

Aus der Abteilung für Anästhesie und Intensivtherapie
der Philipps-Universität Marburg / Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Wulf

Die systemische Entzündungsreaktion / Sepsis im Spiegelbild ihrer Marker

-

**Eine Problemanalyse anhand einer prospektiven klinischen Studie, insbesondere unter
dem Gesichtspunkt antibiotischer Therapien**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Ralph Sperling
aus Wolfsburg / Niedersachsen

Marburg 2002

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg
am 18.04.2002.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. R. Arnold

Referent: PD Dr. med. W. Höltermann

Korreferent: Prof. Dr. med. Heeg

Meiner geliebten Familie

1.	EINLEITUNG	10
1.1.	SEPSIS UND DAS SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME	10
1.2	DIE PATHOPHYSIOLOGIE DES SIRS UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER PROINFLAMMATORISCHEN MEDIATORENKASKADE	12
1.3.	PROCALCITONIN UND INTERLEUKIN-6 ALS LABORCHEMISCHE PARAMETER DER ENTZÜNDLICHEN REAKTION BEIM SIRS	15
1.4.	DIE ANTIBIOTIKA-THERAPIE BEIM SIRS	16
1.5.	THERAPEUTISCHE ANSÄTZE ZUR BEEINFLUSSUNG DER ENTZÜNDUNGSREAKTION	18
1.6	DEFINITION DES AKUTEN LUNGENVERSAGENS UND ABGRENZUNG ZUM ACUTE LUNG INJURY	19
1.7	GESUNDHEITSÖKONOMIE EINER ANTIMIKROBIELLEN BEHANDLUNG VON KRITISCH KRANKEN	22
1.8.	GEGENSTAND UND ZIEL DER VORLIEGENDEN ARBEIT	23
2.	PATIENTEN UND METHODEN	24
2.1.	PATIENTEN	24
2.1.1.	UNTERSUCHTE PATIENTEN	24
2.2.	KRITERIEN ZUR AUSWAHL DER PATIENTEN	24
2.2.1.	ZUORDNUNG DER PATIENTEN ZU GRUPPEN	24
2.3.	ALTER DER PATIENTEN	25
2.3.1.	RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTSTEHUNG EINES SIRS	26

2.4.	ÜBERSICHT ÜBER DIE UNTERSUCHTEN PATIENTEN HINSICHTLICH DES GESCHLECHTS, DES ALTERS, VORAUSGEGANGENER OPERATION UND DEM SCHWEREGRAD DER RESPIRATORISCHEN INSUFFIZIENZ	26
2.4.1.	CHARAKTERISIERUNG DER LUNGENFUNKTIONSSTÖRUNG BEI AUFNAHME	28
2.5.	WICHTIGE PARAMETER ZUR ERFASSUNG DER LUNGENFUNKTIONSSTÖRUNG	28
2.6.	KENNGRÖßEN DER SYSTEMISCHEN INFEKTION UND ENTZÜNDUNGSREAKTION	29
2.7.	ABSCHÄTZUNG DES KRANKHEITSSCHWEREGRADES DES PATIENTEN ANHAND VERSCHIEDENER SCORING-SYSTEME	29
2.8.	KOSTEN	30
2.9.	STATISTISCHE ANALYSE UND ETHIK-KOMMISSION	30
2.10.	METHODIK DER ERGEBNISGEWINNUNG	30
3.	ERGEBNISSE	31
3.1.	DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE	31
3.2.	MORBIDITÄT	31
3.2.1.	APACHE II-SCORE	31
3.2.2.	APACHE II-SCORE OHNE DEN EINFLUß DES GCS-SCORE	32
3.2.3.	BEOBACHTUNGSZEITRAUM	33
3.3.	INFEKTIONSZEICHEN	33
3.3.1	LEUKOZYTEN IM SERUM	34
3.3.2.	PROCALCITONIN IM SERUM	35
3.3.3.	C-REAKTIVES-PROTEIN IM SERUM	36
3.4.	ENTZÜNDUNGSZEICHEN	37

3.4.1.	INTERLEUKIN-6 IM SERUM	37
3.5.	ABSCHÄTZUNG DES KRANKHEITSSCHWEREGRADES IM VERLAUF ANHAND WEITERER SCORE-SYSTEME	39
3.5.1.	SOFA-SCORE	39
3.5.2.	SOFA-SCORE OHNE BERECHNUNG DES GCS-SCORE	40
3.5.3.	SEPSIS-SEVERITY-SCORE	41
3.5.4.	SEPSIS-SCORE-RASTER	42
3.5.5.	MULTIPLE ORGAN DYSFUNKTION SCORE	43
3.5.6.	MULTIPLE ORGAN DYSFUNKTION SCORE OHNE DEN EINFLUSS DES GCS-SCORE	44
3.6.	LUNGENFUNKTIONSTÖRUNG BEI AUFNAHME	45
3.6.1.	POSITIVER ENDEXPIRATORISCHER BEATMUNGSDRUCK	45
3.6.2.	SAUERSTOFFANTEIL IM INSPIRATIONSGAS	46
3.6.3.	ARTERIELLER SAUERSTOFFPARTIALDRUCK	48
3.7.	LAKTAT IM SERUM ZUR BESCHREIBUNG EINER MÖGLICHEN ZELLULÄREN HYPOXIE	50
3.8.	ALBUMIN IM SERUM	51
3.9.	PROTEIN IM SERUM	52
3.10.	NIEREN- UND LEBERFUNKTIONSSCHÄDIGUNGEN ALS MÖGLICHE UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN EINER ANTIBIOTISCHEN THERAPIE	53
3.10.1.	KREATININ IM SERUM	53
3.10.2.	ASPARTATAMINOTRANSFERASE IM SERUM ALS AUSDRUCK EINER AKUTEN ZELLSCHÄDIGUNG UND STÖRUNG DER MEMBRANFUNKTION	54
3.10.3.	BILIRUBIN IM SERUM	55

3.11.	NACHWEIS VON KRANKHEITSERREGERN	56
3.11.1.	ERREGERNACHWEIS BEI PATIENTEN DER GRUPPE SIRS	56
3.11.2.	ERREGERNACHWEIS BEI PATIENTEN DER GRUPPE SEPSIS	57
3.12.	CHARAKTERISIERUNG DER ANTIBIOTISCHEN THERAPIE	58
3.12.1.	VERWENDETE ANTIBIOTIKA IN DER GRUPPE SIRS	58
3.12.2.	VERWENDETE ANTIBIOTIKA IN DER GRUPPE SEPSIS	59
3.13.	KOSTENSITUATION EINER ANTIBIOTISCHEN BEHANDLUNG KRITISCH KRANKER	60
3.13.1.	GESAMTKOSTEN DER ANTIBIOTISCHEN THERAPIE IM BEOBACHTUNGSZEITRAUM	60
3.12.2.	DURCHSCHNITTLICHE TAGESTHERAPIEKOSTEN EINER ANTIBIOTISCHEN THERAPIE	60
4.	DISKUSSION	61
4.1.	ALLGEMEINE UND SPEZIFISCHE PARAMETER DER SYSTEMISCHEN ENTZÜNDUNGS- UND INFEKTIONSREAKTION	61
4.1.1.	INTERLEUKIN-6 IM SERUM	61
4.1.2.	PROCALCITONIN ALS INNOVATIVER MARKER DER SYSTEMISCHEN INFEKTION	62
4.1.3.	LIPOPOLYSACCHARID (LPS)-BINDENDEN PROTEIN (LBP) - AKTUELLER MARKER EINER SYSTEMISCHEN INFEKTION	63
4.1.4.	WEITERE UNTERSUCHTE KENNGRÖßEN DER KÖRPEREIGENEN ABWEHRREAKTION: KÖRPERTEMPERATUR, C-REAKTIVES PROTEIN UND LEUKOZYTENZAHL	64
4.2.	PARAMETER DER ATMUNG BEI PATIENTEN MIT ACUTE LUNG INJURY UND ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME	65
4.2.1.	DER POSITIVE ENDEXPIRATORISCHER BEATMUNGSDRUCK	65

4.2.2.	DER OXYGENIERUNGS-INDEX ALS DETERMINANTE DES GASAUSTAUSCHES BEI PATIENTEN MIT ALI GEGENÜBER ARDS	66
4.2.3.	DIE HYPERLAKTATÄMIE BEI KRITISCH KRANKEN ALS MÖGLICHES ZEICHEN EINER ZELLULÄREN HYPOXIE	66
4.3.	ORGANDYSFUNKTIONEN UND UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN EINER ANTIBIOTISCHEN THERAPIE	67
4.3.1.	DER SERUM-BILIRUBINSPiegel ALS MÖGLICHER PROGNOTISCHER PARAMETER DER LEBERFUNKTION	67
4.3.2.	WEITERE LABORCHEMISCHE PARAMETER DER AKUTEN ORGANFUNKTIONSTÖRUNG: KREATININ IM SERUM UND ASPARTATAMINOTRANSFERASE IM SERUM	68
4.4.	DER PROTEINKATABOLISMUS UND DIE HYPALBUMINÄMIE BEI KRITISCH KRANKEN UND PATIENTEN MIT SEPSIS UND MODS	69
4.5.	KRANKHEITSERREGER UND ANTIBIOTIKA	69
4.5.1.	DIE ANWENDUNG VON ANTIBIOTIKA BEI PATIENTEN MIT EINEM SIRS	70
4.5.2.	ANTIBIOTIKA IN DER BEHANDLUNG DER PNEUMONIE UND DES ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROM	71
4.6.	GESUNDHEITSÖKONOMISCHE ASPEKTE EINER ANTIBIOTISCHEN THERAPIE SOWIE BETRACHTUNG DER ERMITTELTEN KOSTEN IM KONTEXT MIT DER LITERATUR	72
4.7.	WEITERFÜHRENDE GEDANKEN ZU EINER NACHFOLGENDEN STUDIE	73
4.8.	SCHLUßFOLGERUNGEN	74
5.	ZUSAMMENFASSUNG	74
6.	LITERATURVERZEICHNIS	76
7.	LEBENS LAUF	92
8.	VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	94

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Symbole

ALI	Acute Lung Injury
APACHE II	Acute physiology and chronic health evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AST	Aspartataminotransferase
BPI	Bactericidal/permeability-Increasing Protein
CD14	Cluster of Differentiation
CRP	C-reaktives Protein
DIC	Disseminierte Verbrauchskoagulopathie
EDRF	Endothelial derived relaxing factor
FIO ₂	Sauerstoffkonzentration im inspiratorischen Gasgemisch
GCS	Glasgow Coma Scale
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
LBP	Lipopolysaccharid-bindendes Protein
LPS	Lipopolysaccharide
MODS	Multiple Organ Dysfunktion Syndrome
MRSA	Meticillinresistenter Staphylococcus aureus
NG	Neutrophile Granulozyten
NO	Stickstoffoxid
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PaCO ₂	Partialdruck des Kohlenstoffdioxid im arteriellen Blut
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut
PBP	Penicillinbindendes Protein
PCT	Procalcitonin
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
RES	Retikuloendotheliales Systems
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
SSS	Sepsis-Severity-Score
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha

1. Einleitung

1.1. Sepsis und das Systemic Inflammatory Response Syndrome

Septische Krankheitsbilder (Septikämien) sind nach wie vor ein gravierendes und häufiges Problem bei hospitalisierten Patienten und sind mit einer hohen Rate an Morbidität und Letalität verbunden. So berichtet W. Stille von 0.5-1 Septikämien/Krankenbett/ Jahr für eine internistische Station in Deutschland (138).

Trotz verbesserter intensivmedizinischer Behandlungsmöglichkeiten liegt die Letalität noch immer hoch (42). Witthaut und Werdan errechnen die Sterblichkeit im Mittel auf 40-60 Prozent und beschreiben 175.000 Todesfälle in den USA und etwa 75.000 in Deutschland (151). Eine Mitteilung des National Center for Health and Statistics (NCHS) der USA aus dem Jahre 1990 berichtet über einen Anstieg der Septikämieinzidenz von 1979 bis 1987 um 139 Prozent (29).

Die klassische Sepsisdefinition von Schottmüller (125) [Sepsis liegt vor, „wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Keime in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, daß durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ (1914)] unterliegt einem stetigen Wandel.

In neuerer Zeit ist die körpereigene Abwehr in das Zentrum der Begriffsbestimmung gerückt (21;63;66;97;98;122). Schlag und Redl zeigen, daß beim septischen Patienten in einer übermäßigen Aktivierung primär protektiver Systeme eine Ursache der Manifestation einer Septikämie begründet sind (122). Goris beschreibt einen autonomen Krankheitsprozeß, der nicht ursächlich durch eine Infektion, sondern durch eine unkontrollierte Entzündung verursacht wird (63).

Für die Entwicklung der Erkrankung, in deren Verlauf einzelne Organe und Organsysteme letztendlich insuffizient werden, ist eine Dysbalance zwischen endogen freigesetzten Aktivatoren und deren endogenen Inhibitorpotential verantwortlich (98). Die klinischen Symptome einer Sepsis sind bei Patienten mit gram-negativen (88), gram-positiven (150) und viralen (39) Infektionen beschrieben. Während Bone et al. den Begriff des Sepsis-Syndrom als eine Patientenpopulation mit Prävalenz zum Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) beschreibt (22), wurden von einer Konsensus-Konferenz zweier amerikanischer Fachgesellschaften [American College of Chest Physicians und Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee] (21) präzise Definitionen angegeben.

Der Ausdruck des „Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)“ beschreibt demzufolge einen Symptomkomplex, der durch das Zustandekommen von zwei oder mehr der folgenden Kriterien definiert ist:

- (1) Temperatur größer 38.0 C° oder kleiner 36.0 C°
- (2) Herzfrequenz größer 90 Schläge/min
- (3) Atemfrequenz größer 20 Atemzüge/min oder PaCO₂ kleiner 33 mmHg (kleiner 4,3 kPa)
- (4) Leukozytenanzahl größer 12000 Zellen/mm³ oder kleiner 4000 Zellen/mm³ oder kleiner 10 Prozent unreifer Formen.

Nach dieser Übereinkunft ist eine Sepsis als das Vorhandensein eines SIRS mit nachgewiesener Infektion, z.B. durch positive Blutkulturen, definiert (21).

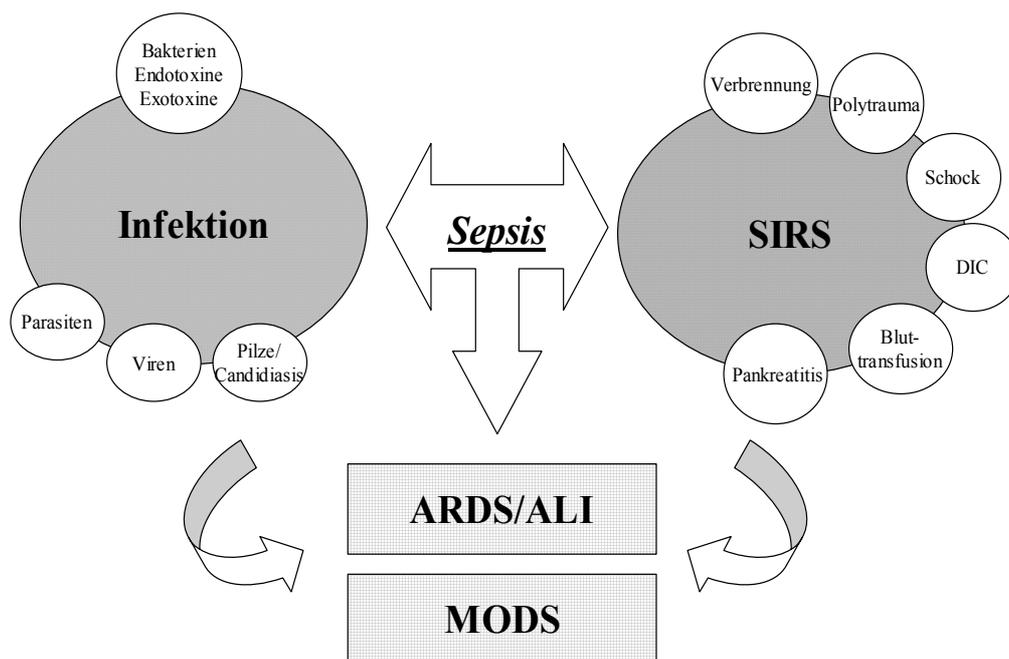


Abbildung 1: Interaktionen zwischen dem „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS), Sepsis, Infektion und möglichen Verlaufsformen. (Modifiziert nach Bone (21))

1.2 Die Pathophysiologie des SIRS unter besonderer Berücksichtigung der proinflammatorischen Mediatorenkaskade

Bei der Entstehung des SIRS kommt der Aktivierung eigener Abwehrsysteme eine herausragende Bedeutung im Sinne einer inadäquaten Entzündungsreaktion zu (98;134).

Nach heute allgemein akzeptierten Vorstellungen aktivieren Bakterienprodukte, Zelltrümmer und Entzündungsmediatoren einerseits das humorale Abwehrsystem, wie das Komplement-, Kallikrein-Kinin- und Gerinnungs- Fibrinolyse-System und andererseits das zellständige Abwehrsystem, wie neutrophile Granulozyten (NG), Monozyten/Makrophagen und Endothelzellen (98;134).

In Abhängigkeit von der Dauer und Stärke, der Immunlage des Patienten und seinen Vorerkrankungen kommt es häufig zu einer unangemessenen, exzessiven Entzündungsreaktion des Gesamtorganismus, so daß die Abwehrsysteme mit ihren Mediatoren selbst zum „Aggressor“ werden (98). Bone schlägt zum Verständnis der Entstehung eine mehrstufige Entwicklung des SIRS vor, bei dem im letzten Schritt die unkontrollierte systemische Reaktion für den fatalen Ausgang verantwortlich ist (20). Der Verlauf dieser, im Sinne einer positiven Rückkopplung sich selbst verstärkenden Mediatorenkaskade, kann über einen protraumatisierten vorhandenen Schockzustand zum Multiorganversagen (MODS) und schließlich zum Tod des Patienten führen (21;98).

Endotoxine, als Lipopolysaccharide (LPS) identifizierte Bestandteile gram-negativer Bakterien, stimulieren die Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) und führen zu einer Erhöhung der Produktion von Zytokinen. Dabei werden insbesondere Zytokine wie der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) und Interleukin-1 oder Interleukin-6 (IL-6) als zelluläre Signale frei, die über das Ausmaß und die Dauer des SIRS mitbestimmen (96). Wie Schlag und Redl zeigen, erhöht sich dadurch die Konzentration von IL-6 und IL-8 als proinflammatorische Komponenten (111). Die Mobilisierung der Entzündungssysteme ist hauptsächlich Folge der Überaktivierung dieser Zytokine (98). Deshalb werden in der Beeinflussung der Mediatoren therapeutische Ansätze gesucht. Tiermodelle zeigen, daß es nach Injektion von Endotoxinen zu ähnlichen Reaktionen und Organversagen kommt, wie bei Patienten im septischen Schock. Jedoch stellt Endotoxin keine wesentliche, höchstens eine hinreichende Voraussetzung für die Entstehung einer Sepsis dar (95;99).

Der TNF und IL-1 besitzen durch die Aktivierung von NG, Makrophagen, Lymphozyten oder die Freisetzung von Akute-Phase-Proteinen und Wachstumsfaktoren, wie der Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) eine protektive Wirkung bei der Entzündungsreaktion

(5). Die systemisch ausgeschütteten Mediatoren sind gleichermaßen an der Eskalation und der nachfolgenden Organdysfunktion beteiligt (11;64).

Für die Entwicklung eines SIRS sind die Wechselwirkungen zwischen NG und Endothelzellen von herausragender Bedeutung (11;98). Weitere Mediatoren, wie Histamin veranlassen die Expression von Adhäsionsmolekülen, genauer von P-Selektin und plättchenaktivierendem Faktor (PAF) auf der Endothelzelle und die Ausbildung von L-Selectin (LECAM) auf den NG. Die Bildung dieser Rezeptoren führt in Anwesenheit von PAF, Komplementfaktor C5a oder IL-8 zu einer stabilen Verbindung mit der Endothelzelle (11). Anschließende Reifung der Rezeptoren auf der Oberfläche der Endothelzellen (ICAM und ELAM) ermöglicht die Bindung mit den CD 11-/CD 18- und CD 15-Komplex der Granulozyten. Die daraufhin sezernierten Proteasen und Sauerstoffradikale treten in sehr hoher Konzentration auf. Sie führen zu einer Entzündung und in der Folge zur Zerstörung des Endothels (122).

Diese Reaktion ermöglicht den Austritt von Plasma sowie die Migration der Granulozyten und markiert häufig den Beginn des SIRS mit klinischen Symptomen wie Fieber, Hypotension, disseminierter Verbrauchskoagulopathie (DIC) und metabolischen Veränderungen.

Im Verlauf der Entzündungsreaktion setzt das Enzym Phospholipase A₂ aus Arachidonsäure, mit Hilfe der Fermente Cyclooxygenase und Lipoxigenase, sowohl Prostaglandine, Thromboxan-A₂, als auch Leukotriene frei (112). Die Wirkung dieser Gewebshormone umfaßt neben der vasokonstriktiven und thrombozytenaktivierenden Komponente auch die Erhöhung der Gefäßwandpermeabilität, der Chemotaxis und Leukozytenaktivierung. Dadurch greifen insbesondere Prostaglandin E₂ (PGE₂), Leukotrien B₄ und PAF multifunktional in die Pathogenese des SIRS ein (98).

Als weiterer Überträgerstoff ist der als Stickstoffoxid (NO) beschriebene Endothelial derived relaxing factor (EDRF) zunehmend von Interesse. Der in niedrigen Konzentrationen normalerweise ubiquitäre Mediator führt nach Synthese-Stimulation durch LPS oder Zytokine zu einer massiven Vasodilatation mit Blutdruckabfall und Schädigung körpereigener Zellen (98;103). Diese Hypotension kann durch Inhibition der NO-Synthese gehemmt werden, was bei vollständiger Blockade ebenso schädigend wirken kann (72;146).

Das Gerinnungs- und Fibrinolyse-System ist bedeutend bei der Entstehung einer Organinsuffizienz, vor allem der Lunge (122). Es ist für Störungen in der Mikrozirkulation und letztendlich für die DIC verantwortlich (18).

Das Zusammenspiel von aktiviertem Faktor XII (Hageman-Faktor), Endothelzellen und Makrophagen regelt die Bildung des sogenannten Tissue-Factors (Gewebsthromboplastin). Dieser setzt das extrinsische Gerinnungssystem in Gang und trägt somit zum weiteren Verbrauch der Gerinnungsfaktoren bei. Zusätzlich kommt es Faktor-XII-induziert zur Konversion von Präkallikrein über Kallikrein zu Bradykinin (100). Dieses Peptid führt in gleicher Weise, wie NO zu Vasodilatation. Die Folgen können eine Hypotension und Verbrauchskoagulopathie sein (105;141).

Während der Initialphase des SIRS ist das Komplementsystem aktiviert (58;98). Vor allem die Komponenten C3a und C5a bewirken die Chemotaxis sowie eine verstärkte Bildung von Superoxidradikale und lysosomaler Enzyme durch die NG. Erhöhte Konzentrationen von aktiviertem Komplement sind eng mit der Sepsisletalität assoziiert (71). Der Membran-Angriffskomplex (C5b-C9) kann die Ausschüttung der Lipidmediatoren, wie PGE₂ und Leukotriene direkt initiieren. Dies führt durch die erhöhte Kapillarpermeabilität sowie der Neutrophilen- und Plättchenakkumulation unter anderem zum klinisch faßbaren Lungenödem (122).

Die lokalen Effekte der Entzündungsantwort sind zur Kontrolle einer Infektion notwendig. Eine übermäßig lange Exposition des Organismus mit hohen Konzentrationen von Zytokinen oder anderen Bestandteilen der proinflammatorischen Mediatorenkaskade kann über das Stadium des SIRS hinaus zum Multiorganversagen beitragen (20;58).

Bei der Betrachtung der pathophysiologischen Vorgänge erscheinen TNF, IL-1 und IL-6 als kardinale Zytokine mit „Schlüsselfunktion“ (20). Die Konzentration von IL-6 ist nach operativen Eingriffen oder Gewebsverletzungen erhöht (107;133), insbesondere bei septischen Komplikationen (20).

Ertel und Faist finden eine Korrelation zwischen extrem hohen IL-6 Konzentrationen und der Entwicklung infektiöser Komplikationen bei polytraumatisierten Patienten (47).

In der Literatur finden sich Hinweise auf erhebliche individuelle Unterschiede im Ausmaß der IL-6 Antwort (69) sowie Konzentrationsschwankungen (106). Eine erhöhte Konzentration von IL-6 läßt dabei eine schlechte Prognose erwarten (69;123).

1.3. Procalcitonin und Interleukin-6 als laborchemische Parameter der entzündlichen Reaktion beim SIRS

Neben prognostischen Daten sind diagnostische Infektionsmarker von entscheidendem Interesse für die frühzeitige Diagnose und demzufolge für den Therapiebeginn beim SIRS.

Assicot und Mitarbeiter (7) beschreiben das Procalcitonin (PCT) als innovativen laborchemischen Marker. PCT ist ein Prohormon des Calcitonins und wird unter physiologischen Bedingungen in den C-Zellen der Schilddrüse produziert. Der Bildungsort bei septischen Patienten ist nicht eindeutig geklärt: das Monozyten/Makrophagen-System (36;118) und Leberzellen (7) werden diskutiert.

Broad et al. beschreiben die Struktur des menschlichen PCT Gens, genannt Calc-I , das auf Chromosom 11p15.4 liegt (23). Nach weiterführender Transkription, Translation und posttranslationalem Processing, wie Proteolyse des n- und c-terminalen Endes des 116 Aminosäuren (3) umfassenden Polypeptids entsteht das Proteohormon. Der Parameter läßt sich im Serum klinisch unauffälliger Personen nur in geringen Mengen (4) oder überhaupt nicht nachweisen (36). PCT besitzt eine relativ lange Halbwertszeit in vivo und ist spätestens 48-72 h nach Eintritt des akuten Ereignisses nachweisbar (7;36).

Stahler et al. sieht in der Höhe der PCT-Konzentration die Möglichkeit zwischen leichten und systemischen Infektionen zu unterscheiden (136). Bei der laborchemischen Verlaufskontrolle der antimikrobiellen Therapie zeigen die Autoren, daß der PCT-Spiegel nach anfänglich hohen Werten bei erfolgreicher Therapie auf kaum meßbare Werte sinkt, oder kurz vor dem Tod zu hohen Werten zurückkehrt (136).

Es ist denkbar, daß PCT als laborchemischer Marker der akuten Infektion zur Differenzierung eines infektiösen Stimulus gegenüber einer abakteriellen Ursache dienen kann (7;38). In der Literatur wird die Spezifität des Parameters mit ansteigendem Serumwert (d.h. Patienten mit einer PCT-Konzentration über 1,5 ng/ml haben mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eine schwere Infektion) mit 72 Prozent bei einer Sensitivität von 100 Prozent angegeben (38).

Brunkhorst und Mitarbeiter beschreiben, daß mit Hilfe von PCT die Differenzierung zwischen infektiösen/systemisch pilzbedingten und nicht-infektiösen Ursachen des ARDS möglich sei (25). Bei pädiatrischen Patienten konnten Assicot et al. zeigen, daß im Rahmen einer erfolgreichen antibiotischen Therapie die PCT-Konzentration abnimmt (7). Makrophagen steigern nach Stimulation die Produktion proinflammatorischer Zytokine (11;96;111). Eine erhöhte Konzentration von IL-6 korreliert mit dem Beginn von Komplikationen (11;47).

Schlüter et al. finden den größten Anstieg von IL-6 bei Nichtüberlebenden während, oder kurz vor dem Ausbruch einer klinischen Sepsis (123).

IL-6 ist wesentlicher Bestandteil der physiologischen Immunantwort des Organismus (96;111) und wird als elementarer Marker bei der Aktivierung der Zytokinkaskade angesehen (52).

1.4. Die Antibiotika-Therapie beim SIRS

Die Behandlung des SIRS mit Antibiotika basiert auf den klinischen Symptomen einer akuten Entzündung. Obwohl ein SIRS explizit als eine Entzündungsreaktion ohne Nachweis eines mikrobiellen Erreger beschrieben wird (21), ist die antibiotische Therapie, ausgehend von der Vorstellung einer Infektion als Ursache, eine initiale Maßnahme (62;151). Dabei ist die Wahl des Antibiotikum bei charakteristischem Krankheitsbild und bekannter Stationsepidemiologie in Kenntnis des typischen Erregerspektrums sowie der primären Antibiotikaspektren rational zu kalkulieren (79). So können bei einer Sepsis im Rahmen einer beatmungspflichtigen Pneumonie zuerst Staphylokokken oder Pneumokokken, daneben nach einigen Tagen auch Klebsiellen oder Pseudomonaden in der Blutkultur erwartet werden (62). Neben dem vermuteten Erregerspektrum beeinflusst die gegebene Wirkungsbreite der Antibiotika die Initialtherapie der Sepsis. Nach den Ergebnissen der Kultur richtet sich die weiterführende Therapie.

Roosendaal et al. hebt hervor, daß eine möglichst frühzeitige antibiotische Behandlung zur Letalitätssenkung beiträgt (116). Lundblad und Giercksky weisen auf eine sinkende Letalitätsrate hin, die im Tiermodell durch die Kombination von Antibiotika und Volumensubstitution erzielt wurde (87). Bei der Therapie mit Antibiotika beschreiben Mock et al. (93) einen Zusammenhang zwischen der Freisetzung von Endotoxinen und größerer Mortalität.

Ein Faktor, der die Therapie mit Antibiotika zunehmend problematisch erscheinen läßt, ist die Resistenz bakterieller Erreger gegen die eingesetzten Therapeutika.

Resistenz wird definiert als die Unempfindlichkeit eines Mikroorganismus gegenüber einer antimikrobiellen Substanz, in deren Gegenwart er wachsen und sich vermehren kann (12). Die Mechanismen der Resistenzentwicklung erstrecken sich zum einen über die Veränderung der Permeabilität von Porinkanälen in der äußeren Zellmembran gramnegativer Bakterien. Trias und Mitarbeiter finden eine verminderte Passage von Substanzen durch die Zellwand bei der nicht-enzymatischen Carbapenemresistenz von Pseudomonaden (144). Zum anderen ist die

Modifikation der Zielstruktur des Antibiotikums in der bakteriellen Zelle am Beispiel der penicillinbindenden Proteine (PBP) bei meticillinresistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) beschrieben (139).

Die enzymatische Modifizierung des Antibiotikums ist eine weitere Ursache bakterieller Resistenz. Shaw et al. zeigen, daß aminoglykosidmodifizierte Enzyme das Antibiotikum dahingehend verändern, daß es nicht mehr an seine Zielstrukturen binden kann, indem freie Hydroxy- oder Aminogruppen der Aminoglycoside acetyliert, adenyliert oder phosphoryliert werden (132). Klinisch bedeutend sind ebenfalls die Beta-Lactamasen, denn sie öffnen hydrolytisch den Beta-Lactamring, die Grundstruktur aller Beta-Lactamantibiotika (140). Coleman et al. beschreiben darüber hinaus die Koppelung der oben angeführten Mechanismen (34). Daneben zeigt der vermehrte Einsatz von Breitspektrum-Cephalosporinen mit primärer Enterokokken- und Staphylokokken-Lücke einen wesentlichen Effekt, der über eine Suppression der normalen Darmflora zu einer Selektionierung gram-negativer Keime führt (62). Krasemann schildert, daß bei der Gabe von Antibiotika die jeweils sensiblen Anteile der Flora eliminiert und das entstehende Vakuum durch resistente Erreger eingenommen werden kann, die dann ihrerseits den nächsten Infektionsschub auslösen (79).

Neben der Selektion therapieresistenter Keime bedingt eine antibiotische Therapie Risiken, die in den unerwünschten Wirkungen der Pharmaka begründet sind. Dabei gelten allergischen Syndrome, wie der Anaphylaktische Schock, Urtikaria, Angioödem, Bronchialasthma etc., neben der toxischen Schädigung der Nieren, der Leber und des zentralen Nervensystems als gravierende unerwünschte Wirkungen (77;110).

Reddy und Schiff weisen bei der Betrachtung verschiedener antimikrobiell wirksamer Substanzen besonders auf die Schädigung der Leber hin. Die Befunde zeigen hepatozelluläre Schäden, Cholestase, abweichende Aminotransferase-Werte, chronisch aktive Hepatitiden bis hin zum fulminanten Leberversagen (110). In der Auflistung der Nebenwirkungsprofile durch Keller nimmt die Diagnose der Antibiotika-induzierten Nephropathie eine elementare Stellung ein (77). Im Hinblick auf die pathophysiologischen Vorstellungen des SIRS ist der Nutzen der Antibiotika eingeschränkt (98). Die Wiederherstellung des immunologischen Gleichgewichtes kann wichtiger sein, als die Elimination mikrobieller Erreger durch Antibiotika (113). Ferner kann die Gabe von Antibiotika zu einem ungünstigen Zeitpunkt die SIRS-Reaktion und Immunsuppression negativ verstärken (98).

1.5. Therapeutische Ansätze zur Beeinflussung der Entzündungsreaktion

Die heutigen Vorstellungen zur humoralen und zellulären Interaktion verschiedener Mediatorensysteme haben zur Entwicklung einer Vielzahl neuer Therapieansätze geführt.

Basierend auf den vorstehend beschriebenen pathophysiologischen Vorstellungen, sind klinische Experimente durchgeführt worden, einzelne Elemente der Mediatorenkaskade direkt zu beeinflussen, oder deren Wirkungen zu unterdrücken.

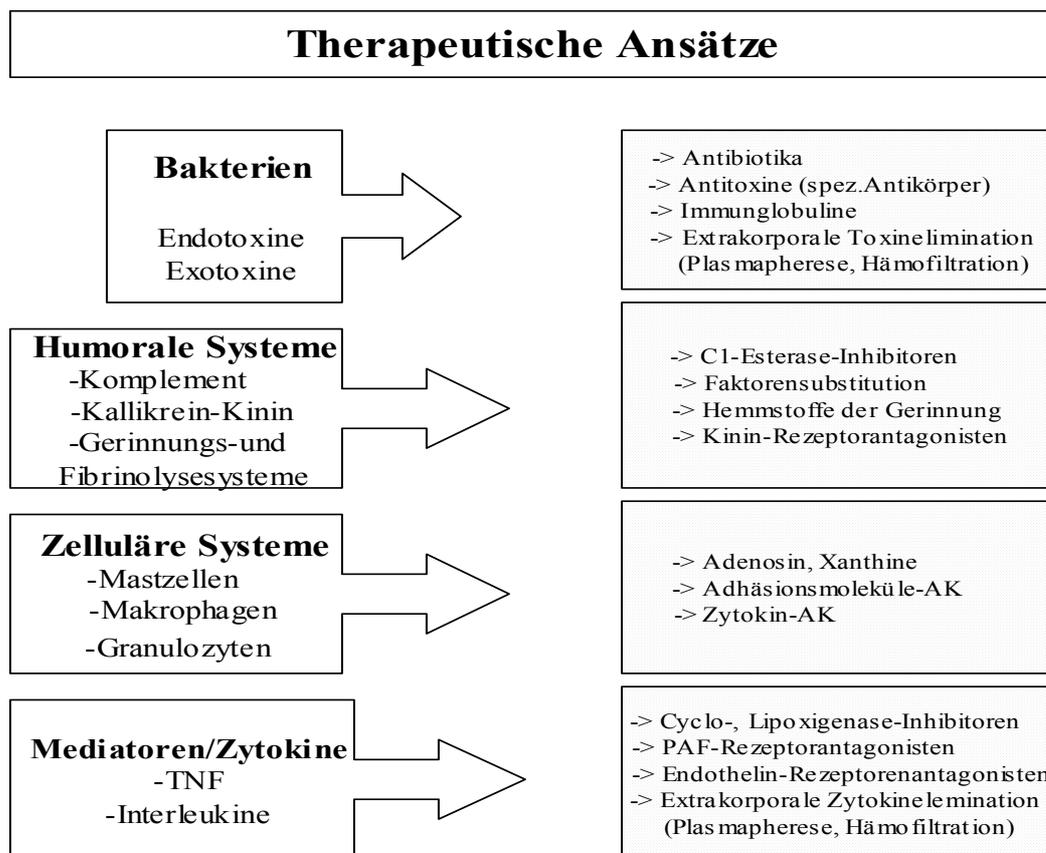


Abbildung 2: Interventionsansätze auf die vielschichtigen Inflammationsprozesse auf den verschiedenen Ebenen der körpereigenen Entzündungsantwort.

Die Vorstellung, daß Bakterienbestandteile, insbesondere LPS gram-negativer Bakterien ein SIRS induzieren, haben Ziegler et al. (152) zu klinischen Untersuchungen mit monoklonalen IgM-Antikörpern (HA-1A) veranlaßt. Nach zunächst erfolgversprechenden Ergebnissen (152), zeigten McCloskey et al. auch gegensätzliche Ergebnisse der Sterblichkeitsraten (92). Versuche mit ähnlichen Antikörpern konnten keine wesentliche Verbesserung der Überlebensrate belegen (67). Inzwischen sind neue Proteine wie Bactericidal/permeability-

Increasing Proteine (BPI) entdeckt, die Endotoxin binden und neutralisieren können (52). Neugebauer weist allerdings auf die beschränkten Einsatzmöglichkeiten bei gram-positiver Sepsis hin (99). Die Erkenntnis, daß TNF- α bei der Entstehung und weiterer Mediatorenkaskade des SIRS von großer Bedeutung ist (11;64;96), legt den Gedanken nahe, durch dessen Blockade einen positiven Einfluß auf den Krankheitsverlauf zu gewinnen. In Tierversuchen konnte dieser Effekt belegt werden (17;143). Dagegen berichten Abraham et al. von keiner Beeinflussung der Mortalität bei der Therapie mit Anti-TNF- α (2). Weitere Therapie-Studien, in denen durch die Gabe eines rekombinanten TNF-Rezeptor-Proteins die Mortalität überdies signifikant erhöht ist, werden in der Literatur erwähnt (53;98). Makrophagen bilden unter dem Einfluß von IL-1, Endotoxin und anderer mikrobieller Produkte einen IL-1-Rezeptor-Antagonisten (43). In Versuchen mit diesem Antagonisten konnten regressive Mortalitätsraten nicht reproduziert werden (51) und weitere Erprobungen sind wegen mangelhafter Nachweisbarkeit eingestellt worden (53). Dhainaut konnte bei der Behandlung der schweren Sepsis mit PAF-Antagonisten keinen signifikanten Rückgang der Mortalität zeigen (40). In einer Studie konnte gezeigt werden, daß Ibuprofen die Körpertemperatur, die Herzfrequenz, der Sauerstoffverbrauch und die Laktatazidose reduziert. Die Beeinflussung der Lipidmediatoren hat jedoch insgesamt keine Auswirkung auf die Entwicklung eines Schocksyndroms oder auf die Überlebensrate. (15)

Obwohl Witthaut und Werdan (151) die Übertragbarkeit von kontrollierten Tiermodellen auf ein heterogenes Patientenkollektiv kritisch diskutieren, zeigt sich, daß die Mortalitätsrate durch den gemeinsamen Gebrauch von Antibiotika und G-CSF verringert werden (62) kann.

1.6 Definition des akuten Lungenversagens und Abgrenzung zum Acute Lung Injury

Aus dem Terminus „akute respiratorische Insuffizienz“, der einen Zustand der Hypoxämie und/oder Hyperkapnie aufgrund unterschiedlicher pathologischer Zustände (z.B. Status Asthmaticus, Atelektase, Thoraxtrauma, Pneumonie und ähnliches) beschreibt (41), leitet sich das Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) als eine Form der akuten respiratorischen Insuffizienz ab. Erstmals charakterisierte 1967 Ashbaugh (6) dieses Krankheitsbild als ein Versagen der Lungenfunktion mit schwerer Dyspnoe, Tachypnoe und Zyanose, welches sich refraktär gegenüber der Gabe von Sauerstoff verhält und mit einem Verlust an Lungencompliance sowie dem Auftreten diffuser alveolärer Infiltrate im Röntgenbild der Lunge einhergeht.

Das akute Lungenversagen kann als eine typische Entzündungsreaktion der Lunge aufgefaßt werden, die sowohl auf pulmonale als auch nicht-pulmonale, systemische Auslösungsmechanismen beruht (97).

Als auslösende Ursachen für das ARDS kommen neben anderem (siehe auch Kap. 2.3.1.) in Frage:

- Sepsis (z. B. Bakteriämie, Endotoxämie, Pilzinfektionen)
- Kreislaufschock
- Aspiration, insbesondere Säureaspiration oder beinahe Ertrinkungsunfälle
- Polytrauma mit Verbrennungen
- akute Pankreatitis
- Pneumonien (bakterielle, mykoplasmale und virale)
- Immunsuppression und weitere

Die überaus häufige Erwähnung des ARDS in der Literatur zum Krankheitsbild des Multiorganversagen (MODS) unterstreicht die zentrale Bedeutung im Themengebiet der gegenwärtigen Intensivmedizin (21;63;64). Dabei kann das ARDS als Wegbereiter für ein Multiorganversagen dienen, wobei oft eine akute respiratorische Insuffizienz Folge einer extrapulmonal ausgelösten Sepsis (mit oder ohne MODS) ist.

Eine Sepsis sollte als eine systemische Reaktion verstanden werden, die zwar oft, aber keinesfalls immer von einer Infektion ausgeht (28;89). Unter pathophysiologischen Vorstellungen zur Entstehung des akuten Lungenversagens gilt die Entzündungsreaktion des Lungengewebes als Initiator. Insbesondere sind die alveolokapillären Membranen von der, im Beginn regional begrenzten, Inflammation betroffen, wobei körpereigene Entzündungszellen sowie deren Mediatoren eine zentrale Rolle spielen. Dabei kann die auslösende Noxe entweder inhalativ (als Aspirationspneumonie, schädigende Gase) oder systemisch über den Blutkreislauf im Rahmen einer Sepsis, eines SIRS, Trauma oder Intoxikation, an die alveolokapilläre Membran herangetragen werden. (83;130)

Bei septischen Krankheitsbildern ist der pathophysiologische Entstehungsweg des akuten Lungenversagens ein charakteristischer multifaktorieller Prozeß einer überschießenden Immunreaktion, denn im Verlauf einer Sepsis oder eines MODS überschreitet die systemische Antwort auf die schädigende Noxe den physiologischen Rahmen der Abwehrmechanismen und kann dadurch selbst schädigend wirken (20-22;63;64;98;122;134).

Als zentrale Umlaufposition im Blutkreislauf ist die Lunge den systemischen Entzündungsreaktionen der humoralen und zellulären Abwehrreaktion im besonderen Umfang ausgesetzt (130) und ist daher meist erster Manifestationsort der Schädigung. Granulozyten, Monozyten und ortständige Alveolarmakrophagen werden im weiteren Verlauf analog der in Kap. 1.1 beschriebenen Vorgänge aktiviert. Durch massenhafte Aggregation von Granulozyten (sogenannte pulmonale Granulozytose) und anderen Entzündungszellen in Zusammenwirken mit Endothelzellen in der Lunge kommt es zu einem interstitiellen und im weiteren Verlauf zu einem alveolärem Ödem. Konsequenz ist die Zunahme des Rechts-links-Shunt und vor allem die weiter unten beschriebenen Gasaustauschstörungen (83;130).

Eine weitere zentrale Stellung nehmen die regionalen und systemischen Entzündungsmediatoren, wie zum Beispiel toxische O₂- und OH-Radikale, die Enzyme Elastase und Kollagenase, Metabolite aus dem Arachidonsäurestoffwechsel sowie diverse Zytokine, insbesondere die Interleukine oder der Tumornekrosefaktor ein (63;96;98;111;122;134).

Diese bestimmen das Ausmaß der Schädigungen am Endothel (sogenanntes „capillary - leakage“) und perpetuieren sich als inflammatorisch-proliferative Prozesse bis hin zum globalem Krankheitsbild des ARDS (130). Die weitere pathogenetische Sequenz umfaßt eine exsudative Frühphase sowie eine durch Proliferation und Fibrosierung gekennzeichnete Spätphase, die als morphologisches Substrat die Aktivierung von Fibroblasten und Deposition von Kollagen in der extrazellulären Matrix zur Folge hat. Als Endpunkt zeigt sich das Bild der „weißen Lunge“ und schließlich die irreversible Fibrosierung ganzer Abschnitte der betroffenen Lunge (60).

Nach Empfehlungen der American-European Consensus Conference on ARDS (14) gelten vier Kriterien zur Unterscheidung der Termini des Acute Lung Injury (ALI) und des schwereren Krankheitsbildes ARDS. Gemeinsame Kriterien sind der akute Ausbruch der Erkrankung, der radiologische Nachweis von bilateralen Infiltraten im frontalen Thorax-Röntgenbild und der pulmonal-kapilläre Verschußdruck (kleiner 18 mmHg).

Zur Unterscheidung zwischen dem Begriff ALI und ARDS wird das Verhältnis von Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut (PaO₂) zu Sauerstoffkonzentration im inspiratorischen Gasmisch (FIO₂) herangezogen (94). Liegt dieser Oxygenierungsindex zwischen 200 und 300 mmHg gilt die Empfehlung, das Krankheitsbild als ALI zu charakterisieren. Im Gegensatz dazu ergibt sich beim ARDS ein Oxygenierungsverhältnis von weniger als 200 mmHg (14). Da diese diagnostischen Unterscheidungskriterien allgemein und in der Literatur verbindlich erscheinen, sind sie Grundlage zur Charakterisierung der

Lungenfunktionsstörung und der Einschätzung des Krankheitsschweregrades in der vorliegenden Arbeit.

1.7 Gesundheitsökonomie einer antimikrobiellen Behandlung von kritisch Kranken

Angesichts knapper Ressourcen kommt einer adäquaten Behandlung von Infektionen eine wachsende ökonomische Relevanz zu. Eine wesentliche Reduktion der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und damit eine Kostensenkung im klinischen Bereich kann die Folge sein (74).

Pneumonien stellen die häufigste Todesursache unter den Infektionskrankheiten dar. In den westlichen Industrieländern stehen sie in der Todesursachenstatistik an 5. Stelle (1).

Unter gesundheitsökonomischen Aspekten erscheint folglich die differenzierte Betrachtung einer antibiotischen Therapie bei septischen Krankheitsbildern als äußerst sinnvoll. Unter den septischen Erkrankungsbildern ist bei der Behandlung der nosokomialen Pneumonien mit einer verlängerten Krankenhausaufenthaltsdauer, nach verschiedenen Studien bis zu 20 Tagen, zu rechnen (49;77). Die gesundheitsökonomischen Betrachtungen in der aktuellen Literatur (115;119) sind auf der Basis von Therapiekosten unter Berücksichtigung der Kosten jeweiliger allgemeiner stationärer Versorgung („Hotel- und Grundpflegekosten“), Personalkosten sowie sonstiger üblicher Kosten für die Versorgung und Behandlung (auf der Intensivstation z.B. einschließlich parenteraler Ernährung, spezieller Monitoring-Systeme u. ä.). Der Vergleich von Kosten und Nutzen bei verschiedenen Antibiotika ist ein anderer Aspekt der Fokussierung in der aktuellen Literatur (74;115;119).

Unter volkswirtschaftlichen Überlegungen stehen der Verlust an Arbeitskraft, Gesamtkrankendauer und Berechnung einer eventuell entstehenden Invalidität im Vordergrund. Da die Aufwendungen für die stationäre Grundversorgung, Pflege, Personal und speziell der Arzneimittel in deutschen Kliniken zum Teil erheblich variieren, wurden in der vorliegenden Arbeit explizit die Kosten der antibiotischen Behandlung auf der Basis einer allgemein vergleichbaren Grundlage (Rote Liste[®]) aufgelistet und in Gesamt- und Tageskosten gegliedert.

1.8. Gegenstand und Ziel der vorliegenden Arbeit

Bei der Behandlung einer Sepsis und eines SIRS fehlt es gegenwärtig an Erkenntnissen, die sich insgesamt in ein hinsichtlich aller vorhandenen Einzelaspekte schlüssiges pathophysiologisches Modell einpassen, welches einen kausalen Zugang zur Lösung der damit zusammenhängenden klinischen Probleme zulassen. Um dabei einen Erkenntnisfortschritt zu gewinnen, werden nach einer eingehenden Literaturanalyse spezifische Kenngrößen zur Charakterisierung der systemischen Infektion und Inflammation definiert und in einer prospektiven Studie auf ihre Aussagefähigkeit hin überprüft. Die Bewertung des Schweregrades des jeweiligen Krankheitsbildes erfolgt durch die Anwendung allgemein gebräuchlicher Scoring-Systeme.

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluß von Antibiotika auf den Krankheitsverlauf, auf eventuell vorhandene Krankheitserreger, die Therapiedauer und Therapiekosten und die Inflammationsreaktion von kritisch kranken Patienten mit einer Mehrfachorganfunktionsstörung untersucht und charakterisiert werden.

Die vorliegende Arbeit wird als Diskussionsbeitrag zu der Fragestellung von der Wertigkeit des Einsatzes von Antibiotika als geeignetes Therapeutikum bei der Behandlung eines SIRS aufgefaßt. Desweiteren sollen die biochemischen Kenngrößen Interleukin-6 und Procalcitonin im klinischen Verlauf hinsichtlich ihrer Wertigkeit zur Differenzierung von systemischen entzündlichen Krankheitsbildern abgebildet werden.

Die vorliegende Studie ist zudem als Pilotprojekt gedacht, welches sowohl die Aussagefähigkeit der definierten Parameter überprüft, als auch fortführende Grundgedanken zur Planung weitergehender Studien inkludiert.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

2.1.1. Untersuchte Patienten

Insgesamt wurden 15 Patienten mit einer akuten Lungenfunktionsstörung in die Kohortenanalyse integriert. Der Beobachtungszeitraum betrug insgesamt 469 Tage.

2.2. Kriterien zur Auswahl der Patienten

Als Eingangskriterien im Sinne eines SIRS (21) wurden definiert:

- Temperatur größer 38.0 C° oder kleiner 36.0 C°
- Herzfrequenz größer 90 Schläge/min.
- Atemfrequenz größer 20 Atemzüge/min oder PaCO₂ kleiner 33 mmHg (kleiner 4,3 kPa)
- Leukozytenanzahl größer 12000 Zellen/mm³ oder kleiner 4000 Zellen/mm³ oder kleiner 10 Prozent unreifer Formen.
- Akute Lungenfunktionsstörung im Sinne eines ALI oder ARDS (14)

2.2.1. Zuordnung der Patienten zu Gruppen

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt:

Gruppe SIRS: Alle Patienten, die bei Studienaufnahme PCT in einer Konzentration von kleiner 2 µg/l im Serum aufwiesen, wurden der Gruppe mit einer Entzündungsreaktion ohne systemisch wirksamer bakterieller Ursache zugeordnet.

Gruppe Sepsis: Alle Patienten, die bei Studienaufnahme PCT in einer Konzentration von größer 2 µg/l im Serum aufwiesen, wurden der Gruppe mit einer systemisch wirksamen bakteriellen Infektion zugeordnet.

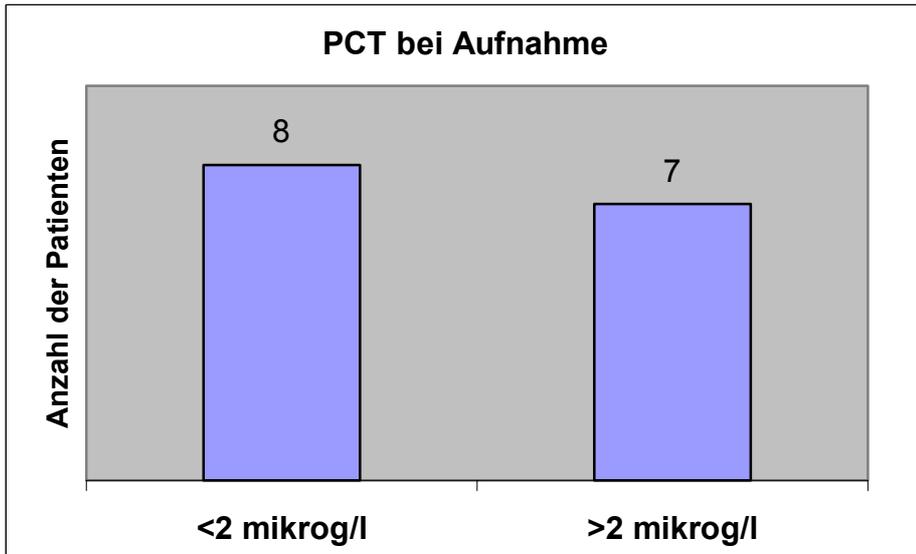


Abbildung 3: Zuordnung der Patienten anhand des Procalcitonin im Serum zu Beobachtungsbeginn

2.3. Alter der Patienten

Von den 15 in die Beobachtungsstudie integrierten Patienten waren 2 weiblichen und 13 männlichen Geschlechts. Alle Patienten überlebten im Beobachtungszeitraum den weiteren Verlauf ihrer Erkrankung. Das durchschnittliche Lebensalter des gesamten Patientenkollektives betrug $49,05 \pm 11,89$ Jahre. In der Gruppe SIRS lag das durchschnittliche Alter bei $46,76 \pm 10,96$ Jahre und in der Gruppe Sepsis $51,66 \pm 13,22$ Jahre.

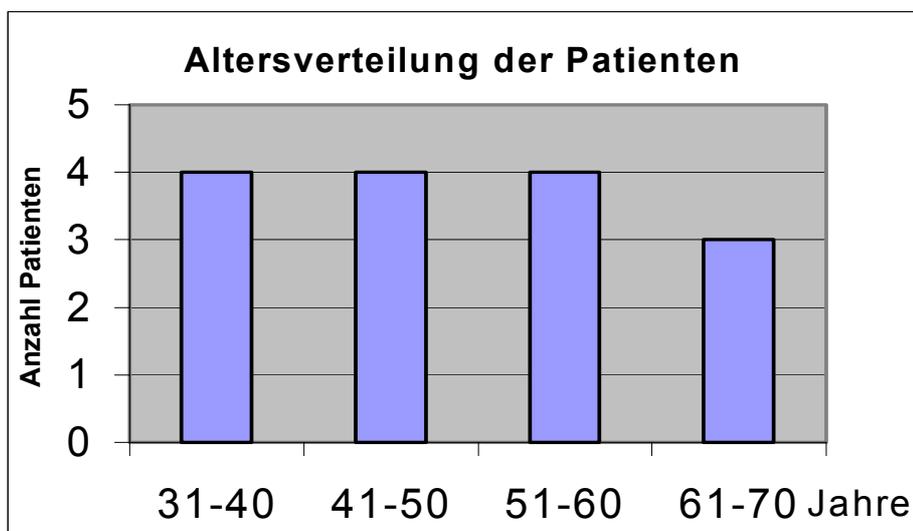


Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten

2.3.1. Risikofaktoren für die Entstehung eines SIRS

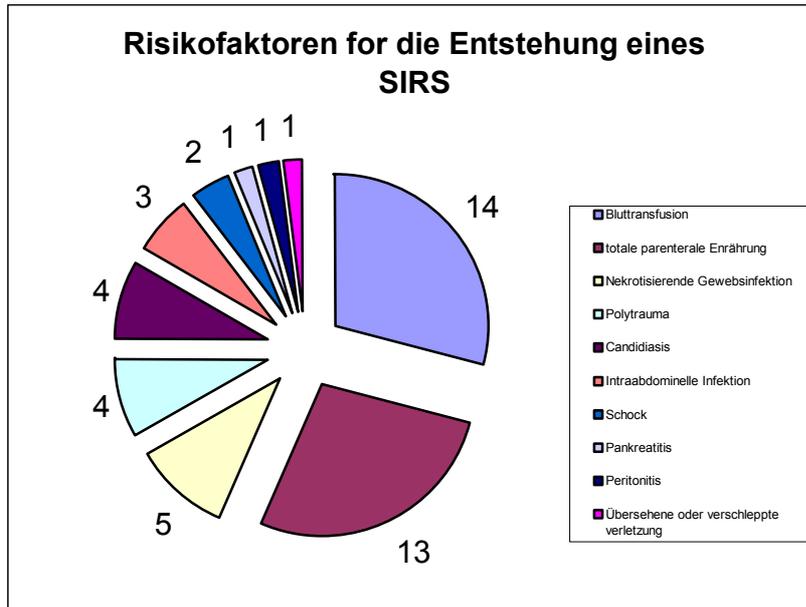


Abbildung 5.: Risikofaktoren für die Entstehung eines SIRS (nach Nathens (97))

Bei den untersuchten Patienten waren nachfolgende Risikofaktoren (97) für die Entstehung eines SIRS darstellbar: 93 Prozent erhielten Bluttransfusionen. 13 Patienten (87 Prozent) wurden zu Beginn des Beobachtungszeitraumes parenteral ernährt. Eine nekrotisierende Gewebsinfektion konnte bei 5 Patienten (33 Prozent) zu Beginn oder im weiteren Verlauf der Erkrankung angetroffen werden. In 27 Prozent ließ sich eine Candidiasis oder ein vorausgegangenes Polytrauma eruieren. Intraabdominelle Infektionen zeigten sich bei 3 Patienten (20 Prozent). Die weiteren Risikofaktoren Schock (13 Prozent), Pankreatitis, Peritonitis und die übersehene oder verschleppte Verletzung ließen sich bei einem Patienten (7 Prozent) dokumentieren.

2.4. Übersicht über die untersuchten Patienten hinsichtlich des Geschlechts, des Alters, vorausgegangener Operation und dem Schweregrad der respiratorischen Insuffizienz

In Gruppe SIRS erwarben 6 Patienten bei vorausgegangener Pneumonie und 2 Patienten postoperativ eine respiratorische Insuffizienz unterschiedlichen Schweregrades.

Tabelle 1: Überblick über das Patientenkollektiv der Gruppe SIRS

Gruppe SIRS

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	ARDS / ALI	
1	M	54,26	ALI	infolge Polytrauma
3	M	45,04	ARDS	infolge Pneumonie
8	M	47,69	ALI	infolge Pneumonie
9	M	35,62	ARDS	infolge Pneumonie
10	M	35,06	ARDS	infolge Pneumonie
12	W	69,08	postoperative respiratorische Insuffizienz	
13	M	44,8	ALI	infolge Pneumonie
14	W	42,55	ALI	infolge Pneumonie
Mittelwert :		46,76 Jahre		
Median :		44,92 Jahre		
Standardabweichung :		10,96 Jahre		

In Gruppe Sepsis erwarben 4 Patienten eine respiratorische Insuffizienz unterschiedlichen Schweregrades nach vorausgegangener Pneumonie und 3 Patienten postoperativ.

Tabelle 2: Überblick über das Patientenkollektiv der Gruppe Sepsis

Gruppe Sepsis

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	ARDS/ALI	
2	M	63,14	ALI	nach Polytrauma
4	M	34,77	ARDS	infolge Pneumonie
5	M	54,87	ARDS postoperative	
6	M	68,42	ARDS	infolge Pneumonie
7	M	34,13	ARDS	infolge Polytrauma
11	M	56,94	ARDS	infolge Pneumonie
15	M	49,38	ALI	infolge Pneumonie
Mittelwert :		51,66 Jahre		
Median :		54,87 Jahre		
Standardabweichung :		13,22 Jahre		

2.4.1. Charakterisierung der Lungenfunktionsstörung bei Aufnahme

Von 9 Patienten wurden bei Studienaufnahme die Kriterien eines ARDS erfüllt. Bei weiteren 5 Beobachteten fand sich ein ALI (94). 1 Patient entwickelte eine postoperative respiratorische Insuffizienz.

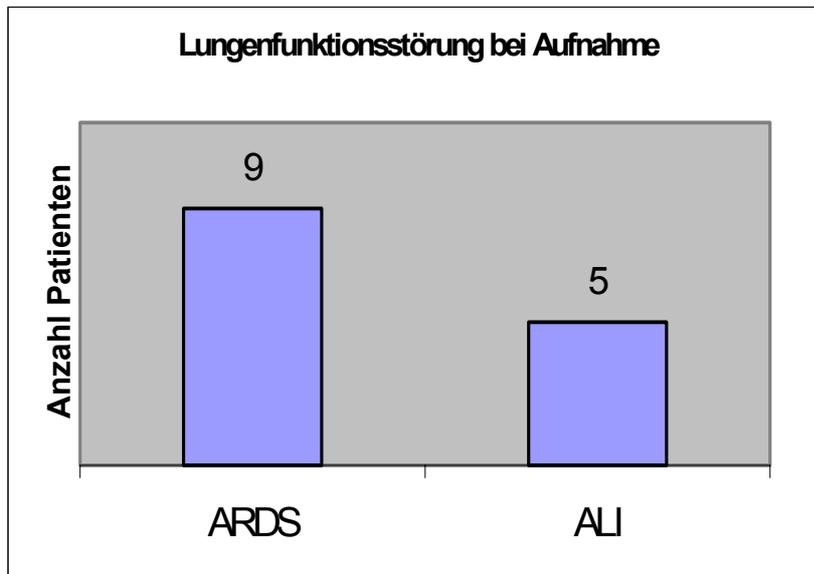


Abbildung 6: Lungenfunktionsstörung bei Aufnahme

2.5. Wichtige Parameter zur Erfassung der Lungenfunktionsstörung

Neben den in Kapitel 2.2. genannten Kriterien der American-European Consensus Conference on ARDS (1994) wurden zusätzlich folgende pulmonale Funktionsgrößen dokumentiert: neben dem Positiven endexpiratorischer Druck (PEEP), dem Anteil von Sauerstoff im Inspirationsgas (FiO_2), der Atemfrequenz und dem Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) diente vor allem der Oxygenierungsindex nach Horowitz (PaO_2/FiO_2) zur Klassifizierung des Schweregrades der akuten Lungenfunktionsstörung im Sinne eines ARDS oder ALI. Daneben ermöglicht der Oxygenierungsindex eine Verlaufsbeurteilung der Lungenerkrankung. Zur möglichen Abschätzung einer zellulären Hypoxie wurde die Höhe des Laktat im Serum untersucht.

2.6. Kenngrößen der systemischen Infektion und Entzündungsreaktion

Zur Erfassung einer systemischen Infektion sowie einer Entzündungsreaktion wurden mehrere Parameter erfaßt:

- Körpertemperatur
- Leukozyten im Serum
- Procalcitonin (PCT) im Serum
- C-reaktives-Protein (CRP) im Serum
- Interleukin-6 (IL-6) im Serum

Diese Parameter ermöglichen einerseits einen Überblick über den allgemeinen Zustand des Patienten bei einfach zugänglichen Meßwegen, andererseits stehen mit PCT und IL-6 zwei zuverlässige Marker der Entzündungs- bzw. Infektionsreaktion des Körpers zur Verfügung.

2.7. Abschätzung des Krankheitsschweregrades des Patienten anhand verschiedener Scoring-Systeme

Der Anwendung von Scoring-Systemen liegt eine systematisierte Bewertung physiologisch-biochemischer Meßdaten oder therapeutischer Interventionen zugrunde. Diese Scores werden zur krankheitsübergreifenden Schweregradklassifizierung genutzt und werden in globale und erkrankungsspezifische Scoring-Systeme gegliedert. (101;128)

Besondere Aufmerksamkeit galt in dieser Studie den globalen APACHE II („Acute physiology and chronic health evaluation“)-Score (78), dem Multiple Organ Dysfunktion Score von Marshall (90) und den erkrankungsspezifischen Scores wie dem Sepsis-Score-Raster von Elebute und Stoner (44), dem SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)-Score nach Vincent (148) und dem Sepsis-Severity-Score (SSS) von Stevens (137). Der Glasgow Coma Scale (GCS) nach Teasdale und Jennett (1974) ist Bestandteil verschiedener Scoring-Systeme und wird nicht gesondert gelistet, da eine Schwierigkeit darin besteht, daß ein Großteil der Patienten parallel zu einer maschinellen Beatmung sediert waren. In der Literatur findet man zur Lösung des Problems unterschiedliche Ansätze. In der vorliegenden Studie wurde demzufolge bei sedierten Patienten der GCS- Score mit 15 Punkten veranschlagt und als alternative Lösung der GCS-Punktwert aus den jeweiligen angegliederten Scores mathematisch subtrahiert.

2.8. Kosten

Die über den gesamten Beobachtungszeitraum verwendeten antibiotisch wirksamen Substanzen wurden pro Patient aufgelistet und der jeweilig zugeordneten Gruppe (SIRS / Sepsis) als Summe veranschlagt. Die Grundlage zur Berechnung der Kosten bilden die Preise der Roten Liste 1998[®].

2.9. Statistische Analyse und Ethik-Kommission

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung und in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen. Die erhobenen Daten wurden hinsichtlich statistisch signifikanter Unterschiede zwischen dem Anfangstag der Messungen und dem letzten Tag der Messungen untersucht. Hierfür kam der t-Test für unabhängige Stichproben zur Anwendung. Die vorliegende Arbeit wurde nach Zustimmung der Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg durchgeführt.

2.10. Methodik der Ergebniserhebung

Um eine gleichbleibende Datenerhebung zu gewährleisten, wurden die ausgewählten Meßdaten und Laborparameter anhand der Krankenblattführung der Intensivstation 3 der Universitätsklinik Marburg jeweils um 18 Uhr dokumentiert. Der Termin Untersuchungstag wurde dabei an die Krankenblattführung der Station, die einen „täglichen Behandlungszyklus“ von 12 Uhr – 12 Uhr des Folgetages aufweist angepaßt. Dazu wurde der Tag als Beobachtungsbeginn definiert, an dem entweder der Patient auf die Station aufgenommen wurde (sowie die Eingangskriterien erfüllte) oder der Tag an dem ein stationärer Patient die oben genannten Eingangskriterien erfüllte. Der Beobachtungsraum beschränkte sich auf den Zeitraum, in dem die Kriterien eines SIRS (s. Kap. 2.1.2.) erfüllt wurden und endete mit dem Wegfall der Eingangskriterien. Da die Behandlungszeiträume von Patient zu Patient zum Teil erheblich variierten, wurden nur Patienten in diese Beobachtungsstudie integriert, die mindestens 5 Tage die Aufnahmekriterien erfüllten.

Die Daten wurden mittels eines schematisierten Patientenerhebungsbogen dokumentiert, der zugleich der graphischen Oberfläche einer computergestützten Datenbank (Access 2.0[®]) entspricht. Auf dieser Datenbasis erfolgt die Errechnung der Score-Punktzahlen, der

Datenexport zu dem statistischen Analyseprogramm SPSS[®] und anschließende graphische Darstellung mittels Excel 97[®].

3. Ergebnisse

3.1. Darstellung der Ergebnisse

Dargestellt werden im folgenden Teil Verläufe und Differenzen bezüglich Beginn (Tag 0) und Ende des Beobachtungszeitraums. Abgebildet sind jeweils die arithmetischen Mittelwerte, wobei Verläufe jeweils durch Mittelwerte am Beobachtungsbeginn (Tag 0), nach weiteren 5, 10 und 15 Tagen, sowie am Beobachtungsende gekennzeichnet sind. Differenzen zwischen Gruppen sind als Mittelwerte zu Beobachtungsbeginn und Beobachtungsende demonstriert.

3.2. Morbidität

3.2.1. APACHE II-Score

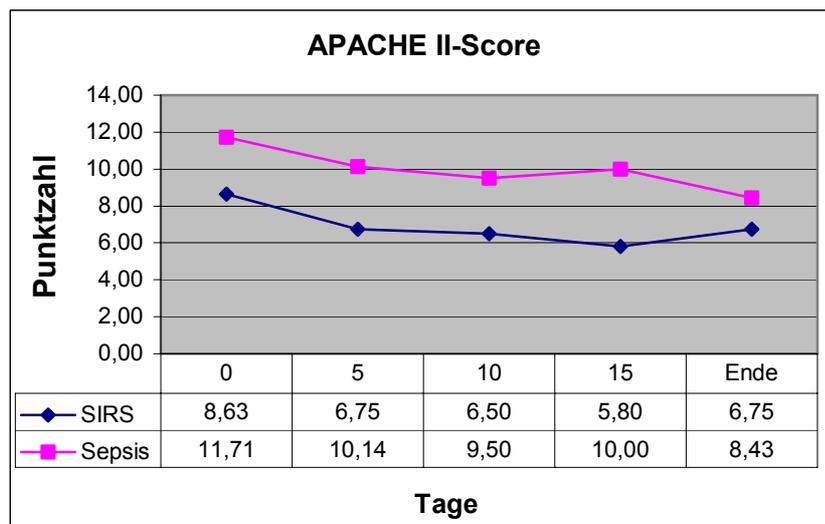


Abbildung 7: Verlauf des APACHE II-Score

Bei den Punktwerten entsprechend dem „Acute physiology and chronic health evaluation“-Score (APACHE II) von Knaus (78) finden sich in beiden Patientengruppen ähnliche Verläufe mit total abnehmenden Punktwerten. Insgesamt ergibt sich in der Gruppe SIRS ein Punktwert im Mittel von $7 \pm 3,1$ und in der Gruppe Sepsis $10 \pm 5,5$. Am Aufnahmetag lagen die mittleren Werte der Gruppe Sepsis mit $11,71 \pm 2,29$ Punkte deutlich über denen der Gruppe SIRS. Um den 15 Beobachtungstag waren die Punktwerte beider Gruppen mit 4,2 Punkten am weitesten voneinander entfernt. Zu Beobachtungsende divergierten die

Punktwerte beider Gruppen mit 1,68 Punkten zueinander. Dabei erwies sich die Differenz zwischen den Ausgangs- und Endwerten in beiden Gruppen als statistisch nicht signifikant.

3.2.2. APACHE II-Score ohne den Einfluß des GCS-Score

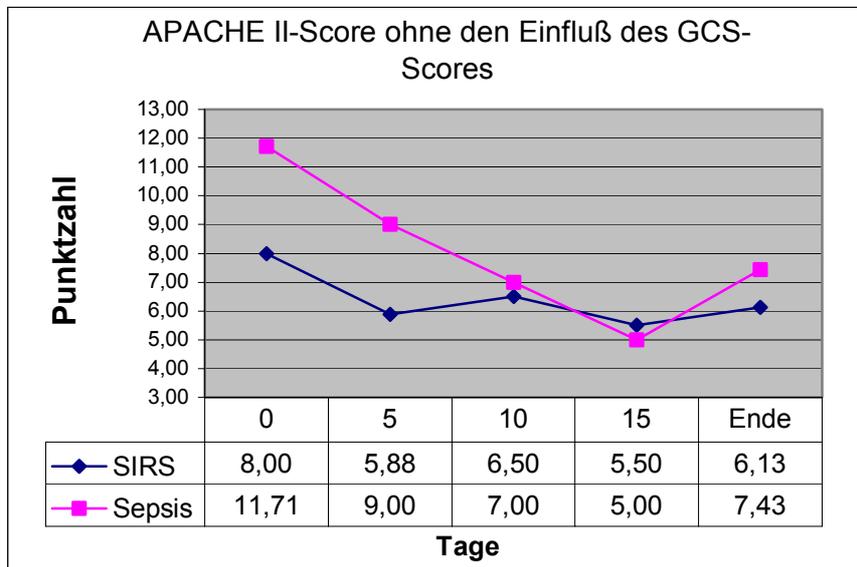


Abbildung 8: Der Verlauf des APACHE II-Score (ohne Einfluß des GCS-Scores)

Die Betrachtung des APACHE II-Scores ohne den Einfluß der Punkte des GCS-Score zeigte in der Gruppe SIRS zunächst abfallende, dann wieder ansteigende Punktzahlen. Zu Beobachtungsbeginn lagen die Punktwerte im Mittel mit $8,0 \pm 2,62$ deutlich unter denen der Gruppe Sepsis mit $11,71 \pm 2,29$. In der Gruppe SIRS ließen sich um den 10. Tag mit $6,5 \pm 1,93$ wieder leicht ansteigende Punktzahlen nachweisen, die nur geringfügig über der Punktzahl am Beobachtungsende ($6,13 \pm 2,59$) lag. Insgesamt zeigte der Verlauf in der Gruppe SIRS schwankende Punktzahlen um den Mittelwert von $6,4 \pm 0,96$. Demgegenüber war in der Gruppe Sepsis eine permanente Reduktion der Punktzahlen bis zum 15. Beobachtungstag ($5,0 \pm 4,36$ Punktzahl) zu dokumentieren.

Die statistische Auswertung ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Differenz zwischen den Ausgangs- und Endwerten in beiden Gruppen.

3.2.3. Beobachtungszeitraum

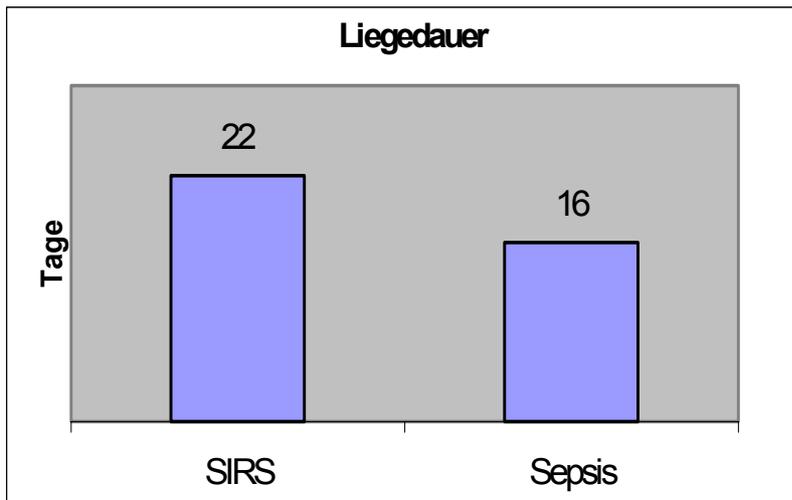


Abbildung 9: Beobachtungszeitraum der Patienten in Gruppen

Der Beobachtungszeitraum umfaßte die Tage vom Auftreten bis Nichterfüllen der Einschlußkriterien und betrug im Mittel $19,2 \pm 8,86$ Tage, mindestens 7 und 33 Tage im Maximum. Die mittlere Beobachtungsdauer der Patienten in Gruppe SIRS lag um $5,46 \pm 7,61$ Tage höher als in der Vergleichsgruppe.

3.3. Infektionszeichen

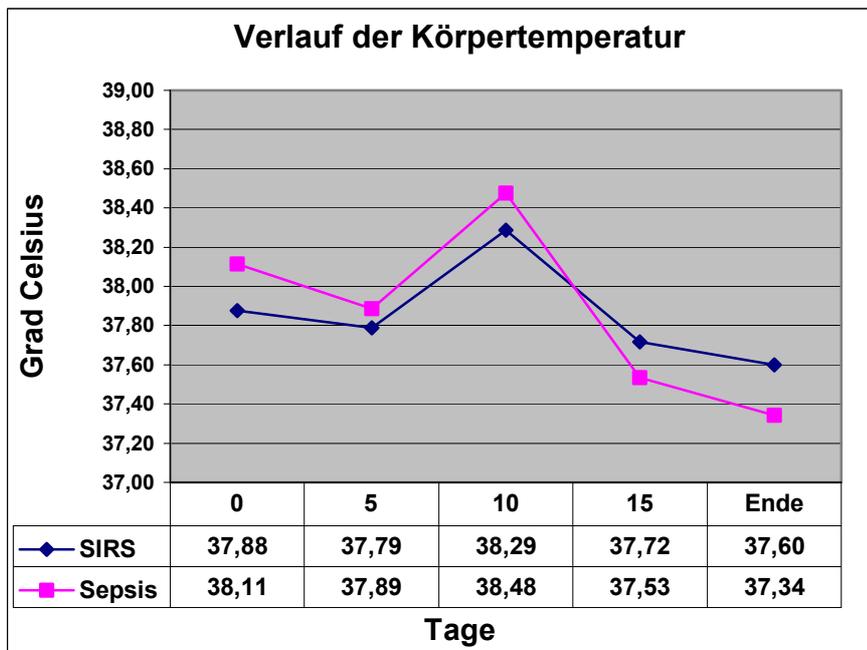


Abbildung 10: Verlauf der Körpertemperatur in beiden Gruppen

Bei der durchschnittlichen Körpertemperatur fanden sich analoge Verläufe in beiden Gruppen. Insgesamt ergaben sich über den gesamten Verlauf in der Gruppe SIRS eine mittlere Temperatur von $37,8 \pm 0,93$ und in Gruppe Sepsis $37,88 \pm 0,78$ Grad Celsius. Um den 10. Tag ließen sich die höchsten Werte in beiden Gruppen ermitteln. Bei Patienten der Gruppe Sepsis ließ sich bis nach dem 10. Tag eine höhere Temperatur als in der Gruppe SIRS nachweisen. Die Differenz zwischen den Ausgangs- und Endwerten der Gruppen ergab keine statistisch signifikanten Abweichungen.

3.3.1 Leukozyten im Serum

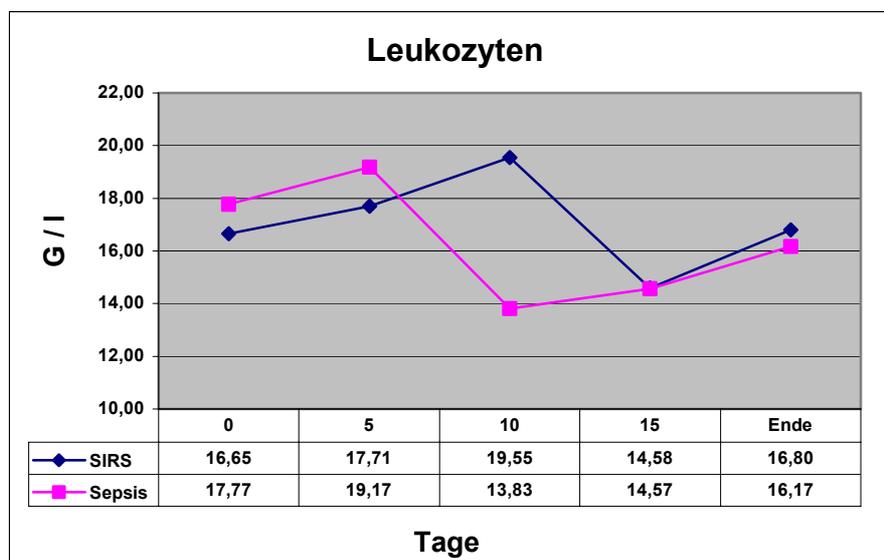


Abbildung 11: Verlauf der Leukozyten

In beiden Patientengruppen befand sich die Anzahl der Leukozyten im Durchschnitt deutlich über dem Referenzbereich von $4,3 - 10,0$ G/l. Im Verlauf zeigte sich eine zeitliche Verschiebung, wobei die Werte der Leukozyten in der Gruppe SIRS verzögert reagierten. Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere Leukozytenwerte von $17,2 \pm 8,8$ und in Gruppe Sepsis $16,8 \pm 7,7$ G/l. Am 10. Beobachtungstag fanden sich mit $13,83 \pm 5,53$ G/l (Gruppe SIRS) die niedrigste Anzahl, in der Gruppe Sepsis mit $19,55 \pm 9,69$ G/l die höchste Anzahl. Im gesamten Beobachtungszeitraum lagen die durchschnittlichen Werte außerhalb des oberen Referenzbereiches.

3.3.2. Procalcitonin im Serum

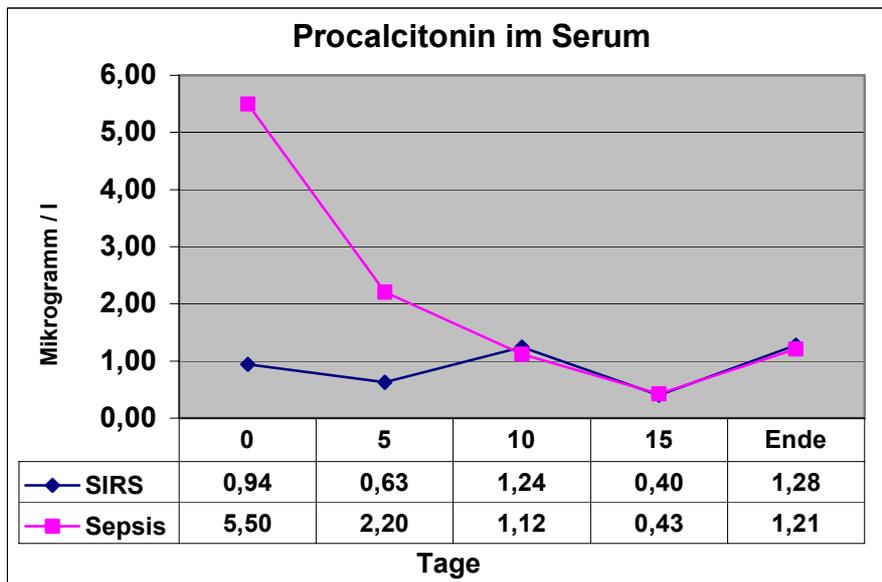


Abbildung 12: Verlauf von Procalcitonin im Serum

Bei Betrachtung des Infektions-Markers Procalcitonin im Serum präsentierten sich die mittleren Werte in der Gruppe Sepsis mit abfallenden Werten. In der Gruppe SIRS dominierte der permanent niedrige PCT-Level plateauartig mit Werten um $1,24 \pm 1,62 \mu\text{g/l}$ (am 10. Tag). Insgesamt lag der Mittelwert für PCT in der Gruppe Sepsis bei $2,66 \pm 2,71 \mu\text{g/l}$ und in der Gruppe SIRS bei $0,92 \pm 1,35 \mu\text{g/l}$.

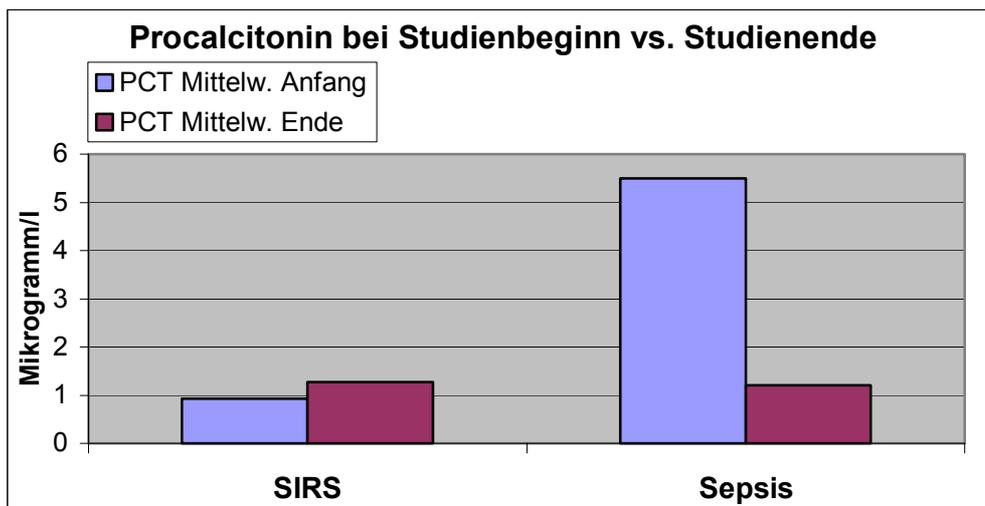


Abbildung 13: Mittlere PCT-Werte im Serum bei Studienbeginn und Studienende

Die Differenz zwischen den mittleren Werten bei Beobachtungsbeginn der Gruppe Sepsis ($5,50 \pm 3,69 \mu\text{g/l}$) respektive $0,94 \pm 0,58 \mu\text{g/l}$ in der Gruppe SIRS in Bezug auf das Beobachtungsende war statistisch hochsignifikant ($p = 0,024$).

3.3.3. C-reaktives-Protein im Serum

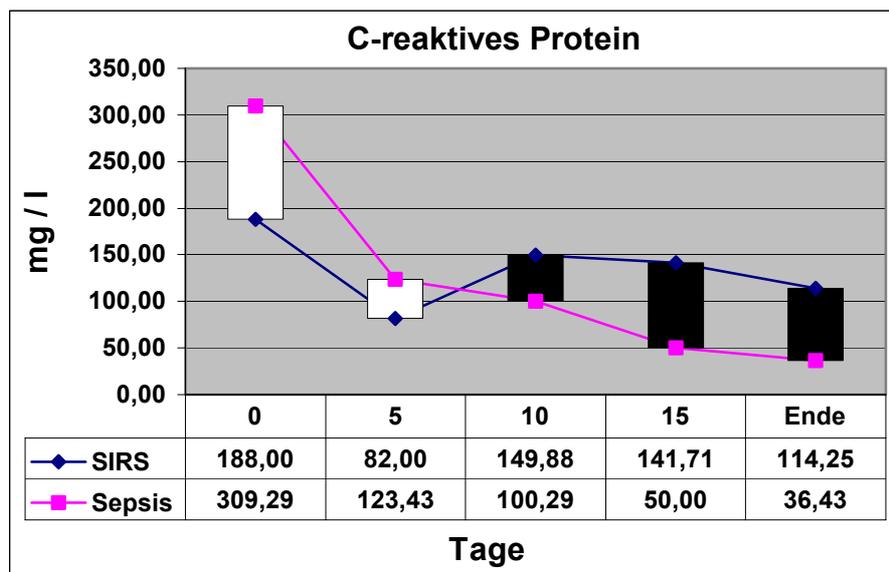


Abbildung 14: Positiv-/Negativreihen des CRP über die Zeit

Die Konzentration des unspezifischer Entzündungs- und Infektionsparameters C-reaktives Protein (CRP) lag sowohl bei Beobachtungsbeginn als auch über dem gesamten Verlauf außerhalb des Referenzbereiches von bis zu 5 mg/l. Insgesamt ergaben sich über den Beobachtungszeitraum in der Gruppe SIRS mittlere Werte von $135 \text{ mg/l} \pm 92,6 \text{ mg/l}$ und in Gruppe Sepsis $157,2 \text{ mg/l} \pm 117,1 \text{ mg/l}$. Die Differenzen (Ausgangs- gegenüber Endwerten) waren in beiden Gruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$): in der Gruppe Sepsis fallen die mittleren Werte des CRP kontinuierlich von Beobachtungsbeginn ($309,29 \text{ mg/l} \pm 86,07 \text{ mg/l}$) bis zum Tiefstand am letzten Beobachtungstag auf $36,43 \text{ mg/l} \pm 23,14 \text{ mg/l}$ ab. In der Gruppe SIRS zeigten sich am 5. Tag die niedrigsten Werte ($82,00 \text{ mg/l} \pm 69,36 \text{ mg/l}$). Im Verlauf verblieben die mittleren Werte des CRP unterhalb von 150 mg/l und sanken bis Beobachtungsende auf $114,25 \text{ mg/l} \pm 77,17 \text{ mg/l}$.

3.4. Entzündungszeichen

3.4.1. Interleukin-6 im Serum

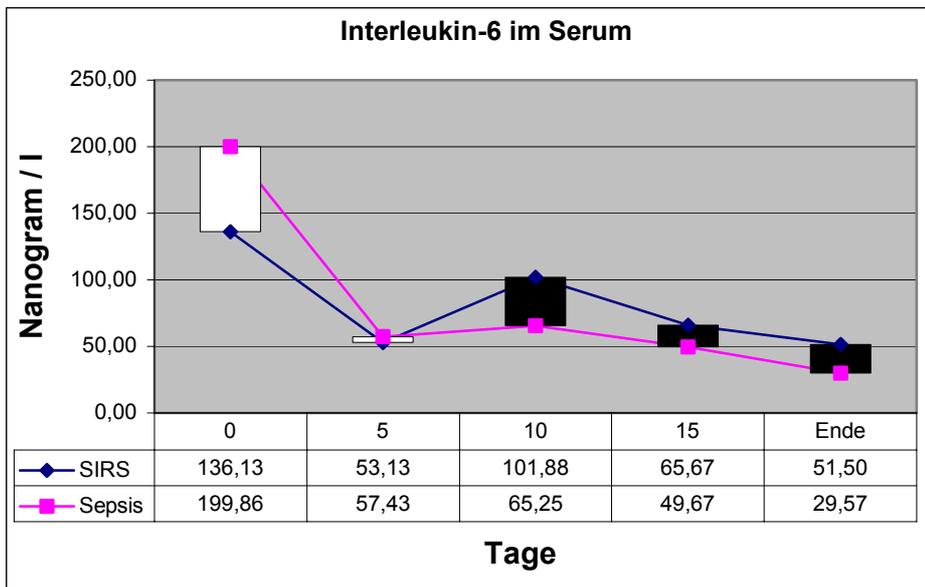


Abbildung 15: Positiv- /Negativreihen des Interleukin-6 im Serum

Der Mediator Interleukin-6 (IL-6) wurde zur Quantifizierung einer systemischen Entzündungsreaktion gemessen. In beiden Gruppen fielen die mittleren Werte bis zum 5. Tag ab. Das IL-6-Niveau blieb in der Gruppe Sepsis im Verlauf nahezu konstant. Der Minimalwert für IL-6 war mit $29,57 \text{ ng/l} \pm 19,28 \text{ ng/l}$ bei Beobachtungsende gegenüber dem Ausgangswert statistisch nicht signifikant verändert. Nach dem 5. Tag bewegten sich die mittleren Werte für IL-6 in der Gruppe SIRS zwischen $101,88 \text{ ng/l} \pm 97,96 \text{ ng/l}$ (10. Tag) und $51,5 \pm 57,07 \text{ ng/l}$ (Beobachtungsende). Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in Gruppe SIRS mittlere Werte von $82,5 \pm 84,6$ und in Gruppe Sepsis $101,7 \text{ ng/l} \pm 113,8 \text{ ng/l}$. Die Differenz zwischen Ausgangs- und Endwert für IL-6 war in der Gruppe SIRS statistisch nicht signifikant.

3.4.2. Verlaufsbeschreibung Interleukin-6 und Procalcitonin

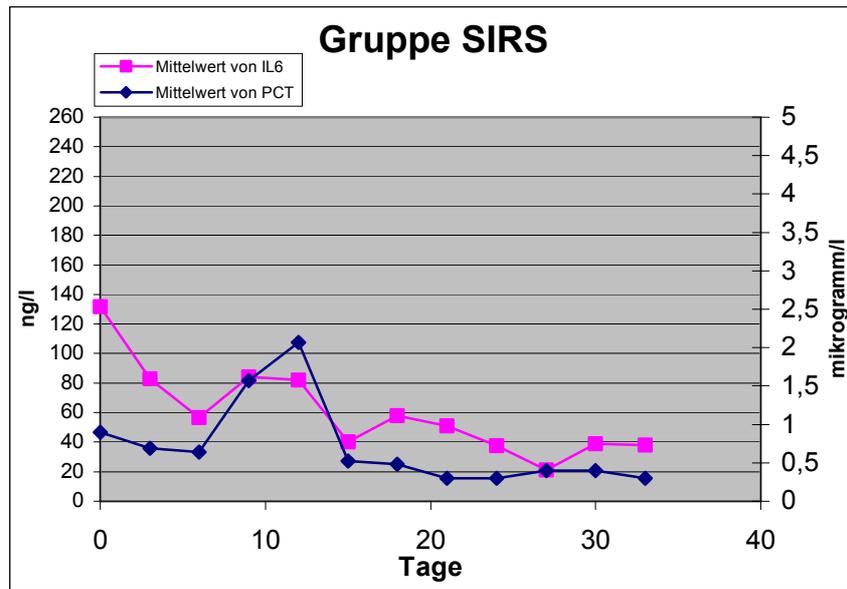


Abbildung 16: Verlauf des Interleukin-6 und Procalcitonin im Serum

Der Verlaufs der Entzündungs- und Infektionsmarker IL-6 und PCT zeigt in der Gruppe SIRS einen PCT-Peak um den 10. Beobachtungstag. Die weiteren Werte lagen um 0,5 $\mu\text{g/l}$. Im Vergleich dazu zeigte der Verlauf von IL-6 im Serum wechselnde Konzentrationsspitzen an, d.h. nach zunächst rückläufigen Werten zeigten sich 3 weitere Zu- und Abnahmen der IL-6-Werte.

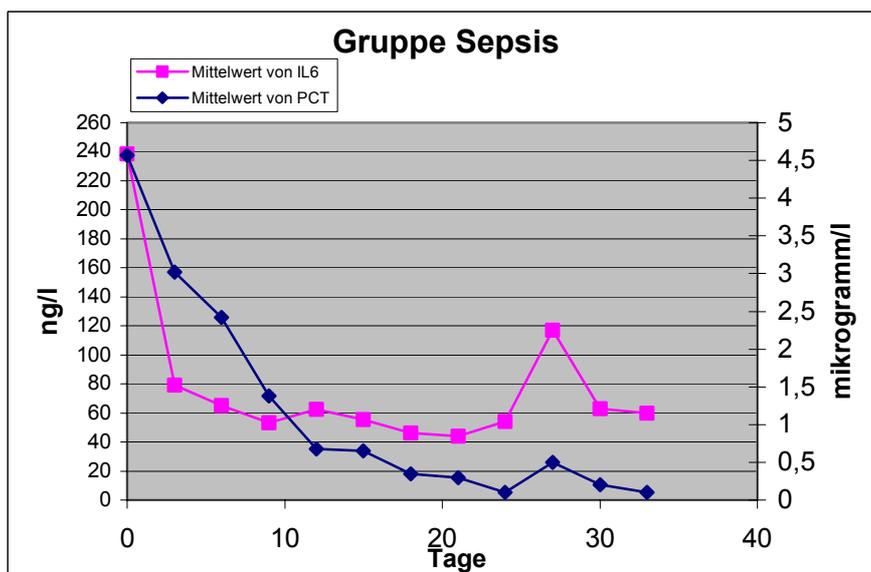


Abbildung 17: Verlauf des IL-6 und PCT im Serum über die Zeit

In der Gruppe Sepsis verlaufen beide Graphen gleichförmiger im Sinne einer Reduktion der Entzündungswerte. IL-6 und PCT fallen ab und verlaufen bis zu einem Peak um den 25. Tag

uniform. Das IL-6 verbleibt ab dem 6. Tag bei Werten um 60ng/l, wobei PCT unter den Referenzwert von 0,5 µg/l abfällt.

3.5. Abschätzung des Krankheitsschweregrades im Verlauf anhand weiterer Score-Systeme

3.5.1. SOFA-Score

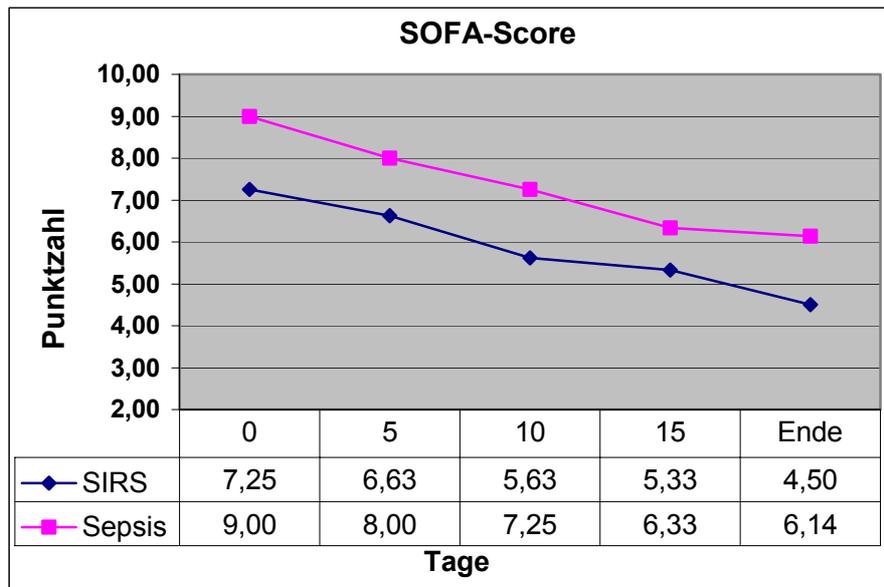


Abbildung 18: Verlauf des SOFA-Score in beiden Gruppen

Die mittleren Punktzahlen des Sepsis-related Organ Failure Assessment Score (SOFA) nach Vincent et. al. (148) zeigten gleichartige Verläufe in beiden Gruppen. Mit $9,00 \pm 1,63$ Punkten war der Grad der Organdysfunktion zu Beobachtungsanfang in der Gruppe Sepsis höher als in der Gruppe SIRS ($7,25 \pm 2,00$). Die Punktzahlen in der Gruppe SIRS bewegten sich konsequent unterhalb der Vergleichsgruppe. Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in Gruppe SIRS mittlere Werte von $5,9 \pm 2,8$ und in Gruppe Sepsis $7,5 \pm 3,2$ Punkte. Die Abnahme der Punktzahlen im SOFA-Score war statistisch nicht signifikant.

3.5.2. SOFA-Score ohne Berechnung des GCS-Score

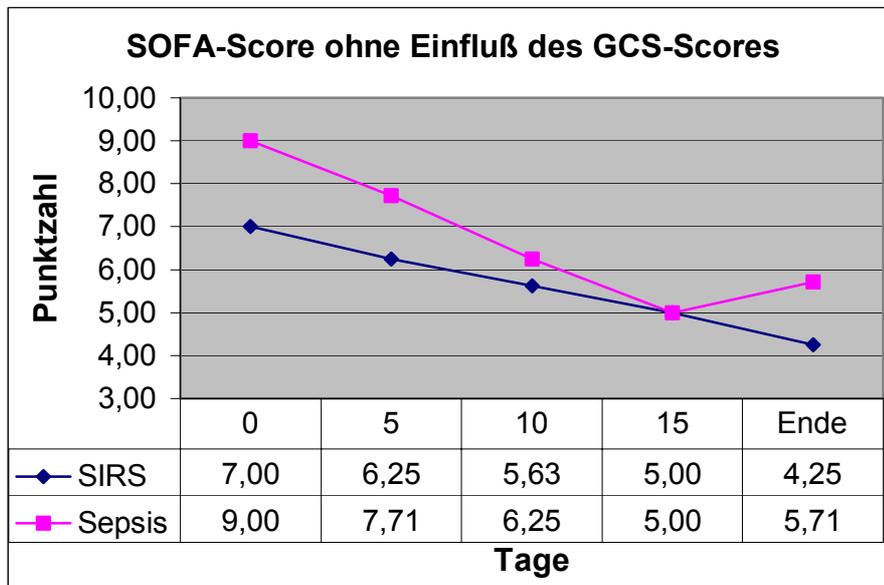


Abbildung 19: Verlauf des SOFA-Score ohne Einfluß der Punktzahlen des GCS-Score in beiden Gruppen

Die Darstellung der mittleren Punktzahlen des Sepsis-related Organ Failure Assessment Score (SOFA) ließ in Gruppe SIRS einen nahezu geradlinigen Verlauf erkennen. Dabei nahmen die Punktzahlen von $7,0 \pm 2,0$ (zu Beginn) kontinuierlich bis auf $4,25 \pm 1,83$ (Beobachtungsende) Punkte ab und blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum unterhalb der Punktwerte der Gruppe Sepsis. In Gruppe Sepsis zeigte sich eine gleichartige Reduktion von $9,0 \pm 1,63$ (zu Beginn) bis auf $5,0 \pm 2,0$ am 15. Tag. Zu Beobachtungsende stiegen die Werte leicht auf $5,71 \pm 5,12$ Punkte an. Die statistische Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen.

3.5.3. Sepsis-Severity-Score

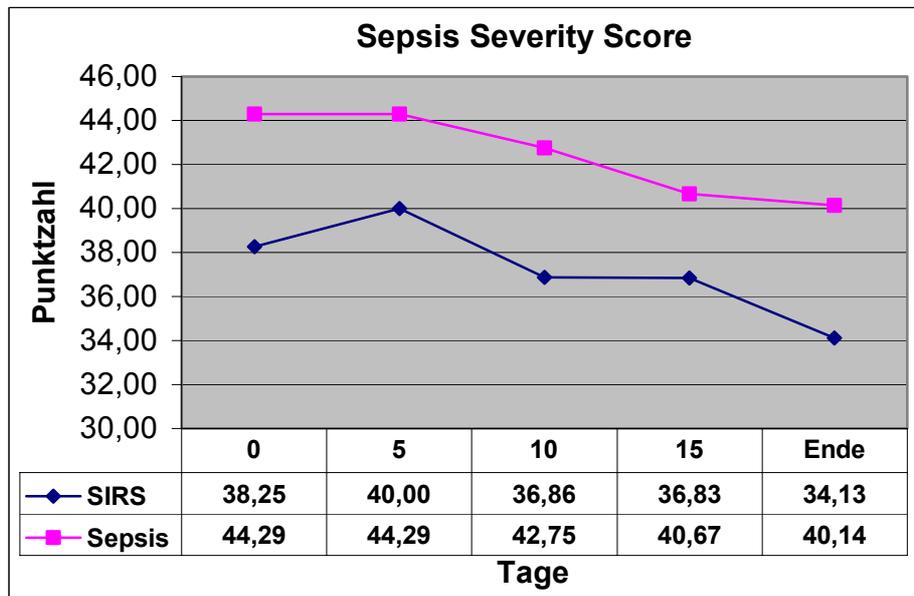


Abbildung 20: Verlauf des Sepsis Severity Score über die Zeit

Im Verlauf des Sepsis Severity Score von Stevens (137) fanden sich in beiden Gruppen abnehmende Punktzahlen. In der Gruppe Sepsis nahmen die mittleren Punktzahlen von Tag 0 mit $44,29 \pm 6,18$ Punkten bis zum Beobachtungsende mit $40,14 \pm 14,32$ Punkten ab. In der Gruppe SIRS waren bis zum 5. Tag ansteigende Punktzahlen mit im Maximum $40,00 \pm 7,15$ zu beobachten. Bis zum Beobachtungsende sanken die Punktzahlen auf ein Minimum von $34,13 \pm 11,57$. Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in Gruppe SIRS mittlere Punktwerte von $37,2 \pm 7,4$ und in Gruppe Sepsis $42,6 \pm 8,5$. In beiden Gruppen war die Abnahme der mittleren Punktzahlen über den Verlauf mit 4,15 (in der Gruppe Sepsis) bzw. 4,12 (in der Gruppe SIRS) kongruent aber statistisch nicht signifikant.

3.5.4. Sepsis-Score-Raster

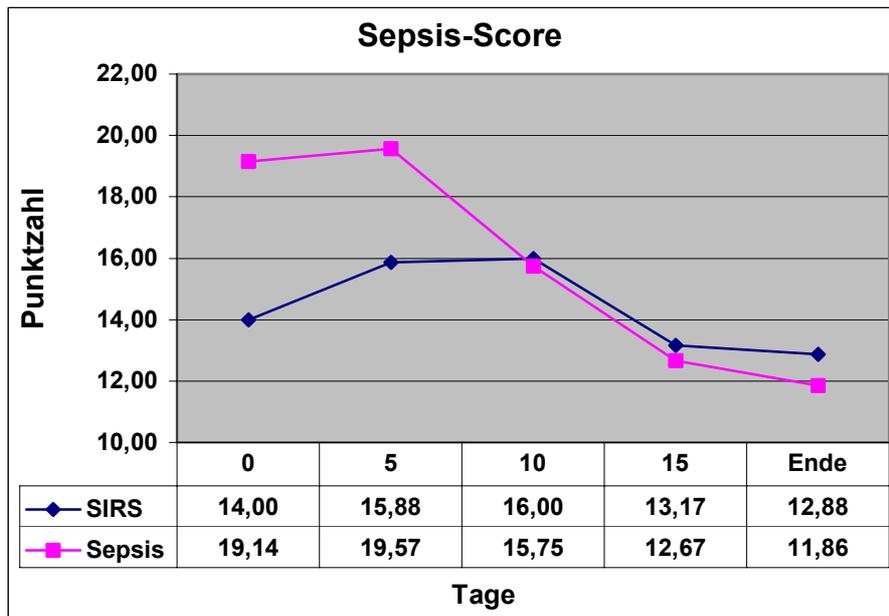


Abbildung 21: Verlauf des Sepsis-Score nach Elebute/Stoner (44) (modifiziert nach Grundman et al. (68))

Die mittleren Punktzahlen des modifizierten Sepsis-Score nach Elebute und Stoner (44;68) wiesen in beiden Gruppen bis zum 5. Tag ansteigende Beträge auf. Während in der Gruppe SIRS bis zum 10. Tag die Punktzahlen bei $16,00 \pm 3,66$ verblieben, fielen in der Gruppe Sepsis die Punkte bis auf $11,86 \pm 7,40$ zum Beobachtungsende ab. Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere Punktwerte von $14,4 \pm 4,37$ und in der Gruppe Sepsis $16,25 \pm 5,9$. Die Differenz der Punktwerte von Beobachtungsbeginn zu Beobachtungsende war statistisch nicht signifikant.

3.5.5. Multiple Organ Dysfunktion Score

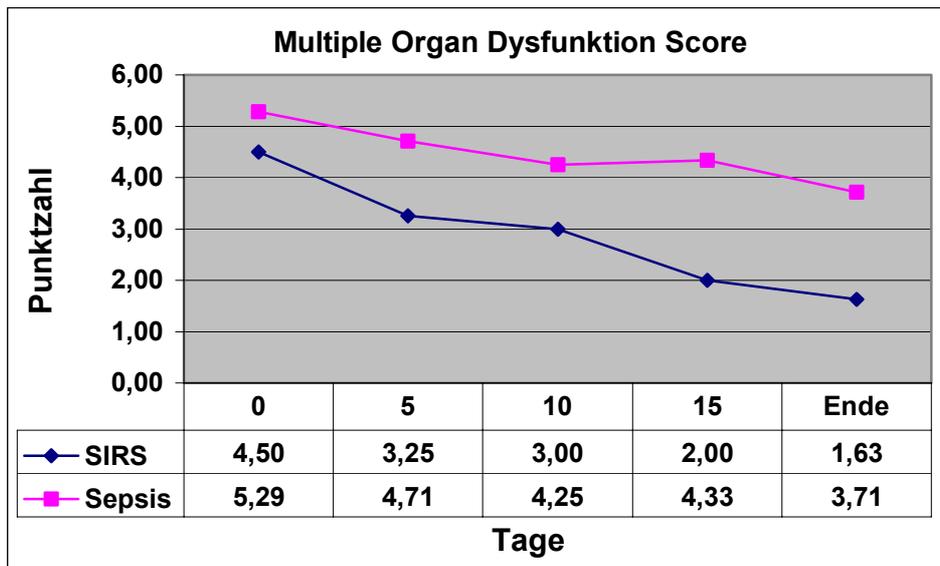


Abbildung 22: Verlauf des Multiple Organ Dysfunktion Score

Die mittleren Punktzahlen des Multiple Organ Dysfunktion Score (MODS) nach Marshall et al. (90) wiesen einen gleichförmigen Verlauf in beiden Gruppen auf. Die Punktzahlen in der Gruppe SIRS lagen über den gesamten Verlauf unter denen der Gruppe Sepsis. In beiden Gruppen war eine Reduktion der Punkte nachzuweisen, wobei zu Beobachtungsende in der Gruppe Sepsis mit $3,71 \pm 3,95$ Punkten unterhalb der Ausgangswerte in der Gruppe SIRS ($4,50 \pm 1,93$ Punkten) lagen. Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere Punktwerte von $2,9 \pm 1,9$ und in der Gruppe Sepsis $4,5 \pm 2,2$.

3.5.6. Multiple Organ Dysfunktion Score ohne den Einfluß des GCS-Score

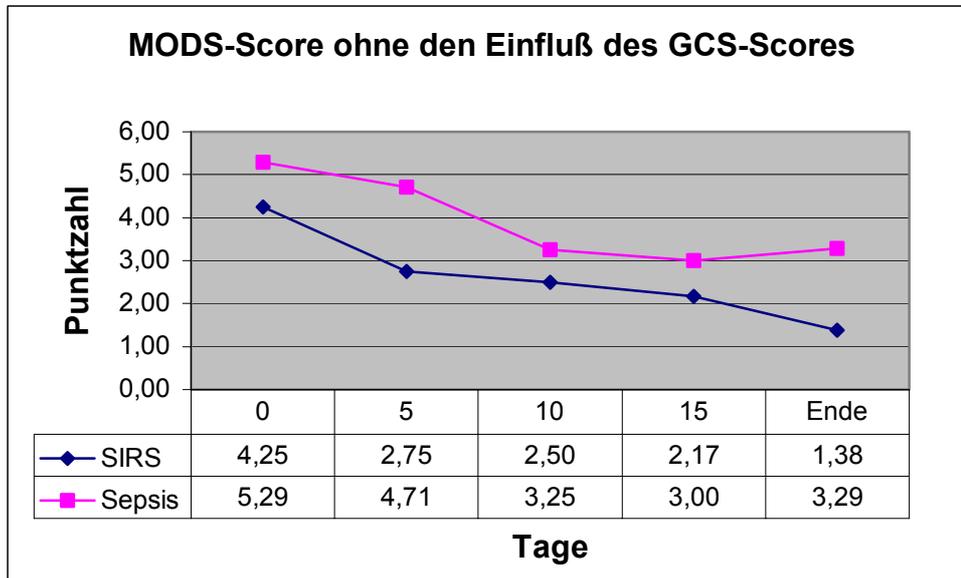


Abbildung 23: Verlauf des Multiple Organ Dysfunktion Score ohne die Punktwerte des GCS-Score

Insgesamt lagen die mittleren Punktzahlen in der Gruppe SIRS über den gesamten Verlauf unter denen der Gruppe Sepsis. In beiden Gruppen reduzierten sich die Punktzahlen von Studienbeginn (SIRS: $4,25 \pm 1,83$; Sepsis: $5,29 \pm 0,76$ Punkte) bis zum Beobachtungsende auf $1,38 \pm 2,5$ (in der Gruppe SIRS) und $3,29 \pm 3,4$ (in der Gruppe Sepsis). Dabei erwies sich die statistische Auswertung der Differenzen von Beobachtungsbeginn zu Beobachtungsende als nicht signifikant.

3.6. Lungenfunktionsstörung bei Aufnahme

3.6.1. Positiver endexpiratorischer Beatmungsdruck

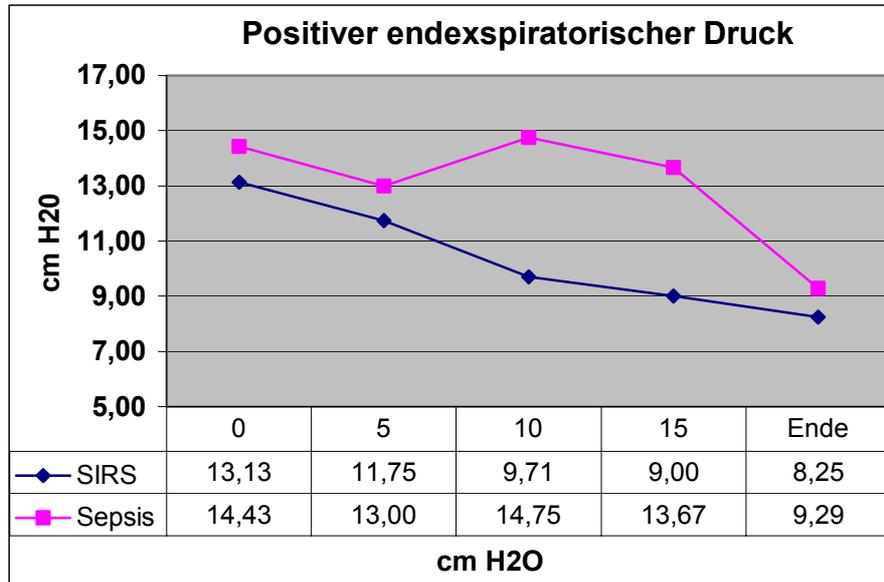


Abbildung 24: Verlauf des Positiven endexpiratorischen Druck

Der bei maschineller Beatmung verwendete positive endexpiratorische Druck (PEEP) zeigte in der Gruppe Sepsis zwischen dem 5. und 15. Tag ansteigende Werte mit einem Maximum am 10. Tag ($14,75 \pm 1,26$ cm H₂O). Bis zum Beobachtungsende konnten die Beatmungsdrücke annähernd auf das Niveau der Gruppe SIRS gesenkt werden (Sepsis: $9,25 \pm 4,64$ cm H₂O; SIRS : $8,25 \pm 4,33$ cm H₂O). Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere PEEP-Werte von $10,45$ cm H₂O $\pm 3,4$ cm H₂O und in der Gruppe Sepsis $12,75$ cm H₂O $\pm 3,6$ cm H₂O. In der Gruppe SIRS zeigten sich abnehmende Werte, die im gesamten Verlauf unterhalb derer der Gruppe Sepsis lagen.

3.6.2. Sauerstoffanteil im Inspirationsgas

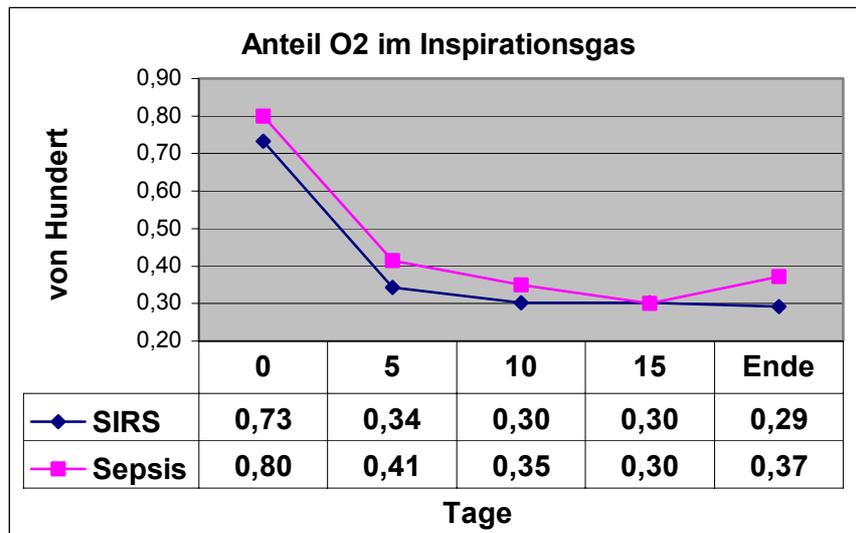


Abbildung 25: Sauerstoffanteil im Inspirationsgas

Hinsichtlich des Sauerstoffanteils im Inspirationsgas (FiO_2) fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In beiden Gruppen konnte der FiO_2 bis zum 5. Tag reduziert werden (Sepsis: $41\% \pm 15\%$; SIRS: $34\% \pm 7\%$). Bis zum Beobachtungsende lag die O_2 -Fraktion im Einatemgas in beiden Gruppen über dem normalen Raumluftniveau. In der Gruppe SIRS wurde über den gesamten Krankheitsverlauf der niedrigere Bedarf von beiden Kollektiven gemessen. Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere FiO_2 -Werte von $0,4\% \pm 0,25\%$ und in der Gruppe Sepsis $0,51\% \pm 0,25\%$. Die Betrachtung der Differenzen zwischen Ausgangs- und Endwerten zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.6.3 Atemfrequenz

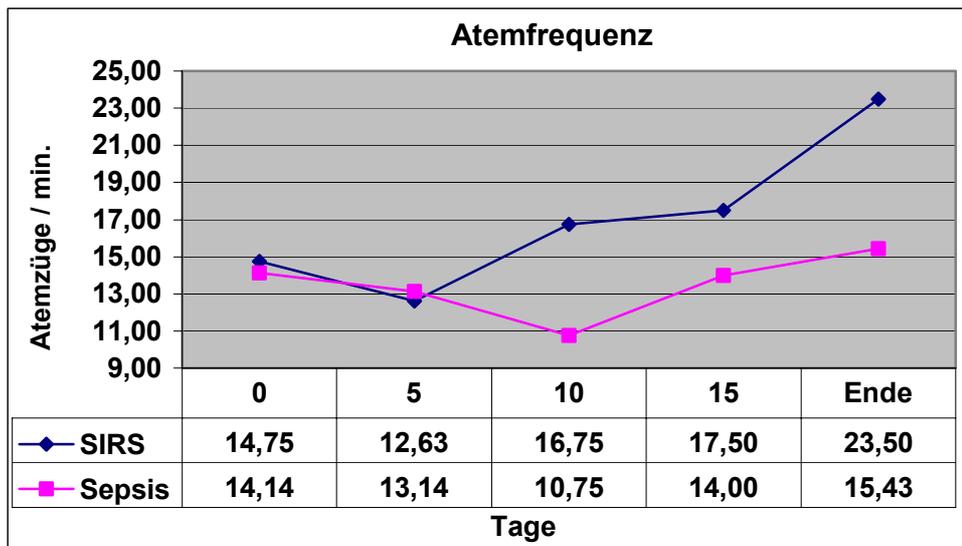


Abbildung 26: Darstellung der Atemfrequenz in beiden Gruppen

Als Kriterium einer systemischen Entzündung war die Erfassung der Atemfrequenz insofern problematisch, als daß die meisten Patienten zumindest mittelfristig maschinell beatmet waren. Zur weiteren Abschätzung diente der Sauerstoffpartialdruck (s. Kap. 3.6.4.), bzw. die arterielle Blutgasanalyse.

Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere Werte der Atemfrequenz von 17 ± 6 Atemzüge/min. und in der Gruppe Sepsis 14 ± 4 Atemzüge/min.. Bei Beobachtungsende lag die mittlere Atemfrequenz mit $23,5 \pm 6,23$ Atemzüge/min. in der Gruppe SIRS deutlich über den Werten der Gruppe Sepsis, wobei sich die Differenz der Atemfrequenz bei Beobachtungsende gegenüber Beobachtungsbeginn als statistisch nicht signifikant erwies.

3.6.3 Arterieller Sauerstoffpartialdruck

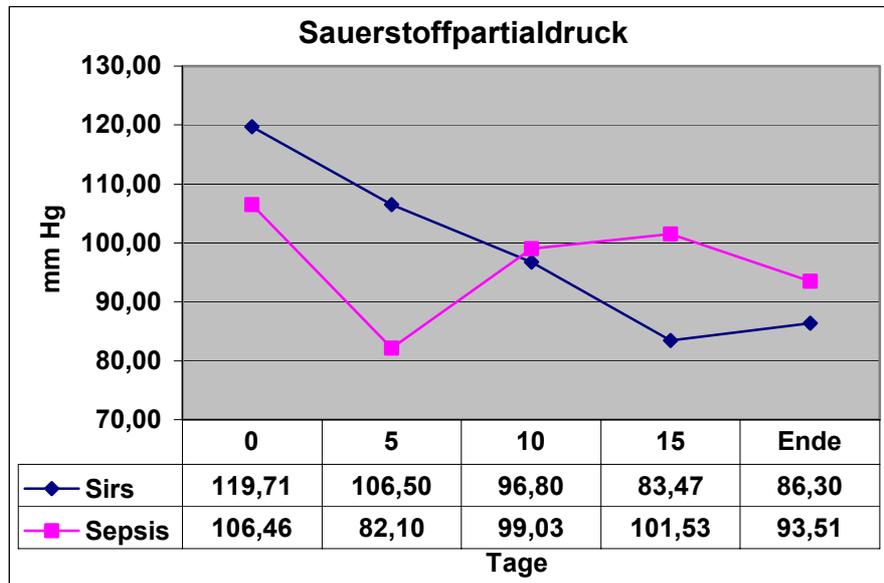


Abbildung 27: Verlauf des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks

Der im arteriellem Blut gemessene Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) wies im Verlauf in beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. In der Gruppe SIRS war der Verlauf bis zum 15. Tag abnehmend mit Minimum von 83,47 mmHg ± 12,08 mmHg. In der Gruppe Sepsis zeigten sich die niedrigsten PaO₂-Werte um den 5. Tag (82,1 mmHg ± 6,84 mmHg). Im Verlauf stiegen die mittleren Sauerstoffpartialdrücke mit Maximum am 15. Tag bis auf normale Werte. Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere PaO₂-Werte von 99,3 mmHg ± 28,3 mmHg und in der Gruppe Sepsis 95,6 mmHg ± 20,5 mmHg.

3.6.5 Oxygenierungsindex nach Horrowitz

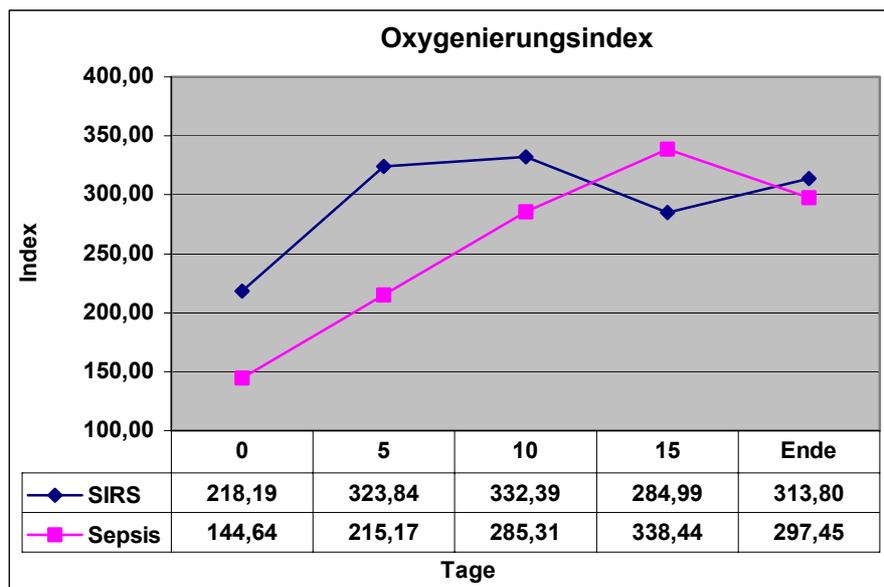


Abbildung 28: Verlauf des Oxygenierungsindex (PaO₂/FiO₂)

Zur Beschreibung des Ausmaßes der respiratorischen Insuffizienz wurde der Oxygenierungsindex nach Horrowitz (PaO₂/FiO₂) herangezogen.

Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere Werte von 295,1 mmHg ± 105,8 mmHg und in der Gruppe Sepsis 241,3 mmHg ± 98,5 mmHg. Zu Beobachtungsbeginn lagen in der Gruppe Sepsis die mittleren Werte bei 144,64 mmHg ± 60,14 mmHg und damit in dem von der American-European Consensus Conference on ARDS (1994) definierten Bereich eines ARDS. Im Verlauf verbesserte sich dieser Index konsekutiv mit Maximum am 15. Tag (338,44 mmHg ± 61,59 mmHg) bis zu Beobachtungsende. Der mittlere Oxygenierungsindex zu Beginn in der Gruppe SIRS lag mit 218,19 mmHg ± 135,89 mmHg knapp oberhalb der Grenze zur Charakterisierung eines ARDS und wurde demzufolge als ALI eingestuft (s. Kap. 1.6.). Bis zu Beobachtungsende glichen sich die mittleren Werte in beiden Gruppen an und lagen mit 313,80 mmHg ± 88,92 mmHg (in der Gruppe SIRS) und 297,45 mmHg ± 115,01 mmHg (in der Gruppe Sepsis) oberhalb der Ausgangswerte. Die Betrachtung der Differenz dieser Werte ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.7. Laktat im Serum zur Beschreibung einer möglichen zellulären Hypoxie

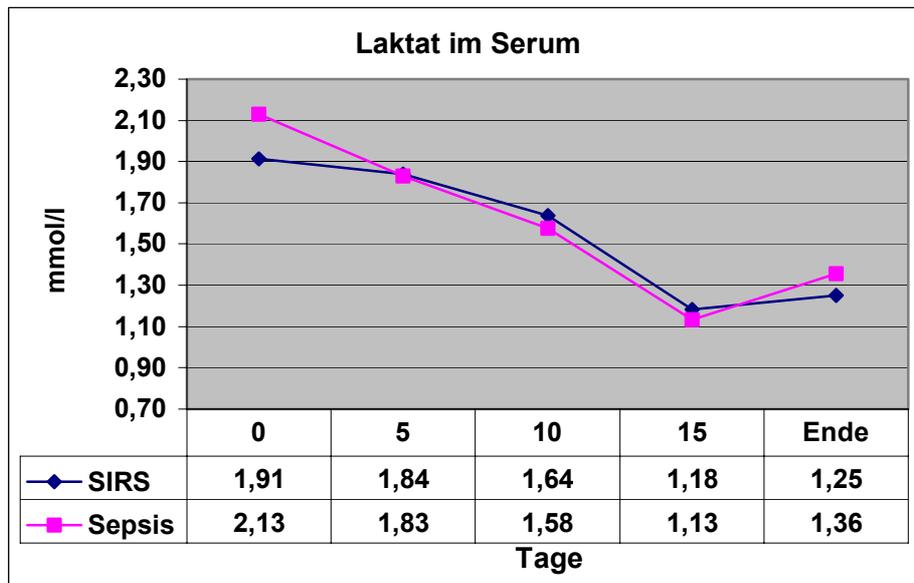


Abbildung 29: Laktat im Serum

Um eine mögliche zelluläre Hypoxie abschätzen zu können wurde der Laktat-Spiegel im Serum ermittelt. Die Höhe des Laktat lag in beiden Gruppen zu Beobachtungsbeginn oberhalb des Referenzbereichs von 1,0-1,8 mmol/l. Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere Laktatwerte von $1,58 \text{ mmol/l} \pm 0,6 \text{ mmol/l}$ und in der Gruppe Sepsis $1,78 \text{ mmol/l} \pm 0,77 \text{ mmol/l}$. Bis auf den Ausgangswert, der in der Gruppe Sepsis im Mittel mit $2,13 \text{ mmol/l} \pm 0,90 \text{ mmol/l}$ um $0,22 \text{ mmol/l}$ höher lag als in der Gruppe SIRS, war der Verlauf in beiden Gruppen ähnlich. Es zeigten sich abnehmende Werte bis zum 15. Tag (Minimum Sepsis: $1,13 \text{ mmol/l} \pm 0,21 \text{ mmol/l}$; SIRS: $1,18 \text{ mmol/l} \pm 0,41 \text{ mmol/l}$), die zu Beobachtungsende wieder anstiegen. Im Verlauf waren die mittleren Laktatwerte in beiden Gruppen nach dem 5. Tag innerhalb des Referenzbereichs. Weder im Verlauf, noch bei der Betrachtung der Differenzen erwiesen sich die Werte für das Laktat im Serum als statistisch signifikant.

3.8. Albumin im Serum

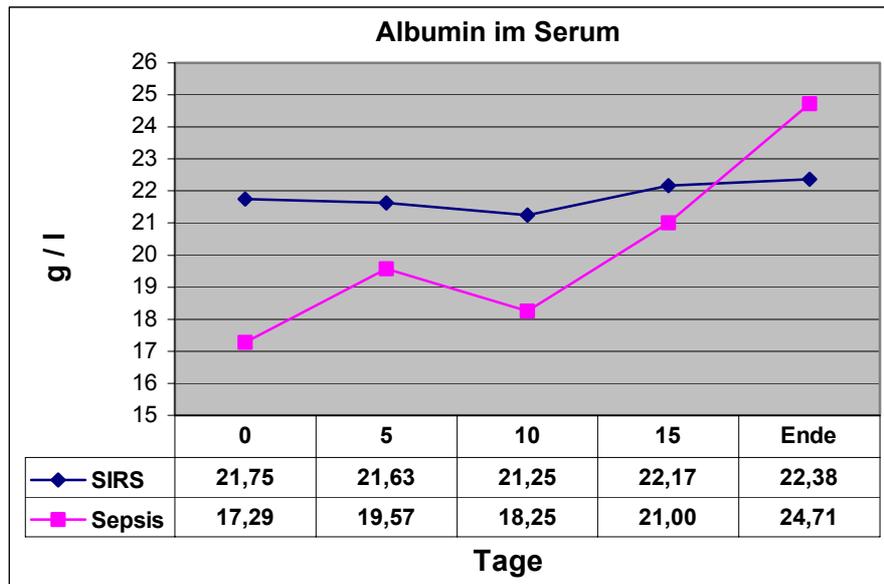


Abbildung 30: Verlauf des Albumin im Serum

Unter dem Aspekt der Proteinbindung von antibiotisch wirksamen Substanzen wurde der Albumingehalt im Serum bestimmt. Über den gesamten Verlauf lagen die durchschnittlichen Albuminwerte in beiden Gruppen unterhalb des Referenzbereichs von 39-50 g/l. Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere Albuminwerte von $21,8 \text{ g/l} \pm 4,4 \text{ g/l}$ und in der Gruppe Sepsis $18,8 \text{ g/l} \pm 4,15 \text{ g/l}$. Der Albumingehalt im Serum bei Patienten der Gruppe SIRS unterlag geringeren Veränderungen als die Werte bei Patienten der Gruppe Sepsis. Während sich in der Gruppe SIRS die Albuminmenge von Beobachtungsbeginn ($21,75 \text{ g/l} \pm 5,75 \text{ g/l}$) auf $22,38 \text{ g/l} \pm 2,72 \text{ g/l}$ erhöhte, stieg in der Gruppe Sepsis die Albuminmenge von $17,29 \text{ g/l} \pm 3,25 \text{ g/l}$ auf $24,71 \text{ g/l} \pm 3,77 \text{ g/l}$ zu Beobachtungsende. Die Differenz der Werte von Beobachtungsbeginn zu Beobachtungsende war in beiden Gruppen statistisch hochsignifikant ($p= 0,021$).

3.9. Protein im Serum

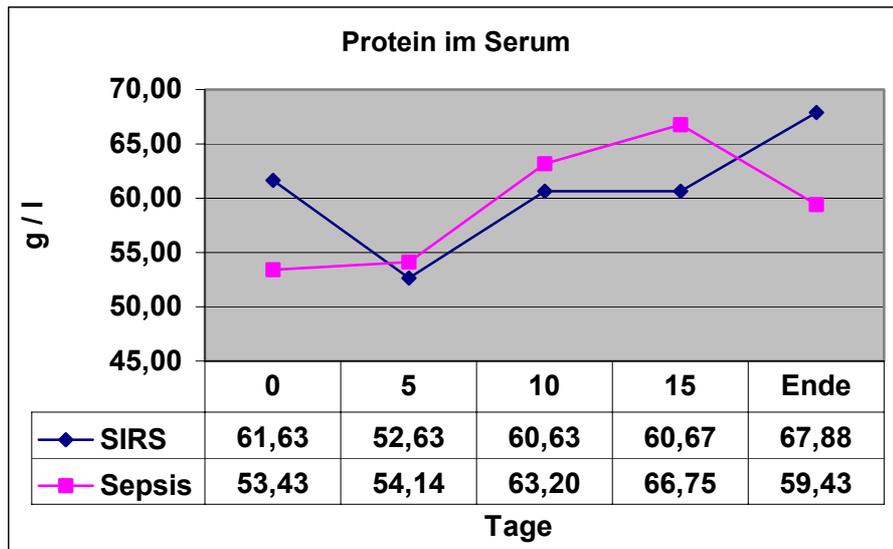


Abbildung 31: Verlauf des Proteins im Serum

Bei der Betrachtung des Gesamtproteins im Serum zeigte sich in beiden Gruppen eine über den gesamten Beobachtungszeitraum deutlich unter den Referenzbereich von 66-83 g/l liegende Proteinmenge. Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere Proteinwerte von $60,68 \text{ g/l} \pm 11,32 \text{ g/l}$ und in der Gruppe Sepsis $58,1 \text{ g/l} \pm 10,7 \text{ g/l}$. In Gruppe SIRS bewegte sich die mittlere Albuminmenge mit $67,88 \text{ g/l} \pm 9,05 \text{ g/l}$ am Beobachtungsende im unteren Normbereich. Die statistische Auswertung ergab keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen.

3.10. Nieren- und Leberfunktionsschädigungen als mögliche unerwünschte Wirkungen einer antibiotischen Therapie

3.10.1. Kreatinin im Serum

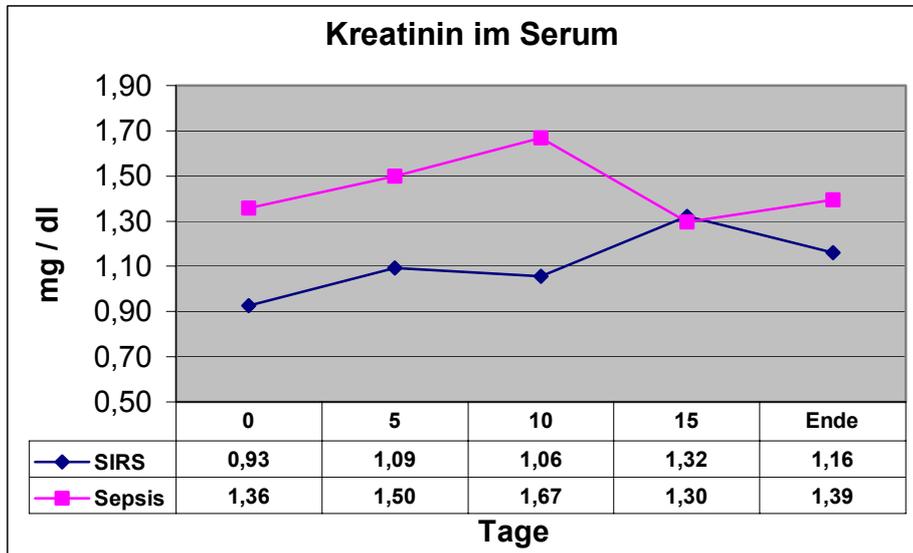


Abbildung 32: Verlauf des Kreatinin im Serum

In der Gruppe Sepsis lagen die mittleren Werte über den gesamten Verlauf oberhalb des Referenzbereichs von 0,7-1,2 mg/dl. Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere Kreatininwerte von 1,11 mg/dl \pm 0,74 mg/dl und in der Gruppe Sepsis 1,46 mg/dl \pm 0,66 mg/dl. Die Kreatininwerte lagen in beiden Gruppen bei Beobachtungsende über den Werten zu Studienbeginn. Diese Unterschiede erwiesen sich bei der statistischen Analyse als nicht signifikant.

3.10.2. Aspartataminotransferase im Serum als Ausdruck einer akuten Zellschädigung und Störung der Membranfunktion

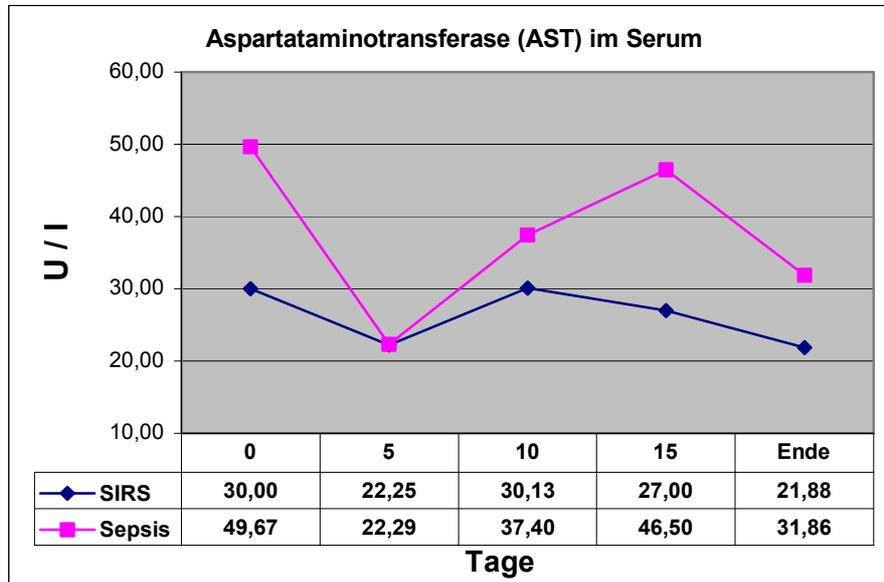


Abbildung 33: Verlauf der Aspartataminotransferase im Serum

Die Bestimmung der Aspartataminotransferase (AST) im Serum zeigte in beiden Gruppen über den gesamten Verlauf über den Referenzbereich von 5-17 U/l erhöhte Werte. Die mittleren Werte in der Gruppe SIRS lagen dabei unter denen der Gruppe Sepsis. Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere AST-Werte von $26,2 \text{ U/l} \pm 18,7 \text{ U/l}$ und in der Gruppe Sepsis $38,1 \text{ U/l} \pm 28,8 \text{ U/l}$. Im Verlauf reduzierten sich in beiden Gruppen die Höhe des Parameters bis zum 5. Tag (SIRS: $22,25 \text{ U/l} \pm 17,60 \text{ U/l}$; Sepsis: $22,29 \text{ U/l} \pm 13,02 \text{ U/l}$). Daraufhin stiegen in der Gruppe Sepsis die mittleren Werte bis zum 15. Tag bis auf $46,50 \text{ U/l} \pm 33,11 \text{ U/l}$ an. In beiden Gruppen lagen die Werte der Aspartataminotransferase bei Beobachtungsende außerhalb der Norm: in der Gruppe Sepsis: $31,86 \text{ U/l} \pm 23,00 \text{ U/l}$ und in der Gruppe SIRS: $21,88 \text{ U/l} \pm 8,76 \text{ U/l}$. Die statistische Analyse ergab keine signifikanten Divergenzen.

3.10.3. Bilirubin im Serum

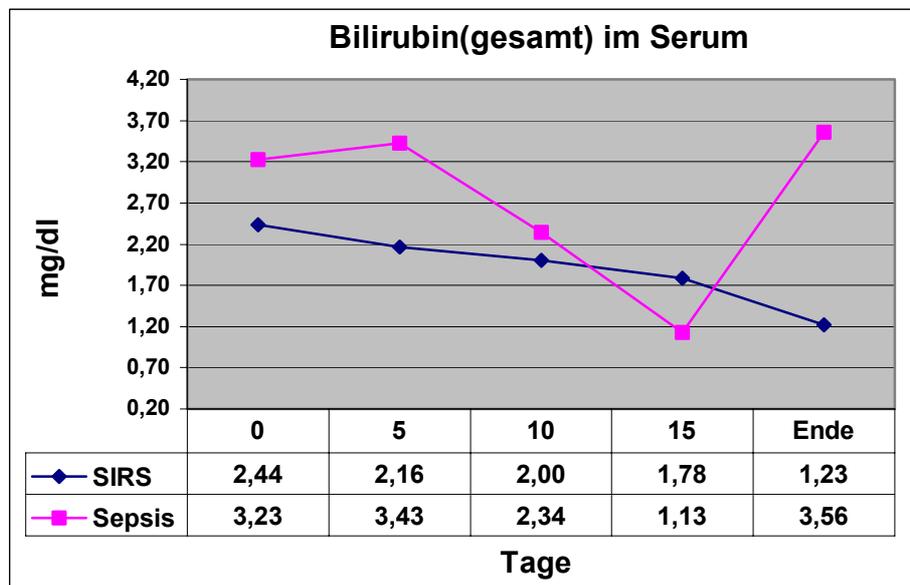


Abbildung 34: Gesamt-Bilirubin im Serum

Die Bestimmung des Bilirubin (gesamt) im Serum ergab in beiden Gruppen über den gesamten Beobachtungsraum über den Referenzbereich von 0,2-1,0 mg/dl erhöhte Werte. Insgesamt ergaben sich in der Gruppe SIRS durchschnittliche Werte von 1,93 mg/dl \pm 1,77 mg/dl und in der Gruppe Sepsis 2,73 mg/dl \pm 3,6 mg/dl. Die mittleren Werte bei Beobachtungsbeginn in der Gruppe Sepsis lagen mit 3,23 mg/dl \pm 3,23 mg/dl über denen der Gruppe SIRS (2,44 mg/dl \pm 1,93 mg/dl). Während in der Gruppe SIRS im Verlauf die Bilirubinwerte bis auf 1,23 mg/dl \pm 0,74 mg/dl bei Beobachtungsende zurückgingen, wurde in der Gruppe Sepsis nach Zunahme am 5. Tag (3,43 mg/dl \pm 3,73 mg/dl) bis zum 15. Tag abfallende Werte gemessen. Bei Studienende lagen die durchschnittlichen Werte über denen bei Beobachtungsbeginn (3,56 mg/dl \pm 5,70 mg/dl). Die statistische Betrachtung ergab keine signifikanten Unterschiede.

3.11. Nachweis von Krankheitserregern

3.11.1. Erregernachweis bei Patienten der Gruppe SIRS

Tabelle 3: Ausgewählte Krankheitserreger bei Patienten der Gruppe SIRS

	Beobachtungsbeginn	Beobachtungsende	Differenz
Candida sp.	7	2	-5
Pseudomonas aeruginosa	1	3	2
Proteus mirabilis	1	0	-1
Klebsiella sp.	0	0	0
Enterobacter sp.	1	4	3
Enterokokkus sp.	6	6	0
MRSA	2	2	0
Micrococcus sp.	3	5	2
Staph. Epidermidis	2	2	0

Die Tabelle zeigt die Patientenanzahl, bei denen zu Studienbeginn und Studienende der jeweilige Erreger nachgewiesen wurde. Die Differenz weist die Anzahl der Patienten aus, bei denen der jeweilige Erreger am Beobachtungsende nicht mehr dokumentiert werden konnte. Dabei wurden zur Auswertung der kulturelle Nachweis aus dem Tracheobronchialsekret, Nasenabstrich, Rachenabstrich, Rektalabstrich sowie Urin herangezogen.

Bei 5 Patienten gelang es, die bei Beobachtungsbeginn nachgewiesenen Candida-Spezies zu eliminieren. 2 Patienten hatten zu Beobachtungsende einen Pseudomonas aeruginosa im Abstrich. Proteus mirabilis konnte im Studienverlauf gänzlich eradiziert werden. In der Gruppe SIRS wurden Klebsiella-Spezies nicht nachgewiesen und traten auch während des gesamten Verlaufs nicht auf. Bei Beobachtungsende gelang der Nachweis von Enterobacter-Spezies bei 3 weiteren Patienten, die im Verlauf Ihrer Erkrankung dieses Bakterium erworben hatten. Unverändert blieb bei 6 Patienten die Dokumentation von Enterokokkus-Spezies über den vollständigen Verlauf. Die Beseitigung des Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) gelang bei keinem Patienten. Im Verlauf der Beobachtung erwarben 2 Patienten zusätzlich Micrococcus-Spezies. Beständig blieb auch der Nachweis von Staphylococcus epidermidis bei insgesamt 2 Patienten. Insgesamt ergab sich über den Beobachtungszeitraum in der Gruppe SIRS eine gleichbleibende oder zunehmende Anzahl von Krankheitserregern (bei einzelnen Patienten) trotz einer bestehenden Antibiotikatherapie.

3.11.2. Erregernachweis bei Patienten der Gruppe Sepsis

Tabelle 4: Ausgewählte Krankheitserreger bei Patienten der Gruppe Sepsis

	Beobachtungsbeginn	Beobachtungsende	Differenz
Candida sp.	5	3	-2
Pseudomonas aeruginosa	1	3	2
Proteus mirabilis	1	0	-1
Klebsiella sp.	1	2	1
Enterobacter sp.	0	2	2
Enterokokkus sp.	4	4	0
MRSA	1	1	0
Micrococcus sp.	2	3	1
Staph. Epidermidis	1	1	0

Insgesamt wurde in der Gruppe Sepsis bei einer höheren Anzahl von Patienten das dargestellte Keimspektrum dokumentiert. Bei 3 von 5 Patienten persistierten Candida-Spezies bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Pseudomonas aeruginosa wurde wie auch in der Gruppe SIRS bei 2 zusätzlichen Patienten nachgewiesen. Der bei einem Patienten zu Studienbeginn belegte Proteus mirabilis konnte im weiteren Krankheitsverlauf nicht mehr beschrieben werden. Neben einem persistierenden Nachweis von Klebsiella-Spezies erwarb zusätzlicher 1 Patient diesen Krankheitserreger. Bei 2 Patienten gelang es bis zum Ende Enterobacter-Spezies zu isolieren, bei denen sich dieser Keim vormals nicht darstellte. Bei den 4 Patienten, bei denen zu Beginn der Beobachtungsstudie Enterokokkus-Spezies beobachtet wurde, blieben diese auch bis Studienende dokumentierbar. Wie auch in Gruppe SIRS konnte der Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus bei einem Träger im Beobachtungszeitraum nicht erfolgreich eradiziert werden. Waren zu Beginn bei 2 Patienten Micrococcus-Spezies in der Erregerbestimmung nachweisbar, fanden sich am Ende des Studienzeitraums bei insgesamt 3 Patienten diese Krankheitserreger. Bei 1 Patienten persistierte Staphylococcus epidermidis über den gesamten Beobachtungszeitraum.

3.12. Charakterisierung der antibiotischen Therapie

Über den Beobachtungszeitraum wurden in der Gruppe SIRS jedem Patienten im Mittel 8 verschiedene Antibiotika in wechselnden Kombinationen verabreicht. Im Maximum waren es 12 verschiedene und im Minimum 2 unterschiedliche Antibiotika. In der Gruppe Sepsis wurden im Durchschnitt 6 verschiedene Antibiotika im gesamten Zeitraum pro Patient verabreicht. Im Maximum wurden 9 und im Minimum 4 unterschiedliche Antibiotika pro Patient eingesetzt.

3.12.1. Verwendete Antibiotika in der Gruppe SIRS

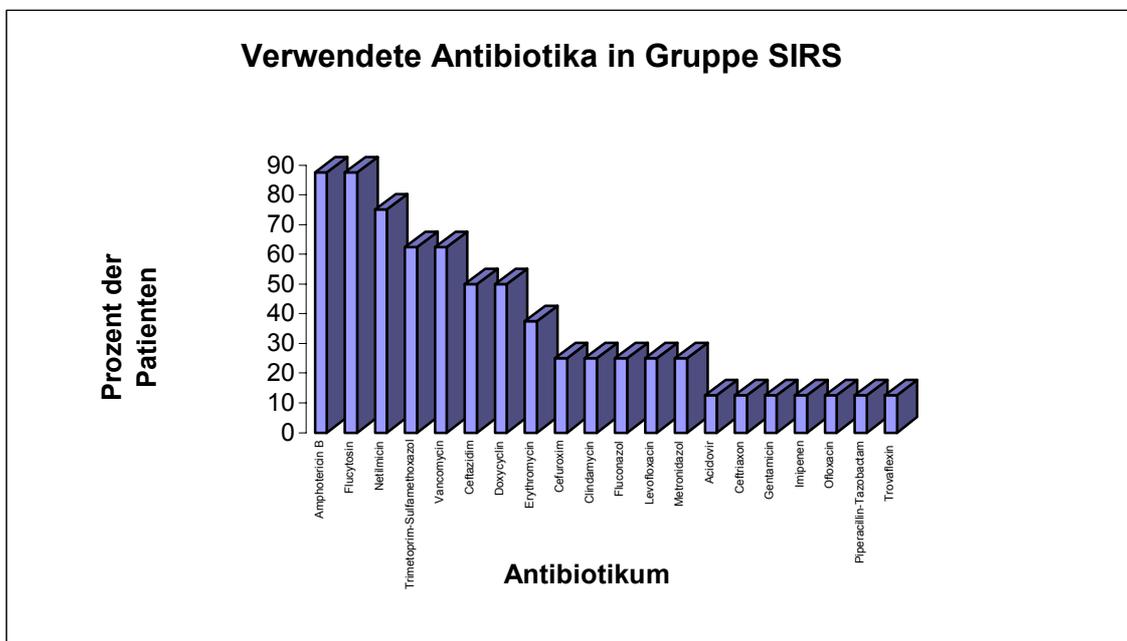


Abbildung 35: Häufigkeiten angewandter Antibiotika in der Gruppe SIRS

In der Gruppe SIRS dominieren Amphotericin B (7 Patienten = 87,5 Prozent), Flucytosin (7 Patienten = 87,5 Prozent) und Netilmicin (6 Patienten = 75 Prozent). Bei 5 Patienten wurden zudem Trimetoprim-Sulfamethoxazol und Vancomycin (je 5 Patienten = 62,5 Prozent), Ceftazidim und Doxycyclin (je 4 Patienten = 50 Prozent) sowie bei 3 Patienten Erythromycin (37,5 Prozent). Bei 2 (je 25 Prozent) Patienten wurden folgende Antibiotika angewendet: Cefuroxim, Clindamycin, Fluconazol, Levofloxacin, Metronidazol. Die weiterhin aufgeführten Antibiotika fanden bei maximal 1 Patienten Verwendung.

3.12.2. Verwendete Antibiotika in der Gruppe SEPSIS

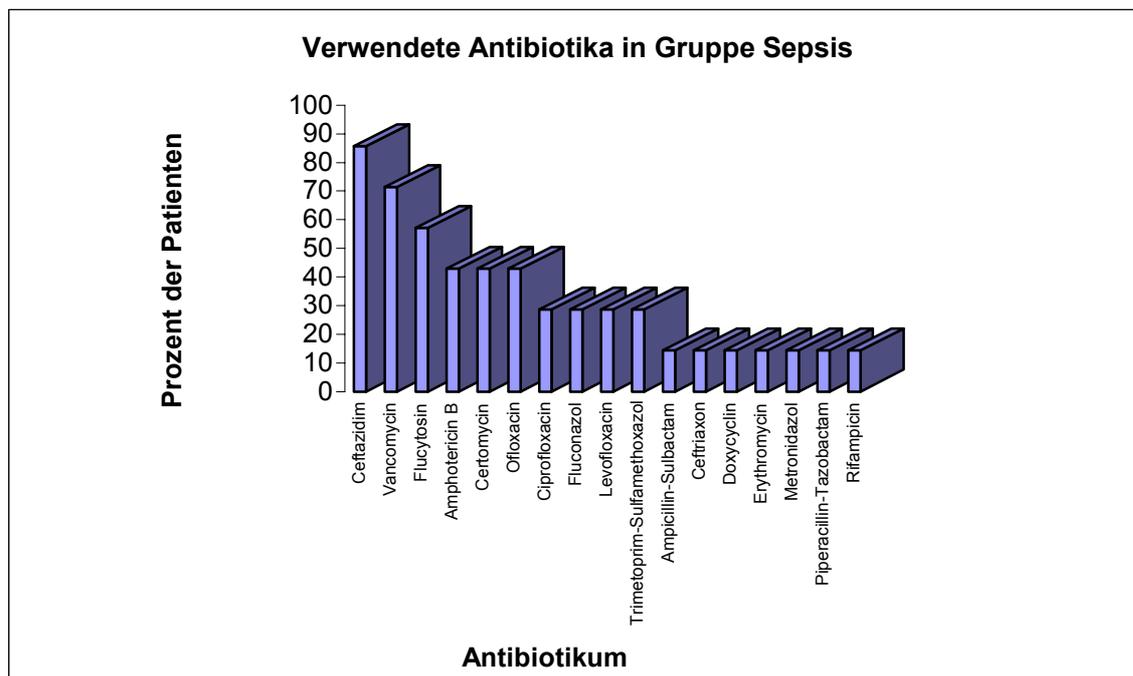


Abbildung 36: Häufigkeiten angewandter Antibiotika in Gruppe SIRS

In der Gruppe Sepsis wurden Ceftazidim (6 Patienten = 85,71 Prozent), Vancomycin (5 Patienten = 71,43 Prozent) und Flucytosin (4 Patienten = 57,14 Prozent) bei den meisten Patienten angewendet. Bei jeweils 3 Patienten (entsprechen 42,86 Prozent) wurden Amphotericin B, Netilmicin und Ofloxacin verwendet. 28,57 Prozent (jeweils 2) der Patienten in der Gruppe Sepsis wurden mit folgenden Antibiotika behandelt: Ciprofloxacin, Fluconazol, Levofloxacin und Trimetoprim-Sulfamethoxazol. Die weiterhin aufgeführten Antibiotika fanden bei maximal 1 Patienten Verwendung.

3.13. Kostensituation einer antibiotischen Behandlung kritisch Kranker

3.13.1. Gesamtkosten der antibiotischen Therapie im Beobachtungszeitraum

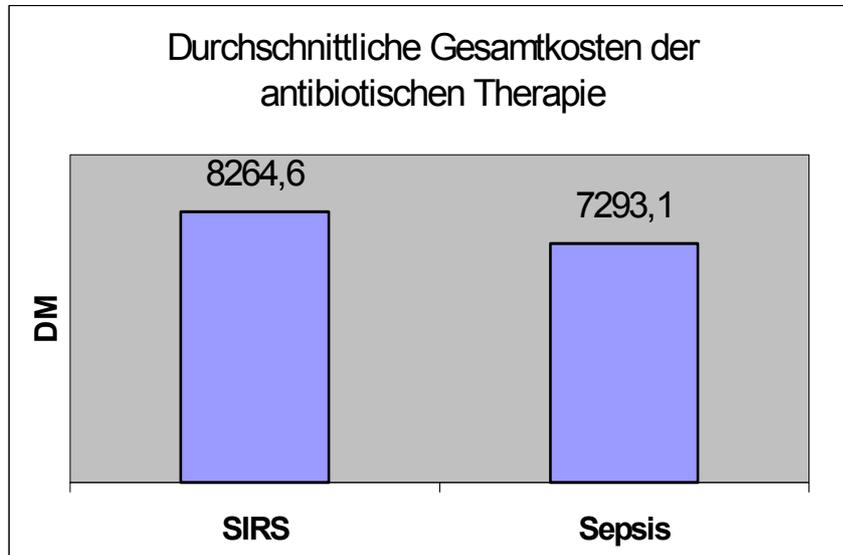


Abbildung 37: Durchschnittliche Gesamtkosten der antibiotischen Therapie

In der Gruppe SIRS betragen die Kosten der verabreichten Antibiotika im Mittel 8264,6 DM \pm 2.510,62 DM bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 21,75 \pm 7,61 Tagen. Demgegenüber lagen die mittleren Gesamtkosten in der Gruppe Sepsis bei 7293,1 DM \pm 4.792,68 DM bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 16,29 \pm 9,86 Tagen.

3.12.2. Durchschnittliche Tageskostentherapie einer antibiotischen Therapie

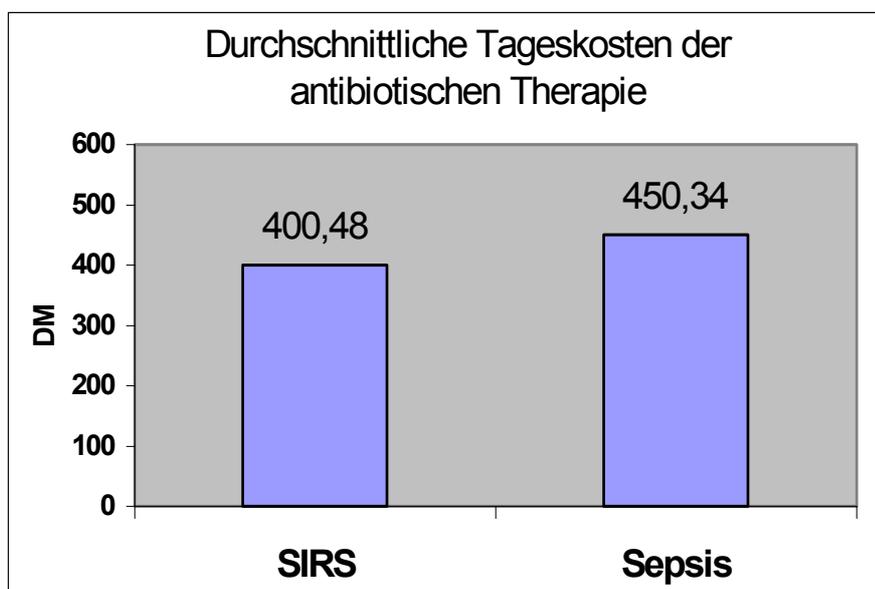


Abbildung 38: Durchschnittliche Tageskosten der antibiotischen Therapie

Die Betrachtung der mittleren Tagestherapiekosten weist für die Gruppe SIRS 400,48 DM \pm 122,08 DM aus. Die Kosten in der Gruppe Sepsis betragen im Mittel 450,34 DM \pm 145,16 DM pro Beobachtungstag.

4. Diskussion

4.1. Allgemeine und spezifische Parameter der systemischen Entzündungs- und Infektionsreaktion

4.1.1. Interleukin-6 im Serum

Als charakteristisches Merkmal der physiologischer Antwort der Immunantwort im menschlichen Körper wird in der Literatur wiederholt auf das IL-6 i.S. hingewiesen (11;52;56;96;98;111). Dabei dient IL-6 als potenter Marker der systemischen Entzündungsreaktion mit prognostischem Potential im Hinblick auf den Verlauf und den Schweregrad der Erkrankung (11;47;123).

Schlüter et al. finden bei insgesamt 21 Verbrennungspatienten erhöhte Werte für das IL-6. Bei den Patienten, die keine septischen Komplikationen erleiden normalisieren sich die Interleukinwerte. Unter den Patienten, die Ihre Erkrankung nicht überlebten, wurden weiterhin ansteigende Interleukinwerte beobachtet werden (123). Ertel et al. beschreiben hohe Serumwerte für IL-6 bei Unfallverletzten, wobei diese mit dem Erscheinen von infektiösen Komplikationen korrelieren (47).

Insgesamt finden sich in der Literatur über die Norm hinausgehende Werte für IL-6 bei Patienten mit einer systemischen Inflammation. Diese Werte fallen bei Abklingen der Entzündungsreaktion ab, bei schwerwiegenden septischen Komplikationen zeigen sich demgegenüber weiterhin erhöhte oder zunehmende Werte (11;47;123).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit denen der Literatur weitgehend überein. In dem beobachteten Kollektiv zeigen sich in beiden Gruppen abfallende Werte für das IL-6, wobei die Serumkonzentration in der Gruppe Sepsis nach dem 5. Beobachtungstag unter denen der Gruppe SIRS liegt. Diese Befunde legen den Schluß nahe, daß die Patienten der Gruppe Sepsis einer adäquaten therapeutischen Behandlung (zum Beispiel mit Antibiotika) zugeführt wurden und der auslösende Stimulus der systemischen Entzündung beeinflußt werden konnte. Demgegenüber zeigt der Verlauf der IL-6 Werte im Patientenkollektiv SIRS keine wesentliche Beeinflussung durch therapeutische Interventionen. Abfallende oder

kontinuierlich niedrige Werte des IL-6 können möglicherweise als Ausdruck der bereits eingetretenen Immunparalyse gewertet werden.

4.1.2. Procalcitonin als innovativer Marker der systemischen Infektion

Procalcitonin wird seit 1993 als möglicher laborchemischer Marker einer systemischen Infektion diskutiert und ist mittlerweile klinisch etabliert.

Das Glykoprotein ist im Serum Gesunder nicht oder in Werten unter 0,1 ng/ml zu finden (7). Insgesamt finden sich in der Literatur über die Norm hinaus erhöhte Werte bei Patienten die eine generalisierte Infektion aufweisen (4;7;38;61;65).

Neueren Studien und Literaturanalysen zu Folge scheint PCT zudem zwischen einer lokalisierten und einer systemischen Infektion differenzieren zu können (38;64;100).

Assicot et al. zeigen in einer prospektiven Studie an 79 Kranken ohne Infektion geringe Serumkonzentrationen für PCT (<0,1 ng/ml), wohingegen solche mit schweren Infektionen hohe PCT-Werte (6-53 ng/ml) aufweisen. Unter Einsatz einer antibiotischen Therapie vermindern sich im Verlauf des Infektionsrückgangs auch die Werte für das PCT (7).

Gramm und Mitarbeiter vergleichen PCT-Werte in einem größeren Patientenkollektiv. Dabei zeigt sich bei 149 Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie als Median 0,2 ng/ml (Bereich 0,1-6,7 ng/ml). Die PCT-Werte in der Vergleichsgruppe (Pneumonie mit begleitender Sepsis) lagen deutlich darüber (65). De Werra et al. finden bei insgesamt 29 Patienten erhöhte PCT-Werte. Im Unterschied zu der Gruppe mit ambulant erworbener Pneumonie (durchschnittliche PCT-Konzentration 2,4 ng/ml) finden sich in der Gruppe, die unter einem septische Schock leiden, Serumkonzentrationen im Mittel von 96 ng/ml (38). Al-Nawas et al. (4) entdecken deutlich divergierende Konzentrationen von PCT in unterschiedlichen Patientengruppen. So weisen die Patienten in der Gruppe mit formalen SIRS-Kriterien (21) ein PCT von 0,6 ng/ml auf, bei 53 Patienten mit nachgewiesener bakterieller Infektion im Mittel 6,6 ng/ml. Assicot und Gendrel favorisierten PCT als innovativen Indikator einer schweren generalisierten Infektion respektive Sepsis (7;61).

Grundsätzlich kann Procalcitonin anhand der gegenwärtigen Erkenntnisse zur Differenzierung einer bakteriellen systemischen Infektion bewertet werden (7;38;64;100;136).

In der vorliegenden Untersuchung wurde demzufolge eine PCT-Serumkonzentration von 2 µg/l zur Differenzierung einer systemisch wirksamen Infektion zu Grunde gelegt. Die Patienten der Gruppe Sepsis zeigten zu Beobachtungsbeginn PCT-Werte im Mittel von 5,5 µg/l, die bis zu Beobachtungsende bis auf Werte um 1,21 µg/l abfielen. In der Gruppe SIRS

schwankten die PCT-Konzentrationen im Verlauf um etwa 1 µg/l. Insgesamt lag der Mittelwert für PCT in Gruppe Sepsis bei $2,66 \pm 2,71$ µg/l und in Gruppe SIRS bei $0,92 \pm 1,35$ µg/l. Die Differenz der Konzentrationen zwischen Beobachtungsbeginn und Beobachtungsende war in beiden Gruppen statistisch signifikant ($p = 0,024$). In der Gruppe Sepsis könnte die Reduktion des Infektionsmarkers als Hinweis auf eine suffiziente antibiotische Behandlung gedeutet werden. Demgegenüber lassen die gleichbleibenden Werte in der Gruppe SIRS möglicherweise den Schluß zu, daß der hier stattgehabte Krankheitsverlauf durch die Gabe von Antibiotika nicht zu beeinflussen war.

4.1.3. Lipopolysaccharid (LPS)-bindendes Protein (LBP) - Aktueller Marker einer systemischen Infektion

Als neuerer Marker einer schweren Infektion und Sepsis wird in der aktuellen Literatur auf ein Akutphase-Protein, das Lipopolysaccharid(LPS)-bindende Protein (LBP) hingewiesen (26;57;82;102;108;120).

LBP ist ein 58 kDa schweres Akutphaseprotein, das hauptsächlich in Hepatozyten gebildet wird (127). Es konnte gezeigt werden, daß es an den Lipidanteil des Lipopolysaccharids (Endotoxin) der Zellwand von gram-negativen Bakterien bindet. Zusätzlich können auch Lipidanteile der gram-positiven Bakterienzellwand gebunden werden. Die eingeschlossenen Bakterienbestandteile werden zu CD14-Rezeptoren (LPS-Rezeptor) auf Monozyten transportiert, die wiederum die systemische Entzündungskaskade stimulieren. Durch den sich selbst verstärkenden Rückkopplungseffekt werden zudem Zytokine wie das Interleukin-6 und IL-8 oder der Tumornekrosefaktor vermehrt produziert. (126)

In einer tierexperimentellen Studie konnte Ramadori et al. zeigen, daß die Konzentration von LBP nach Exposition mit Lipopolysacchariden bereits nach 15-30 Minuten deutlich erhöht ist (108). In nachfolgenden Untersuchungen konnte demonstriert werden, daß LBP in humanen Blutplasma in einem Bereich von 1-24 µg/ml vorkommt und bei einer bakteriellen Infektion deutlich ansteigt (26;82;102). So finden Sablotzki et al. erhöhte Serumkonzentrationen von PCT und LBP bei Patienten mit einer nachgewiesenen Infektion (120). Nach den Angaben der Literatur scheint LBP als Mediator und laborchemischer Parameter zur weiteren Differenzierung eines schweren nicht-infektiösen SIRS und einer prolongierten bakteriellen Sepsis dienen zu können. In der vorliegenden Arbeit wurde die Blutplasmakonzentration von LBP nicht explizit untersucht.

4.1.4. Weitere untersuchte Kenngrößen der körpereigenen Abwehrreaktion: Körpertemperatur, C-reaktives Protein und Leukozytenzahl

Zu den diagnostischen Kriterien eines SIRS (21) zählen neben einer erhöhten Atemfrequenz und Herzfrequenz die Veränderungen der Körpertemperatur sowie quantitative und qualitative Veränderungen des zirkulierenden Leukozytenpools.

Eine erhöhte Körpertemperatur, verbunden mit einer Leukozytose, zählt zu den physiologischen Abwehrreaktionen des Körpers (21;138;142). Eine Zunahme des zirkulierenden Leukozytenpools bei einer Sepsis könnte Folge einer Mobilisierung ruhender wandständiger Leukozyten (dem sogenannten „marginating pool“) oder einer vermehrten Freisetzung aus dem Knochenmark (z.B. unter Einfluß von „colony stimulating factors“ oder Interleukinen) sein. Colotta und Mitarbeiter berichten von erhöhten Werten der Leukozytenzahl wegen einer möglicherweise veränderten Lebenszeit der weißen Blutkörperchen (35).

Die eigenen Ergebnisse zeigen ebenfalls weit über die Norm hinaus erhöhte Leukozytenzahlen während des gesamten Beobachtungsverlauf. Die Höhe scheint dabei unabhängig von der Ursache der Erkrankung zu sein. In der Gruppe Sepsis imponieren frühzeitig abfallende Werte. In der Gruppe SIRS bestehen bis über den 10. Beobachtungstag hinaus erhöhte Leukozytenzahlen. Die Beobachtung, daß die Leukozytenfraktion im peripheren Blut am Ende des Beobachtungszeitraumes weiterhin erhöht ist, könnte für ein fortbestehendes Ungleichgewicht der pro- und antiinflammatorisch wirkenden Immunmodulatoren angesehen werden. Die Veränderungen der Körpertemperatur sind im Rahmen einer Inflammation obligat (21;59;138;142). Die eigenen Untersuchungen bezüglich der Temperatur lassen in beiden Gruppen einen uniformen Verlauf erkennen, der ein Maximum um den 10. Tag aufweist. Die über den gesamten Verlauf ermittelten Mittelwerte zeigen in beiden Gruppen keine Divergenz.

Generell wird im Verlauf der Ganzkörperentzündungsreaktion das C-reaktive Protein als Akutphase Protein vermehrt gebildet (10;46;59;131;135;142). Der unspezifische Marker eines bakteriellen und entzündlichen Prozesses im menschlichen Körper ist in der Literatur vielfach dokumentiert und in diversen Studien dargestellt.

Im Vergleich zur Literatur finden sich in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls massiv erhöhte Werte für das CRP, dagegen fallen sie in der Gruppe Sepsis zügiger ab und liegen nach dem 5. Beobachtungstag permanent unter denen der Gruppe SIRS. Eine mögliche Erklärung dafür könnte in einer erfolgreichen Therapie bei Patienten der Gruppe Sepsis

liegen, wobei der Stimulus zur Bildung von CRP bei den Patienten in der Gruppe SIRS nicht durch Antibiotika oder das jeweilige Therapieregime beeinflusst wird.

4.2. Parameter der Atmung bei Patienten mit Acute Lung Injury und Acute Respiratory Distress Syndrome

4.2.1. Der positive endexpiratorischer Beatmungsdruck

Die maschinelle Beatmung eines an ARDS erkrankten Patienten mit PEEP ist seit Jahrzehnten ein Standardtherapieverfahren. Die Beatmungsform mit meist hohen PEEP-Niveau geht auf eine Arbeit von Bendixen et al. (1963) zurück, in der an Lungengesunden gezeigt werden konnte, daß ein intermittierendes Blähen der Lunge einer Atelektasenbildung vorbeugt (13). Gattinoni et al. konnten mittels Computertomographie die positiven Auswirkungen von PEEP auf eine ARDS geschädigte Lunge sichtbar machen und beschreiben, daß eine Beatmung mit steigendem PEEP zu einer Abnahme der verdichteten Lungenareale führt (60). Matamis et al. beschreiben eine Verbesserung des Gasaustausches bei dem Gebrauch von hohen PEEP-Werten, die den Patienten mittels individueller Druck-Volumen-Kurven angepaßt wurden (91). Dabei zeigt sich auch, daß bei einem Inspirations- zu Expirationsverhältnis von 1 zu 1 nur selten PEEP-Werte über 12-15 cm H₂O nötig waren. Kritisch sind die unerwünschten Wirkungen einer Behandlung mit hohen PEEP-Werten zu sehen (37). So wird von einem Abfall des Herzzeitvolumens, einer möglichen Überblähung ventilierter Lungenabschnitte mit dem erhöhtem Risiko eines Barotrauma sowie teilweise Veränderungen der Durchblutung in einigen Lungenabschnitten durch Perfusionsminderung in gut ventilerten Arealen, durch die Erhöhung des alveolären Innendruckes mittels PEEP, berichtet.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchung zeigen insgesamt über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere PEEP-Werte von $10,45 \pm 3,4$ und in Gruppe Sepsis $12,75 \pm 3,6$. Dabei zeigen sich in Gruppe SIRS beständig abfallende PEEP-Werte, die während des gesamten Beobachtungszeitraumes unter denen der Gruppe Sepsis liegen. Diese Beobachtung könnte möglicherweise als eine mildere Ausprägung der respiratorischen Insuffizienz innerhalb einer Gruppe bewertet werden.

4.2.2. Der Oxygenierungs-Index als Determinante des Gasaustausches bei Patienten mit ALI gegenüber ARDS

Zur Differenzierung und Beschreibung der Krankheitsausprägung bei Patienten mit Lungenfunktionsstörungen im Sinne eines ALI oder ARDS wird der Oxygenierungs-Index ($\text{paO}_2 / \text{FIO}_2$) herangezogen (14;85;117). Roupie und Mitarbeiter betrachten den Oxygenierungsindex als Maß für eine akute Hypoxämie. In einer Studie an 426 Patienten fanden Sie mit abnehmenden Werten dieses Index (ARDS-Gruppe) signifikant höhere Mortalitätsraten. Im Mittel betrug das Verhältnis aus paO_2 zu FIO_2 in der ARDS-Gruppe 117 mmHg (± 41 mmHg) und in der ALI-Gruppe 179 mmHg (± 65 mmHg). (117)

In einer europäischen multizentrischen Studie erfolgte über einen Zeitraum eines Jahres die Beobachtung von 591 Patienten in 39 Intensivstationen. Auch in dieser Studie erfolgte die Krankheitsschweregradeinteilung über einen modifizierten Oxygenierungsindex in ein „leichtes ARDS“ und in ein „schweres ARDS“. Die Mortalität in der Gruppe in dem „schweren ARDS“ betrug 69 Prozent. (48)

Im Vergleich mit der Literatur stimmen die Ergebnisse der eigenen Untersuchung im Bezug auf die Mortalität nicht überein. Alle Patienten überlebten den Beobachtungszeitraum. Die Auswertung des Oxygenierungs-Index ergab zu Beobachtungsbeginn in der Gruppe Sepsis im Mittel 144,6 mmHg ($\pm 60,1$ mmHg) und in der Gruppe SIRS 218,2 mmHg ($\pm 135,9$ mmHg). Diese Ergebnisse verdeutlichen die Erkrankungsintensität im Beobachtungskollektiv. Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in Gruppe SIRS mittlere Werte des Index von 295,1 mmHg ($\pm 105,8$ mmHg) und in der Gruppe Sepsis 241,3 mmHg ($\pm 98,5$ mmHg).

4.2.3. Die Hyperlaktatämie bei kritisch Kranken als mögliches Zeichen einer zellulären Hypoxie

In zahlreichen Studien zum Stoffwechsel von kritisch Kranken wird regelmäßig eine zunehmende Hyperlaktatämie beschrieben (10;31;45;80;149). Bei Abnahme der Sauerstoffverfügbarkeit oder des Sauerstoffverbrauchs im peripheren Gewebe wird vermehrt Laktat aus der anaeroben Glykolyse gebildet (10;31;45). In der Literatur wird die Serumlaktatkonzentration als Marker einer Hypoxie uneinheitlich beurteilt: einige Autoren konnten durch Steigerung des Sauerstoffangebots oder Gabe von vasoaktiven Substanzen sinkende Laktatwerte beobachten (8;70;73). Andere Autoren vermuten die Ursache der Hyperlaktatämie als Zeichen eines Hypermetabolismus, deren Ursache nicht in einem

globalem Sauerstoffmangel liegt, sondern in einer Änderung der metabolischen Steuerung (30;32).

Die Höhe des Laktat in beiden Gruppen lag zu Beobachtungsbeginn oberhalb des Referenzbereichs von 1,0-1,8 mmol/l. Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere Laktatwerte von 1,58 mmol/l ($\pm 0,6$) und in der Gruppe Sepsis 1,78 mmol/l ($\pm 0,77$ mmol/l). Diese vergleichsweise niedrigen Laktatwerte in der zugrundeliegenden Arbeit sind kritisch zu bewerten, denn nach der Definition für die Laktatazidose sind Werte größer 5 mmol/l zu erwarten (86). Zusammenfassend lassen die eigenen Ergebnisse und die Mitteilungen der Literatur den Schluß zu, daß der Serum-Laktatwert einen sehr wertvollen Parameter zur Abschätzung der Stoffwechsel- und Sauerstoffsituation des kritisch Kranken darstellt und der Abfall einer erhöhten Laktatplasmakonzentration prognostisch günstig erscheint (9;147) und zudem Vorhersagen über den Ausgang des Krankheitsverlaufs zuläßt.

4.3. Organdysfunktionen und unerwünschte Wirkungen einer antibiotischen Therapie

4.3.1. Der Serum-Bilirubinspiegel als möglicher prognostischer Parameter der Leberfunktion

Die Höhe der Bilirubinkonzentration im Serum gilt als wichtiger diagnostischer Parameter zur Quantifizierung einer Leberfunktionsstörung und wird deshalb in verschiedenen Score-Systemen zur Abschätzung des Krankheitsschweregrades genutzt (90;137;148). Forsberg et al. stellen in einer Studie mit 29 beatmeten MODS-Patienten den Verlauf des Serum-Bilirubin dar. Dabei zeigt sich, daß überlebende Patienten im Mittel signifikant weniger stark vom Normwert abweichen als Verstorbene (54). Cerra et al. finden bei 69 MODS-Patienten im Mittel nach 6 Tagen eine Zunahme des Serum-Bilirubins bis auf >3 mg/dl. In der Gruppe der Verstorbenen stiegen danach die Werte signifikant auf durchschnittlich $> 8,5$ mg/dl an, während sie bei den Überlebenden einen konstanten bzw. abfallenden Verlauf aufwiesen (31). Im Gegensatz dazu beschrieben Goris und Mitarbeiter in einer retrospektiven Studie an 92 MOF-Patienten den Verlauf der Leberwerte (sGOT, sGPT und Bilirubin). Bei steigenden Bilirubinkonzentrationen bis zum Maximum nach der 3. Woche (im Mittel von 4,5 mg/dl) zeigten sich keine signifikante Aussage bezüglich der Höhe des Gesamt-Bilirubinspiegels und der Überlebenswahrscheinlichkeit (64). Schmeck und Krafft (124) sehen in der Leber ein wichtiges Zielorgan im pathophysiologischen Kreislauf des SIRS bis hin zum MODS: als

Zeichen der hepatischen Funktionsstörung kann es infolge einer Gewebehypoxie (mit einhergehender Erhöhung des Serum-Laktat) zu einem Anstieg des Serum-Bilirubins (>2 mg/dl) und der Transaminasen (AST i.S. > 25 U/L) kommen.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchung ergeben für die Bestimmung des gesamten Bilirubins im Serum in beiden Gruppen über den gesamten Beobachtungsraum über den Referenzbereich von 0,2-1,0 mg/dl hinaus erhöhte Werte. Insgesamt ergeben sich über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere Bilirubin-Werte von 1,93 mg/dl ($\pm 1,77$ mg/dl) und in Gruppe Sepsis 2,73 mg/dl ($\pm 3,6$ mg/dl). Diese Werte können zum einen im Verlauf der Erkrankung als Zeichen der Organdysfunktion gewertet werden, andererseits könnte die Toxizität der verabreichten Antibiotika die erhöhten Werte erklären.

4.3.2. Weitere laborchemische Parameter der akuten Organfunktionsstörung:

Kreatinin im Serum und Aspartataminotransferase im Serum

Einerseits als Zeichen der Organdysfunktion und Ausdruck des akuten Krankheitsgeschehens, andererseits als Anhaltspunkt der Organschädigung durch nephro- und hepatotoxisch wirkende Chemotherapeutika wurden das Serum-Kreatinin und die Aspartataminotransferase (AST) i.S. dokumentiert. Generell sind bei der Intensivtherapie diverse Maßnahmen erforderlich, die potentiell die Nierenfunktion beeinträchtigen können (27;81). Ebenso konkurrieren die therapeutischen Strategien für die Lungenfunktion mit denen der Nieren (gekennzeichnet durch die Flüssigkeitszufuhr). Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie sieht in einem Serum-Kreatininspiegel $> 1,2$ mg/dl einen Risikofaktor für eine erhöhte Pneumoniemortalität (121). Schmeck und Krafft (124) sehen in erhöhten Leberwerten erste Anzeichen der Organdysfunktion. Im Verlauf des SIRS kann es mitunter erst nach etwa 5 bis 10 Tagen zu einer hepatischen Funktionsstörung kommen, die mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet sind (129). Im weiteren Verlauf kann ein Anstieg der Lebertransaminasen mit AST i.S. >25 U/L auftreten (64).

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchung ergeben über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere Kreatininwerte von 1,11 mg/dl ($\pm 0,74$ mg/dl) und in der Gruppe Sepsis 1,46 mg/dl ($\pm 0,66$ mg/dl). Die Kreatininwerte waren in beiden Gruppen bei Beobachtungsende höher als zu Studienbeginn. Diese Unterschiede erwiesen sich als statistischen nicht signifikant. Für die Betrachtung der mittleren AST-Werte im Sinne einer Leberfunktionsstörung ergeben sich ähnliche Aspekte wie bei der Betrachtung der Kreatininwerte. Über den zeitlichen Verlauf lagen die Werte in Gruppe SIRS bei 26,2 U/l ($\pm 18,7$ U/l U/l) und in der Gruppe Sepsis 38,1

U/l ($\pm 28,8$ U/l). In beiden Gruppen lagen die Werte der Aspartataminotransferase bei Beobachtungsende weiterhin außerhalb der Norm: Sepsis: 31,86 U/l ($\pm 23,0$ U/l); SIRS: 21,88 U/l ($\pm 8,76$ U/l).

4.4. Der Proteinkatabolismus und die Hypalbuminämie bei kritisch Kranken und Patienten mit Sepsis und MODS

Einige Autoren berichten über eine nicht unerhebliche Hypalbuminämie bei kritisch Kranken bzw. bei Patienten mit Sepsis und MODS (10;19;24;31;131). Ursächlich für den niedrigen Serum-Albuminspiegel sehen einige Autoren hauptsächlich die verminderte Synthese, den vermehrten Abbau, Albuminverluste des Körpers über die Nieren und offene Wunden und der Austausch zwischen intra- und extravasalen Kompartimenten (10;19;131). Blackburn et al. (19) sehen die Hypalbuminämie als einen biologischen Marker für die Stoffwechsellage und als Indikator für die Morbidität und Mortalität. Brown und Mitarbeiter finden eine enge Korrelation von ansteigenden Serum-Albuminkonzentrationen mit einer reduzierten Mortalität (24). Nach Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Pneumologie besteht in einem niedrigen Serum-Albuminwert ein Risikofaktor für eine erhöhte Pneumoniemortalität (121). Unter dem Aspekt der Proteinbindung von antibiotisch wirksamen Substanzen wurde der Albumingehalt im Serum der Patienten bestimmt. Über den gesamten Verlauf präsentierten sich die mittleren Albuminwerte in beiden Gruppen deutlich unterhalb des Referenzbereichs von 39-50 g/l. Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in Gruppe SIRS mittlere Albuminwerte von $21,8 \pm 4,4$ und in Gruppe Sepsis $18,8 \pm 4,15$ g/l. Einerseits können erniedrigte Albuminwerte eine erhöhte Wirksamkeit von sonst albumingebundenen Antibiotika bewirken, aber gleichzeitig für unerwünschte Wirkungen im Sinne einer Leberfunktionsstörung mit Hyperbilirubinämie verantwortlich sein.

4.5. Krankheitserreger und Antibiotika

In Ermangelung von zuverlässigen Markern und diagnostischen Maßnahmen kommt in der Anfangsphase der antibiotischen Behandlung, der sogenannten „kalkulierten Initialtherapie“, eine besondere Bedeutung zu. Dabei wird anhand epidemiologischer Wahrscheinlichkeiten eine kalkulierte antibiotische Therapie eingeleitet.

In der Literatur werden einerseits Erreger einer bakteriellen Sepsis bei bestimmten Grundkrankheiten (114) erwähnt, andererseits Keimverteilungen aus großen

Patientenpopulationen mittels Blutkulturen (84). Lode und Harnöß zeigen an 220 Patienten mit positiven Blutkulturen in etwa gleicher Häufigkeit grampositive wie gramnegative Erreger. Im grampositiven Bereich überwiegen Staphylokokken, im gramnegativen E. coli, Klebsiellen, Enterobacter, Proteus-Spezies und Pseudomonas aeruginosa (84). Im Bereich der nosokomialen und ambulant erworbenen Pneumonien lassen sich bei erfolgreicher Erregerdiagnostik hauptsächlich Streptokokkus pneumoniae und gramnegative Stäbchen, z. B. Klebsiella pneumoniae, nachweisen (16;33;55). Eine große multizentrische Studie beschreibt, daß in bis zur Hälfte aller Fälle der krankheitsauslösende Erreger nicht exakt zu identifizieren ist (50).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen im allgemeinen mit dem in der Literatur erwähnten Erregerspektrum überein. Am häufigsten lassen sich Candida-Spezies, Pseudomonas aeruginosa, Proteus-Spezies, Enterokokkus-Spezies und MRSA nachweisen. Die Auswertung ergab bei Candida- und Proteus-Spezies ein gutes Ansprechen auf eine antibiotische Therapie. Unverändert wurden bei 6 bzw. 2 Patienten Enterokokkus-Spezies und MRSA bei Therapie-Ende gefunden. Dagegen konnte Pseudomonas aeruginosa respektive Klebsiella-Spezies im Verlauf der Beobachtung nicht durch Antibiotika beeinflusst werden. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, daß der Krankheitsverlauf nicht zwingend von einer Eradikation von Krankheitserregern abhängig ist, sondern vielmehr vom Ausmaß der systemischen Entzündungsreaktion.

4.5.1. Die Anwendung von Antibiotika bei Patienten mit einem SIRS

Rangel-Frausto und Mitarbeiter konnten schon 1995 in einer prospektiven Kohortenstudie zeigen, daß in einem sehr hohen Prozentsatz (bis zu 75 Prozent) der SIRS-Patienten im Verlauf Ihrer Erkrankung im Stadium eines SIRS verbleiben (109). Höltermann et al. (75) beschreiben in einer retrospektiven Untersuchung an 66 Patienten mit ARDS, daß der Krankheitsausgang mehr von der systemischen Inflammation, als von einer Eradikation von pathogenen Keimen abhängt.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchung schließen an oben genannten an und legen den Schluß nahe, daß nur wenige Patienten mit einem SIRS von einer Behandlung mit Antibiotika profitieren.

4.5.2. Antibiotika in der Behandlung der Pneumonie und des Acute Respiratory

Distress Syndrom

Die Diagnostik und Therapie der Pneumonie sind weltweit ein Schwerpunkt kontinuierlicher Forschung. Entsprechend wurden die häufig zur Therapie der nosokomialen Pneumonie eingesetzten Antibiotika wie Cephalosporine, Acylureidopenicilline, Aminoglykoside, Chinolone und Carbapeneme hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei der nosokomialen Pneumonie überprüft (145). Für die kalkulierte Initialtherapie schwerer Infektionen werden von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie vor allem Carbapeneme (z.B. Imipenem), Cephalosporine der dritten Generation (z.B. Ceftazidim), Chinolone (z.B. Ciprofloxacin) sowie Piperacillin plus Tazobactam ausdrücklich empfohlen (104).

Als Substanzen zur antimikrobiellen Chemotherapie kamen in der vorliegenden Arbeit Antibiotika und Antimykotika zur Anwendung, bei denen entweder eine Erregerempfindlichkeit aufgrund eines Antibiogramms gesichert werden konnte (sogenannte „gezielte Therapie“) oder das Ansprechen auf ein nach klinischen Kriterien vermutetes Erregerspektrum sehr wahrscheinlich erschien (sogenannte „kalkulierte Therapie“). In der Gruppe SIRS dominieren in der Anwendung das Amphotericin B (87,5 Prozent) und Flucytosin (87,5 Prozent). Weiterhin kamen in wechselnder Dosierung Netilmicin (75 Prozent), Trimetoprim-Sulfamethoxazol und Vancomycin (62,5 Prozent), Ceftazidim und Doxycyclin (je 50 Prozent) sowie bei 3 Patienten Erythromycin (37,5 Prozent) zur Anwendung. Weniger häufig, dennoch in hohem Maße in Kombination mit anderen Mitteln wurden folgende Antibiotika angewendet: Cefuroxim, Clindamycin, Fluconazol, Levofloxacin, Metronidazol. In der Gruppe Sepsis werden mit Ceftazidim (85,71 Prozent), Vancomycin (71,43 Prozent) und Flucytosin (57,14 Prozent) bei den meisten Patienten in Kombination angewandt. In jeweils 42,86 Prozent wurden Amphotericin B, Netilmicin und Ofloxacin verwendet. Von untergeordneter Bedeutung waren in dieser Beobachtungsgruppe: Ciprofloxacin, Fluconazol, Levofloxacin und Trimetoprim-Sulfamethoxazol (je 28,57 Prozent).

4.6. Gesundheitsökonomische Aspekte einer antibiotischen Therapie sowie Betrachtung der ermittelten Kosten im Kontext mit der Literatur

In den letzten Jahren sind zunehmend die ökonomischen Bedeutungen der antibiotischen Behandlung schwerer Infektionen wie der Sepsis, der nosokomialen Pneumonien und ähnlicher Krankheitsbilder in der Literatur fokussiert worden (74;76;104;115;145).

Kappstein und Mitarbeiter weisen in einer prospektive Fall-Kontroll-Studie darauf hin, daß eine nosokomiale Pneumonie eine zusätzliche mittlere Krankenhausverweildauer von 11,5 Tagen verursachte (76). Die durch Pneumonien ausgelöste zusätzliche mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer wurde nach einer umfangreichen retrospektiven „matched pair“-Untersuchung von Fagon et al. sogar mit bis zu 20 Tagen beziffert (49). Rodloff et al. beziffern die reinen Kosten der Antibiotika zur Behandlung der Pneumonie auf im Mittel 1.440 DM, wobei die Behandlungsdauer auf der Intensivstation im Mittel 7,8 Tage betrug. Das arithmetische Mittel der Gesamtkosten zur Behandlung einer nosokomialen Pneumonie wurde mit 11.307 DM errechnet (115). Im Vergleich der Kosten-Effektivität von Antibiotika bei stationärer Therapie der Pneumonie errechnen Rychlik und Mitarbeiter (119) die Kosten, die zu erfolgreicher Behandlung mit einem bestimmten Antibiotikum notwendig waren: insgesamt ergaben sich bei erfolgreicher Behandlung mit Ceftriaxon Kosten in Höhe von 11.942,47 DM. Die Therapie mit Ciprofloxacin verursachte Kosten pro erfolgreich behandelten Patienten von 13.352,41 DM, während die Therapie mit Meropenem mit Kosten in Höhe von 7.720,39 DM einherging. Die geringsten Kosten von 6.538,28 DM und das günstigste Verhältnis zwischen Kosten und Effektivität sehen Rychlik et al. in einer Therapie mit Piperacillin/Tazobactam (119).

In der vorliegenden Arbeit betragen die Kosten der verabreichten Antibiotika im Mittel $8264,6 \pm 2.510,62$ DM bei einer mittleren Liegezeit von $21,75 \pm 7,61$ Tagen (Gruppe SIRS). Demgegenüber lagen die mittleren Gesamtkosten in Gruppe Sepsis bei $7293,1 \pm 4.792,68$ DM bei einer mittleren Liegezeit von $16,29 \pm 9,86$ Tagen. Die mittleren Tagestherapiekosten ergaben in Gruppe SIRS $400,48 \pm 122,08$ DM aus. Die Kosten in Gruppe Sepsis betragen im Mittel $450,34 \pm 145,16$ DM pro Beobachtungstag. Unberücksichtigt blieben die Kosten für weitere Medikamente, der Basispreis der Intensivstation u.s.w., da in dieser Studie der Betrachtungsfokus auf den Antibiotika lag.

Aufgrund der Auswirkungen verschieden schwerer Grundkrankheiten und der damit verbundenen unterschiedlich langen Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation scheinen die

Tagestherapiekosten ein nicht geeignetes Mittel zur Abschätzung der Wirtschaftlichkeit einer antibiotischen Therapie zu sein.

Im Rahmen der Studie wurde eine möglichst detaillierte Kostenermittlung der antibiotischen Therapie angestrebt. Dazu wurden die jeweiligen Mengen und Häufigkeiten der verabreichten Antibiotika dokumentiert und anschließend auf der Basis der Preise der Roten Liste 98[®] summiert. Zur weitgehenden Vergleichbarkeit der Preise der jeweiligen Medikamente wurde deshalb auf die Angaben der Roten Liste 98[®] zurückgegriffen, da zahlreiche Klinikumsapotheken unterschiedliche Preise mit den jeweiligen Lieferanten aushandeln.

4.7. Weiterführende Gedanken zu einer nachfolgenden Studie

Zur weitergehenden Untersuchung dieses Problems erscheint eine nachfolgende prospektive randomisierte Multicenter-Studie sinnvoll. Im Anschluß an die vorliegende Pilotstudie steht die Planung einer prospektiven multizentrische Studie zum weiteren Erkenntnisgewinn. Dazu sollten an einer entsprechenden statistisch berechneten Anzahl von Patienten mit einer Mehrfachorganfunktionsstörung wie zum Beispiel polytraumatisierte- oder ARDS-Patienten untersucht werden. Eingangskriterien sind das Vorhandensein eines SIRS und die Diagnose einer Mehrfachorganfunktionsstörung. Bei Aufnahme wird die Höhe des PCT im Serum bestimmt. Die Zuteilung zu zwei Patientenkollektiven wird durch den Serum-PCT-Level größer als 2 µg/l definiert. Neben der Bestimmung der klassischen Infektions- und Entzündungsparameter, ähnlich der eigenen Untersuchung, beginnt in der Gruppe mit wahrscheinlicher systemischer Infektion die kalkulierte antibiotische Therapie unverzüglich. Dagegen werden die Patienten ohne Infektion (PCT kleiner als 2 µg/l im Serum) bis zum Auftreten eines erhöhten PCT-Wertes nicht antibiotisch behandelt. Der Verlauf des Krankheitsschweregrades wird anhand oben genannter Scoring-Systeme dokumentiert und der Outcome zwischen beiden Gruppen verifiziert. Dadurch ist es möglich eine unnötige antibiotische Therapie zu vermeiden und bei gerechtfertigter Indikation gezielt zu intervenieren.

4.8. Schlußfolgerungen

Im Kontext mit der aktuellen Literatur und den Hinweisen aus der vorliegenden Arbeit kann die Bestimmung von Procalcitonin und Interleukin-6 aus dem Serum eine Hilfestellung zur Lösung der Differenzierung zwischen einer nicht infektiösen systemischen Entzündungsreaktion und einer Sepsis bieten.

Eine antibiotische Therapie von Patienten mit einem SIRS erscheint fragwürdig und ist unter dem Aspekt einer rationalen Therapieentscheidung sinnlos. Der klinisch tätige Arzt benötigt Marker, die zweifelsfrei eine mikrobiell verursachte systemische Entzündungsreaktion und Sepsis nachweisen können. Ein solcher Marker könnte möglicherweise das Lipopolysaccharid(LPS)-bindende Protein sein. In Kombination mit PCT und IL-6 kann die Zeit bis zur Diagnosestellung und entsprechender Therapieentscheidungen möglicherweise verkürzt werden. Weitergehende Studien zu diesem Problem sind in Zukunft unerlässlich.

5. Zusammenfassung

Septische Krankheitsbilder (Septikämien) sind nach wie vor ein gravierendes Problem der modernen Intensivmedizin und sind mit einer hohen Rate an Morbidität und Letalität verbunden. Die Behandlung von systemisch wirksamen bakteriellen und viralen Infektionen, insbesondere nach dem Prinzip der kalkulierten Antibiotika-Therapie hat dementsprechend einen hohen Stellenwert. Der Infektionsmarker Procalcitonin (PCT) zur Verifizierung von schwerwiegenden Infektionen ist heute weitgehend anerkannt. Im Gegensatz zu den unspezifischen Entzündungs- und Infektionsparametern, wie dem C-reaktiven Protein, der Anzahl von Leukozyten im peripheren Blut oder der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit scheint PCT in der Lage zu sein zwischen lokal begrenzten und systemisch wirksamen schwerwiegenden Infektionen differenzieren zu können.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es den Einfluß von Antibiotika auf den Krankheitsverlauf, auf eventuell vorhandene Krankheitserreger, die Therapiedauer, Therapiekosten und die Inflammationsreaktion von kritisch kranken Patienten mit einer Mehrfachorganfunktionsstörung zu charakterisieren. Zudem sollte ein Diskussionsbeitrag zur Wertigkeit von Antibiotika als geeignetes Therapeutikum bei der Behandlung eines SIRS geleistet werden. Die biochemischen Kenngrößen Interleukin-6 und PCT sollten im klinischen Verlauf hinsichtlich ihrer Wertigkeit zur Differenzierung von systemischen entzündlichen Krankheitsbildern abgebildet werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde prospektiv ein homogenes Patientenkollektiv von 15 Patienten mit einer systemischen Entzündungsreaktion über einen Zeitraum von bis zu 33 Tagen untersucht. Zusätzlich zum PCT, dem Interleukin-6 (IL-6) und dem C-reaktiven Protein im Serum wurden täglich weitere laborchemische Parameter und respiratorische Kenngrößen bestimmt. Zur Abschätzung des Krankheitsschweregrades wurden international anerkannte Score-Systeme ermittelt.

Alle Patienten hatten bei Beobachtungsbeginn ein SIRS und im Mittel einen APACHE II – Score von 10,1 Punkten, einen SSS-Score von 41,1 Punkten sowie einen MOF-Score von 4,9 Punkten. 8 Patienten hatten zu Beobachtungsbeginn eine PCT-Konzentration im Serum von < 2 ng/ml (Gruppe SIRS) und 7 Patienten > 2 ng/ml (Gruppe Sepsis mit schwerer bakterieller Infektion). Während es in der Gruppe Sepsis im Krankheitsverlauf zu einer Reduktion der Serumkonzentration kam, blieben die mittleren Werte in der Gruppe SIRS über den Beobachtungszeitraum weitgehend konstant. Insgesamt lag der Mittelwert im Verlauf für PCT in der Gruppe Sepsis bei $2,66 \mu\text{g/l}$ ($\pm 2,71$) und in Gruppe SIRS bei $0,92 \mu\text{g/l}$ ($\pm 1,35$). Korrespondierend dazu fiel die Serumkonzentration von IL-6 in beiden Gruppen ab, wobei ab dem 5. Erkrankungstag in der Gruppe SIRS anhaltend höhere Werte, als in der Gruppe Sepsis beobachtet wurden. Insgesamt ergaben sich über den Verlauf in der Gruppe SIRS mittlere Werte von $81,6 \text{ ng/l}$ ($\pm 84,6$) und in Gruppe Sepsis $80,3 \text{ ng/l}$ ($\pm 113,8$) ng/l. Bei allen Patienten konnten bis zu 9 bakterielle Keime isoliert werden, wobei in der Gruppe SIRS im Mittel 8 verschiedene Antibiotika (max. 12, min. 2) und in der Gruppe Sepsis im Mittel 6 (max. 9, min. 4) unterschiedliche Antibiotika in variabler Dosierung und Kombination verwendet wurden. Alle Patienten überlebten ihre Erkrankung. Der Krankheitsausgang war unabhängig von einer bakteriellen Keimreduktion. Bei einer mittleren intensivmedizinischen Betreuung von 21,75 Tagen ($\pm 7,61$) betrugen die durchschnittlichen Kosten der verwendeten Antibiotika in der Gruppe SIRS im Mittel $8264,6 \text{ DM}$ ($\pm 2.510,62$). Bei einer mittleren Behandlungsdauer von 16,29 Tagen ($\pm 9,86$) lagen die durchschnittlichen Gesamtkosten in der Gruppe Sepsis bei $7293,1 \text{ DM}$ ($\pm 4.792,68$).

Im Kontext der Literaturmitteilungen und den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist die Bestimmung des PCT im Serum zur Differenzierung von Patienten mit einem SIRS bezüglich einer bakteriellen Genese bzw. deren Komplikationen sehr nützlich. Im Hinblick auf den geeigneten Zeitpunkt zum Beginn einer antibiotischen Therapie ist PCT ein geeigneter Parameter, da Patienten mit einer systemischen Infektion identifiziert werden können. Eine Antibiotikatherapie bei Patienten mit einem SIRS ist prinzipiell kritisch zu hinterfragen.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Abele-Horn M. Antibiotika-Therapie der Pneumonie. Stuttgart, New York: Schattauer-Verlag, 1994.
- (2) Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. JAMA 1995; 273(12):934-941.
- (3) Adema GJ, Baas PD. A novel calcitonin-encoding mRNA is produced by alternative processing of calcitonin/calcitonin gene-related peptide-I pre-mRNA. J Biol Chem 1992; 267(11):7943-7948.
- (4) Al Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. Eur J Med Res 1996; 1(7):331-333.
- (5) Alexander HR, Sheppard BC, Jensen JC, Langstein HN, Buresh CM, Venzon D et al. Treatment with recombinant human tumor necrosis factor-alpha protects rats against the lethality, hypotension, and hypothermia of gram-negative sepsis. J Clin Invest 1991; 88(1):34-39.
- (6) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 2(7511):319-323.
- (7) 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(8844):515-518.
- (8) Astiz ME, Rackow EC, Falk JL, Kaufman BS, Weil MH. Oxygen delivery and consumption in patients with hyperdynamic septic shock. Crit Care Med 1987; 15(1):26-28.
- (9) Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. Chest 1991; 99(4):956-962.

- (10) Baue AE. Nutrition and metabolism in sepsis and multisystem organ failure. *Surg Clin North Am* 1991; 71(3):549-565.
- (11) Bauer M. [The pathophysiology of sepsis. Current concepts]. *Anaesthesist* 1996; 45(4):312-322.
- (12) Bauernfeind A, Shah PM. *Lexikon der Mikrobiologie und der Infektiologie*. 2. Auflage ed. Stuttgart: Schattauer-Verlag, 1995.
- (13) Benedixen HH, Hedley-Whyte J, Laver MB. Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation: a concept of atelectasis. *N Engl J Med* 1963; 269:991-996.
- (14) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L et al. Report of the American-European Consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Consensus Committee. *J Crit Care* 1994; 9(1):72-81.
- (15) Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336(13):912-918.
- (16) Berntsson E, Blomberg J, Lagergard T, Trollfors B. Etiology of community-acquired pneumonia in patients requiring hospitalization. *Eur J Clin Microbiol* 1985; 4(3):268-272.
- (17) Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987; 316(7):379-385.
- (18) Biemond BJ, Levi M, van Deventer SJH. The procoagulant state in sepsis: experimental models and new modalities for intervention. In: Lamy M, Thijs LG, editors. *Mediators of sepsis*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag, 1992: 113.
- (19) Blackburn GL, Driscoll DF. Time to abandon routine albumin supplementation. *Crit Care Med* 1992; 20(2):157-158.

- (20) Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24(1):163-172.
- (21) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6):1644-1655.
- (22) Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1989; 17(5):389-393.
- (23) Broad PM, Symes AJ, Thakker RV, Craig RK. Structure and methylation of the human calcitonin/alpha-CGRP gene. *Nucleic Acids Res* 1989; 17(17):6999-7011.
- (24) Brown RO, Bradley JE, Bekemeyer WB, Luther RW. Effect of albumin supplementation during parenteral nutrition on hospital morbidity. *Crit Care Med* 1988; 16(12):1177-1182.
- (25) Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Early identification of biliary pancreatitis with procalcitonin. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(7):1191-1192.
- (26) Calvano SE, Thompson WA, Marra MN, Coyle SM, de Riesthal HF, Trousdale RK et al. Changes in polymorphonuclear leukocyte surface and plasma bactericidal/permeability-increasing protein and plasma lipopolysaccharide binding protein during endotoxemia or sepsis. *Arch Surg* 1994; 129(2):220-226.
- (27) Cameron JS. Acute renal failure in the ICU: The nephrologist's view. In: Bihari D, Neild G, editors. *Acute renal failure in the intensive therapy unit*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag, 1990: 3-11.
- (28) Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV. Multiple-organ-failure syndrome. *Arch Surg* 1986; 121(2):196-208.

- (29) Centers for Disease Control. From the Centers for Disease Control. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia--United States, 1979-1987. *JAMA* 1990; 263(7):937-938.
- (30) Cerra FB. Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support. *Surgery* 1987; 101(1):1-14.
- (31) Cerra FB. The multiple organ failure syndrome. *Hosp Pract (Off Ed)* 1990; 25(8):169-176.
- (32) Cerra FB, Siegel JH, Border JR, Peters DM, McMenemy RR. Correlations between metabolic and cardiopulmonary measurements in patients after trauma, general surgery, and sepsis. *J Trauma* 1979; 19(8):621-629.
- (33) Chase RA, Trenholme GM. Overwhelming pneumonia. *Med Clin North Am* 1986; 70(4):945-960.
- (34) Coleman K, Athalye M, Clancey A, Davison M, Payne DJ, Perry CR et al. Bacterial resistance mechanisms as therapeutic targets. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33(6):1091-1116.
- (35) Colotta F, Re F, Polentarutti N, Sozzani S, Mantovani A. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. *Blood* 1992; 80(8):2012-2020.
- (36) Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(6):1605-1608.
- (37) Dantzker DR, Lynch JP, Weg JG. Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure. *Chest* 1980; 77(5):636-642.
- (38) de W, I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25(4):607-613.

- (39) Deutschman CS, Konstantinides FN, Tsai M, Simmons RL, Cerra FB. Physiology and metabolism in isolated viral septicemia. Further evidence of an organism-independent, host-dependent response. *Arch Surg* 1987; 122(1):21-25.
- (40) Dhainaut JF, Tenaillon A, Le Tulzo Y, Schlemmer B, Solet JP, Wolff M et al. Platelet-activating factor receptor antagonist BN 52021 in the treatment of severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. BN 52021 Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1994; 22(11):1720-1728.
- (41) Döfflinger J, Jesch F. *Intensivmedizinisches Notizbuch*. Wiesbaden: Wiss Verl-Abott, 1991.
- (42) Druml W. Sepsis-Pathophysiologie, Stoffwechsel, Therapie. In: Schuster HP, Kleinberger G, editors. *Infusionstherapie und klinische Ernährung in der Inneren Medizin, Neurologie und Psychiatrie*. Basel: Karger, 1980: 182-213.
- (43) Eisenberg SP, Evans RJ, Arend WP, Verderber E, Brewer MT, Hannum CH et al. Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. *Nature* 1990; 343(6256):341-346.
- (44) Elebute EA, Stoner HB. The grading of sepsis. *Br J Surg* 1983; 70(1):29-31.
- (45) Ensinger H, Georgieff M. [Is sepsis and septic shock due to a global oxygen insufficiency? A review in 2 parts. 2: Sepsis and lactate]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996; 31(4):205-215.
- (46) Ertel W, Faist E. [Immunologic monitoring after severe trauma]. *Unfallchirurg* 1993; 96(4):200-212.
- (47) Ertel W, Faist E, Nestle C, Hueltner L, Storck M, Schildberg FW. Kinetics of interleukin-2 and interleukin-6 synthesis following major mechanical trauma. *J Surg Res* 1990; 48(6):622-628.
- (48) European ARDS Working Group. ARDS: clinical predictors, prognostic factors and outcome. *Intensive Care Med* 1988; 14 Suppl 30.

- (49) Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94(3):281-288.
- (50) Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69(5):307-316.
- (51) Fisher CJ, Jr., Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA* 1994; 271(23):1836-1843.
- (52) Fisher CJ, Jr., Marra MN, Palardy JE, Marchbanks CR, Scott RW, Opal SM. Human neutrophil bactericidal/permeability-increasing protein reduces mortality rate from endotoxin challenge: a placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1994; 22(4):553-558.
- (53) Fisher CJ, Jr., Zheng Y. Potential strategies for inflammatory mediator manipulation: retrospect and prospect. *World J Surg* 1996; 20(4):447-453.
- (54) Forsberg E, Soop M, Thorne A. Energy expenditure and outcome in patients with multiple organ failure following abdominal surgery. *Intensive Care Med* 1991; 17(7):403-409.
- (55) Foy HM. Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients. *Clin Infect Dis* 1993; 17 Suppl 1:S37-S46.
- (56) Friedland JS, Porter JC, Daryanani S, Bland JM, Screaton NJ, Vesely MJ et al. Plasma proinflammatory cytokine concentrations, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III scores and survival in patients in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1996; 24(11):1775-1781.
- (57) Gallay P, Heumann D, Le Roy D, Barras C, Glauser MP. Lipopolysaccharide-binding protein as a major plasma protein responsible for endotoxemic shock. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(21):9935-9938.

- (58) Galley HF, Webster NR. The immuno-inflammatory cascade. *Br J Anaesth* 1996; 77(1):11-16.
- (59) Gallin JI, Gelfand JA, Wolff SM. *Inflammation. Basic principles and Clinical Correlates*. New York: Raven Press, 1992.
- (60) Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988; 69(6):824-832.
- (61) Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection. *Infection* 1997; 25(3):133-134.
- (62) Glöckner WM. Kozepte zur antibiotischen Therapie bei der Sepsis. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 1992; 17:87-91.
- (63) Goris RJ. MODS/SIRS: result of an overwhelming inflammatory response? *World J Surg* 1996; 20(4):418-421.
- (64) Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrere JS. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985; 120(10):1109-1115.
- (65) Gramm HJ, Dollinger P, Beier W. Procalcitonin - A new marker of host inflammatory response. Longitudinal studies in patients with sepsis and peritonitis. *Chir Gastroenterol* 1995; 11:51-54.
- (66) Gramm HJ, Hannemann L, Reinhart K, Lode H. [Sepsis: a conception in change. Possibilities and limitations of diagnosis based on clinical criteria]. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120(14):498-502.
- (67) Greenman RL, Schein RM, Martin MA, Wenzel RP, MacIntyre NR, Emmanuel G et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. The XOMA Sepsis Study Group. *JAMA* 1991; 266(8):1097-1102.

- (68) Grundman R, Kipping N, Wesoly C. Der "Sepsisscore" von Elebute und Stoner zur Definition der postoperativen Sepsis auf der Intensivstation. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 1988; 25:268-273.
- (69) Guo Y, Dickerson C, Chrest FJ, Adler WH, Munster AM, Winchurch RA. Increased levels of circulating interleukin 6 in burn patients. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 54(3):361-371.
- (70) Gutierrez G, Clark C, Brown SD, Price K, Ortiz L, Nelson C. Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(2):324-329.
- (71) Hack CE, Nuijens JH, Felt-Bersma RJ, Schreuder WO, Eerenberg-Belmer AJ, Paardekooper J et al. Elevated plasma levels of the anaphylatoxins C3a and C4a are associated with a fatal outcome in sepsis. *Am J Med* 1989; 86(1):20-26.
- (72) Harbrecht BG, Stadler J, Demetris AJ, Simmons RL, Billiar TR. Nitric oxide and prostaglandins interact to prevent hepatic damage during murine endotoxemia. *Am J Physiol* 1994; 266(6 Pt 1):G1004-G1010.
- (73) Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330(24):1717-1722.
- (74) Heinzl S. Kosten-Nutzen-Aspekte bei antimikrobiellen Therapiestrategien. *Arzneimitteltherapie* 1996; 9 Suppl 27:1-4.
- (75) Holtermann W, Kramer M, Geppert P, van Wickern M, Lukasewitz P. [Epidemiology, clinical aspects and prognosis of severe progressive community-acquired pneumonia]. *Pneumologie* 1998; 52(5):263-270.
- (76) Kappstein I, Schulgen G, Richtmann R, Farthmann EH, Schlosser V, Geiger K et al. [Prolongation of hospital stay by nosocomial pneumonia and wound infection]. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116(8):281-287.

- (77) Keller H. [Comparison of the adverse effect profile of different substances such as penicillins, tetracyclines, sulfonamides and quinolones]. *Infection* 1991; 19 Suppl 1:S19-S24.
- (78) Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9(8):591-597.
- (79) Krasemann C. Strategie der Antibiotikatherapie im Krankenhaus. *Med Welt* 1987; 38:100-104.
- (80) Kruse JA, Haupt MT, Puri VK, Carlson RW. Lactate levels as predictors of the relationship between oxygen delivery and consumption in ARDS. *Chest* 1990; 98(4):959-962.
- (81) Lazarus JM. Prophylaxis of acute renal failure in the intensive care unit. In: Bihari D, Neild G, editors. *Acute renal failure in the intensive therapy unit*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1990: 279-308.
- (82) Leturcq D, vanHook P, Smith R, Tobias PS, Ulevitch RJ, Moriarty A. Generation of monoclonal antibodies to human LBP and their use in the detection of LBP protein in serum. *J Cell Biol* 1992; 16:161-164.
- (83) Lewandowski K, Lohbrunner H, Falke KJ. [Acute respiratory failure in the adult: pathophysiology, diagnosis and treatment]. *Pneumologie* 1996; 50(8):505-517.
- (84) Lode H, Harnoss CM. [Infection from the viewpoint of the infectiologist]. *Beitr Infusionther Klin Ernahr* 1983; 10:17-24.
- (85) Luce JM. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26(2):369-376.
- (86) Luft D, Deichsel G, Schmulling RM, Stein W, Eggstein M. Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases. *Am J Clin Pathol* 1983; 80(4):484-489.

- (87) Lundblad R, Giercksky KE. Effect of volume support, antibiotic therapy, and monoclonal antiendotoxin antibodies on mortality rate and blood concentrations of endothelin and other mediators in fulminant intra-abdominal sepsis in rats. *Crit Care Med* 1995; 23(8):1382-1390.
- (88) MacLean LD, Mulligan WG, McLean AP, Duff JH. Patterns of septic shock in man--a detailed study of 56 patients. *Ann Surg* 1967; 166(4):543-562.
- (89) Marshall JC. Multiple organ failure and infection: cause, consequence, or coincidence. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1992: 3-13.
- (90) Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23(10):1638-1652.
- (91) Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ansquer JC, Atlan G. Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1984; 86(1):58-66.
- (92) McCloskey RV, Straube RC, Sanders C, Smith SM, Smith CR. Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CHESSTrial Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121(1):1-5.
- (93) Mock CN, Jurkovich GJ, Dries DJ, Maier RV. Clinical significance of antibiotic endotoxin-releasing properties in trauma patients. *Arch Surg* 1995; 130(11):1234-1240.
- (94) Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(3):720-723.
- (95) Natanson C, Hoffman WD, Suffredini AF, Eichacker PQ, Danner RL. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1994; 120(9):771-783.
- (96) Nathan C, Sporn M. Cytokines in context. *J Cell Biol* 1991; 113(5):981-986.

- (97) Nathens AB, Marshall JC. Sepsis, SIRS, and MODS: what's in a name? *World J Surg* 1996; 20(4):386-391.
- (98) Neugebauer E, Dimmeler S, Troidl H. [Mediator systems and infection]. *Chirurg* 1995; 66(1):2-10.
- (99) Neugebauer E, Lorenz W, Maroske D, Barthlen W. [Mediators in septic shock: strategies of securing them and assessment of their causal significance]. *Chirurg* 1987; 58(7):470-481.
- (100) Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Reinhart K. [Procalcitonin. A new diagnostic parameter for severe infections and sepsis]. *Anaesthesist* 1998; 47(7):581-587.
- (101) Ohmann C, Gross-Weege W. [Scoring systems in the surgical intensive care unit. I.]. *Chirurg* 1992; 63(12):1021-1028.
- (102) Opal SM, Palardy JE, Marra MN, Fisher CJ, Jr., McKelligon BM, Scott RW. Relative concentrations of endotoxin-binding proteins in body fluids during infection. *Lancet* 1994; 344(8920):429-431.
- (103) Palmer RM. The discovery of nitric oxide in the vessel wall. A unifying concept in the pathogenesis of sepsis. *Arch Surg* 1993; 128(4):396-401.
- (104) Paul-Ehrlich-Gesellschaft e.V. *Chemotherapie Journal* 1996; 5:23-27.
- (105) Pixley RA, De La CR, Page JD, Kaufman N, Wyshock EG, Chang A et al. The contact system contributes to hypotension but not disseminated intravascular coagulation in lethal bacteremia. In vivo use of a monoclonal anti-factor XII antibody to block contact activation in baboons. *J Clin Invest* 1993; 91(1):61-68.
- (106) Pos O, van der Stelt ME, Wolbink GJ, Nijsten MW, van der Tempel GL, van Dijk W. Changes in the serum concentration and the glycosylation of human alpha 1-acid glycoprotein and alpha 1-protease inhibitor in severely burned persons: relation to interleukin-6 levels. *Clin Exp Immunol* 1990; 82(3):579-582.

- (107) Pullicino EA, Carli F, Poole S, Rafferty B, Malik ST, Elia M. The relationship between the circulating concentrations of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) and the acute phase response to elective surgery and accidental injury. *Lymphokine Res* 1990; 9(2):231-238.
- (108) Ramadori G, Meyer zum Buschenfelde KH, Tobias PS, Mathison JC, Ulevitch RJ. Biosynthesis of lipopolysaccharide-binding protein in rabbit hepatocytes. *Pathobiology* 1990; 58(2):89-94.
- (109) Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273(2):117-123.
- (110) Reddy KR, Schiff ER. Hepatotoxicity of antimicrobial, antifungal, and antiparasitic agents. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24(4):923-936.
- (111) Redl H, Schlag G, Ceska M, Davies J, Buurman WA. Interleukin-8 release in baboon septicemia is partially dependent on tumor necrosis factor. *J Infect Dis* 1993; 167(6):1464-1466.
- (112) Redl H, Schlag G, Schiesser A, Davies J. Tumor necrosis factor is a mediator of phospholipase release during bacteremia in baboons. *Am J Physiol* 1993; 264(6 Pt 2):H2119-H2123.
- (113) Reemst PH, van Goor H, Goris RJ. SIRS, MODS and tertiary peritonitis. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):47-48.
- (114) Reinhart K, Eyrich K. Sepsis. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1989.
- (115) Rodloff AC, Laubenthal HJ, Bastian A, Bestehorn K, Buchele G, Gaus W. [Comparative study of the cost-/effectiveness relationship of initial therapy with imipenem/cilastatin in nosocomial pneumonia. Group study]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996; 31(3):172-180.

- (116) Roosendaal R, Bakker-Woudenberg IA, van den Berghe-van Raffé, Vink-van den Berg JC, Michel MF. Impact of the duration of infection on the activity of ceftazidime, gentamicin and ciprofloxacin in *Klebsiella pneumoniae* pneumonia and septicemia in leukopenic rats. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10(12):1019-1025.
- (117) Roupie E, Lepage E, Wysocki M, Fagon JY, Chastre J, Dreyfuss D et al. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Societe de Reanimation de Langue Francaise. *Intensive Care Med* 1999; 25(9):920-929.
- (118) Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, Stonans I, Peiker G, Reinhart K. [Procalcitonin as monocytic marker for early diagnosis in septic abortion]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2000; 204(1):34-38.
- (119) Rychlik R, Dannwerth A, Kirchhoff D, Bachinger A. Kosten-Effektivität von Antibiotika bei stationärer Therapie der Pneumonie. *Gesundh Ökon Qual manag* 1996; 1:7-11.
- (120) Sablotzki A, Borgermann J, Baulig W, Friedrich I, Spillner J, Silber RE et al. Lipopolysaccharide-Binding Protein (LBP) and Markers of Acute-Phase Response in Patients with Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) following open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49(5):273-278.
- (121) Schaberg T, Dalhoff K, Lorenz J, Mauch H, Wilkens H, Witt C. [German Society of Pneumology: Recommendations for diagnosis of community-acquired pneumonia. "Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia" Working Group]. *Pneumologie* 1997; 51(2):69-77.
- (122) Schlag G, Redl H. Mediators of injury and inflammation. *World J Surg* 1996; 20(4):406-410.
- (123) Schluter B, König B, Bergmann U, Müller FE, König W. Interleukin 6--a potential mediator of lethal sepsis after major thermal trauma: evidence for increased IL-6 production by peripheral blood mononuclear cells. *J Trauma* 1991; 31(12):1663-1670.

- (124) Schmeck J, Krafft P. Die Leber als Zielorgan im Multiorganversagen - pathophysiologische Aspekte und therapeutische Ansätze. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 1998; 11:549-558.
- (125) Schottmüller H. Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1914; 31:257.
- (126) Schumann RR. Function of lipopolysaccharide (LPS)-binding protein (LBP) and CD14, the receptor for LPS/LBP complexes: a short review. *Res Immunol* 1992; 143(1):11-15.
- (127) Schumann RR, Leong SR, Flagg GW, Gray PW, Wright SD, Mathison JC et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* 1990; 249(4975):1429-1431.
- (128) Schuster HP. Score Systeme: Methoden und Zielsetzung des Scoring in der Intensivmedizin. *Intensivmed* 1991; 28:206-211.
- (129) Schwartz DB, Bone RC, Balk RA, Szidon JP. Hepatic dysfunction in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1989; 95(4):871-875.
- (130) Seeger W, Walrath D, Grimminger F. [ARDS. Intensive therapy of acute lung failure]. *Internist (Berl)* 1995; 36(8):785-801.
- (131) Sefrin P. Sepsis. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1981.
- (132) Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev* 1993; 57(1):138-163.
- (133) Shenkin A, Fraser WD, Series J, Winstanley FP, McCartney AC, Burns HJ et al. The serum interleukin 6 response to elective surgery. *Lymphokine Res* 1989; 8(2):123-127.
- (134) Siegel JH, Goodzari S, Guadelupi P, Coleman WP, Malcom D, Badellino MC et al. The host defense to trauma and sepsis: Multiple organ failure as a manifestation of host

- defense failure disease. In: Schlag G, Redl H, editors. Pathophysiology of shock, sepsis and organ failure. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1993: 626-664.
- (135) Smith RP, Lipworth BJ. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 107(4):1028-1031.
- (136) Staehler M, Hammer C, Meiser B, Reichart B. Procalcitonin: a new marker for differential diagnosis of acute rejection and bacterial infection in heart transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2):584-585.
- (137) Stevens LE. Gauging the severity of surgical sepsis. *Arch Surg* 1983; 118(10):1190-1192.
- (138) Stille W. Septikämie. In: Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornborstel H, Waller HD, editors. *Lehrbuch der inneren Medizin*. Stuttgart, New York: Thieme, 1992: 826-832.
- (139) Sumita Y, Fukasawa M, Mitsuhashi S, Inoue M. Binding affinities of beta-lactam antibodies for penicillin-binding protein 2' in methicillin-resistant staphylococcus aureus. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35(4):473-481.
- (140) Sykes RB. The classification and terminology of enzymes that hydrolyze beta-lactam antibiotics. *J Infect Dis* 1982; 145(5):762-765.
- (141) Taylor FB, Jr., Chang A, Ruf W, Morrissey JH, Hinshaw L, Catlett R et al. Lethal *E. coli* septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody. *Circ Shock* 1991; 33(3):127-134.
- (142) Thomas L, Messinger M. Pathobiochemie und Labordiagnostik der Entzündung. *Lab Med* 1993; 17:179-194.
- (143) Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Manogue KR, Lee AT, Kuo GC et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987; 330(6149):662-664.

- (144) Trias J, Dufresne J, Levesque RC, Nikaido H. Decreased outer membrane permeability in imipenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(8):1202-1206.
- (145) Unertl KE, Lenhart FP, Forst H, Peter K. Systemic antibiotic treatment of nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 1992; 18 Suppl 1:S28-S34.
- (146) Vallance P, Moncada S. Role of endogenous nitric oxide in septic shock. *New Horiz* 1993; 1(1):77-86.
- (147) Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983; 11(6):449-451.
- (148) Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22(7):707-710.
- (149) Vincent JL, Roman A, De Backer D, Kahn RJ. Oxygen uptake/supply dependency. Effects of short-term dobutamine infusion. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(1):2-7.
- (150) Wiles JB, Cerra FB, Siegel JH, Border JR. The systemic septic response: does the organism matter? *Crit Care Med* 1980; 8(2):55-60.
- (151) Witthaut R, Werdan K. [Outcomes research exemplified by infection]. *Internist (Berl)* 1996; 37(12):1249-1259.
- (152) Ziegler EJ, Fisher CJ, Jr., Sprung CL, Straube RC, Sadoff JC, Foulke GE et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324(7):429-436.

7. Lebenslauf

Name: Ralph Sperling
Geboren: 17.08.1972
Geburtsort: Wolfsburg
Anschrift: Am Vogelsang 14, 35460 Staufenberg
Familienstand: verheiratet, ein Kind

Schulbildung: 1978 – 1982 Grundschule Fallersleben
1982 – 1984 Orientierungsstufe Fallersleben
1984 – 1989 Gymnasium Fallersleben
1989 – 1992 Fachgymnasium Wolfsburg

Abschluß: Mai 1992 Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst: 03.08.1992 Städtisches Krankenhaus Wolfsburg
31.10.1993 Lebenshilfe Wolfsburg

Studium: 13.09.1994 Immatrikulation an der Philipps-Universität Marburg
21.09.1999 Immatrikulation an der Justus-Liebig-Universität Gießen

Prüfungen: 20.09.1996 Ärztliche Vorprüfung
18.09.1997 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen)
27.08.1999 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen)
Oktober 2000 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (3. Staatsexamen)

Klinische Ausbildung: Praktisches Jahr

25.10.1999 – 13.02.2000 (1. Tertial Orthopädie)

Schulthess Klinik, Zürich

Prof. Dr. N. Gschwend, Prof. Dr. H. Scheier, Dr. U. Munzinger

14.02.2000 – 04.05.2000 (2. Tertial Innere Medizin)

Kreiskrankenhaus Gießen, Lich

Prof. Dr. med. G. Goubeaud

05.05.2000 – 22.09.2000 (3. Tertial Chirurgie)

Kreiskrankenhaus Gießen, Lich

Prof. Dr. med. P. Hild

Seit 01.11.2000 Arzt im Praktikum in der

Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Handchirurgie der Philipps-

Universität Marburg

Univ.-Prof. Dr. L. Gotzen

8. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg die Damen / Herren

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Christiansen, Daut, Engel, Fruhstorfer, Fuhrmann, Geus, Gotzen, Gressner, Griss, Habermehl, Happle, Hesse, Kälble, Kern, Klenk, Klose, Koolman, Kretschmer, Krieg, Lang, Lennartz, Maisch, Mannheim, Mueller, Oertel, Riedmiller, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schulz, Schulze, Seifart, Slenczka, Steininger, Stinner, Sturm, Thomas, Vohland, Weihe, von Wichert, Werner, Westermann

in Giessen: Goubeaud, Hild

in Zürich: Gschwend, Munzinger, Scheier

9. Danksagung

Mein Dank gilt in besonderer Weise Herrn PD Dr. med. W. Höltermann für die freundliche Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Beratung. Insbesondere für die Betreuung bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Herrn B. Sauerwein danke ich für die Unterstützung zur Datenerfassung und Erstellung einer geeigneten Datenbank, allen Mitarbeitern der Intensivstation 3, insbesondere Herrn Dr. Sattler und Dr. Bittersohl für die Anregungen und Mithilfe.

Meiner Ehefrau Claudia möchte ich für die Hilfe bei der Korrektur und das Verständnis in der Zeit der Ausarbeitung danken.

Vorliegende Arbeit wurde in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Intensivmedizin und Notfallmedizin 2000; 37 (Supplement2): 595

Höltermann W, Sperling R, Sauerwein B, Sattler B, Lukasewitz P.

Zur Wertigkeit von Procalcitonin bei Patienten mit einem SIRS / einer Sepsis und Mehrfachorganfunktionsstörungen.