

M. Werner¹, U. Otto², D. Schreiter²,
P. Lamesch², K. Kohlhaw²,
H. Witzigmann², J. Hauss², M. Fiedler¹,
J. Thiery¹

Der immunologische Risikopatient bei Sepsis und Transplantation

Mit dem Wissen über die zentrale pathophysiologische Bedeutung von Endotoxin, Zytokinen und der Regulation über lösliche Rezeptoren hat sich ein neues infektiösimmunologisches Monitoring für intensivpflichtige Risikopatienten etabliert. Bei Patienten nach schweren allgemeinchirurgischen Operationen mit und ohne septischem Krankheitsbild, nach schwerem Trauma und bei Patienten nach allogener Leber- und Nierentransplantation mit hohem Infektionsrisiko wurden die Anzahl DR+-Monozyten, das Endotoxin, Procalcitonin, Interleukin-6, Interleukin-8, Tumornekrosefaktor- α und lösliche IL-2-Rezeptoren gemessen.

Anhand dieses Diagnostikprogramms hat man objektive Parameter zur Verfügung, mit deren Hilfe sehr schnell Risikopatienten mit generalisierten inflammatorischen Prozessen und septischen Verläufen bzw. immunparalytischem Immunsystem erkannt werden können. Als tägliches Routineprogramm gibt es wertvolle Hinweise zur Erarbeitung individueller Therapiestrategien wie Fokussuche und -sanierung, Steuerung der Immunsuppression bei septischen Komplikationen, Antibiose, Immunmodulation (GM-CSF, Pentaglobin) und ermöglicht eine exakte Therapiekontrolle sowie individuelle Prognose für den Patienten. Da anhand der Diagnostikmuster außerdem eine Differenzierung schwerer bakterieller und mykotischer Infektionen gelingt, wird für kritisch kranke Patienten auch ohne mikrobiellen Befund eine sehr schnelle, optimale Therapie möglich.

Schlüsselwörter:

Risikopatient, Sepsis, Transplantation, Immunmonitoring

The Immunological Patient at Risk in Sepsis and Transplantation

The growing knowledge on the pathophysiological role of endotoxin, cytokines and its regulation by soluble receptors stimulated efforts for a new infectious immunological monitoring for patients at risk on intensive care unit. In critically ill patients after major surgery or trauma with or without severe sepsis and after allogeneic liver and kidney transplantation with a high risk of opportunistic infections we have examined the number of DR+ monocytes, the levels of endotoxin, procalcitonin, interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor- α and soluble interleukin-2-receptor. This monitoring program provides an objective parameter in determining patients at risk to define the precise clinical outcome in generalized inflammatory process and immunoparalytic defense status. In daily investigations it is possible to define illness and outcome, the efficacy of therapeutic management like

¹Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik; ²Zentrum für Chirurgie, Universitätsklinikum Leipzig, AöR, Leipzig

the search and abolition of focus, the steering of immunosuppression in severe sepsis, antibiotic, antiviral and antimycotic treatment and immunomodulation (GM-CSF, pentaglobin). It is of particular importance, that the demonstrated diagnostic patterns provide information about differentiation between bacterial and fungal infection, to give critically ill patients an early adequate therapy also in absence of microbiological evidence.

Key words:

patient at risk, sepsis, transplantation, immunomonitoring

Einleitung

In den letzten Jahren hat die moderne Chirurgie enorme Fortschritte gemacht. Der Anteil schwerer Operationen, auch bei älteren, multimorbiden Menschen steigt. Diese Patienten benötigen eine wesentlich umfangreichere intensivpflichtige Betreuung. Jedoch führt diese medizinische Entwicklung zu einer Zunahme des Infektionsrisikos. Operative, auch nichtoperative Fachrichtungen sehen sich zunehmend mit dem Problem nosokomialer Infektionen und daraus resultierender schwerer Sepsis konfrontiert. Massives Trauma durch Unfall oder große allgemeinchirurgische Eingriffe sowie septisch verlaufende Infektionen führen, vermittelt durch proinflammatorische Zytokine und lösliche Rezeptoren, zu einer schwerwiegenden Störung der zellvermittelten Immunabwehr (Monozyt-T-Zellinteraktion), welche häufig zum Multiorganversagen mit einer noch hohen Mortalität führt. Risikopatienten mit generalisierten inflammatorischen Reaktionen und immunparalytischer Abwehr müssen mit modernen therapeutischen Verfahren behandelt werden, die zum Teil nur ein sehr kleines therapeutisches Zeitfenster besitzen. Grundlage für die Einleitung einer adäquaten zielgerichteten Therapie ist deshalb ein schnelles und leistungsstarkes infektionsimmunologisches Monitoring, mit dessen Hilfe ein Risikopatient beurteilt werden kann. Ein zentrales Problem besteht in der Erfassung von Frühmarkern, mit deren Hilfe rechtzeitig eine Infektionsgefährdung bzw. der Schweregrad einer bestehenden Infektion beurteilt werden kann, sowie eine Therapiekontrolle und sogar eine tägliche Prognose für den Patienten möglich ist. Im immunologi-

schon Netzwerk der Sepsis sind mehr als 100 Mediatoren aktiv. Umsomehr ergibt sich daraus die Notwendigkeit, wenige gezielte Parameter, auch hinsichtlich der entstehenden Kosten auszuwählen, um für den behandelnden Arzt und den Patienten ein Höchstmaß an Informationen zur Ausschöpfung aller zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten zu geben. Die sowohl spezifisch als auch unspezifisch, synergistisch und antagonistisch sowie breit regulativ arbeitenden Zellen, ihre Mediatoren und Rezeptoren (zellständig und löslich) im immunkompetenten Netzwerk erschweren durch ihre Komplexität, Mehrfunktionalität, durch ihre autokrinen Regelprozesse und vor allem aufgrund ihrer Pleiotropie die Voraussagefähigkeit von auch klinisch sichtbaren Ereignissen für den Patienten.

In Abb. 1 soll, wenn auch nur unvollständig, die Pleiotropie auf Zytokinebene angedeutet werden. Spezielle Zytokine werden von vielen Zelltypen gebildet und wirken auf zahlreiche Zellsysteme ein. Bestimmte Schlüsselmediatoren der Entzündung, wie IL-6, IL-8 und TNF- α , deren Konzentrationen im Verlauf einer Infektion drastisch ansteigen können (durch Vielzahl produzierender Zelltypen), werden somit für die Diagnostik nutzbar.

Das allgemeine Prinzip der Sepsis und die Konsequenzen für Diagnostik und Therapie

Die Pathogenese der Sepsis wurde in zahlreichen Veröffentlichungen dargestellt (8, 14, 15, 27). Im Wesentlichen kennen wir 4 Pathogenesewege in die Sepsis (Abb. 2).

Nach einer Invasion von Mikroorganismen und der damit verbundenen Einschwemmung von Endo- und Exotoxinen kommt es zu einer Aktivierung, Überstimulation und Dysregulation zahlreicher immunkompetenter Zellen (Monozyten, Makrophagen, Granulozyten, Thrombozyten usw.), die zu einer Zytokinüberladung führen. Mit der übersteigerten Synthese und Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren wie Zytokine (Abb.1), Eicosanoide, O₂-Radikale, Stickoxide und des plättchenaktivierenden Faktors kommt es zur Aktivierung weiterer systemischer Kaskaden wie dem Komplement-, Gerinnungs- und Fibrinolyse- sowie dem Kallikreinsystem mit der Konsequenz einer generalisierten endothelialen Entzündungsreaktion. Diese systemische Inflammation führt zur Zellschädigung, einer endothelialen Schrankenstörung mit klinisch hämodynamischen und metabolischen Auswirkungen für den Patienten bis hin zum septischen Schock und Multiorganversagen.

In Abb. 3 ist dargestellt, dass die Sepsis in 2 immunologisch fassbaren Phasen abläuft. Nach einer hyperinflammatorischen frühen Phase (TH1- Antwort mit proinflammatorischem Mediatormuster) folgt eine antiinflammatorische Phase mit der vermehrten Bildung antiinflammatorischer Mediatoren (TH2- Antwort). Hierbei handelt es sich um natürliche Antagonisten proinflammatorischer Mediatoren (IL-1-Rezeptor-Antagonist, lösliche TNF-Rezeptoren Typ1 und 2) (14).

Zwischen beiden Phasen liegt eine Grauzone, die derzeit diagnostisch schwer fassbar ist. Hier entscheidet sich das Schicksal des Patienten und immunologisch wirksame Therapie-Intervention kann sehr schnell zum Nachteil für den Patienten werden (z.B. anti-TNF-Therapie). Bei erfolgreicher rechtzeitiger Herdsanierung und adäquater Therapie reagiert der Organismus mit einer kontrollierten Abwehr der Infektion, mit einer Neutralisation von Toxinen, mit dem Vermögen der Rückregulation proinflammatorischer Mediatoren und Heilung. Im Gegensatz dazu verursachen jedoch bei einer protrahiert verlaufenden Sepsis antiinflammatorische Mediatoren (IL-10, PGE₂) eine sepsis-assoziierte Immunsuppression (9), die vermittelt wird durch eine Monozytendeaktivierung (Abfall des HLA-DR, Verlust der TNF-Produktion (funktionsloser Monozyt)), von Volk et al.

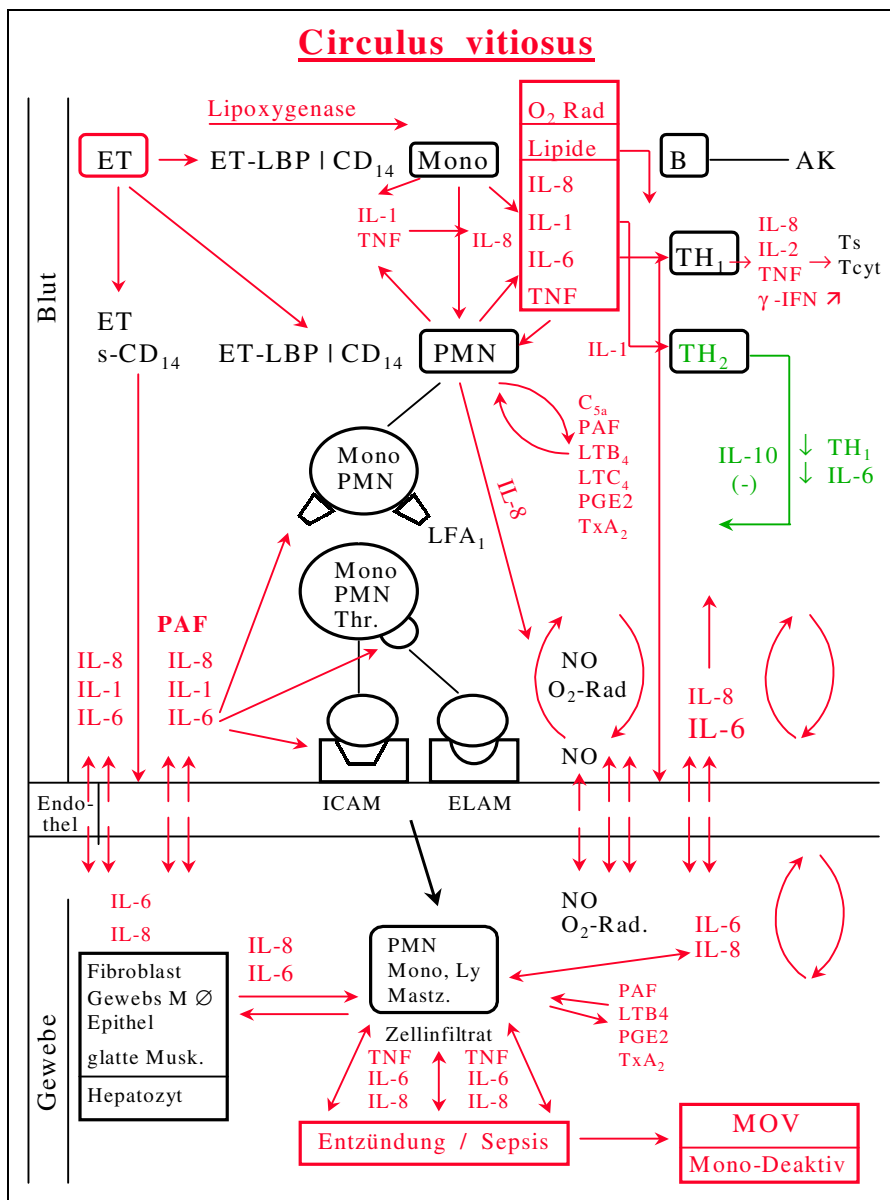


Abb. 1: Circulus vitiosus bei systemischer Inflammation auf Zytokinebene
 Abk.: AK = Antikörper, B = B-Zelle, C_{5a} = Komplementfaktor 5a, CD₁₄ = Cluster of Differentiation 14, ELAM = Endothel-Leukocyte-Adhäsion-Molecule, ET = Endotoxin, ICAM = Intercellular Adhäsion Molecule, γ-IFN = Gamma-Interferon, IL-1/2/6/8/10 = Interleukin-1/2/6/8/10, LBP = Lipopolysaccharide bindendes Protein, LFA₁ = Lymphocyte Function-Associated Antigen 1, LTB₄ = Leukotrien B₄, LTC₄ = Leukotrien C₄, Ly = Lymphozyt, Mastz. = Mastzelle, Mφ = Makrophage, Mono = Monozyt, NO = Stickoxid, O₂-Rad = Sauerstoffradikal, PAF = Plättchen aktivierender Faktor, PGE₂ = Prostaglandin E₂, PMN = Polymorphkerniger neutrophiler Granulozyt, T_{cyt} = zytotoxische T-Zelle, TH₁ = T-Helferzelle 1, TH₂ = T-Helferzelle 2, Thr. = Thrombozyt, TNF = Tumornekrosefaktor, T_s = T-Suppressorzelle, TXA₂ = Thromboxan A₂

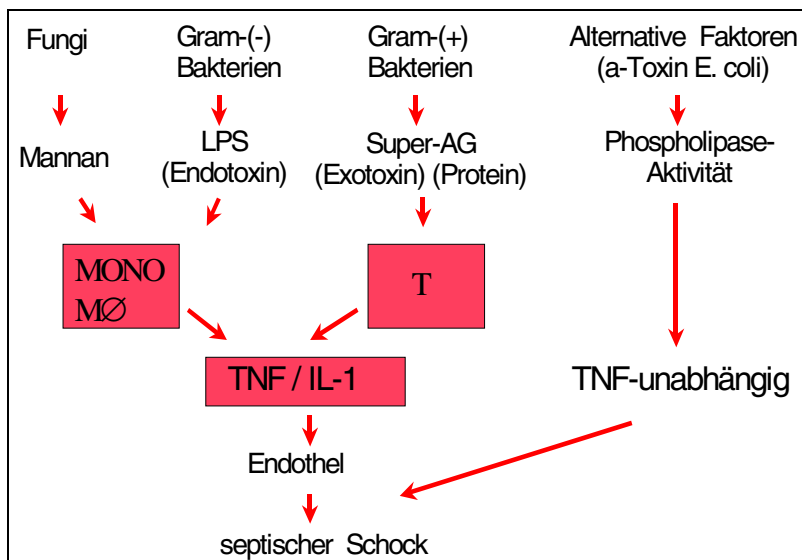


Abb. 2: Pathogenesewege der Sepsis
 Abk.: LPS = Lipopolysaccharide, T = T-Zelle

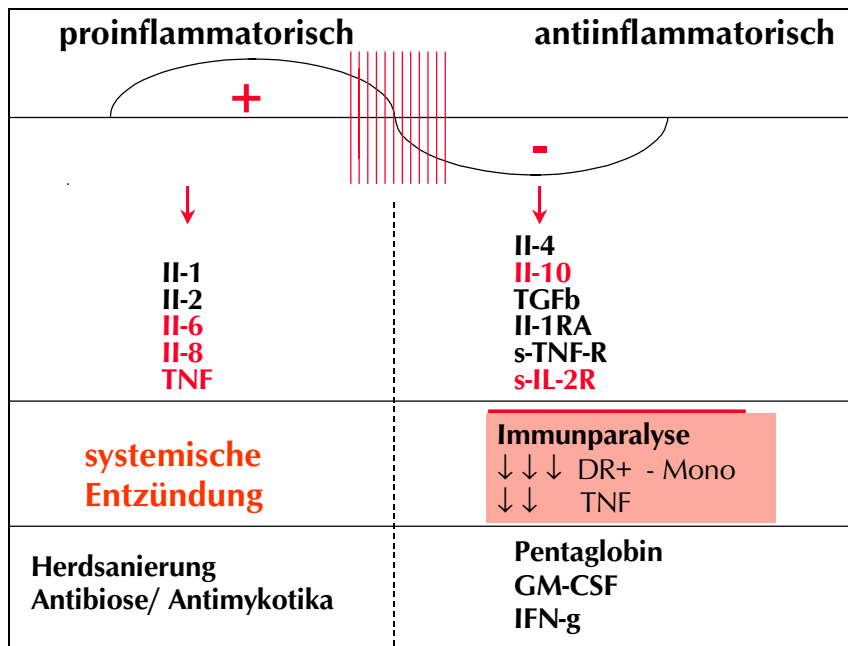


Abb. 3: Sepsisphasen

Abk.: GM-CSF= Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor, IL-1RA = Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist, s-IL-2R = löslicher Interleukin-2-Rezeptor, s-TNF-R = löslicher Tumornekrosefaktor-Rezeptor, TGFβ = Transforming Growth Factor β

(1995) als Immunparalyse bezeichnet. Da alle Mediatoren auf verschiedenen Ebenen an der Sepsis beteiligt sind und man derzeit nicht weiß, welches Prinzip wie lange für einen Patienten zum Vorteil ist, kann die Diagnostik nur multiparametrisch und im Verlauf angesiedelt werden und eine Therapie nur in vielen kleinen Schritten, individuell und jeweils gezielt in kleinen Zeitfenstern und wenn nötig täglich variierend angewendet werden.

Zum heutigen Zeitpunkt kann auf folgende Fragen keine Antwort gegeben werden:

1. Wieviel Zytokin ist für die Aufrechterhaltung physiologischer Funktionen von Zellen im Immunnetzwerk notwendig?
2. Wo beginnen für den Patienten pathophysiologische Mechanismen?
3. Welchen Umfang der proinflammatorischen Reaktion benötigt der individuelle Patient für eine erfolgreiche Bekämpfung einer Infektion, d.h. für eine natürliche, nicht überschießende antiinflammatorische Phase mit gelungener Rückregulation?
4. In welchem Umfang müssen bei Sepsispatienten welche Mediatoren neutralisiert oder moduliert werden, um eine Balance zwischen

pro- und antiinflammatorischer Phase zu erzielen?

In Phase 1 wäre theoretisch an eine gezielte Bekämpfung der proinflammatorischen Überstimulation (Endotoxin-Elimination, Benutzung gering Endotoxin freisetzender Antibiotika, anti-TNF-Konzept) bzw. eine Stimulation oder Applikation natürlicher Antagonisten (anti-TNF-Rezeptor, IL-1-Rezeptorantagonist) und an eine Stimulation von IL-10 zwecks Rückregulation proinflammatorischer Zytokine zu denken. Im Falle einer Immunparalyse bei Deaktivierung im Monozytensystem in Phase 2 muss eine Immunstimulation (GM-CSF, IFN-γ) erfolgen. Theoretisch müsste zu diesem Zeitpunkt eine Neutralisation von IL-10 vorteilhaft sein.

Patientengut, Diagnostikprogramm, Aussagefähigkeit

Im Zeitraum von April 1997 bis November 1998 wurden im Zentrum für Chirurgie, Universität Leipzig alle Risikopatienten des Universitätsklinikums mit unklarem Infektionsstatus (intensivpflichtige Patienten nach schweren allgemeinchirurgischen Operationen,

Sepsispatienten, polytraumatisierte Patienten und Patienten nach allogener Leber- und Nierentransplantation) mit einem ausgewählten infektionsimmunologischen Diagnostikprogramm multiparametrisch und im Verlauf untersucht.

Mit dem in Abb. 4 vorgestellten Diagnostikprogramm gelingt in der täglichen Praxis der Chirurgie, Intensivmedizin und Organtransplantation ein effektives Infektionsmonitoring mit folgenden Möglichkeiten:

1. Zielgerichtete und rechtzeitige Erkennung bevorstehender Gefährdung und Einleitung geeigneter Maßnahmen (Erkennung eines Risikopatienten, Fokussuche und Fokussanierung, Prophylaxe).
2. Erarbeitung einer schnellen und richtigen Diagnose bei Risikopatienten mit unklarem Infektionsstatus mit der differentialdiagnostischen Abgrenzung folgender Problematik
 - Gewebshypoxie / Lokalinfektion / systemische Reaktion
 - Schwere systemische Infektion ja / nein
 - Sonderfall: systemische Mykose mit und ohne bakterielle Superinfektion
 - Einschätzung der Schwere der Infektion
3. Einschätzung der individuellen Prognose für den kommenden Tag
 - Erkennung bevorstehender Sepsisgefahr
 - Einschätzung der Procalcitoninentwicklung für den kommenden Tag mittels IL-6-Spiegel bei bakteriellen Infektionen
 - Bestimmung des Zeitpunktes, wo eine Gewebshypoxie von einer Infektion begleitet wird
4. Therapiekontrolle
5. Einschätzung der Immunkompetenz eines Patienten und Immunmodulation.

Zur Bedeutung diagnostischer Marker

1. Endotoxin

Die Bestimmung des Endotoxins als diagnostischer Marker einer gramnegativen Infektion ist umstritten. Exakte Präanalytik, kontaminationsfreies Arbeiten, die Kenntnis vieler Fehlerquellen

ET	Gram (-)-Inf.	LAL-Test Bio Whittaker Serva
PCT	bakterielle Infektion	Lumitest Brahms Diagnostica GmbH
Immulite - IL-6 - IL-8	Parameter der Entzündung	Immulite Biermann GmbH
- s - IL-2R	Aktivierung T/B	
- TNF	Immunkompetenz	
FACS - DR+ - Mono	Abwehrlage	FACS-Analyse Becton Dickinson

Abb. 4: Aktuelles infektionsimmunologisches Diagnostikprogramm „unklarer Infektionsstatus“

Abk.: B = B-Zelle, DR+-Mono = D-related+-Monozyt, ET = Endotoxin, FACS = Fluorescence Activated Cell Sorter, LAL-Test = Limulus Amoebocyte Lysat-Test, PCT = Procalcitonin, T = T-Zelle

len und eine richtige Interpretation der Ergebnisse sind Grundvoraussetzung für einen erfolgreichen Umgang mit diesem Parameter. Die Frage, ob eine Endotoxinbestimmung wichtig ist, kann eindeutig mit ja beantwortet werden, denn sie verbessert die Diagnose gramnegativer Infektionen, da wie oben bereits erwähnt, eine Blutkultur wegen Antibiose oft negativ bleibt, eine längere Zeit in Anspruch nimmt, Sepsis-scores (Elebute, Apache) zu wenig aussagefähig sind und ein Therapieerfolg nicht schnell genug sichtbar wird. Besonders hilfreich ist die Endotoxinbestimmung auf internistischen Intensivstationen, wo mikro-biologisches Material nicht bei einer Operation direkt vom Infektionsherd entnommen werden kann, bzw. auch bei interstitiellen Pneumonien, wo oft kein Erregernachweis gelingt.

Ein Endotoxinbefund sollte nie isoliert betrachtet werden, eingebettet sein in weitere Diagnostik und möglichst im Verlauf verfolgt werden. Folgende 3 wesentliche Gesichtspunkte müssen in die Interpretation von Endotoxinbefunden einbezogen werden:

1. Ein positiver Endotoxinbefund schließt eine zusätzliche Gram-positive Infektion nicht aus.
2. Eine negative Endotoxinmessung schließt eine Gram-negative Infektion nicht aus (Rolle von Plasmaproteinen für Endotoxin, massive Endothelaktivierung und

Unterhaltung der Sepsis durch s-CD14-gebundenes Endotoxin, welches im Limulusassay nicht messbar ist).

3. Endotoxinämie kann bei fehlender Bakteriämie vorliegen (Rolle der Translokation).

Endotoxin selbst ist nicht toxisch. Es rekrutiert Entzündungszellen wie Monozyten, Makrophagen und Granulozyten und führt über eine unkontrollierte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (TNF, IL-6, IL-8) in die Sepsis.

2. Interleukin-6

IL-6 stellt ein multifunktionelles proinflammatorisch wirksames Zytokin dar. Ihm kommt eine Schlüsselfunktion bei der Einleitung der akuten Phase mit der Bildung von akuten Phase-Proteinen, bei der Aktivierung zytotoxischer T-Zellen, bei der terminalen Differenzierung von B-Zellen und der Hämatopoese zu. Wie aus Abb. 1 ersichtlich ist, handelt es sich um ein pleiotropes Zytokin. Es wird von Monozyten, Makrophagen, aktivierten T- und B-Zellen, aber auch von Gewebszellen wie Fibroblasten, Mastzellen und Endothelzellen gebildet. Als Hauptparameter der Entzündung (Alarm-Zytokin) bietet es eine diagnostische Entscheidungshilfe für das Auffinden von Risikopatienten (Fokussus-

che und -sanierung), dient der Therapieüberwachung und ermöglicht bei bakteriellen Infektionen eine Prognose, wie sich am nächsten Tag der Procalcitoninspiegel verändern wird, ob ein septischer Patient ein Multiorganversagen entwickelt und wann ein septischer Patient im Finalstadium ist (Spiegel >1000pg/ml über eine längere Zeit). Fehlendes IL-6 in lokalen Körperflüssigkeiten schließt eindeutig Entzündung und Infektion aus, fehlendes oder sehr niedriges IL-6 im Serum schließt eine systemische Entzündung / Infektion in der antiinflammatorischen Phase der Sepsis nicht immer aus, da bei fehlender Monozytenaktivierbarkeit (Immuno-paralyse) und Versagen des Endothels zwei „Hauptlieferanten“ des IL-6 fehlen. Ein bedeutendes klinisches Beispiel für diese Situation sind Patienten nach Knochenmarkstransplantation, die nach Chemotherapie und Bestrahlung in der aplastischen Phase mit schweren Endothelstörungen sind! Bekannt ist auch das Phänomen der IL-6-Down-Regulation in der späten Phase der Sepsis (eigene Untersuchungen). Daraus ergibt sich, dass IL-6 nur in der inflammatorischen Phase der Sepsis uneingeschränkt prognostisch aussagefähig ist!

3. Interleukin-8

IL-8 ist ein pleiotropes proinflammatorisches Chemokin, welches ebenfalls von vielen Zellen des Immunsystems (Monozyt, polymorphnuklearer Granulozyt, aktivierte T-Zellen) und von Gewebszellen (Endothelzellen, Epithelzellen, Fibroblasten, Hepatozyten, Chondrozyten, Keratinozyten) gebildet wird (Abb. 1). IL-8 führt durch seine chemotaktische Funktion T-Zellen, neutrophile Granulozyten sowie Basophile durch Hochregulation von Adhäsionsmolekülen auf immunkompetenten Zellen und Endothel zum Ort der Entzündung, ins Gewebe. Seine biologische Funktion besteht in der Aktivierung der Effektorfunktionen von neutrophilen Granulozyten, der Stimulation der Endothelproliferation und Vaskularisierung (Wundheilung). Da das IL-8 als Entzündungsparameter mit Schwere und Verlauf der Erkrankung sowie der Mortalität septischer Patienten korreliert, besteht der diagnostische Wert in der Prognose und Therapieüberwachung. Bei einer Beteiligung von IL-8

bei Messung *im Serum* und in Einbeziehung des klinischen Bildes kann sehr oft die Fokussuche in Lunge und Leber begonnen werden.

4. Löslicher Interleukin-2-Rezeptor

Der IL-2-Rezeptor befindet sich nicht auf ruhenden T-, B-, LGL-Zellen sowie Monozyten. Er wird autokrin über das Zytokin IL-2, welches von T-Helferzellen bei Aktivierung gebildet wird, auf den genannten Zellen exprimiert und als löslicher IL-2-Rezeptor ins Plasma abgegeben. Seine biologische Funktion besteht in der Regulation der Immunantwort, hauptsächlich in der Proliferation aller T-Zellsubpopulationen. Der diagnostische Wert besteht im schnellen Screening immunologischer Aktivierungen bei bakteriellen, viralen und mykotischen Infektionen, bei Transplantatabstoßung, neoplastischen und autoimmunaggressiven Erkrankungen.

5. Tumornekrosefaktor- α

TNF- α ist ein toxisches, proinflammatorisch wirkendes Zytokin mit Mediatorfunktion zur Entwicklung einer Immunreaktion bei entzündlichen Prozessen. Es besitzt eine chemotaktische Aktivität für Monozyten und Neutrophile und wird von aktivierten Monozyten, Makrophagen, aktivierten T-Helferzellen, polymorphnuklearen Neutrophilen, Endothelzellen und NK-Zellen nach Stimulation mit LPS gebildet (Abb. 1). Aber auch glatte Muskelzellen, Astrozyten und Tumorzelllinien bilden TNF- α . Seine biologische Funktion besteht in der Vermittlung von Adhärenz und Transmigration von Granulozyten und Monozyten durch das Endothel, der Induktion von Gewebefaktorsynthese (zB. plättchenaktivierender Faktor), der Aktivierung von Neutrophilen (Thromboxan A₂, O₂-Radikale) und führt zu einer T-Zellproliferation. Der hauptsächlichste diagnostische Wert findet sich in der Sepsisprognose der antiinflammatorischen Phase (Immunparalyse) und in der Diagnose, Prognose und Therapiekontrolle von Viruserkrankungen, Mykosen und Transplantatabstoßungen.

6. DR⁺-Monozyt

Freies Antigen allein kann von T-Zellen nicht erkannt und damit keine adäquate Immunreaktion aufgebaut werden. Eine T-Zellantwort ist nur dann möglich, wenn das für eine T-Zelle spezifische Antigen gemeinsam mit den auf Monozyten exprimierten MHC-Molekülen (HLA-DR) präsentiert wird. Zuvor muss das Antigen durch phagozytierende Zellen (Makrophagen, Monozyten) aufgenommen werden und in deren Endosomen mit Hilfe saurer Enzyme in kurze Peptidstücke von 10-20 Aminosäuren zerlegt (prozessiert) werden. Diese Bruchstücke gelangen wieder an die Zelloberfläche und werden dort dem T-Zellrezeptor gemeinsam mit dem MHC-Molekül präsentiert. Verlieren die Monozyten im Rahmen einer bei Sepsis auftretenden anti-inflammatorischen Reaktion vermittelt durch eine überschießende IL-10- und PGE₂-Synthese ihre HLA-DR-Strukturen, ist eine Präsentation von Antigen und eine folgende Zellkooperation im Immunsystem nicht möglich. Es tritt der Zustand der Immunparalyse ein (27). Eine Infektion kann vom Immunsystem nicht mehr adäquat bekämpft werden.

7. Procalcitonin

Mit der Entdeckung und Diagnostizierungsmöglichkeit von Procalcitonin als Infektionsparameter wurde den Intensivmedizinern ein äußerst wichtiges Instrumentarium in die Hand gegeben. PCT ist das Prohormon des Calcitonins (Polypeptid, 116 AS), welches aber nicht in Calcitonin umgewandelt wird. Es wird in neuroendokrinen Zellen innerer Organe gebildet und hat für den Organismus keine pathologische Bedeutung. PCT ist ein Gewebshormonregulator, der nach einer überschießenden TNF- und IL-6-Produktion über eine Hemmung der Cyclooxygenase zu einer Rückregulation von Thromboxan und Prostaglandin und damit zu einem Abfall proinflammatorischer Zytokine (natürliche Rückregulation) führt. Einen dramatischen Anstieg des Procalcitonins gibt es vor allem bei systemischen bakteriellen Infektionen (Sepsis, Abb. 5). Eigene Beobachtungen an zahlreichen klinischen Verläufen mit unterschiedlichstem Krankheitsbild zeigen, dass Procalcitonin mit dem Schweregrad einer Erkrankung assoziiert ist.

Lokal begrenzte Infektionen, virale und isoliert auftretende mykotische Infektionen, bakterielle Besiedelung, gekapselte Abszesse und Gewebshypoxie sind durch niedrige Procalcitoninspiegel abgrenzbar. Operatives Trauma führt oftmals nicht zu einem Anstieg des Procalcitonins (zB. Leberresektion (eigene Untersuchungen)), wird aber beobachtet bei Operationen mit streuendem Herd, auch fast regelmäßig in unterschiedlicher Höhe nach Nieren- und Lebertransplantation. Ein Verlauf ist komplikationslos, wenn sich das PCT täglich halbiert. Ausnahmesituationen, siehe Abb. 6, sollten jedem Nutzer bekannt sein, um die gemessenen Werte richtig einordnen zu können (ATG- und OKT3-Behandlung, Gewebshypoxie, Sonderfall Mykose, schwere Pneumonie). Im Intensivbereich eignet sich das Procalcitonin (in diagnostischer Kombination mit dem IL-6) hervorragend zur Therapiekontrolle bei Antibiose und operativer Herdsanierung. Im Verlauf ansteigendes oder stagnierendes PCT und IL-6 kann auf operativen Intensivstationen eine Indikation für einen weiteren rechtzeitigen invasiven Eingriff sein, zumindest verpflichtet es zur weiteren Fokussuche. Der Test ist äußerst stabil, die Reproduzierbarkeit beträgt 1/10-2/10 nach dem Komma. Wie aus Abb.5 ersichtlich ist, besitzt das Procalcitonin eine Halbwertszeit von 25-30 Stunden. Folgerichtig ergibt sich daraus, dass eine Prognose für den Patienten gut ist, wenn sich das Procalcitonin täglich halbiert. Bei organtransplantierten, stark immunsupprimierten Patienten sollten stagnierende oder sich nicht halbierende bzw. leicht ansteigende PCT-Spiegel, die von einer Erhöhung des IL-6 begleitet sind, umgehend abgeklärt werden, die Fokussuche aufgenommen werden, da hier die Sepsisgefahr besonders groß ist. Eindringlich muss darauf hingewiesen werden, dass unter Immunsuppression eine Procalcitoninerniedrigung von 0,9 auf 0,7 bei stark erhöhtem IL-6 fataler sein kann, als hohe, sich täglich halbierende Werte mit abfallendem IL-6.

Isoliert gemessene erhöhte Procalcitoninspiegel können nicht interpretiert werden. Es sind immer Verlaufsbeobachtungen notwendig. Ein erhöhter PCT-Spiegel muss nicht zwangsläufig mit einer aktiv vorliegenden Infektion assoziiert sein. In Abb. 6 sind klinische Bedingungen dargestellt, die zu erhöh-

Referenzwerte PCT	
Normalwert	< 0,5 ng ml
chronisch entzündl. Prozesse	< 0,5 - 1
virale Inf. (akute Hepatitis B)	< 0,5 - 2
leichte / mittelschwere bakt. Lokalfnf.	< 0,5 - 2
SIRS	5 - 20
schwere bakt. Inf. / Sepsis / Schock / MOV	10 - 1000

- Halbwertszeit 25 - 30 h
 - Prognose gut, wenn sich PCT täglich halbiert
 - Jeder Anstieg unter Immunsuppression sollte Beachtung finden - **Sepsisgefahr**

Abb. 5: Referenzwerte des Procalcitonins

Abk.: Inf. = Infektion, MOV = Multiorganversagen, SIRS = systemic inflammatory response syndrome

PCT-Anstieg ohne aktive Infektion
▶ kardiogener Schock – PCT ↑
▶ Tx (nach Tx, bei ATG, OKT3) – PCT ↑
▶ prolongierte primär nichtinfektiöse, traumatisch hämorrhagische Schockzustände – PCT ↑ initial bis 3.3 Studie Abitzsch et al.
▶ akute Blutung in den Darm (Tx-Bsp.) – klinisch SIRS-LBP/PCT ↑
▶ ARDS nicht pneumonischen Ursprungs – PCT ↑
▶ ↑ nach ERCP (sehr hohe Werte, 30/50 ng/ml)
Rolle Translokation – Endotoxin ??

Abb. 6: Klinische Beispiele von PCT-Erhöhungen ohne Nachweis einer aktiven bakteriellen Infektion.

Abk.: ARDS = acute respiratory distress syndrome, ATG = anti-Thymozyten-Globulin, ERCP = Endoskopische Retrograde Cholangio-Pankreatikoskopie, LBP = Lipopolysaccharide bindendes Protein, OKT3 = orthoklonaler Antikörper gegen T3-Zellen, Tx = Transplantation

ten PCT-Werten führen. Es wird vermutet, dass sie das Ergebnis einer gesteigerten Translokation von Bakterien und Bakterienprodukten aus dem Darm darstellen.

Das Zusammenspiel diagnostischer Marker und Kasuistiken

Um aus einzelnen diagnostischen Markern eine Diagnose und Prognose für den Patienten zu erstellen, ist das Wissen um die Grunderkrankung, die aktuelle Anamnese und die damit verbundene Beeinflussung aller Parameter notwendig, das Wissen über den zeitli-

chen Ablauf im Erscheinen von Mediatoren und Markern sowie das Wissen funktioneller Zusammenhänge von physiologischen und pathophysiologischen Wirkmechanismen im immunologischen Netzwerk. Aus Verlaufsuntersuchungen bei der experimentell ausgelösten bakteriellen Sepsis kennt man die zeitliche Abfolge der beschriebenen Mediatoren.

Mit dem Nachweis von Endotoxin steigen in jeweils zeitlicher Verzögerung das IL-6 und danach das Procalcitonin an. Diese Ereigniskette sieht man bei bakterieller Infektion regelmäßig am Patienten. In der Kasuistik 1 wurde der Zusammenhang Endotoxin, IL-6/IL-8 und Procalcitonin bei bakterieller Infektion dargestellt. Nach dem Abklingen einer Gram-positiven Infektion (Abfall IL-6, IL-8, PCT) kam es zu einer Infektion mit Gram-negativen Erregern (Nachweis von Endotoxin). Mit einem Tag Verzögerung beginnen IL-6 und IL-8 zu steigen. Bereits zu diesem Zeitpunkt lässt sich für den kommenden Tag ein weiterer PCT-Anstieg voraussagen. Ist für den Patienten keine Fokussanierung möglich, muss mit dem weiteren Anstieg proinflammatorischer Zytokine eine ungünstige Prognose gegeben werden.

Die jeweilige Prognose der stets individuellen Verläufe einzelner Patienten ist immer abhängig vom Absolutwert der Parameter, vom Verlauf und von der Kombination proinflammatorischer Zytokine. So können beispielsweise bei transplantierten, immunsupprimierten Patienten bakteriell kontaminierte Katheter sehr früh erkannt werden, wobei zu diesem Zeitpunkt der Patient keinerlei klinische Auffälligkeiten zeigt. Wenn zwischen dem 5.-7. Tag nach Organtransplantation ein leichter isolierter IL-6-Anstieg sichtbar wird (noch ohne PCT-Beteiligung!) sollte aufgrund unserer Erfahrungen der Laborbefund, wenn andere Ursachen für einen IL-6-Anstieg auszuschließen sind (Operation, Chemotherapie usw.), für einen Katheterwechsel plädieren (cave: Bei Lebertransplantation ist die Entscheidung auch abhängig vom Gerinnungsstatus). Aus Abb. 9 ist ersichtlich, dass ein zeitlich verzögerter Katheterwechsel ganz schnell zu einem PCT-Anstieg bis 1,6 ng/ml führt.

Ein fulminanterer Verlauf ist in Abb. 10 dargestellt. Die Tabelle weist aus, dass es einen befundlosen Verlauf nach Organtransplantation gibt. Das PCT hal-

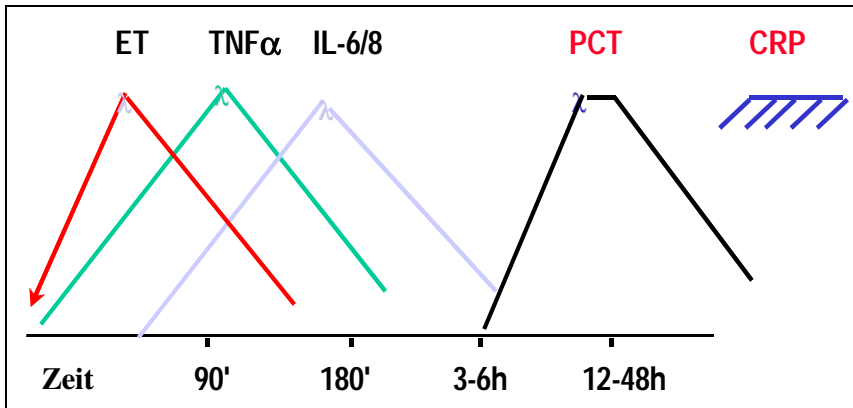


Abb. 7: Zeitliche Abfolge der Parameter Endotoxin, TNF- α , IL-6, IL-8, Procalcitonin und CRP im Entzündungsverlauf
Abk.: CRP= C-reaktives Protein

Zusammenhang ET, IL-6/8, PCT

	abklingende Gram(+) Inf.		Gram(-) Inf.			
ET	6	7	23	18	40	18
IL-6	376	22,4	36	146	491	>2000 =
IL-8	829	606	560	629	836	1348
PCT	18,2	12,2	9,7	10,3	12,4	13,6

Prognose:
abh. von - Absolutwert
- Kombination d. proinfl. Zytokine
- Verlauf

diagn. Wert:
schnelles Screening Risikopatient
Focussuche
Therapieüberwachung

Abb. 8: Entzündungsmediatoren bei einer klinisch bakteriellen Sepsis nach nosokomialer Infektion (Patient einer chirurgischen Intensivstation).

**immunsuppr. Patient
Bsp. Katheterinfektion**

harmlos? → nein !!

PCT	0,4	0,3	0,8	1,6	0,9	0,5	0,4
IL-6	21,6	42,5	20,5	6,6	6,7	5,8	5,9
T ₄ / T ₈	2,44	3,85	2,76	3,4			
Tage nach TX	2	4	5	6	7	8	9

zu diesem Zeitpunkt keine klinische Auffälligkeit

Abb. 9: Bakterielle Katheterinfektion (Subklavia-Katheter) bei einem immunsupprimierten Patienten im Verlauf nach allogener Nierentransplantation.

biert sich täglich. Die relativ hohen Werte sind ohne Bedeutung. Der Patient zeigt keinerlei Hinweis auf ein infektiöses Geschehen (kein IL-6, kein IL-8). Am 4. postoperativen Tag gibt es einen kleinen IL-6-Anstieg, der auf jeden Fall Beachtung finden muss! Wie im obigem Kapitel beschrieben, kann man erwarten, dass unter Immunsuppression am nächsten Tag Unregelmäßigkeiten beim PCT zu sehen sind. Wir beobachten einen sehr harmlos aussehenden Abfall des PCT von 0,9 auf 0,7ng/ml. Das PCT hat sich bei einem gleichzeitigen weiteren Anstieg des IL-6 nicht halbiert! Diese Situation erfordert eine sofortige Focussuche und -sanierung. Einen Tag später wird der Patient mit einer Urosepsis intensivpflichtig.

Eine diagnostische Sonderstellung bei Transplantationspatienten besteht bei einer ATG-Induktionstherapie bzw. beim therapeutischen Einsatz von ATG oder OKT-3 zur Behandlung einer Rejektion. Beide Medikamente induzieren eine überdimensionierte Zytokininfektion, erhöhte Procalcitoninwerte sowie auch Akut-Phase-Proteine (z.B. LBP (Lipopolysaccharid bindendes Protein), eigene Untersuchungen). Das Ausmaß dieser Reaktion auf ATG oder OKT-3 ist entsprechend genetischer Dispositionen (Genpolymorphismen, Low-/ High-Responder) sehr unterschiedlich ausgeprägt.

Abb. 11 zeigt einen Patienten mit einer einzigen ATG-Dosierung (single shot) zur Behandlung einer Abstoßungskrise, der mit einer Ganzkörperinflammation reagiert, die dem Bild einer schwersten Sepsis gleichkommt und zum Kreislaufversagen führte (TNF-High-Responder). Der weitere klinische Verlauf ist unauffällig, wenn alle Parameter regelrecht fallen. Der in Abb. 11 dargestellte Patient erreicht Normwerte des PCT erst nach ca. 14 Tagen, während das IL-6 schon am Tag 4 unauffällig ist. Bleibt das IL-6 im Verlauf ohne Befund (Leitparameter), sind keine weiteren Komplikationen zu erwarten. Das erhöhte PCT bleibt ohne Bedeutung.

Abb. 12 zeigt ebenfalls einen Patienten mit ATG-Behandlung. Wir sehen hohe, sepsisvortäuschende PCT-Werte (welche sich regelrecht halbieren) und erhöhte TNF-Werte. Bei diesem Patienten ist die Zytokininfektion gering. IL-6 und IL-8 sind bereits am ersten Tag nach ATG-Behandlung im Normbereich. Der weitere klinische Verlauf

Tage	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
PCT	11,8	6,9	2,3	0,9	0,7	4,7	5,4	2,5	1,1	0,5
s-IL-2R	3.660	2.828	2.453	2.985	2.988	4.153	3.715	2.871	2.563	1.915
IL-6	o.B.	o.B.	o.B.	19	79	2.300	142	45	o.B.	o.B.
IL-8	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	91,9	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
TNF	18	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	62	30	o.B.	o.B.	o.B.
DR ⁺ - Mono	97	99	99	99	94	78,6	77,3	90	92	96

↑
**Urosepsis
Katheterinfektion**

Tage nach Tx

Abb. 10: Urosepsis nach Nierentransplantation.

**Single shot ATG (Rejektionstherapie)
mit Fieber, Kreislaufversagen**

Patient: B., J.
Zustand nach NTX

Tage	x-1	x	x+1	x+2	x+3	x+4	x+5	x+6
PCT	0.3	525	744	622	445	214	73.7	38.6
LBP		38.9	74.0	42.8	21.8	15.3	9.3	7.8
s-IL-2R	484	4692	8353	6207	3767	2852	2090	2143
IL-6	< 5	> 20000	59.7	14.3	13.8	6.3	< 5	< 5
IL-8 z.g. IL-8 Serum zellgeb.	74	1209 2961	37.9 727	18.8 303	18.8 117	13.4 68.3	15.8 80.9	19.7 61.1
TNF		619	126	88.1	40.4	23.8	21.9	18.1

↑
ATG

Tage nach ATG-Einzeldosis

Abb. 11: Zytokinmuster nach ATG-Behandlung (intensivpflichtiger Verlauf nach einer Einzeldosis).

**ATG / OKT₃ → PCT-Anstieg ohne Infektion
TNF - vermittelt**

1. NT_x - ATG (Hochrisikopatient)

PCT	437	306	163	93	63
SIL - 2R	2280	1716	1822	2084	1755
IL - 6	5	11	9	7	
IL - 8	6	< 5	6	6	
TNF	47	35	-	24	27

**Keine
Infektion**

Abb. 12: Zytokinmuster an aufeinanderfolgenden Tagen nach ATG-Behandlung

des Patienten ist trotz hoher Procalcitoninwerte gut.

Extrem hohe IL-6-Werte können bei traumatischen Patienten gemessen werden. Abb.13 zeigt, dass hier keine Infektion vorliegt (PCT im Normbereich, kein TNF). Es handelt sich hier um eine traumatisch bedingte Gewebshypoxie mit komplikationslosem Verlauf. Das gemessene hohe IL-6 ist Ausdruck der Gewebereparatur.

Patienten mit einem schweren Unfalltrauma besitzen jedoch ein hohes Risiko, aufgrund sich schnell etablierender Immunparalyse (Monozytendekтивierung) schwere Infektionen bzw. septische Komplikationen auszubilden. Eine beginnende Infektion kann jedoch schnell mit unserem Diagnostikprogramm abgeklärt werden. Abb.14 zeigt einen Unfallpatienten. Anfänglich relativ hohe IL-6-Werte induzieren keine Procalcitoninerhöhung. Am 6. postoperativen Tag sehen wir den Beginn einer gramnegativen Infektion. Mit dem Nachweis von Endotoxin steigen jeweils versetzt um einen Tag das IL-6 und das Procalcitonin deutlich an (Lokalinfektion). Es liegen rechtzeitig eindeutige diagnostische Marker vor, um mit einer Fokussanierung zu beginnen.

Einen besonders hohen Stellenwert nimmt das vorgestellte Diagnostikprogramm beim Erkennen einer Mykose ein. Bereits nach der zweiten Blutabnahme kann die Verdachtsdiagnose mit sehr hoher Sicherheit gestellt werden. Wie in Abb.15 zu sehen ist, sind der lösliche IL-2-Rezeptor und das TNF im Verhältnis zu bakteriellen Infektionen sehr hoch. Meist kann man sehr viel IL-6, auch IL-8 (bei Lungen- und Leberbeteiligung) messen. Im Gegensatz zu bakteriellen Infektionen bleibt das PCT aber sehr gering (oft nur 0,6-1,5pg/ml). Wenn bei einem unklaren Krankheitsbild viel IL-6 gemessen wird, kein operativer Eingriff vorausging, es sich nicht um einen Patienten mit Unfalltrauma (Gewebshypoxie) handelt, müsste zwingend beim Vorliegen einer bakteriellen Infektion das Procalcitonin am folgenden Tag ansteigen. Wird jedoch ein niedriges Procalcitonin gemessen (bei hohem Spiegel s-IL-2R und TNF) kann die Verdachtsdiagnose Mykose geäußert werden und weitere mikrobiologische Untersuchungen angefordert werden. Die Prognose einer mykotischen Sepsis ist nur abhängig vom Abfall des IL-6. Ansteigende

Gewebshypoxie (Trauma)

ET	neg	neg.	neg.	neg.	neg.
IL-6	928	171	575	101	86
IL-8	18	5	7	9	14
TNF	9	15	14	7	7
PCT	0,5	0,8	0,4	0,5	0,4

aufeinanderfolgende Tage

Abb. 13: Entzündungsmarker bei Gewebshypoxie eines Patienten nach Unfalltrauma

**Übergang Gewebshypoxie → gramnegative Infektion
bei einem Patienten mit Unfalltrauma**

Tage	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
ET	neg.	neg.	neg.	neg.	3	15	19	10
s-IL-2R	912	841	778	819	1.018	839	947	1.210
IL-6	80	101	263	236	141	73	285	179
PCT	0,8	0,4	0,4	0,4	0,3	0,2	0,5	1,7

↑
etwas
Fieber

Abb. 14: Entzündungsmarker bei Gewebshypoxie mit beginnender nosokomialer gramnegativer Infektion bei einem Patienten nach Unfalltrauma

Diagnostik einer Mykose mit guter Prognose

Tage	1	2	3	4	5
ET	3	3	7	3	negativ
IL-6	222	168	46	57	39
PCT	0,6	1,0	0,8	0,5	0,4
s-IL-2R	6.265	6.608	7.441	5.488	5.652
TNF	59	67	44	47	38

Abb. 15: Zytokinmuster bei einem Patienten mit einer nachgewiesenen Mykose

s-IL-2R- und TNF-Werte stellen ein gutes prognostisches Zeichen im Sinne einer sich entwickelnden zellvermittelten Immunantwort dar. Bei immunsupprimierten Patienten mit einer verringerten T-Zellzahl muss im Verlauf einer Mykose mit einer bakteriellen Superinfektion gerechnet werden. Diese wird nach einem langen Verharren des PCT auf niedrigem Stand durch einen PCT-Anstieg sichtbar.

Das vorgestellte Diagnostikprogramm zeigt ebenso treffsicher (vor allem bei stark immunsupprimierten Patienten) zu einem Zeitpunkt ein Sepsisrisiko an, wo der Patient klinisch nicht septisch wirkt und der Allgemeinzustand noch relativ gut ist. Ausgewählt wurde ein fiktives Beispiel. Ausgangspunkt ist eine reduzierte Abwehrlage des Patienten mit einer absoluten T-Zellzahl von etwa 100/µl und einer sich täglich vermindernenden HLA-DR-Expression auf Monozyten, die mit ca. 50% immunparalytische Dimensionen erreicht. Mit einem Anstieg von IL-6 steigt verzögert um einen Tag jeweils das Procalcitonin an. Eine Schallmauer zur Sepsis sehen wir bei etwa 2,0 ng/ml. Ist eine Konstellation wie im letzten Teil der Abb. 16 erreicht, muss die Diagnose lauten: Sepsisgefahr in Immunparalyse. Zu diesem Zeitpunkt können eine Herdsanierung, gegebenenfalls Antibiose sowie immunstimulatorische Maßnahmen (GM-CSF) einen septischen Verlauf verhindern.

Die Abb. 17 fasst die Ergebnisse unseres Infektionsmonitorings zusammen, wobei zu beachten ist, dass nur ein punktueller zeitlicher Zustand beschrieben werden kann, aber alle Patienten sehr individuelle Verläufe zeigen. Die beschriebenen Grundprinzipien jedoch sind wiederkehrend. Eine Prognosestellung für den Patienten kann nur, wie beschrieben, mit multiparametrisch und im Verlauf angelegten Messungen realisiert werden. Bei OKT3- oder ATG-Gabe versagt die Prognose mit alleiniger PCT-Messung. Es wird eine bakterielle Infektion vorgetäuscht. Mit einer alleinigen IL-6-Bestimmung sind keine Differentialdiagnosen zwischen Gewebshypoxie, bakterieller Infektion und Mykose möglich. Diagnose und Prognose einer Mykose versagen mit einer isolierten PCT-Messung. Der Übergang einer traumatisch bedingten Gewebshypoxie in eine Infektion kann ebenfalls nur multiparametrisch erfasst werden. Bei bakteriell ausgelöster In -

abs. T-ZZ	101	93	76	105
DR+Mono	80	75	69	59
s-IL-2R	1000	2000	3000	4500
IL-6	100	160	300	500
PCT	0.9	1.1	1.6	1.8

Sepsisgefahr bei Immunparalyse ↑
klinisch noch nicht septisch!

Abb. 16: Fiktives diagnostisches Beispiel eines Sepsisrisikos eines transplantierten Patienten.

	OKT 3 ATG	Gewebs- hypoxie	bakterielle Sepsis	Mykose
PCT	↑↑	-	↑/↑↑	(↑) oft 0,6-1,5
IL-6	↑	↑/↑↑	↑↑	↑ oder ↑↑
IL-8	↑	↑/↑↑	-/↑	- oder ↑ oder ↑↑
TNF-α	↑	-	↑	↑↑↑↑
s-IL-2R	↑	-	↑	↑↑↑↑
	Prognose versagt mit PCT allein	Prognose versagt mit IL-6/8 allein	Prognose mit ↑IL-6 → ↑PCT	Diagnose u. Prognose versagt mit PCT allein Prognose mit IL-6 möglich

Abb. 17: Diagnose- und Prognosestellung bei ITS-Patienten mittels Mediatormuster.

fektion bzw. Sepsis reagieren alle Parameter erwartungsgemäß in einer Reaktionskette ↑Endotoxin- ↑IL-6- ↑PCT (gramnegativ) bzw. ↑IL-6- ↑PCT (grampositiv). Prognosen können für den Patienten hervorragend gegeben werden.

Zusammenfassend sei nochmals auf die hervorragende Rolle unseres Diagnostikprogramms bei der Beurteilung eines Neuzugangs mit unklarem Schockgeschehen und unklarem Infektionsstatus auf einer Intensivstation in relativ kurzer Zeit hingewiesen. Bei zahlreichen Testanforderungen besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen ärztlicher Verdachtsdiagnose und labordi-

agnostischer Interpretation des Befundes, der sich auch klinisch im weiteren Verlauf bestätigt (z.B. Vd. Herzinfarkt/Lungenembolie versus schwere bakterielle Infektion, Rejektion versus Infektion). In vielen Fällen kann bereits nach einer einmaligen Blutabnahme eine Diagnose gegeben werden, spätestens nach einer zweiten Blutabnahme nach 24 Stunden ist eine Prognose für den Patienten möglich, welche dem Arzt Sicherheit für seine therapeutischen Maßnahmen bietet (Therapieüberwachung).

Er kann gegebenenfalls bereits Gefahren für den Patienten zu einem Zeitpunkt erkennen, wo der Patient noch

gut intensivmedizinisch zu betreuen ist, und sofort die Fokussuche aufnehmen.

Überlegungen zur Therapieintervention – Das Versagen von Therapiestrategien

Mit dem vorgestellten Diagnostikprogramm ist eine Grundlage für die Intensivmedizin geschaffen, die es ermöglicht, im Verlauf der Sepsis punktgerecht eine adäquate Therapie zu beginnen. Ausgehend von der Pathophysiologie der Sepsis müssen folgende Überlegungen angestellt werden: Jeder Entzündungsmediator besitzt sowohl eine physiologische als auch eine pathophysiologische Funktion bei der Aufrechterhaltung der Integrität eines Individuums. Folglich müssen alle eingesetzten Therapeutika durch Beeinflussung der entweder physiologischen oder pathophysiologischen Wirkungen im immunologischen Netzwerk entweder positive oder negative Wirkungen auf den Patienten besitzen. Diese Dualität der Mediatorwirkung sowie der Wirkung von Therapeutika soll in Abb. 18 dargestellt werden.

Entsprechend frühe aufeinanderfolgende Ereignisse im Aktivierungsprozess der Sepsis wurden bewusst ausgewählt, da besonders hier eine Therapieintervention sinnvoll erscheint. Aus der Abbildung ist zu ersehen, dass Unkenntnis immunologischer Zusammenhänge bei der Behandlung der Sepsis sehr schnell negative Folgen für einen Patienten induzieren kann (z.B. Vertiefung der Immunparalyse).

Als besonderes Beispiel soll das Risiko einer anti-TNF-Therapie dargestellt werden. In einer Studie wurde die anti-TNF-Therapie von hohen Titern an Interleukin-6 abhängig gemacht.

Wie aus Abb. 19 zu ersehen ist, besteht dabei die Gefahr, dass Patienten mit Gewebshypoxie ohne floride Infektion fälschlicherweise behandelt werden. Hier therapiert man niedrige, physiologisch notwendige TNF-Titer und läuft Gefahr, eine Immundepression zu induzieren. Ebenso falsch therapiert werden Sepsispatienten in der Grauzone zwischen pro- und antiinflammatorischer Phase, wo es eventuell bereits zu einem TNF-Abfall gekommen ist, bzw. bei Patienten im Finalstadium mit anhaltender Entzündungsreaktion (hohes IL-

Aktiv. Weg	Wirkung		Therapeutikum	Therapiewirkung	
	physiolog. +	pathophys. -		+	-
Bakterium			Antibiotika	↓ Bakteriämie	↑ Endotoxämie
ET	↑ Hämatopoese ↑ Zytok. für Infektionsschutz ↑ Radioprotect. ↑ IL-1RA ↑ a-inf. Zyt.	überschieß. Zellaktivier. Kaskaden Mono, M Ø PMN, Endoth.	a-LPS-AK Pentaglobin	keine biologische Wirkung wenig Neutralisation ET Immunmodulation! ↑ DR ⁺ - Mono, ↑ Opson. ↑ CMJ, ↑ T B, ↑ Serumbakt.	

Aktiv. Weg	Wirkung		Therapeutikum	Therapiewirkung	
	physiolog. +	pathophys. -		+	-
ET-Bind.proteine					
LBP	Transport ET zu HDL = Neutralisat.	Transport ET an CD14 ⁺ - Z (Mono, M Ø, PMN) und Aktivier.	a-LBP-AK	↓ Aktivierung Mono M Ø, PMN	Verhindert Transport ET zum HDL und Neutralisation
BPJ	Neutralisat. ET		rekombin. BPJ		sehr kurze Halbwertszeit Prophylaxe schwierig
HDL	Neutralisat. ET		HDL	Neutralisation ET, aber Konkurrenz ET-Bindung durch andere Transportproteine	
S-CD 14	Blockade Mono-Aktiv.	Endothel-Aktivierung	S-CD 14	↓ Monoaktivierung	↓ HDL-Transport ↑ Endothelaktivier. ↑ proinfl. Zytokine ↑ Immunparalyse

Aktiv. Weg	Wirkung		Therapeutikum	Therapiewirkung	
	physiolog. +	pathophys. -		+	-
CD 14 Mono, M Ø PMN	Infekt-abwehr	Überstimulation Dysregulat ↓ Gegenreg.	a-CD 14	Blockade Zellaktivier.	↑ Immunparalyse ↓ Phagozytose ↓ CMI ↓ AK ↑ Infekte
Zytokine					
IL-1			IL-1-Rezept. Antagonist	kein Erfolg	
TNF			a-TNF Lipoxigenase-Inhibitor Phosphodiesterase-hemmer	kein Erfolg Ursache? Phasen IA Phasen Sepsis! Es profitieren nur Pat.-Subgruppen!	in a-inflamm. Phase ↑ Immunparalyse, wenn ↓ TNF (-) Wirkung auf Pat. in Gewebshypoxie! (Kein ↑ TNF; IL-6 nicht proinfl.)

Abb. 18: Physiologische und pathophysiologische Wirkung von Entzündungsmediatoren und Therapeutika (Fortsetzung siehe nächste Seite)

6) und Monozytendeaktivierung (kein TNF). Wo kein TNF ist, darf kein TNF neutralisiert werden! Es profitiert lediglich ein Sepsissubkollektiv in der frühen proinflammatorischen Phase, wobei zu bemerken ist, dass das Zeitfenster für eine anti-TNF-Behandlung nur sehr klein ist und der Arzt zu diesem Zeitpunkt noch sehr gut intensivmedizinisch therapieren kann.

Logischerweise ergibt sich aus all diesen Zusammenhängen, dass bei einem Einsatz aller potentiell immunmodulatorisch wirkenden Therapeutika genaueste Überlegungen zu Therapiezeitpunkt und Therapiewirkung zu erfolgen haben, um das Krankheitsbild des Patienten nicht zu verschlimmern. Ausgewählte Beispiele sind in Abb. 20 dargestellt.

Zusammenfassend sollen noch stichpunktartig einige Gesichtspunkte über die Ursachen der Erfolglosigkeit immunologischer Therapiestrategien dargestellt werden.

- Einfach erscheinende Kettenabläufe lassen sich durch neue Medikamente nicht immer unterbrechen, weil *Aktivierungen im Infektionsgeschehen über alternative Wege* ablaufen.
- Natürliche Gegenregulation wird gestört (antiinflammatorisch)
- Beeinflussung eines Parameters löst Aktivierung anderer Kaskaden aus! Netzwerkproblem (komplex, interaktiv, regulatorisch)
- Physiologische Mengen an Mediatoren werden zum Überleben benötigt! (z.B. Endotoxin, TNF, CD14), Therapiestrategie endet in Immunparalyse!
- Falscher Zeitpunkt einer Behandlung (Phasen der Immunreaktion).

Diskussion

Das Wissen um die Pathophysiologie von SIRS und Sepsis ist in den letzten Jahren ständig gewachsen und hat zahlreiche Therapeutika zur Entwicklung gebracht. Logischerweise musste ein höherer Maßstab an die Diagnostik infektionsrelevanter Mediatoren gelegt werden. Seit längerer Zeit wird deshalb intensive Forschungsarbeit auf den Gebieten des Endotoxins, Procalcitonins, der Zytokine und Zellrezeptoren betrieben (1, 2, 4, 6, 11).

Schlüsselmediatoren wie TNF, IL-6 und IL-8 sind sensitive Indikatoren

Aktiv. Weg	Wirkung		Thera- peutikum	Therapiewirkung	
	physiolog. +	pathophys. -		+	-
Mediatoren					
Lipid ~					
Endothel					
Gerinnung					
↓					
○ ○ ○ ○					

Abb. 18: Fortsetzung

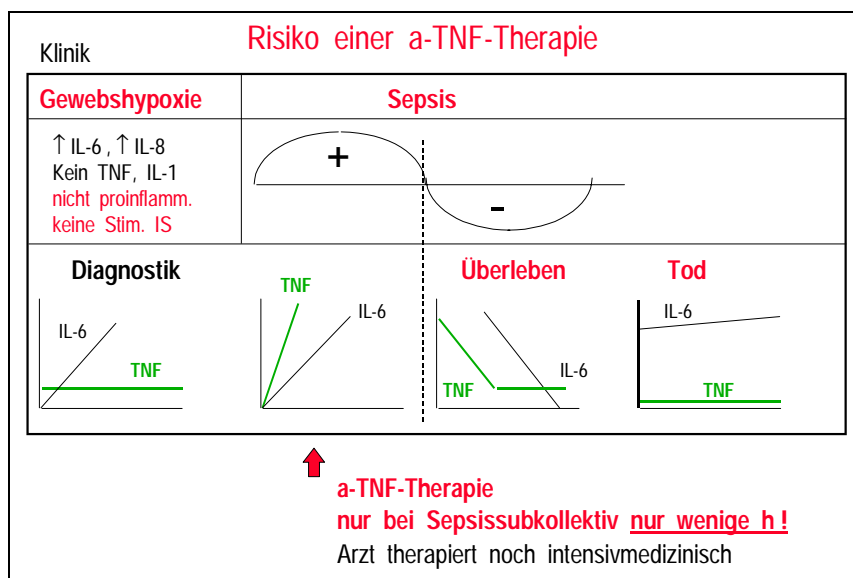


Abb. 19: Risiko einer α-TNF-Therapie

zellulärer Aktivierungen im akuten Entzündungsprozess (3, 11, 22) und seit dem Einsatz des Immulite (Hermann Biermann GmbH) für die tägliche Diagnostik schnell verfügbar. Überschießende Reaktionen führen zum systemischen Entzündungssyndrom. Ursache des SIRS sind nicht nur Infektionen, sondern auch sterile inflammatorische zytokinerzeugende Reize (Polytrauma, Verbrennung, Blutung) (5). Erhöhte Zytokinspiegel finden sich ebenfalls bei Autoimmunerkrankungen und Chemotherapie. Eine markante systemische Reaktion findet man aber auch bei einer OKT3- bzw. ATG-Antikörperbehandlung (Rejektionstherapie bei Organ-

transplantation, die ausgelöst durch einen massiven TNF-Anstieg zu einem sehr hohen Procalcitoninspiegel führen kann und somit diagnostisch ein Sepsis-Syndrom vortäuscht (Abb.11). Unsere Studie beweist eindeutig, dass eine exakte Differentialdiagnose und Prognose für einen Risikopatienten nur gelingt, wenn genügend Parameter zur Verfügung stehen, die, wie wir nachweisen konnten, krankheitsspezifische Diagnosemuster bilden. Mit Hilfe unseres infektionsimmunologischen Diagnostikprogramms gelingt eine exakte Differentialdiagnose hinsichtlich Gewebshypoxie bei Trauma bzw. schweren allgemein-chirurgischen Eingriffen,

beginnender Beteiligung von Infektionen, OKT3- bzw. ATG-bedingter Procalcitoninerhöhung ohne oder mit begleitender Infektion, bakterieller Lokalinfektion, Sepsisgefährdung, bakterieller Sepsis, Mykose, der Erkennung immunparalytischer Komplikationen, der exakten Einschätzung von Schwere und Prognose einer Infektion bzw. einer Therapiekontrolle nach chirurgischer Herdsanierung, kalkulierter Antibiose (auch bei negativem mikrobiologischen Nachweis), veno-venöser Hämofiltration und Dialyse, hochdosierter Immunglobulingabe, neurogener Stimulation oder GM-CSF-Stimulation.

Bei unklarem Infektionsstatus stehen alle Ergebnisse nach zirka 2 bis 3 Stunden zur Verfügung und lassen unter Berücksichtigung des Gesamtbildes (Grunderkrankung, klinischer Zustand, Therapieverfahren) sehr klare Diagnosen und Prognosen zu.

Endotoxin, TNF, IL-6, (bei Lungen- und Leberbeteiligung IL-8), und Procalcitonin steigen bei einer beginnenden Infektion zeitversetzt im Patientenplasma an. Dieser physiologische Ablauf lässt sich bei bakterieller Infektion besonders gut am Patienten beobachten und ist die Grundlage einer täglichen Prognose für Risikopatienten. Infektionsimmunologisch prognostisch aussagefähig ist hauptsächlich der IL-6-Spiegel in der frühen Phase einer Infektion, nicht mehr, wenn in Immunparalyse und Endothelversagen Hauptorte der IL-6-Produktion fehlen! Das IL-6 als Entzündungsparameter zeigt lebensbedrohliche Krisen im Falle fulminant verlaufender Sepsis an (eigene Untersuchungen).

Erhöhte IL-6-Werte werden für fast alle akuten Krankheitsbilder beschrieben und haben einen hohen Voraussagewert für die Schwere der Krankheit, das Ausmaß der Sepsis (18).

Eine besonders große Bedeutung erlangt das IL-6 bei der Diagnose und Prognose von neonatalen Infektionen (3). Waage et al. (1989) berichten, dass bei einer Meningokokkensepsis das Zytokin IL-6 am besten mit der Mortalität korreliert und als Marker einer systemischen Entzündung angesehen werden kann. Nach Fassbender et al. (1993) besitzt das IL-6 einen prediktiven Voraussagewert für nosokomiale Infektionen und Meduri et al. (1995) zeigen, dass das IL-6 ein geeigneter Laborparameter ist, um eine Überlebensprognose bei Patienten mit ARDS

Sepsis / TNF	
Therapiezeitpunkt	Therapiewirkung
Frühphase pro-inflamat. Wenige Stunden	Spätphase anti-inflamat.
↑↑↑ TNF	↑ TNF → Ü ↓ TNF-Immuno- paralyse → =
a-TNF bremst Überstim. IS durch ↓↓ TNF	Grenzbereich ? +/- ? ? wie lange ?
IFN γ Schockinduktion ↑↑↑ TNF Entgleisung IR	Stabils. Abwehr ↑ TNF ↑↑ DR ⁺ - Mono
Pent- oxyphyllin ↑ Prostaglan- dine → ↓ TNF	↑↑ Immun- paralyse
a-Rheumatika ↑ TNF → ↑ Sepsis	↓ PGE → ↑ TNF
? aber > 100 Mediatoren im Netzwerk mit (+) (-) ?	

Abb. 20: Therapiezeitpunkt und Therapiewirkung bei der Sepsis

zu geben. IL-6 ist ebenfalls bei Leberzirrhose erhöht und korreliert mit der Schwere des Organversagens (24). Roumen et al. (1993) fanden unterschiedliche IL-6-Profile für verschiedene Patientengruppen. Während Patienten mit einem rupturierten abdominalen Aortenaneurysma einen verzögerten IL-6-Anstieg zeigten, hatten traumatisierte Patienten unmittelbar nach dem traumauslösenden Ereignis die höchsten Konzentrationen an IL-6. Besonders in jüngster Zeit werden Ergebnisse über Zytokinmessungen mit unterschiedlicher Fragestellung bei operativen Eingriffen veröffentlicht und mit herkömmlichen Parametern (Akute-Phase-Proteine) verglichen, mit dem postoperativen Verlauf und dem Auftreten nosokomialer Infektionen korreliert (10, 12, 13, 16, 19). Besonders interessant,

weil klinisch sehr relevant, sind daher vor allem vergleichende Messungen von Zytokinen sowohl im Plasma des Patienten als auch in Körperflüssigkeiten (z.B. im Peritonealexsudat bei sekundärer Peritonitis) (17). Nach Ohzato et al. (1992) existiert eine positive Korrelation des IL-6-Anstiegs mit dem chirurgischen Stress einer Operation (Länge der Operation, Blutverlust). Veröffentlichungen von Cruickshank et al. (1990) und Roumen et al. (1992) zeigen ebenfalls, dass hohe postoperative Konzentrationen an IL-6 mit dem Ausmaß des chirurgischen Traumas korrelieren. Bezüglich des TNF fanden Roumen et al. (1993) Differenzen im Zytokinprofil bei 3 Patientengruppen, die drei unterschiedliche pathogene Bedingungen repräsentieren, nämlich Trauma, he-

morrhagischer Schock und Ischemie-Reperfusionsschaden. Im Anfangsstadium sind die TNF-Konzentrationen beim hämorrhagischen Schock höher als beim Trauma. Schock ist ein Hauptfaktor zur Freisetzung von TNF-α. Experimentell wurde bestätigt, dass eine intestinale Ischämie mit Reperfusionsschaden zu 5- bis 10-fach erhöhten zirkulierenden TNF-α-Spiegeln führt (21) und dass Hypoxie allein einen wesentlichen Stimulus für humane periphere Blutmonozyten zur TNF-Produktion darstellt (22).

Bei schweren allgemein chirurgischen Operationen kommt es nach eigenen Untersuchungen (Leberresektion) bereits intraoperativ zu einem starken kurzfristigen Anstieg proinflammatorischer Zytokine (TNF, IL-6, IL-8) in Abhängigkeit vom operativen Schweregrad, der eine akute Phase der Leber auslöst, um das Operationstrauma zu bekämpfen. Bei nicht streuendem Operationsherd fallen die Zytokine rasch und induzieren kein Procalcitonin.

Aus eigenen Untersuchungen ist ebenfalls ersichtlich, dass nach schwerem Unfalltrauma bei günstigem Verlauf das IL-6 innerhalb von 24 bis 48 Stunden wieder auf den Normalwert abfällt. Bei massiven traumatischen Komplikationen kann eine sehr hohe IL-6-Konzentration als Zeichen einer bestehenden Gewebshypoxie viele Tage bestehen bleiben, die allerdings oft in einer Infektion mündet. Die Kombination erhöhtes TNF, s-IL-2R und IL-6 deutet in diesem Zusammenhang sehr sicher auf ein infektiöses Geschehen hin (außer nach Organtransplantation, wo die gleichen Parameter auch bei einer Abstoßungskrise erhöht sind) und wird spätestens nach 24 Stunden durch ein ansteigendes Procalcitonin bewiesen. Die Messung dieser Frühmarker hat besonders in chirurgischen Fächern den Vorteil, sehr zeitig die Fokussuche und -sanierung aufnehmen zu können. Nachfolgend können die IL-6-Werte uns entscheidend bei der Therapieüberwachung helfen. Kontinuierlich fallendes IL-6 weist eine gute Prognose für den Patienten aus.

Nach Döcke et al. (1997) besitzt die Bestimmung der Plasma-IL-6- und -IL-8-Spiegel nur einen begrenzten diagnostischen Wert, da beide Zytokine nicht nur nach Infektion von Blutzellen gebildet werden, sondern auch aus anderen Kompartimenten wie von Endothelzellen, Fibroblasten und Muskelzellen

sekretiert werden können, womit eine genaue Aussage fraglich wird. Dieser Nachteil kann in unseren Untersuchungen mit der gleichzeitigen Messung weiterer Infektionsparameter wie Endotoxin, TNF und Procalcitonin ausgeglichen werden (siehe Abschnitt Gewebshypoxie).

Das Sepsis-Syndrom ist mit der Produktion von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen assoziiert. Alle Zytokine befinden sich in einem Netzwerk und werden von vielen Faktoren beeinflusst wie z.B. Rezeptorbindung, Metabolismus, Abbau und Inhibitorneutralisation. Sie entscheiden, ob inflammatorische oder antiinflammatorische Reaktionen predominieren (14, 15). Casey et al. (1993) beschreiben, dass Plasmaprocalcitoninkonzentrationen und Endotoxin-Spiegel mit dem Überleben bei Patienten mit Sepsis-Syndrom korrelieren. Sie fanden stark erhöhte Plasmaspiegel von Endotoxin, TNF, IL-6 und IL-1 β in Patienten mit Sepsis-Syndrom gegenüber anderen kritisch kranken Patienten ohne septisches Krankheitsbild (Myokardinfarkt, kardiogener Schock, Lungenembolie, intrakranielle Blutung). Ein LPS-Zytokin-Score korrelierte streng mit der auftretenden Sepsis-Mortalität. Die IL-6-Spiegel waren in Patienten mit tödlichem Ausgang höher, als bei Patienten, die überlebten, während für LPS und TNF- α diese Unterschiede nicht gezeigt werden konnten. TNF ist damit kein Prognosemarker. Patienten mit sehr hohen TNF-Werten überlebten (auch in eigenen Untersuchungen), während nicht nachweisbare TNF-Spiegel auf Immunparalyse und Mortalität hinweisen. Diese Ergebnisse können von uns bestätigt werden. Niedrige TNF-Werte im späten Sepsisverlauf bei anhaltend hoher IL-6-Produktion (anhaltender Entzündungsprozess) stellen ein schlechtes prognostisches Zeichen dar und sind als Hinweis auf eine Immunparalyse in der antiinflammatorischen Phase der Sepsis mit Monozytendeaktivierung zu sehen.

Hohe Serum-IL-8-Werte bei septischen Patienten korrelieren stark mit einem fatalen Verlauf, während bei einem nicht septischen Multiorganversagen kein IL-8 nachweisbar ist (21).

Kurz nach Operationsende fällt das IL-8 (mg/l. Werte >200 pg/ml) schnell wieder auf Normalwerte ab. Verantwortlich für die IL-8-Bildung ist oxidativer Stress nach ischämischer Reperfusion oder Gewebsschaden. Einen se-

kundären Anstieg des IL-8 sieht man lediglich bei akuten Komplikationen oder septischen Verläufen (20). Im Verlauf einer schweren Sepsis mit Übergang in Immunparalyse durch eine Monozytendeaktivierung sowie einer damit initiierten gestörten T-Zellfunktion wächst die Gefahr nosokomialer Mykosen, die ein immunkompetenter Organismus leicht abwehren kann. Es treten auch persistierende und rezidivierende bakterielle Infektionen auf, die den Verlauf der Erkrankung protrahieren (15).

Bei stark immunsupprimierten organtransplantierten Patienten mit absoluten T-Zellzahlen bei 100/ μ l über einen längeren Zeitraum finden sich oft Virusinfektionen oder Mykosen, die unter der aggressiven Therapie eine septische bakterielle Superinfektion mit entsprechendem Diagnosemuster zeigen. Diese Risikopatienten sind mit unserem Diagnostikprogramm leicht aufzufinden.

Bei der Diagnostik von Mykosen ist unser vorgestelltes Untersuchungsprogramm von besonderem Wert. Hier zeigt sich ein Parameternmuster, welches bereits nach einer zweiten Blutabnahme nach zirka 24 Stunden eine sehr sichere Verdachtsdiagnose zulässt. Relativ hohe Spiegel an löslichem IL-2-Rezeptor und TNF- α verbunden mit hohem Interleukin-6 (auch Interleukin-8 bei Lungen- und Leberbeteiligung) bei nicht zu erwartenden niedrigen Procalcitoninwerten deuten auf eine Mykose hin. Wenn bei einer zweiten Blutabnahme trotz eines sehr hohen IL-6-Wertes keine PCT-Erhöhung folgt, kann die Verdachtsdiagnose Mykose sehr sicher gestellt werden (eigene Beobachtung an zahlreichen Mykoseverläufen). Die Prognose einer mykotischen Sepsis ist nur abhängig vom Abfall des IL-6. Ein passagerer Anstieg des löslichen IL-2-Rezeptors und des TNF stellen ein gutes prognostisches Zeichen im Sinne einer sich entwickelnden effizienten T-Zellabwehr dar. Bei kontinuierlichem Abfall des IL-6 muss die Therapie als effektiv eingestuft werden. Wieder langsam abfallende s-IL-2R- und TNF-Werte sprechen für das Ausheilen einer Mykose. Vergleichbare Untersuchungen und Ergebnisinterpretationen sind uns aus der Literatur nicht bekannt. Beschrieben wurde beispielsweise bei Mykosen ein septisch erhöhtes Procalcitonin. Es liegt die Vermutung nahe, dass mit dem beschriebenen Anstieg des Procalcitonins

eine nicht nachgewiesene bakterielle Superinfektion erfasst wurde.

Danksagung

Wir danken Fr. Kerner u. Fr. Maneck für die zuverlässige und fachgerechte Assistenz.

Die Messung der DR⁺-Monozyten erfolgte im Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin, Universität Leipzig.

Literatur

1. Adamik B, Zimecki M, Wlaszczyk A, Kübler A (1997) *Immunological Status of Septic and Trauma Patients. II. Proliferative Response and Production of Interleukin 6 and Tumor Necrosis Factor α by Peripheral Blood Mononuclear Cells from Septic Survivor, Non-Survivor and Trauma Patients: a Correlation with the Survival Rate.* Arch Immunol et Therap Exp 45: 277-284
2. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM (1996) *Procalcitonin in Diagnosis of Severe Infections.* Eur J Med Res 1: 331-333
3. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F (1994) *Interleukin-6: A Sensitive Parameter for the Early Diagnosis of Neonatal Bacterial Infection.* Pediatrics 93: 54-58
4. Casey LC, Balk RA, Bone RC (1993) *Plasma Cytokine and Endotoxin Levels Correlate with Survival in Patients with the Sepsis Syndrome.* Ann Intern Med 119: 771-778
5. Caty MG, Guice KS, Oldman KT (1990) *Evidence for tumor necrosis factor-induced pulmonary microvascular injury after intestinal ischemia-reperfusion injury.* Ann Surg 212: 694-700
6. Chollet-Martin S, Montravers P, Gibert C, Elbim C, Desmots JM, Fagon JY, Gougerot-Pocidalo (1993) *High levels of Interleukin-8 in the blood and Alveolar Spaces of Patients with Pneumonia and Adult Respiratory Distress Syndrome.* Infection and Immunity 61: 4553-4559
7. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJG (1990) *Response of Serum IL-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity.* Clin Sci 79: 161-165
8. Döcke WD, Reinke P, Syrbe U, Platzer C, Asadullah K, Krausch D, Zuckermann H, Volk HD (1997) *Immunoparalysis in Sepsis - from Phenomenon to Treatment Strategies.* Transplantationsmedizin 9: 55-65
9. Ertel W, Kremer JP, Kenney J, Steckholzer U, Jarrar D, Trentz O, Schildberg FW (1995) *Downregulation of Proinflammatory Cytokine Release in Whole Blood From Septic Patients.* Blood 85: 1341-1347
10. Fassbender K, Pargger H, Müller W, Zimmerli W (1993) *Interleukin-6 and acute phase protein concentrations in surgical intensive care unit patients: Diagnostic signs in nosocomial infection.* Critical Care Medicine 21: 1175
11. Függer R, Rogy M, Klimann S, Prager M, Kyräl E, Hamilton G, Schulz F (1992) *Endotoxin, TNF- α , and IL-6 bei abdominaler Sepsis.* Acta Chir Austriaca 24: 174-179
12. Függer R, Zadrobilek E, Göttinger P, Klimann S, Rogy M, Winkler S, Andel H, Mittelböck M, Roth E, Schulz F, Fritsch A (1993) *Periopera-*

13. Ghezzi P, Dinarello CA, Bianchi M (1991) Hypoxia increases production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by human mononuclear cells. *Cytokine* 3: 189-194
14. Goldie AS, Fearon KCH, Ross JA, Barclay R, Jackson RE, Grant IS, Ramsay G, Blyth AS, Howie JC (1995) Natural cytokine antagonists and endogenous antiendotoxin core antibodies in sepsis syndrome. *Jama* 274: 172-177
15. Grimminger F, Mayer K, Seeger W (1997) Gibt es eine gesicherte Immuntherapie bei der Sepsis? *Internist* 38: 541-552
16. Haupt W, Hohenberger W, Mueller R, Klein P, Christou NV (1997) Association between Preoperative Acute Phase Response and Postoperative Complications. *Eur J Surg* 163: 39-44
17. Holzheimer RG, Schein M, Wittmann DH (1995) Inflammatory Response in Peritoneal Exudate and Plasma of Patients Undergoing Planned Relaparotomy for Severe Secondary Peritonitis. *Arch Surg* 130: 1314-1320
18. Krafte-Jacobs B, Bock GH (1996) Circulating erythropoietin and interleukin-6 concentrations increase in critically ill children with sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 24 (9): 1455-1459
19. Kragshjerg P, Holmberg H, Vikerfors T (1995) Serum Concentrations of Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor- α , and C-Reactive Protein in Patients Undergoing Major Operations. *Eur J Surg* 161: 17-22
20. Lorenz I, Dumon D, Khanna R, Röher HD, Scharf RE, Schneider EM (1996) Interleukin-8 (IL-8) as a prognostic factor for infectious complications and tissue damage after surgery. 27th Annual Meeting of the German Society of Immunology, Hamburg
21. Meduri GU, Headly S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, Leeper K (1995) Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. *Chest* 107: 1062
22. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U (1996) Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *The Journal of Pediatrics* 129 (4): 574-580
23. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, Ogato A, Tagoh H, Monden M, Gotoh M, Kishimoto T, Mori T (1992) Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: Detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after Surgery. *Surgery* 111 (2): 201-209
24. Rosenbloom AJ, Pinsky MR, Bryant JL, Shin A, Tran T, Whiteside T (1995) Leukozyte activation in the peripheral blood of patients with cirrhosis of liver and SIRS. Correlation with Serum Interleukin-6-levels and Organ Dysfunction. *Jama* 274: 58-65
25. Roumen RMH, van Meurs PA, Kuypers HHC (1992) Serum interleukin-6 and reactive protein responses in patients after laparoscopic or conventional cholecystectomy. *Eur J Surg* 158: 541-544
26. Roumen RMH, Hendriks T, van der Ven-Jongekrijg J, Nieuwenhuijzen GAP, Sauerwein RW, van der Meer JWM, Goris RJA (1993) Cytokine Patterns in Patients After Major Vascular Surgery, Hemorrhagic Shock, and Severe Blunt Trauma. Relation with Subsequent Adult Respiratory Distress Syndrome and Multiple Organ Failure. *Annals of Surgery* 218 (6): 769-776
27. Volk HD, Reinke P, Krausch D, Zuckermann H, Asadullah K, Müller JM, Kox WJ, Döcke WD (1995) HLA-DR-Expression auf Monozyten bei Peritonitis und Sepsis - Möglichkeiten eines therapeutischen Ansatzes. *Chir Gastroenterol* 11 (2): 34-41
28. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T (1989) The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. *J Exp Med* 169: 333-338
29. Zabel P, Schade FU (1993) Therapiestrategien gegen Mediatoren beim septischen Schock. *Immun Infekt* 21: 45-50

Dr. Maria Werner
Institut für Laboratoriumsmedizin,
Klinische Chemie und Molekulare
Diagnostik
Universitätsklinikum Leipzig, AöR
Liebigstr. 27
D-04103 Leipzig
E-mail:
mwerner@medizin.uni-leipzig.de

A. Nierhaus, J. Schulte am Esch (Eds.)

Sepsis, SIRS, Immune Response – Concepts, Diagnostics and Therapy

Sepsis and septic shock and the delayed multi-organ dysfunction syndrome continue to be the major determinants for adverse outcome in critically ill patients, even though substantial advances in the field of supportive therapy could be identified recently. This development was paralleled by a surge in the knowledge and understanding of the underlying immunological regulatory and counter-regulatory responses. The essence of these data resulted in new insights indicating strongly that MODS is the clinical expression of profoundly dysregulated immunological pathways. As a consequence, intensive care nowadays increasingly has to focus on the pathomechanisms and pathophysiology of MODS, taking into account the innate immune response, its means of diagnosis and its molecular (patho)biology.

This book contains the major part of the program of the Third International Symposium on "Sepsis, SIRS, Immune Response". The aim of this conference was to gather an international and multidisciplinary panel of clinical and basic experts to discuss and review recent progress in the field of intensive care with special emphasis on inflammation, sepsis and the complex immunological interactions between subsystems of the innate immune response, which up to now have been somewhat underrecognised by the intensive care community.

144 pages, ISBN 3-89967-101-5 (Europe) / ISBN 1-59326-066-0 (USA)

Price: 20,- Euro

PABST SCIENCE PUBLISHERS

Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550,

E-mail: pabst.publishers@t-online.de – Internet: <http://www.pabst-publishers.com>