durch ProCT als durch CRP abbilden (ROC-AUCs ProCT vs. CRP: 0,955 vs. 0,861 und ProCT vs. IL-6 0,968 vs. 0,844) (137). Für die Erkennung von postoperativen infektiösen Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen zeigte sich ProCT geeigneter als CRP [ROC-AUC: 0,82 vs. 0,68] (6). Bei der Anwendung einer schrittweise logistischen Regression für ProCT, CRP und Thrombozytenzahl bei Patienten mit Schock war ProCT der einzige Marker für das Vorliegen einer Infektion (35). Bei einer ProCT-Serumkonzentration von 5 µg/l betrug die Sensitivität 88 % und die Spezifität 67 %, einen septischen von einem nichtseptischen Schock zu diskriminieren. Kallio et al. zeigten bei fieberhaften Krebspatienten, daß ProCT besser als CRP zwischen infektiös ausgelöstem und neoplastischem Fieber unterschied (86). Bei Patienten auf nicht-operativer Intensivstation zeigte sich ProCT gemessen an den ROC-AUCs geeigneter als CRP und IL-6 bezüglich der Diskriminierung zwischen SIRS und sepsis/*severe sepsis*. (154). Gendrel et al. beschreiben für die Differenzierung zwischen viralen und bakteriellen Infektionen bei Kindern gemessen an den ROC-AUCs eine bessere diagnostische Aussagekraft im Vergleich zu CRP und IL-6 (57). Bei Neugeborenen wurde die beste diagnostische Aussagekraft zur Differenzierung zwischen septischen und nichtseptischen beatmeten Neugeborenen auf der Intensivstation für ProCT am Aufnahmetag und für CRP 24 Stunden nach ICU-Aufnahme beschrieben (22).

Indikation für die ProCT-Bestimmung

Bezüglich der Frage, für welche operativ-intensivmedizinische Entscheidungssituation eine weitere Evaluierung von ProCT vielversprechend erscheint, läßt sich folgendes sagen: Die Literaturübersicht und unsere eigenen Ergebnisse zeigen, daß ProCT bei homogenen Patientengruppen am besten in der Lage ist, die Entzündungsreaktion in ihrem Verlauf und die Response auf therapeutische Eingriffe abzubilden. Gute explorative Studien liegen zur diffusen Peritonitis und zu schweren Weichteilinfektionen (68), zur nekrotisierenden Pankreatitis (137), zur Verbrennungskrankheit (171) und zu großen viszeralchirurgischen Eingriffen (141) vor. ProCT könnte daher ein geeigneter Entzündungsmarker zum Monitoring abdominalchirurgischer Risikopatienten und bei der Beurteilung des Erfolgs von chirurgischen Herdsanierungen sein. Die diagnostische Güte des Parameters müßte allerdings in prospektiven Studien validiert werden.

Offene Fragen

Für das pathophysiologische Verständnis der ProCT-Expression im Rahmen von Entzündungsreaktionen und seine klinisch-diagnostische Verwendung bleiben drei Hauptpunkte klärungsbedürftig. Erstens: Der zelluläre Syntheseort. Zwar wurden ProCT-kodierende mRNAs in mononukleären Zellen nachgewiesen (131, 132), die massive Synthese von ProCT in der Sepsis kann aber durch einen ausschließlich leukozytären Syntheseort nicht erklärt werden. Genexpressionsmuster in einem Hamstermodell zeigen, daß nahezu alle Körperzellen im Rahmen von inflammatorischen Antworten ProCT exprimieren können (118a). Die einzigartige Besonderheit von Prokalzitinin könnte daher darin bestehen, daß hier zum ersten Mal ein Protein identifiziert wurde, das eine inflammatorische Reaktion auf der Ebene der Körperzelle abbildet und nicht wie die bisher bekannten Parameter – als Signal- und Effektorproteine - ausschließlich die Aktivität des innaten oder adaptiven Immunsystems. Die Eigenschaft, insbesondere generalisierte inflammatorische Wirtsreaktionen abzubilden, und die enge Korrelation der ProCT-Serumkonzentration zum SOFA-Score könnte so eine gute Erklärung finden. Zweitens: Durch chromatographische Trennung und radioimmunologische Nachweisverfahren wurden neben ProCT Präkursoren des Kalzitoinins wie AminoproCT, CT:CCP-I und CCP-I in hohen Serumkonzentrationen bei Patienten mit inflammatorischen Reaktionen gefunden (156, 177, 178). Der von der Fa. Brahms Diagnostica, Berlin, entwickelte Chemilumineszenz-Assay erfaßt neben ProCT auch CT:CCP-I.

Hinter den als ProCT gemessenen Serumkonzentrationen verbergen sich daher eine Reihe verschiedener Präkursoren des Kalzitons, deren anteiliger Beitrag zum Meßergebnis des Assays bisher nicht quantifiziert wurde und der bei unterschiedlichen Inflammationen unterschiedlich ausfallen könnte (156). Müller et al. vermeiden aus diesem Grund sogar generell den Begriff ProCT und sprechen nur von Kalzitons-Präkursoren (CTpr) (118). Drittens: Bisher ist nicht definitiv geklärt, ob die Kalzitons-Präkursoren biologisch inert sind, oder ob ihnen eine biologische Wirkung zukommt (81a, 129, 179).