

Diplomarbeit

**IL-6 als Verlaufsparemeter zur Beurteilung des SIRS nach
großen thoraxchirurgischen Eingriffen**

eingereicht von
Sedin Bajrić

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am
**Abtl. für Thorax- und Hyperbare Chirurgie
Medizinische Universität Graz**

unter der Anleitung von:
**Neuböck, Nicole, Univ. Ass. Dr.
Smolle-Jüttner, Freyja-Maria, Univ.-Prof. Dr.med.univ.**

Graz, Februar 2012

Sedin Bajrić

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, Februar 2012

Unterschrift

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit nur das Maskulinum verwendet. Selbstverständlich sind jedoch, sofern nicht explizit angegeben, immer beide Geschlechter gemeint.

Meiner Lieben Mutter in Dankbarkeit gewidmet.

I. Danksagungen

Im Besonderen möchte ich meinen Eltern danken, die mir dieses Studium ermöglicht haben und mir in allen Lebenslagen liebevoll und wohlwollend zur Seite standen.

Weiter danke ich meiner Gattin, die mich während den letzten Jahren in allen Lebensbereichen optimal unterstützt hat, mir immer zur Seite stand, und an mich glaubte.

Ein großes Dankeschön ergeht an meine Erstbetreuerin, Univ. Ass. Dr. Neuböck, Nicole (Klinische Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie, LKH Graz) für die Überlassung des Themas und geduldige und freundliche Hilfe und Unterstützung. Mein besonderer Dank gilt auch meiner zweiten Betreuerin, Frau Univ.-Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner (Leiterin der Klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie, LKH Graz).

Zu Dank an dieser Stelle verpflichtet bin ich auch Herrn cand. med. Stephan Nuhsbaumer für die Lösung verschiedenster organisatorischer Probleme und dessen Hilfe viel zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Ich danke allen, die mich bei meiner Diplomarbeit unterstützten und allen, die bei dieser Danksagung nicht namentlich genannt sind.

II. Zusammenfassung

Die postoperative oder posttraumatische bakterielle Sepsis bzw. das systemische inflammatorische Response Syndrom (SIRS) sind nach wie vor eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität auf Intensivstationen (1). Die möglichst frühe Erkennung und Therapie von Sepsis bzw. SIRS ist dabei essentiell für das Outcome des Patienten. Aufgrund der bestehenden Problematik der Sepsis entwickelte sich eine intensive Suche nach frühen und relevanten Indikatoren, die mit dem Einhergehen einer Sepsis korrelieren. Im Fall einer Sepsis oder eines SIRS werden auf Grund der systemischen Entzündungsreaktion verschiedene Entzündungsmarker in den Blutkreislauf sezerniert und können dort nachgewiesen werden. Das C-reaktive Protein z.B. ist ein relativ zuverlässiger Parameter, weist jedoch einen trägen und für Frühdiagnostik zu späten Anstieg nach 24–36 Stunden auf. Dagegen haben sich Interleukine 6 und 8 als vielversprechende Marker bei septischen Patienten erwiesen. Interleukin-6 (IL-6) – einer der wichtigsten Induktoren hepatischer Proteinsynthese – wird im Rahmen einer Entzündungsreaktion frühzeitig sezerniert und ist relativ leicht im Serum nachzuweisen (1).

Seit April 2009 läuft eine Prospektive Studie auf Intensivstationen im chirurgischen Bereich des LKH Graz. Mit dieser Studie soll festgestellt werden, inwiefern es bereits vor der Ausprägung einer klinischen Symptomatik zu einem Anstieg von IL-6 im Serum von intensivpflichtigen Patienten nach großen thoraxchirurgischen Eingriffen kommt.

Ziel der Arbeit war die Evaluierung der Einsatzbarkeit von IL-6 als Biomarker in der klinischen Sepsis/SIRS auf der Basis bisheriger Studien und eine Analyse der Ergebnisse bei den ersten Patienten der aktuellen Studie. Auch die Dynamik des Parameters bei Patienten mit und ohne Sepsis/SIRS sollte bestimmt werden (1). Als zu evaluierende klinische Gruppen wurden Patienten mit Sepsis, SIRS und solche ohne entzündliche Komplikationen definiert.

Die Resultate zeigen erwartungsgemäß einen deutlichen Unterschied aller Entzündungsparameter in den einzelnen Gruppen. Die Sepsis und Nicht-Sepsis Patienten lassen sich anhand der IL-6 Werte im Serum in den ersten sechs Tagen nach thoraxchirurgischen Eingriffen deutlich unterscheiden. In diesem Stadium der Studie können allerdings aufgrund der noch geringen Anzahl bisher untersuchten Patienten und bestätigter Sepsis-Fälle noch keine statistisch relevanten Schlussfolgerungen getroffen werden, sondern lediglich Trends beschrieben werden.

III. Abstract

The postoperative or posttraumatic bacterial sepsis or Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) still remains a major cause of morbidity and mortality in intensive care units (1). The earliest possible detection and treatment of sepsis or SIRS is essential for the outcome of the patient. Due to the existing problem of sepsis, an intensive search for early and sensitive indicators that correlate with associated sepsis was developed. In case of sepsis or SIRS because of the systemic inflammatory reaction, various inflammatory markers are secreted in the bloodstream and can later be detected. The C-reactive protein e.g. is a relatively reliable parameter, however, it has slow, and for early diagnosis too late, increases after 24-36 hours. In contrast, interleukins 6 and 8 have proven to be promising markers in septic patients. Interleukin-6 (IL-6) – one of the most important inducers of hepatic protein synthesis – is secreted in an early inflammatory response and relatively easily detected in the serum (1).

Since April 2009, a prospective study is under way in intensive care in the surgical area of the LKH Graz. Goal of this study is to determine to what extent it comes to an increase of IL-6 in the serum of critically ill patients after major thoracic surgery, even before the severity of clinical symptoms.

The aim of this work was to evaluate the feasibility of using IL-6 as a biomarker in clinical sepsis/SIRS on the basis of previous studies and an analysis of the results of the first patients in the current study. The dynamics of the parameter in patients with and without sepsis/SIRS should be determined (1). As clinical groups to be evaluated, patients with sepsis, SIRS and those without inflammatory complications were defined.

As expected, the results show a significant difference of all parameters of inflammation in each group. The septic and non-septic patients differ significantly on the basis of the IL-6 levels in serum in the first six days after thoracic surgery. However, due to the still small number of observed patients and confirmed sepsis

cases, statistically relevant conclusions cannot be made at this stage of the study; instead, merely trends can be described.

IV. Vorwort

Diese Diplomarbeit ist Teil einer größeren Studie, die an der Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wird. Die Sepsis/SIRS (Systemisches inflammatorisches Response Syndrom) und das oft nachfolgende septisch-toxische Multiorganversagen (MODS) sind in den westlichen Industrieländern die häufigste Todesursache schwerstverletzter Patienten (1). Nach einem schweren Trauma wie z.B. auch nach einer großen Operation kommt es in Folge von Gewebsverletzung mit Zerstörung von Weichteilgewebe und Ausbildung eines hämorrhagischen Schocks zur Entstehung einer akuten, zunächst lokal begrenzten Entzündungsreaktion unter Rekrutierung aller Komponenten des humoralen und zellulären Abwehrsystems. Das Immunsystem des Patienten hat hier eine zentrale Rolle: wenn es in der Lage ist, eine akute posttraumatische Reaktion lokal zu begrenzen und die pathogenen Noxen zu eliminieren, wird die Sepsis verhindert. Wenn das nicht der Fall ist, kann es zu einer generalisierten inflammatorischen Reaktion des gesamten Organismus kommen. Aus dieser generalisierten inflammatorischen Reaktion des Körpers können Mikrozirkulationsstörungen bis hin zum Organversagen resultieren (1). Je früher einer solchen Entwicklung therapeutisch entgegengesteuert werden kann, desto besser sind die Therapieaussichten.

Die Suche nach einem zuverlässigen Sepsisparameter der auf potentielle Sepsis/SIRS frühzeitig hinweisen könnte, stellt sich als eine echte Herausforderung dar. Da Interleukine als systemische Mediatoren einer lokalen Entzündungsreaktion in das Blutgefäßsystem ausgeschüttet werden hat es in der Vergangenheit zahlreiche Versuche gegeben, die Interleukin-Konzentration im Plasma als prognostischen Parameter bei diesen zum Teil lebensbedrohlichen Krankheiten zu evaluieren und in die klinische Praxis einzuführen (1). Vor allem Interleukine, als eine große Gruppe von den Zytokinen, die an der Steuerung einer für den Organismus passenden Immunantwort als erste Moleküle beteiligt sind, wurden als potentielle frühe Sepsismarker vermutet (1).

Ziel dieser Arbeit ist unter anderem die Erforschung des Nutzens von Interleukin-6 als frühzeitiger Biomarker in der klinischen Sepsis durch bisherige Studien und Publikationen.

V. Inhaltsverzeichnis

I.	Danksagungen	III
II.	Zusammenfassung.....	IV
III.	Abstract.....	VI
IV.	Vorwort.....	VIII
V.	Inhaltsverzeichnis.....	X
VI.	Glossar und Abkürzungen.....	XII
VII.	Abbildungsverzeichnis.....	XIII
VIII.	Tabellenverzeichnis.....	XIV
1	Einleitung	1
1.1	Arbeitshypothese und Hintergrund der Arbeit	1
1.2	Sepsis	2
1.2.1	Definition und Klassifikation	2
1.2.2	Häufigkeit und Epidemiologie.....	4
1.2.3	Diagnosekriterien	9
1.2.4	Therapie.....	11
2	Sepsisparameter	14
2.1	Klassische Parameter	14
2.2	Procalcitonin.....	16
2.3	C - Reaktives Protein	17
2.4	Lipopolysaccharid bindendes Protein (LBP)	18
2.5	Zytokine	20
3	Interleukin-6	25
3.1	Interleukin-6: Pathophysiologische Bedeutung	27
3.2	Interleukin-6: Messmethoden und Bestimmung	30
3.3	Interleukin 6: Ausschüttung und der Verlauf bei der Infektion	31
3.4	Thoraxchirurgische Eingriffe und IL-6	32
4	IL-6 Studie an der Medizinischen Universität Graz.....	35
4.1	Zielsetzung und Fragestellung	35
4.2	Patienten und Methode	36
4.3	Vorgehen	36
4.4	Statistik und Datenverwaltung.....	37

5	Ergebnisse	39
5.1	Klinisch – demographische Daten.....	39
5.2	Präoperativer IL-6 Wert.....	40
5.3	IL-6 und Sepsis Patienten	40
5.4	IL-6 und SIRS Patienten	42
5.5	IL-6 und Patienten ohne SIRS/Sepsis.....	43
6	Diskussion.....	47
7	Literaturverzeichnis	50

VI. Glossar und Abkürzungen

ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ACCP	American College of Chest Physicians
BCSF	B-cell stimulating factor
CRP	C-reaktives Protein
CDF	cytolytic differentiation factor
HSF	hepatocyte stimulating factor
HWZ	Halbwertszeit
IL	Interleukin
IL-6	Interleukin-6
LBP	Lipopolysaccharid bindendes Protein
LPS	Lipopolysaccharide
LOS	Lipooligosachharide
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non small cell lung cancer</i>)
PCT	Procalcitonin
PDGF	Plateled-derived growth factor
PPO	Postpneumektomie-Ödem
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SCCM	Society of Critical Care Medicine
TNF- α	Tumornekrosefaktor-Alpha

VII. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz der Sepsis und Letalität auf intensivmedizinischem Bereich in Österreich und im Vergleich mit weiteren EU- Ländern übernommen von (103).....	7
Abbildung 2: Inzidenz von Sepsis nach Geschlecht, 1979 – 2000, übernommen von (7).....	8
Abbildung 3: Einfluss einer verspäteten antimikrobiellen Therapie auf die Letalität von Patienten mit septischem Schock modifiziert nach (19)	12
Abbildung 4: IL-6 Struktur (40).....	25
Abbildung 5: Biologische Wirkungen des IL-6 (104).....	29
Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Ausschüttung von IL-6 vs. CRP bei Entzündung übernommen von (35).....	32
Abbildung 7: Verlauf der Serumkonzentrationen von IL-6 bei allen 3 Sepsispatienten über den Messzeitraum (die ersten 6 Tage postoperativ) ...	41
Abbildung 8: Punktuelle Verteilung von postoperativen Werten des IL-6 nach Gruppen	45

VIII. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen des SIRS, der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischen Schocks modifiziert nach (6)	4
Tabelle 2: Häufigkeit einzelner Erreger der Sepsis modifiziert nach (41)	8
Tabelle 3: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock (modifiziert nach 14) entsprechend den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien.....	10
Tabelle 4: Referenzbereich von Procalcitonin (30)	16
Tabelle 5: Vergleich verschiedener Sepsis-Parameter	19
Tabelle 6: Übersicht Interleukine (IL-1 bis IL-10) und Interferone modifiziert nach (11).....	23
Tabelle 7: Normalwerte von Interleukin-6 modifiziert nach (45).....	26
Tabelle 8: Infektionsquellen der Sepsis modifiziert nach (71)	33
Tabelle 9: Alter und Geschlecht von Patienten mit Sepsis/SIRS und ohne Sepsis/SIRS	39
Tabelle 10: Klinische Daten der Patienten mit Sepsis und SIRS	40
Tabelle 11: Vergleich der IL-6 Werte zwischen den Gruppen von Patienten mit Sepsis/SIRS und Patienten ohne Sepsis/SIRS	43
Tabelle 12: IL-6 Werte im postoperativen Verlauf: Prozentueller Vergleich zwischen den Gruppen.....	44

1 Einleitung

1.1 Arbeitshypothese und Hintergrund der Arbeit

Postoperatives systemisches inflammatorisches Response Syndrom (SIRS) und Sepsis bzw. septischer Schock werden immer noch zu den häufigsten postoperativen Komplikationen und zu den häufigsten Todesursachen auf Intensivstationen gezählt (2). Dennoch ist die Sepsis im Bewusstsein von vielen Menschen immer noch nicht richtig präsent. Die möglichst frühe Erkennung und Therapie einer Sepsis/SIRS ist dabei von zentraler Bedeutung und könnte entscheidend hilfreich sein, um die postoperative Mortalität deutlich zu senken.

Ein **Systemic Inflammatory Response Syndrome** (SIRS) ist vorhanden, wenn zwei von vier folgenden Parametern erfüllt sind: Leukozyten über $20 \times 10^9 / l$, oder unter $3 \times 10^9 / l$, Temperatur über $38^\circ C$ oder unter $36^\circ C$, Herzfrequenz über 100/min und Tachypnoe über 20/min). Wird eine positive Bakterienkultur gewonnen, so handelt es sich um eine Sepsis. (5; 15).

Im klinischen Alltag ergeben sich daraus zwei Probleme: erstens können die genannten klinischen Symptome auch durch andere Faktoren wie Blutverlust, virale Infekte, oder respiratorischen Stress verursacht werden; zweitens dauert die Auswertung der Kulturen auf Bakterien bis zu 48 Stunden (1). Zusätzlich sind falsch negative Kulturen bei Patienten mit Sepsis durchaus häufig. Da die Konsequenzen einer verzögerten Therapie verheerend sein können, werden Antibiotika breit und hochdosiert sofort mit dem Einsetzen von klinischen Symptomen verabreicht. Im weiteren Verlauf weist dann aber nur ein Prozentsatz der antibiotisch behandelten Patienten tatsächlich Kriterien einer Sepsis auf. Somit wird ein Teil der Patienten unnötig antibiotisch behandelt, was unter anderem zu Resistenzentwicklungen, Nebenwirkungen und erheblichem Kostenaufwand führt. Andererseits entwickelt sich die Sepsis initial bei vielen Patienten schleichend, um dann plötzlich eine schnelle Dynamik zu entwickeln, bei der auch intensivste Therapiemaßnahmen der Entwicklung der Erkrankung hinterherhinken (1).

Aufgrund dieser Problematik entwickelte sich eine intensive Suche nach frühen und relevanten Indikatoren, die mit dem Einhergehen einer Sepsis/SIRS korrelieren bzw. den klinischen Symptomen vorangehen (1). Im Fall einer Sepsis oder eines SIRS werden aufgrund der systemischen Entzündungsreaktion verschiedene Entzündungsmarker in den Blutkreislauf sezerniert und können dort nachgewiesen werden. Das C-reaktive Protein ist zwar ein relativ zuverlässiger Parameter, weist jedoch einen trägen und für Frühdiagnostik zu späten Anstieg nach 24-48 Stunden auf. Dagegen haben sich die Interleukine 6 und 8 als vielversprechende Marker bei septischen Patienten erwiesen. IL-6, einer der wichtigsten Induktoren hepatischer Proteinsynthese, wird im Rahmen einer Entzündungsreaktion frühzeitig sezerniert und ist relativ leicht im Serum nachzuweisen. In der Literatur wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen IL-6-Erhöhung und dem Zustandsbild eines SIRS/Sepsis nachgewiesen. Dabei erleichterte IL-6 als zusätzlicher Parameter zu der Leukozytenzahl und den klinischen Symptomen die Diagnosefindung. Allerdings wurde IL-6 in den meisten Studien erst beim Einsetzen klinischer Symptome bestimmt, somit bleibt unklar inwiefern dieses Zytokin nicht bereits vor Einsetzen klinischer Symptome erhöht ist, und somit der Frühdiagnose dienen kann (1).

1.2 Sepsis

1.2.1 Definition und Klassifikation

Die Problematik der Sepsis ist schon seit langem bekannt. Den Begriff „Sepsis“ verwendete schon Hippokrates, um eine Krankheit zu beschreiben, die 1-2 Wochen nach der Verwundung als Fieber beginnt, „das verursacht wird durch eine Materie, die fault“ , (von griechisch *Fäulnis, Verwesung*) und häufig mit dem Tod endet (3).

Heute wird eine Sepsis als komplexe systemische Entzündungsreaktion des Organismus auf eine Infektion definiert. Die verschiedenen Vorgänge und Schädigungsmechanismen, die sich im Rahmen einer Sepsis abspielen, machen eine genauere Definition schwer.

Eine erste moderne Definition der Sepsis legte im Jahr 1914 Hugo Schrottmüller vor:

„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem kontinuierlich oder periodisch pathogene Bakterien in den Kreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ (3).

Die Sepsis wurde in dieser Definition nicht mehr als Fäulnis betrachtet, sondern als eine komplexe infektiöse Krankheitserscheinung.

Eine modernere Sicht der Sepsis wurde 1989 von Bone veröffentlicht. Er schrieb:

"Sepsis ist definiert als eine Invasion von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in den Blutstrom zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion" (4).

Mit dem Ziel einer „*Standardisierung der Terminologie*“ der Sepsis, haben im Jahr 1991 die Mitglieder der Konsensus-Konferenz des *American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medizin* weitere Definitionen und Begriffe vorgeschlagen. Seit 2001 werden SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock getrennt definiert und unterliegen diesbezüglich spezifischen Diagnosekriterien (5).

Begriffe	Definitionen
SIRS	Mindestens zwei der folgenden Kriterien : - Körpertemperatur > 38 °C oder < 36 °C - Herzfrequenz > 90 Schläge/min - Atemfrequenz > 20 Atemzüge/min oder Hyperventilation mit einem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck < 32 torr - Leukozytose > 12.000 Zellen/mm ³ , Leukopenie < 4000 Zellen/mm ³ oder > 10 % unreife neutrophile Granulozyten
Sepsis	Infektion und mindestens zwei der SIRS-Kriterien
schwere Sepsis	Sepsis mit Organdysfunktion, Hypotension (< 90 mm Hg oder Blutdruckabfall > 40 mm Hg) oder Perfusionsstörungen
septischer Schock	Kriterien der schweren Sepsis mit einer Hypotension, die nicht auf eine adäquate Volumentherapie anspricht. Auch bei Patienten, deren Hypotension mit vasoaktiven Substanzen therapiert wird, die allerdings Zeichen einer Hypoperfusion und Einschränkungen der Organfunktion aufweisen, liegt ein septischer Schock vor.

Tabelle 1: Definitionen des SIRS, der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischen Schocks modifiziert nach (6)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Sepsis als SIRS (Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom) mit nachgewiesener oder sehr wahrscheinlicher Infektion definiert ist. Die Erreger sind in den meisten Fällen gram-positive, knapp gefolgt von gram-negativen Bakterien. Dies bestätigte auch eine Studie aus den USA von Martin et al. aus dem Jahr 2003. In dieser Studie wurden die Erreger der Sepsis in einem Zeitraum von 1979 bis 2000 ermittelt, wobei sich zeigte, dass 45% der Erreger gram-positive und 44% gram-negative Bakterien waren, während der Anteil anderer Keime 11 % betrug (7).

1.2.2 Häufigkeit und Epidemiologie

Aufgrund von steigendem Alter, Immunschwäche und Invasität, stellt das Krankheitsbild der Sepsis eine medizinisch-therapeutische und sozioökonomische Herausforderung dar. Nach Schätzungen sterben derzeit jährlich weltweit circa

500.000 Patienten an den Folgen einer Sepsis, das sind etwa 1.400 pro Tag. In Österreich beläuft sich die Zahl auf etwa 15.000 jährlich (13; 97; 98).

Die schwere Sepsis und der septische Schock haben eine hohe Letalität (13). Etwa jede zweite Person, die an einer schweren Sepsis erkrankt, stirbt daran (10). In Deutschland versterben jährlich ca. 60.000 Patienten an einer schweren Sepsis, womit diese nach akutem Herzinfarkt und Tumorleiden die dritthäufigste Todesursache darstellt (13).

In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 150.000 Menschen an einer Sepsis (9). Nach aktuellen Schätzungen des *Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet)* beträgt die Inzidenz in Deutschland pro 1.000 stationären Patienten zwischen 8,1 und 15. In einer Studie der Deutschen Sepsis Gesellschaft aus dem Jahr 2010 zeigt die Inzidenz einen jährlichen Zuwachs von 13,7 % auf (17). In einer Studie über Epidemiologie der Sepsis in den USA zwischen 1979 und 2000 zeigte sich, dass sich dort die Inzidenz der Sepsis im Verlauf von Jahrzehnten auf etwa 3 pro 1000 Einwohner und Jahr gesteigert hat, wobei Männer etwas stärker betroffen sind als Frauen (8). Ein besonderes Problem der Sepsis ist die Tatsache, dass insbesondere auf Intensivstationen die Zahlen immer noch sehr hoch sind (71; 78; 98).

Heute sind neben der hohen Letalitätsrate der Sepsis auch ökonomische Faktoren bedeutend. In einer retrospektiven Studie aus Deutschland mit 385 Patienten aus drei Universitätskliniken betrugen die mittleren Kosten pro Patient mit schwerer Sepsis 23.297 € (mittlere Tageskosten 1.318 €) (97; 98). Die mittlere Liegedauer auf der Intensivstation betrug 16,6 Tage und die Letalität betrug 43%. Neben dem Ressourcenverbrauch einzelner therapeutischer Maßnahmen, sind die hohen direkten Intensivstation-Kosten der Sepsis auch die Folge des hohen personellen Aufwands. Die Kosten für nicht-überlebende Patienten waren deutlich höher als für die überlebenden Patienten (25.446 € versus 21.984 €), obwohl die Intensivstation-Liegedauer bei den Überlebenden länger war (97; 98). Schätzungen nach geht man von 44.000 bis 95.000 Fällen pro Jahr an schwerer Sepsis in Deutschland aus.

Leider gibt es bisher kaum Studien, in denen die direkten Kosten der Sepsis in Österreich erfasst wurden. Für die indirekten Kosten gibt es auch nur Schätzungen.

Die Häufigkeit einer schweren Sepsis auf einer Intensivstation wird mit 5,5% bis 11,3% der behandelten Patienten angegeben. Die Gesamtrelation betrifft 6/1000 Krankenhaus- und 24-136/1000 Intensivstation-Aufnahmen. Die Inzidenz eines septischen Schocks liegt bei Intensivpatienten um 4-6%. Patienten mit Sepsis haben deutlich längere Liegezeiten auf der Intensivstation im Vergleich zu nicht-septischen Patienten (97; 98).

In einer Studie von Alberti et al. wurde im Zeitraum von 1997 bis 1998 die Epidemiologie der Sepsis für europäische, kanadische und israelische Kliniken untersucht (77). Die Untersuchung umfasste 28 Intensivstationen. Es wurden insgesamt 14364 Patienten in die Studie eingeschlossen, 1531 davon erfüllten die Kriterien einer Sepsis. Von dieser Sepsis-Gruppe wurden 167 Patienten mit einer schweren Sepsis identifiziert. Abhängig von der Schwere der Erkrankung war die Mortalitätsrate bei diesem Patientenkollektiv 25% -60% (77).

Im Jahre 2002 untersuchten Jean-Louis Vincent et al. über einen Zeitraum von 15 Tagen die Epidemiologie der Sepsis in verschiedenen Krankenhäusern in Europa unter Einschluss aller Stationen der Krankenhäuser (13). 23 europäische Länder nahmen an einer sogenannten SOAP-Studie teil. Es wurden insgesamt 3147 Patienten eingeschlossen. Aus 8 verschiedenen medizinischen Zentren aus Österreich waren 68 Patienten an dieser Studie beteiligt. Laut Daten aus dieser Studie lag die Prävalenz der Sepsis in Österreich bei etwa 39%, und der schweren Sepsis 27%. In den übrigen 22 europäischen Ländern lag die Sepsis-Prävalenz bei 23 % und die Prävalenz der schweren Sepsis bei 27% (13).

Abbildung 1 zeigt einen Vergleich der Prävalenz der Sepsis und Letalität zwischen Österreich und einigen europäischen Ländern:

Mortality, %

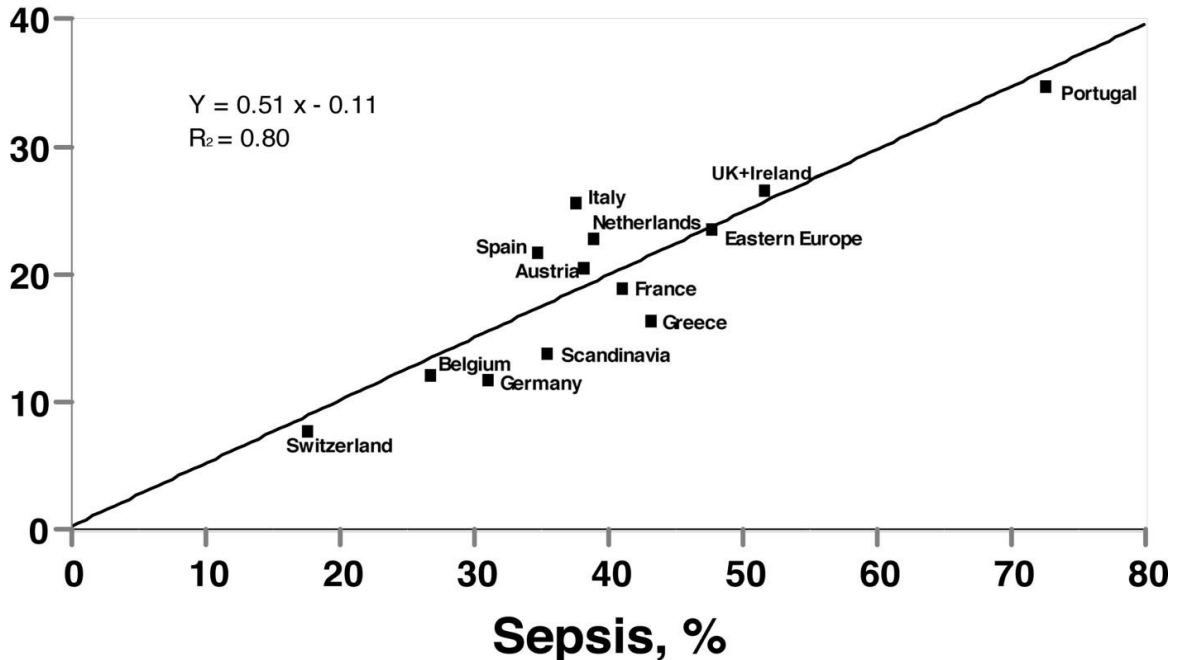


Abbildung 1: Prävalenz der Sepsis und Letalität auf intensivmedizinischem Bereich in Österreich und im Vergleich mit weiteren EU- Ländern übernommen von (103)

Wie diese Abbildung zeigt, hat die schwere Sepsis eine hohe Inzidenz, die mit einer verstärkten Letalität einhergeht. Sepsis zeigt im Vergleich zu Colon- bzw. Mammakarzinom eine ca. dreifach höhere Sterblichkeit und stellt eine der häufigsten Todesursachen auf Intensivstationen dar (99).

Die Inzidenz von Sepsis und die Zahl der Sepsis-Todesfälle steigen, wobei die Gesamtmortalität bei Patienten mit Sepsis rückläufig ist. Es gibt auch demographische Unterschiede und Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der Inzidenz von Sepsis. Das bestätigte auch eine Studie von Martin et al. die über einen Zeitraum von 1979 bis 2000 die Daten von etwa 750 Millionen Hospitalisierungen in den USA untersucht (7).

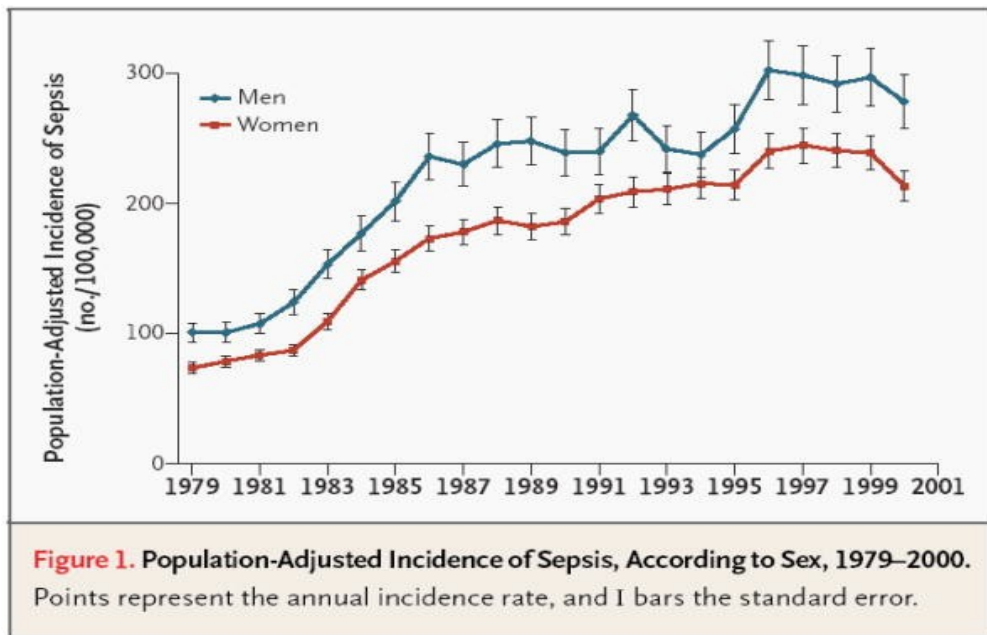


Abbildung 2: Inzidenz von Sepsis nach Geschlecht, 1979 – 2000, übernommen von (7)

Eine Sepsis trat häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Zwischen 1979 und 2000 kam es zu einem Anstieg der Inzidenz von Sepsis von 8,7 Prozent. Die Rate der Sepsis durch Pilzorganismen ist um 207 Prozent gestiegen und stellt mit gram-positiven Bakterien die vorherrschenden Erreger nach 1987 dar. Die Sepsismortalität sank im Krankenhaus in den Jahren 1979 bis 1984 von 27,8 % auf 17,9 %.

Das Keimspektrum der Sepsis und die Häufigkeit einzelner Erreger wurden in einer Studie aus dem Jahr 1996 von Brun-Buisson et al. genauer untersucht. In 45% der Fälle wurde ein grampositiver bakterieller Erreger identifiziert, in 44% der Fälle ein gramnegativer. Andere Keime wurden in etwa 11 % der Fälle gefunden (41).

Gram-positive Bakterien	Gram-negative Bakterien
Staphylococcus aureus 19%	Escherichia coli 22%
Streptococcus pneumoniae 9%	Pseudomonas aeruginosa 6%
Koagulase-negative Staphylokokken 6%	Klebsiellen 5%
β-hämolyisierende Streptokokken 4%	Enterobacter 4%
Enterokokken 3%	

Tabelle 2: Häufigkeit einzelner Erreger der Sepsis modifiziert nach (41)

1.2.3 Diagnosekriterien

Der Zeitpunkt der Diagnose und damit die frühzeitige Initiierung der kausalen und supportiven Therapie ist die entscheidende Determinante der Letalität. Sowohl im prähospitalen als auch im intrahospitalen Verlauf der Erkrankung vergehen häufig mehrere Stunden bis zur Diagnose und einer adäquaten Behandlung auf der Intensivstation (21).

Eine schnelle, sichere und zielgerichtete Diagnose ist also die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie. Derzeit lässt sich nur durch die Messung vieler unterschiedlicher Vitalparameter und Laborwerte eine Sepsis sicher diagnostizieren. Es gibt zurzeit keinen Parameter, der allein zur Diagnose der Sepsis führen kann (15).

„Eine Bakteriämie findet sich in Abhängigkeit von einer antibiotischen Vorbehandlung nur bei durchschnittlich 30% von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock. Insgesamt kann in ca. 30% kein mikrobiologisch gesicherter Infektionsnachweis geführt werden, obwohl eine Infektion nach klinischen Kriterien wahrscheinlich ist. Die Interpretation mikrobiologischer Befunde ist bei kritisch kranken Patienten häufig problematisch, da häufig Mikroorganismen nachgewiesen werden, die lediglich einer Kolonisation entsprechen können. Kritisch kranke Patienten weisen häufig ein SIRS und multiple Organdysfunktionen auf, der kausale Zusammenhang mit einer Infektion ist daher oft nicht sicher nachzuweisen,“ (15; 17).

Heute entsprechen die Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock immer noch den ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz-Kriterien (*American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference*) aus dem Jahr 1992:

I. Nachweis der Infektion:

- Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien.

II. Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) (mind. 2 Kriterien):

- Fieber ($\geq 38\text{ °C}$) oder Hypothermie ($\leq 36\text{ °C}$) bestätigt durch eine rektale, intravasale oder intravesikale Messung
- Tachykardie: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
- Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4,3\text{ kPa}/\leq 33\text{ mmHg}$).
- Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4.000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differenzialblutbild.

III. Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium):

- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.
- Arterielle Hypoxämie: $\text{PaCO}_2 \leq 10\text{ kPa}$ ($\leq 75\text{ mmHg}$) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $\leq 33\text{ kPa}$ ($\leq 250\text{ mmHg}$) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.
- Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0,5\text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins > 2 -mal oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
- Metabolische Azidose: Base Excess $\leq 5\text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5$ -mal oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.

Sepsis: Kriterien I und II.

Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III.

Septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90\text{ mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65\text{ mmHg}$ oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90\text{ mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $\geq 65\text{ mmHg}$ zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

Tabelle 3: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock (modifiziert nach 14) entsprechend den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien

Auf Intensivstationen in Deutschland wurde unter Verwendung der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz diagnostischen Kriterien eine Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks von 11% und eine Krankenhaussterblichkeit von 55% beobachtet (16).

Aus diesen verschiedenen oben angeführten Gründen erschließt sich deutlich, dass schwere Sepsis und septischer Schock trotz Fortschritten in der Medizin und Therapie, immer noch mit einer hohen Sterblichkeitsrate verbunden sind. Die Sepsis bleibt damit das wichtigste und gefährlichste Krankheitsbild auf Intensivstationen.

1.2.4 Therapie

Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock gelten als „schwer krank“ und müssen im Intensivmedizinischen Bereich behandelt werden. Einige Untersuchungen haben gezeigt, dass der rasche Beginn einer adäquaten Therapie von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock ist (19).

Die Therapie muss häufig schon vor dem definitiven Erregernachweis eingeleitet werden. Grundvoraussetzung jeder Sepsis-Therapie ist die erfolgreiche und vollständige Sanierung des zugrunde liegenden Infektionsherdes (Fokussanierung). Diesbezüglich sind beispielweise folgende Maßnahme wichtig: Entfernung von Implantaten und infiziertem Fremdmaterial, Inzisionen bzw. Drainage von Abszessen, Wunderöffnung und Nekrektomie, Amputation und Fasziotomie sowie operative Behandlung von Peritonitis, Anastomosen-Insuffizienz und Ileus durch Peritoneallavage, Drainage oder Enterostomie (18).

In Abhängigkeit vom Gesamtzustand sollten die Patienten vor einer notwendigen chirurgischen Sanierung bestmöglich vorbereitet werden. Nutzen und Risiko müssen auch in Betracht herangezogen werden.

Weiterhin ist neben der chirurgischen Herdsanierung die adäquate Antibiotikatherapie für den Verlauf der Erkrankung wichtig. Adäquate

Antibiotikatherapie bedeutet nicht nur die richtige Wahl des Antibiotikums, sondern auch die schnellstmögliche Einleitung in der Therapie. Das bestätigte auch eine Studie von Kumar et al aus dem Jahr 2006. Sie zeigten in einer großen multizentrischen retrospektiven Observationsstudie an 2154 Patienten mit septischem Schock, die keine initiale Antibiotikatherapie erhielten, eine Abnahme der Überlebensrate von 7,6 % pro Stunde bis zur ersten Antibiotikagabe (19).

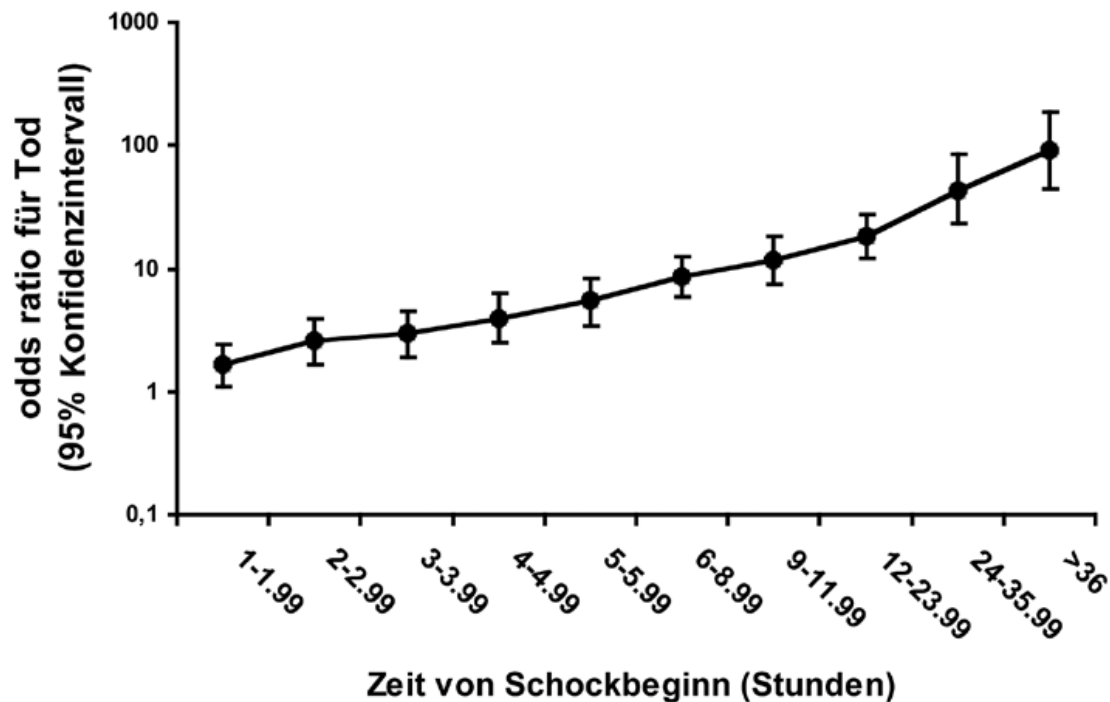


Abbildung 3: Einfluss einer verspäteten antimikrobiellen Therapie auf die Letalität von Patienten mit septischem Schock modifiziert nach (19)

Verspätete Diagnosestellung, und verspätete Antibiotikatherapie sowie fehlende chirurgische Herdsanierung vermindern die Überlebenswahrscheinlichkeit des Sepsis-Patienten (20).

In einer jüngst durchgeführten repräsentativen Studie des *Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet)* gelang sogar nur bei 57,3% der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ein mikrobiologischer Erregernachweis. Der Versuch einer mikrobiologischen Diagnosesicherung darf daher bei Patienten mit schweren Infektionen nicht zu einer Verzögerung der Therapieeinleitung führen (20).

Parallel zur sog. kausalen Therapie durch chirurgische Herdsanierung und Antibiose kommt der supportiven und adjunktiven Therapie eine vitale Bedeutung zu. Zu den supportiven Maßnahmen zählen hämodynamische Stabilisierung (z.B. Volumensubstitution bzw. Volumentherapie), Transfusionstherapie, Katecholamintherapie und Airway-Management sowie Beatmung (etwa 85% der Sepsispatienten müssen beatmet werden). Adjunktive Therapie bezeichnet die gemeinsam mit und zusätzlich zur kausalen und supportiven Therapie der Sepsis angewandten Maßnahmen (15). Diese Behandlung kann bestehen aus: Glukokortikosteroiden, intensivierter Insulintherapie, rekombinantem aktiviertem Protein C (rhAPC), und Selen-Therapie (15; 17; 18).

Natürlich können nicht alle dieser Verfahren bei allen Patienten mit Sepsis zur Anwendung kommen und auch die Therapiedauer ist individuell höchst unterschiedlich. Sie richtet sich nach der Art der Infektion, nachgewiesenen Erregern und dem klinischen Ansprechen des Patienten auf die Therapie. Jedenfalls sollten Antibiotika so kurz wie möglich und so lang wie nötig verabreicht werden (15; 17; 18).

Die Einführung neuer, kostenintensiver Therapien kann zu einer erfolgreicherer Behandlung der Sepsis führen. Neuere Therapien müssen in Zukunft jedoch auch durch ihre Kosteneffektivität überzeugen, nicht nur allein durch ihren therapeutischen Erfolg (98).

2 Sepsisparameter

2.1 Klassische Parameter

Neben klinischem Bild und Symptomatik stehen im Blut und Plasma aber auch in Liquor cerebrospinalis und anderen Körperflüssigkeiten verschiedene Parameter zur Diagnose der Sepsis zur Verfügung. Mehr als 170 verschiedene Parameter einer Sepsis sind bis jetzt identifiziert worden, aber ein „idealer Sepsismarker“ wurde bislang noch nicht gefunden. Ein solcher sollte genug spezifisch und sensitiv sein, und gleichzeitig möglichst einfach, kostengünstig bzw. -effektiv und schnell bestimmbar sein (100).

Klassische Parameter, wie Körpertemperatur, Leukozytenzahl und die Herzfrequenz, sind nicht dazu geeignet, die Komplexität und das Ausmaß der inflammatorischen Immunantwort adäquat abzubilden (100). Parameter, die mit der Stärke der Inflammationsreaktion korrelieren und heute in der klinischen Diagnostik eingesetzt werden sollten, sind im wesentlichen Procalcitonin und – mit Einschränkungen, Interleukin-6 und CRP (21).

Mit dem wachsenden Wissen über die Entzündungsreaktion steigt gleichzeitig die Zahl neuer Sepsis-Parameter, die sich derzeit in weiterer klinischer Evaluierung befinden (22). Allgemeine Entzündungsparameter, wie z.B. Leukozyten-, oder Lymphozytenzahl, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und Körpertemperatur können auf eventuelle Komplikationen hinweisen, zeigen aber in ihrer isolierten Betrachtung keine ausreichende Zuverlässigkeit septische Komplikationen im Frühstadium aufzudecken. Patienten mit einer Sepsis oder schweren Infektion können z.B. eine erhöhte, erniedrigte oder aber auch eine normale Körpertemperatur aufweisen. Ebenso können Patienten mit schweren Infektionen normale, hohe oder niedrige Leukozytenzahlen zeigen (23).

Im Rahmen der Sepsis-Diagnostik finden zahlreiche Zytokine und chemische Marker bisher überwiegend in klinischen Studien und Forschung ihre Anwendung. Der Einsatz einer Vielzahl anderer Parameter zu diagnostischen Zwecken hat sich

bisher in der Praxis nicht bewährt (23). Gründe hierfür sind nicht zuletzt hohe Kosten, Kumulation bei der Niereninsuffizienz, ein hoher Zeitaufwand (z.B. ex Vivo Induktion von Tumornekrosefaktor- α im Vollblut), sowie eine nicht ausreichende Standardisierung und Validierung der Tests (24), oder noch fehlende Referenzbereiche (25). Von den vorgeschlagenen Messparametern wie z.B. Lactoferrin, alpha-Antitrypsin, Protein C, Interleukinen, Elastase, löslicher CD-14-Rezeptor, C-reaktives Protein, Procalcitonin und andere, haben sich bisher die wenigsten im klinischen Alltag durchsetzen können (26).

Die Problematik der Anwendung neuer Therapien zur Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks ist eng mit den Defiziten einer differenzierten Diagnosemöglichkeit verbunden (21).

Im Allgemeinen wird heutzutage bei der Diagnostik der Sepsis zwischen der Patientendiagnostik durch Bestimmung einiger Biomarker und der Erregerdiagnostik bzw. Erregeridentifizierung unterschieden. Bei einer Sepsis erfolgt die Diagnose aufgrund der wenig kennzeichnenden und unterschiedlichen Symptome häufig sehr spät. Eine schnelle Diagnosestellung ist jedoch wichtig, da Sepsis sich sehr schnell verschlimmern und zum Schock führen kann. Um eine eindeutige Diagnose zu stellen ist auch ein Nachweis eines Erregers im Blut oder im Abstrich erforderlich. Das kann aber bis zu 48 Stunden dauern und oft nur durch eine Diagnose bestätigt werden. Nur mit Hilfe einer Sepsis-Parameter-Untersuchung kann die Sepsis früh erkannt werden.

Möglichkeiten zur Früherkennung bestehen in der Bestimmung von Procalcitonin (PCT) Interleukin-6 (IL-6) und Lipopolysaccharid bindendes Protein (LBP), wobei IL-6 der Hauptvermittler der Akutphasenreaktion ist und das LBP zur Differenzierung von bakteriellen und viralen Infektionen dient. Zur Diagnosesicherung kann man IL-6 (oder IL-8), C-reaktives Protein (CRP) und PCT im Blut bestimmen (15; 18; 20; 21; 23; 35).

2.2 Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) ist eine Vorstufe des Hormons Calcitonin und wird physiologischer Weise in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Nach der Blutabnahme und in der Zirkulation ist der PCT relativ stabil (35).

Unter bestimmten Umständen wie z.B. Operationen oder Infektionen produzieren auch andere Zellen wie Leber- oder Fettzellen dieses Prohormon. Die HWZ von Procalcitonin beträgt etwa 24 Stunden. Daher werden stark erhöhte PCT-Konzentrationen auch bei thyreoidektomierten Patienten mit septischen Krankheitsverläufen gemessen (27).

Die Rolle des Procalcitonins in der Sepsisdiagnostik wird immer noch unterschiedlich diskutiert (23; 27; 28; 30; 32). Der Parameter zeichnet sich dadurch aus, dass seine Dynamik nicht bereits bei leichten Formen der Sepsis und des Multiorganversagens erschöpft ist, sondern dass gerade bei schwereren Verläufen als Ausdruck der Inflammationsreaktion extrem hohe PCT-Werte möglich sind. Nach Elimination eines Fokus und Abklingen des akuten Entzündungsschubs liegen die PCT-Werte in aller Regel innerhalb weniger Tage wieder im Normalbereich (28; 29). Aus Studien u.a. durchgeführt von Meisner et al. geht hervor, dass das operative Trauma selbst keine, oder nur eine sehr geringe Bildung von Procalcitonin induziert (30).

Normalperson	< 0,5 ng/ml
Chronisch entzündliche Prozesse	< 0,5 – 1 ng/ml
Virale Infektionen (akute Hep. B)	< 0,5 – 2 ng/ml
Leichte, lokal begrenzte bakterielle Infektionen	< 0,5 – 2 ng/ml
Pneumonie, SIRS, Polytrauma (ohne Infektion)	< 0,5 – 10 ng/ml
Polytrauma, Verbrennungen, Peritonitis	5 – 20 ng/ml
Schwere bakterielle Infektion, Sepsis, Multiorganversagen	10 – 1000 ng/ml

Tabelle 4: Referenzbereich von Procalcitonin (30)

Im strengen Sinne ist PCT kein spezifischer Entzündungs-Marker (101), da lokal begrenzte Infektionen, virale Infektionen chronische Entzündungen und

Autoimmunerkrankungen kaum zu einer Erhöhung des PCT- Spiegels im Plasma führen. Da PCT-Werte meist mit der Schwere der Erkrankung korrelieren, können jedoch gerade sie hilfreich bei der Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis sein (35).

2.3 C - Reaktives Protein

C-reaktives Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Protein, das als Reaktion auf eine Entzündung entsteht. CRP wird in der Leber gebildet und wird als unspezifischer Entzündungsparameter unter anderem zur Beurteilung des Schweregrades entzündlicher Erkrankungen herangezogen. Das CRP ist im Gegensatz zu anderen Parametern klinisch etabliert und wird bei Routine-Messungen häufig geprüft. Die Synthese von CRP in den Hepatozyten wird vor allem durch IL-6 stimuliert. Konzentrationserhöhung von CRP im Blut wird beispielsweise durch entzündliche Erkrankungen, operative Eingriffe, bösartige Tumore und einige Autoimmunerkrankungen hervorgerufen. CRP findet sich in geringen Mengen auch im Blut gesunder Menschen. Als Grenzwert gelten bei Erwachsenen Werte bis 10 mg/l bzw. 1 mg/dl. Im Rahmen einer Sepsis können CRP-Konzentrationen weit über 200 mg/dl beobachtet werden. In weiterer Folge bleibt das CRP jedoch oft weiterhin unspezifisch erhöht und bietet dann kein gutes Kriterium zur Verlaufsbeurteilung der systemischen Entzündungsreaktion (28; 31; 32).

Mit einem deutlichen Konzentrationsanstieg von CRP ist mit etwa 14-18 Stunden nach einem infektiösen Stimulus zu rechnen, der maximale Anstieg wird ca. 48-72 Stunden nach Beginn des Infektionsgeschehens beobachtet (33; 34). Eine Probenentnahme über mehrere Tage ist daher aussagekräftiger, als die Bestimmung eines Einzelwertes.

Ein Abfall der CRP-Konzentration im Referenzbereich ist ca. 3-7 Tage nach Ende einer Infektion zu erwarten (105). Im klinischen Alltag wird CRP als ein sensitiver, wenn auch sehr unspezifischer Laborparameter zur Erkennung entzündlicher Aktivität verwendet. Auch ohne klinische Symptomatik müssen erhöhte CRP-Konzentrationen durch weitere Untersuchungen immer abgeklärt werden.

2.4 Lipopolysaccharid bindendes Protein (LBP)

LBP ist ein „Akut-Phase-Protein“, das hauptsächlich in Hepatozyten gebildet wird (35). Es stellt einen relativ neuen Infektionsmarker bei gram-negativen, bakteriellen Infektionen dar. Im Gegensatz zum Procalcitonin ist das LBP im Plasmaspiegel bei schweren lokalisierten Infektionen sowie bei Sepsis erhöht. Das macht ihn als potenziellen frühen Infektionsmarker beispielsweise bei der akuten Appendizitis interessant (35; 36; 37). Lipopolysaccharide (LPS) und Lipooligosaccharide (LOS) sind von gram-negativen Bakterien gebildete Endotoxine. LPS und LOS sind potente Auslöser der inflammatorischen Immunantwort. Sie stimulieren die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-6, TNF- α , usw. durch Monozyten, Endothelzellen, Granulozyten und Lymphozyten. Das Lipopolysaccharid bindende Protein (LBP) vermittelt bzw. verbessert die Erkennung von LPS durch Effektorzellen.

LBP erlaubt die Differenzierung eines bakteriellen SIRS von einem nicht bakteriellen SIRS. Erhöhte IL-6 Werte ohne begleitende Erhöhung des LBP weisen auf ein nichtbakterielles SIRS hin, während wenig erhöhte IL-6 Werte und ein stark erhöhtes LBP einen Hinweis auf ein lokalisiertes Infektionsgeschehen und erhöhtes Sepsis-Risiko darstellen (35; 36). Bei gramnegativer Sepsis wurden im initialen Fieberschub ebenfalls stark erhöhte Werte beschrieben (37). LBP wird auch ohne Infektion kontinuierlich in Hepatozyten synthetisiert. Die normale Serumkonzentration beträgt 2-10 $\mu\text{g/l}$. Im Rahmen einer Akut-Phase Reaktion steigen die LBP Konzentrationen jedoch bis auf das 30-fache des Referenzbereiches an. Der Anstieg wird frühestens 24-48 Stunden nach dem auslösenden Ereignis evident, so dass LBP nicht zur Frühdiagnose einer bakteriellen Entzündung genutzt werden kann. Eine virale Infektion verursacht keine LBP Erhöhung (35; 36).

Tabelle 5. zeigt einige Parameter in Vergleich:

PARAMETER	SPEZIFITÄT	SENSITIVITÄT	VORTEILE	NACHTEILE
Procalcitonin	++++	+	Hohe Sensivität und Sensibilität für Sepsis; Gute Korrelation mit dem Schweregrad; schnelle Induktion (< 2 Stunde); HWZ 24 Stunde; Hohe Biostabilität	Bei schweren SIRS u.U. erhöht bei: Ausgedehnten Operationen, Polytrauma, hämorrh. Schock, kardiogener Schock, kardiopulm. Bypass, Geburtsstress, schweren Verbrennungen, C- Zell Karzinom, Immunsuppressiva. Kostenintensiv. Langsame Induktionszeit bei neonatalen Sepsis
C-reaktives Protein	+	++	Relativ kostengünstig	Geringe Spezifität; Langsame Induktion (Peak: >48h); geringer biologischer Range; Keine Korrelation mit dem Schweregrad
IL-6	+	++++	hohe Sensitivität; schnelle Induktion (Minuten); weiter biologischer Range	Geringe Spezifität; kurze HWZ (Minuten); geringe Biostabilität; kostenintensiv
LBP	+	++	hohe Sensitivität;	Geringe Spezifität; langsame Induktion; lange HWZ (>48 h); kostenintensiv
Leukozytenzahl	+	+	Einfach; kostengünstig	Geringe Spezifität
Temperatur	+	+	Einfach; kostengünstig	Geringe Spezifität

Tabelle 5: Vergleich verschiedener Sepsis-Parameter

Die Sepsis kann nicht anhand einzelner Parameter diagnostiziert werden, weshalb septische Erkrankungen häufig in einem späteren Stadium erkannt werden. Nach Angaben verschiedener Autoren liefert eine Kombination von

mindestens zwei der oben genannten Parameter im Rahmen einer Sepsis folgende Hinweise:

- Erhöhte IL-6 Werte bei normalem oder grenzwertigem PCT und/oder LBP sprechen für eine systemische Entzündungsreaktion ohne bakterielle Infektion, bedingt z.B. durch Hypoxie. Gleichzeitig erhöhte IL-6 und PCT oder LBP Werte weisen oft auf eine SIRS mit bakterieller Infektion oder Sepsis hin (35; 38).
- Erhöhte LBP-Werte bei normalem oder grenzwertigem PCT treten signifikant häufiger bei schweren lokalen bakteriellen Infektionen (z.B. bei einer Appendizitis) auf (39).

2.5 Zytokine

Die meisten Reaktionen auf Krankheit und Infektion werden von Zytokinen ausgelöst. Zytokine sind Peptide/Proteine von etwa 100–200 Aminosäuren, die von fast allen kernhaltigen Körperzellen, einschließlich Zellen des Immunsystems, sezerniert werden (66; 67).

Zytokine sind vom menschlichen Körper produzierte regulatorische Moleküle, die an der Signalübermittlung zwischen verschiedenen Immunzellen beteiligt sind. Sie dienen in erster Linie der Steuerung einer situationsadäquaten Immunantwort. Die meisten Zytokine werden vor Ort im affizierten Gewebe abgegeben und wirken unmittelbar auf Nachbarzellen, andere aber gelangen in den Kreislauf und benachrichtigen so entfernte Organe, auch das Gehirn (102). Die Zytokine können, je nachdem, in welcher Konzentration sie gebildet werden und, ob sie die Blutbahn erreichen, autokrin (in der gleichen Zelle), parakrin (in benachbarten Zellen) und endokrin (systemisch, in entfernten Zielzellen) wirken (12; 67).

Der Name allein (von altgriechisch κύτος *kýtos* "Gefäß", "Höhlung"; und *kinos* "Bewegung") rührt daher, dass diese Moleküle etwas bewegen bzw. bewirken (12). Zytokine werden im Anfangsstadium der meisten entzündlichen Erkrankungen in die Umgebung und in das Blutgefäßsystem sezerniert und sind am Ablauf der Entzündungskaskade beteiligt. Im Gegensatz zu Hormonen, beeinflussen die Zytokine eine Vielzahl an unterschiedlichen Zellen (Pleiotropismus) wobei sie

gleichzeitig auf die Synthese anderer Zytokine einwirken. Über diese „ Abwehr-Botenstoffe“ und über Zell-Zell-Interaktionen, erfolgt die nötige Kommunikation zwischen den Abwehrcellen untereinander und mit anderen Körperzellen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass Zytokine nicht nur von Abwehrcellen, sondern auch von einer Reihe anderer Zelltypen gebildet werden (12).

Bei der Pathogenese der Sepsis haben Zytokine eine wichtige Rolle, weil alle an der Immunantwort beteiligten Zellen und Zellen, die an entzündlichen Vorläufen beteiligt sind, über diese Mediatoren kommunizieren. Auch das SIRS selbst entsteht aufgrund einer Überproduktion und Freisetzung von Zytokinen.

Zytokine können in zwei Gruppen unterteilt werden: Proinflammatorische Zytokine (TNF- α , IL-1, IL-6 und IL-8) und antiinflammatorische Zytokine (IL-10) (12; 62; 67). Normalerweise werden sowohl proinflammatorische Zytokine als auch antiinflammatorische Zytokine gebildet. Die Funktion der proinflammatorischen Zytokine besteht in der Beseitigung der Infektion, Zerstörung des infektiogenen Gewebes und der Beschleunigung und Unterstützung der Wundheilung und Geweberegeneration. Die antiinflammatorischen Zytokine werden hingegen freigesetzt, um eine Entzündung zu kontrollieren und ein Gleichgewicht herzustellen (63). Diese zwei Systeme wirken im Rahmen einer Infektion bzw. Sepsis konkurrierend und vermitteln ihre Botschaft über einen speziellen Rezeptor, der auf verschiedenen Zellen lokalisiert sein kann. Die Zytokine zeigen in der Regel überlappende biologische Aktivitäten (64).

Zytokin	Zellen, die das Zytokin sezernieren	Zielzellen	Immunologische Effekte
IL-1	Monozyten/ Makrophagen, T, B u. NK Zellen, Granulozyten, Epithelzellen, Fibroblasten	T- u. B-Zellen, Monozyten, Granulozyten, Hepatozyten, Knochen	Klassisches proinflammatorisches Zytokin; Fieber, Akutphasereaktion; Zellaktivierung und Induktion von Effektorfunktionen, fördert Hämatopoese
IL-2	T- Zellen	T-, B- und NK-Zellen, Monozyten, Granulozyten	Funktion: T-Zellaktivierung, klonale Expansion Induktion von Apoptose, Differenzierung zu zytotoxischen T-Zellen, Aktivierung von NK- und B- Zellen sowie Monozyten und Granulozyten
IL-3	Aktivierte T-Zellen, Mastzellen, Eosinophile	Hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen, Granulozyten, Monozyten, Mastzellen	Synergie mit Interleukin 5 und GM-CSF für myeloische Zellproliferation und Differenzierung
IL-4	T-Zellen	B-, T- und NK-Zellen, Monozyten, Progenitorzellen, Mastzellen	B-Zellaktivierung, Verstärkung der Expression von IgG1 und IgE, Regulation der Expression von CD23 auf Zellen und Monozyten, Induktion einer TH2 Antwort, Wachstumsfaktor für Mastzellen.
IL-5	T-Zellen, Mastzellen, Eosinophile	Eosinophile und Basophile (B- Zellen)	Regulation der Expansion von Eosinophilen und Chemotaxis
IL-6	T- und B-Zellen, Monozyten,	B-, T- und NK-Zellen, Thymozyten	Klassisches proinflammatorisches Zytokin; Akutphasereaktion; breite Effekte auf Zellwachstum, Differenzierung und Aktivierung; Osteoklastenaktivierung
IL-7	Knochenmark und Thymus-Stromazellen	B-, T- -Zellen, Thymozyten	T-Zellentwicklung, Regulation der peripheren T-Zellhomöostase und Expansion, Überleben von Memory-Zellen
IL-8	T-Zellen, Monozyten, Granulozyten	T- und B-Zellen, Mastzellen und Thymozyten	Mediator einer akuten Entzündung, Leukozyten- aktivierung, -chemotaxis und -adhäsion
IL-9	T-Zellen	T-, B-Zellen, Monozyten und Thymozyten Progenitorzellen	Wachstum und Differenzierung von Mastzellen, Produktion von T-Zellzytokinen, Produktion von B-Zell IgE und Reifung

			von Eosinophilen, Onkogenese
IL-10	T-Zellen und Mastzellen, Keratinozyten, Monozyten,	T-, NK- und B-Zellen, Mastzellen und Monozyten	Begrenzung der Entzündung durch Effekte auf Monozyten, inhibiert Interleukin 12 und reguliert Wachstum und Differenzierung von B-, T- und NK Zellen sowie Mastzellen und Granulozyten
IFN-α und β	Monozyten, Makrophagen, B- und NK-Zellen	Dendritische Zellen und NK-Zellen, Monozyten	Antivirale Effekte, Regulation der angeborenen und adaptiven Immunität, Hochregulation der MHC Expression
IFN-γ	T-Zellen, NK-Zellen,	T-, B Zellen, Monozyten, NK Zellen	Zellaktivierung und Differenzierung, Hochregulation von der MHC Expression, Verstärkung der zytolytischen Aktivität, Selektion des AK Isotyps
TNF-α und TNF-β	Monozyten, T-Zellen NK-Zellen,	Monozyten, Granulozyten, Gefäßendothel	Proinflammatorisches Zytokin, Antitumoreffekte
GM-CSF und G-CSF	Monozyten, Makrophagen, T-Zellen	Monozyten, Makrophagen	Stimulation der Myelopoese und der Zellfunktion myeloischer Zellen, Mobilisierung von Stammzellen, proinflammatorisch
M-CSF	Monozyten, Makrophagen	T-, B- und NK-Zellen, Thymozyten, Monozyten	Stimulation der Monozytenfunktion
TGF-α & β	Thrombozyten, Monozyten	Nahezu alle Körperzellen	Unterdrückung von Proliferation und Entzündung, Chemokin-Eigenschaften, Suppression der zytotoxischen Funktion, Herunterregulation der AK Sekretion (IgG, IgM), Hochregulation des IgA

Tabelle 6: Übersicht Interleukine (IL-1 bis IL-10) und Interferone modifiziert nach (11)

Im Verlauf der letzten Jahre konnte die Funktion zahlreicher Zytokine im Rahmen des immunregulatorischen Netzwerks, zumindest teilweise definiert werden (12). Die Bestandteile des Zytokin-Netzwerkes wurden nach und nach entdeckt. Aufgrund ständig neuer Erkenntnisse unterliegt das System der Zytokine auch heute noch laufender Modifikation. Eine einheitliche Nomenklatur hat sich daher noch nicht herausgebildet (12).

Der TNF- α (Tumornekrosefaktor- α) ist auch ein zentrales pro-inflammatorisches Zytokin. Es steuert wesentlich über andere Zytokine (v.a. durch IL-6, und IL-1) immunologische Reaktionen des Körpers im Rahmen einer lokalen bzw. systemischen Entzündungsreaktion (85). Der Anstieg des TNF- α wird schon in den ersten Stunden nach einer Infektion beobachtet. Eine Möglichkeit diese Substanz zur Diagnose von Sepsis heranzuziehen, ist durch die kurze HWZ von TNF- α eingeschränkt. Der Serumspiegel dieses Parameters fällt bereits innerhalb weniger Stunden nach einem infektiösen Stimulus wieder ab (85).

TNF- α ist häufig nach Operationen in einer erhöhten Konzentration zu finden, und kann aus diesem Grund nicht als Parameter zum postoperativen Sepsismonitoring verwendet werden (86).

3 Interleukin-6

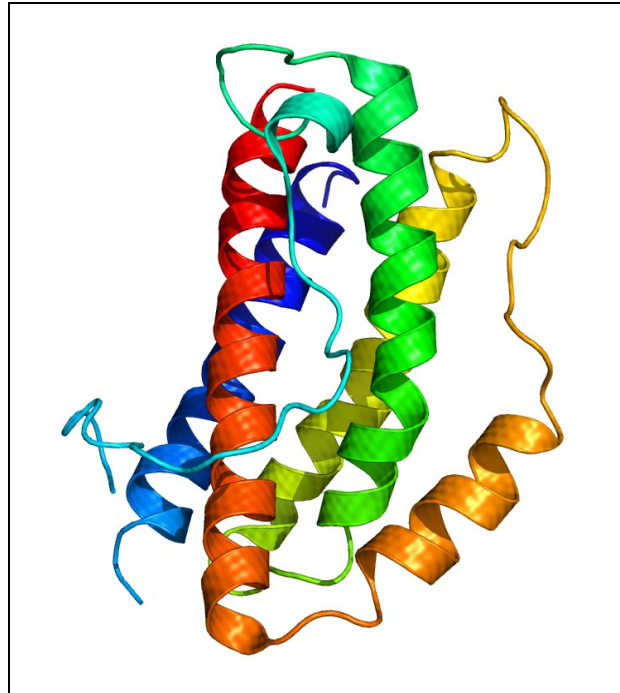


Abbildung 4: IL-6 Struktur (40)

Interleukin-6 ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 26 kD (96). Es wird vor allem von immunkompetenten Zellen, wie von Makrophagen oder Lymphozyten, aber auch von endothelialen und mesenchymalen Zellen synthetisiert. Vor seiner Umbenennung in Interleukin-6 im Jahre 1987 durch Garman et al. waren seine biologischen Wirkungen unter den Bezeichnungen BSF-2 (B cell stimulatory factor-2) und INF- β 2 (Interferon-Beta -2) bekannt (96). Deshalb existieren auch zahlreiche Synonyme wie *B-cell stimulating protein* (BCSF), *cytolytic differentiation factor* (CDF) oder *hepatocyte stimulating factor* (HSF). Das Interleukin-6 ist in der Abfolge der Entzündungskaskade dem Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF α) untergeordnet (104). IL-6 kommt durch die Art seiner komplexen Regulation und seiner Funktionen in dem Orchester der anderen Zytokine und Zellen u. a. eine Schlüsselstellung in dem Übergang von Mechanismen der angeborenen Immunität hin zu Mechanismen der erworbenen Immunität innerhalb des Entzündungsprozesses zu (104).

Interleukin-6 ist ein pleiotropes Zytokin. Es wird von Monozyten, Makrophagen, aktivierten T- und B-Zellen, aber auch von Gewebszellen wie Fibroblasten, Mastzellen und Endothelzellen gebildet (12; 35).

Interleukin-6 wirkt als Differenzierungsfaktor für B-Zellen und als Aktivierungsfaktor für T-Zellen (43; 44). So z.B. stimuliert IL-6 zusammen mit IL-4 die Umwandlung von B-Zellen in immunglobulinproduzierende Plasmazellen und ermöglicht in Gegenwart von IL-2 die Differenzierung von T-Zellen zu zytotoxischen T-Zellen. Zusammen mit IL-1 und TNF- α induziert IL-6 die Synthese von Akute Phase-Proteinen wie CRP, Fibrinogen und Serum-Amyloid-Protein in der Leber. Der IL-6-Anstieg geht somit im Fall einer Entzündung dem des CRP voraus (43).

Die Freisetzung von z.B. CRP, folgt den IL-6 Freisetzungen mit einer Verzögerung von etwa 24 – 48 Stunden. Als Referenzbereich für IL-6 bei gesunden Probanden wird häufig <10 pg/ml angenommen. Die Studie von Harbarth et al. ergab IL-6-Konzentrationen im Serum von gesunden, erwachsenen Probanden bei Werten zwischen 2,6 und 11,3 pg/ml (55). Anderen Autoren zufolge liegt die Konzentration des Zytokins IL-6 im Plasma bei gesunden Menschen bei ca. 1pg/ml und kann bei schweren systemischen Infektionen bis auf 8 x 1000000 pg/ml ansteigen (44).

Der Anstieg des IL-6 erfolgt rund 4 Stunden nach einem Stimulus (69). Die biologische Halbwertszeit des IL-6 beträgt zwischen 20 Minuten und 2 Stunden (42).

Neugeborene	18 - 26 pg/ml
Kinder	0 - 25 pg/ml
Erwachsene	0 - 10 pg/ml

Tabelle 7: Normalwerte von Interleukin-6 modifiziert nach (45)

Durch den schnellen Anstieg bei Entzündungsreaktionen und den raschen Abfall bei Abnahme der Entzündungsaktivität stellt IL-6 einen dynamischen Marker zur

Diagnostik und zum Monitoring eines entzündlichen oder septischen Zustandsbildes dar (35). Dieser schnelle IL-6-Anstieg im Serum gestattet bei Immunkompetenten Patienten die frühzeitige Erkennung einer systemischen Infektion und schließt die Lücke zwischen beginnender Entzündungsreaktion und noch fehlendem CRP-Anstieg (34). Da die Serumwerte bei Immunkompetenten mit dem Ausmaß der Infektion korrelieren, sind diese zur Beurteilung des Schweregrads der Infektion geeignet (34).

Die kurze In-vivo-Halbwertszeit von IL-6 macht man sich vor allem in der Intensivmedizin zur raschen Beurteilung der Dynamik akuter entzündlicher Krankheitsbilder zunutze (87; 88). Eine große Bedeutung als Parameter hat das IL-6 z.B. bei der Früherkennung von einer neonatalen Sepsis, bei der eindeutige klinische Zeichen oft fehlen können und Standard-Laborparameter wie CRP – vor allem in den ersten Tagen post partum – nicht genug sensitiv sind (35).

3.1 Interleukin-6: Pathophysiologische Bedeutung

Erhöhte IL-6 Werte im Serum oder Plasma werden bei Infektionen, Sepsis, Autoimmunerkrankungen, Lymphomen, AIDS, Hypoxie und Organabstoßung gefunden (12, 35).

Immunologisch kommt es unter dem Einfluss von IL-6 zu einer Ausdifferenzierung von B-Zellen und zu einer Steigerung der Immunglobulin-Sekretion. IL-6 greift in die Frühphase der T-Zell Aktivierung ein, indem es die Sensitivität der T-Zellen gegenüber IL-2 verbessert (46).

IL-6 fördert die Differenzierung von Lymphozyten zu den Typ2-T-Helferzellen und somit die Bildung von Antikörpern bei der humoralen Immunantwort (47; 48). IL-6 fördert die Proliferation, Differenzierung und Polarisierung von T-Zellen sowie die Antikörpersekretion von B-Zellen (47; 48). Gleichzeitig wirkt es auf ruhende und bereits aktivierte T-Lymphozyten antiapoptotisch (56; 57).

Produktion von IL-6 wird einerseits durch bakterielle Toxine wie Lipopolysaccharide oder durch Viren induziert. Andererseits induzieren auch andere

Zytokine wie IL-1, TNF- α oder PDGF seine Produktion (35). Bei der inflammatorischen Reaktion auf bakterielle Infektionen ist IL-6 der Hauptmediator für die Produktion von Akute-Phase-Proteinen und bewirkt direkt die Synthese von CRP in den Hepatozyten (48; 49). IL-6 moduliert die Lymphozytenfunktion, aktiviert die Koagulation und induziert die Synthese der Akute-Phase-Proteine in den Hepatozyten und hemmt auch die Produktion der frühen Zytokine (50; 51). In der Literatur konnte gezeigt werden, dass eine Differentialdiagnose zwischen gram-negativer und gram-positiver systemischen Infektion durch IL-6 möglich ist, da sich die gram-negativen bakterielle Infektionen durch signifikant höhere IL-6 Werte präsentierten (87; 89). IL-6 gilt als Verbindungsglied zwischen unspezifischer und adaptiver Immunität (58; 59).

Ein weiterer Angriffspunkt des IL-6 sind die hämatopoetischen Stammzellen, bei denen es zur Differenzierung führt. Zudem aktiviert es zusammen mit IL-2 zytotoxische T-Zellen, gilt als Wachstumsfaktor für B- und T-Lymphozyten und für die Thrombopoese und stimuliert außerdem die Immunoglobulinbildung. Andererseits trägt IL-6 zur Entwicklung von Tumorkachexie und von Fieber nach Antigenkontakt bei (52; 53; 54).

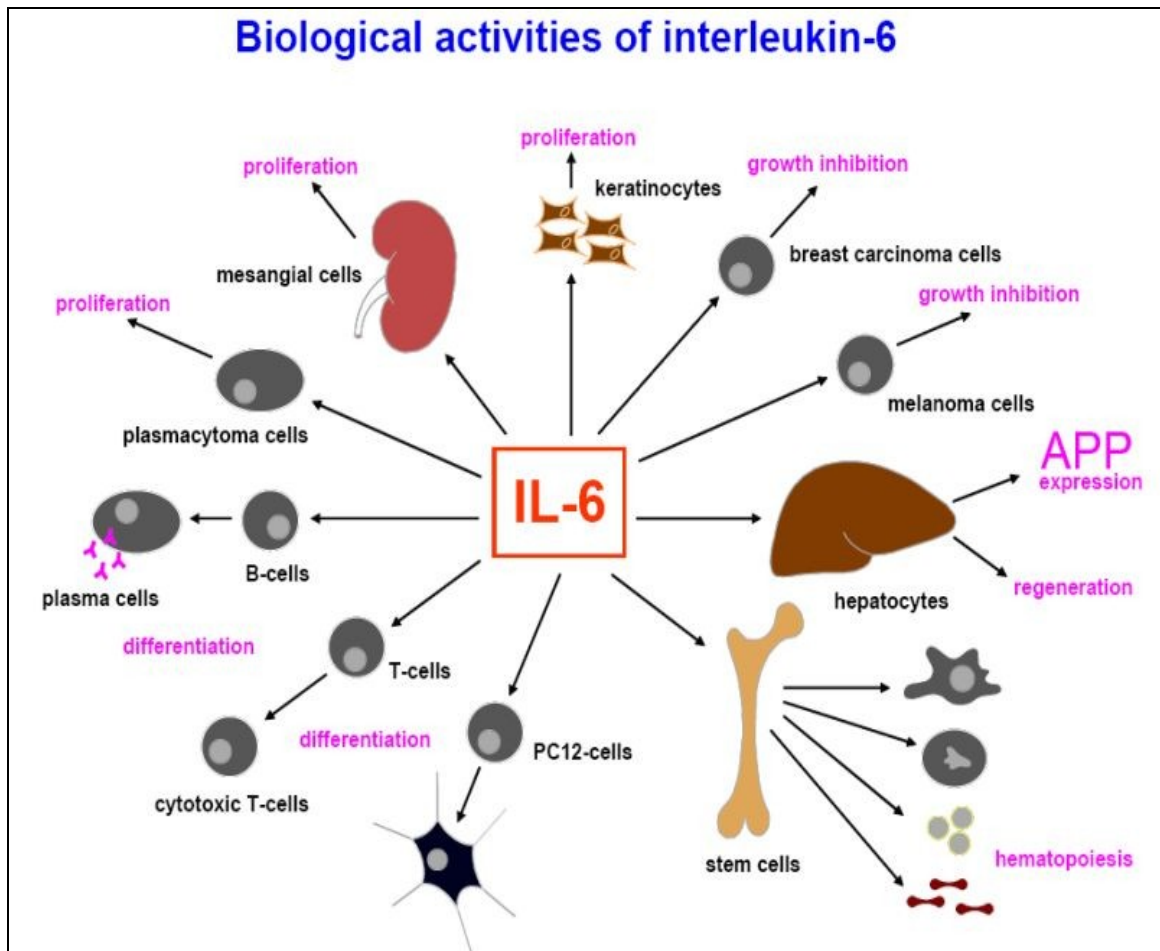


Abbildung 5: Biologische Wirkungen des IL-6 (104)

Abbildung 5 zeigt die unterschiedlichen Angriffspunkte des IL-6: Plasmazellen, Monozyten, Fibroblasten, T-Lymphozyten, Hepatozyten, usw.

Obwohl die Funktion des IL-6 bei der Entstehung der Sepsis bis jetzt nicht genau geklärt ist, zeigen diverse Studien, dass die Konzentrationen im Plasma, mehr als die der übrigen Zytokine, mit der Schwere und der Prognose der Sepsis korrelieren (62; 80; 81; 82; 89). Der Nachweis im Plasma könnte als Zeichen der Aktivierung der Zytokinkaskade angesehen werden und reflektiert damit die Verbindung zwischen dem entzündlichen Geschehen und der Antwort des Körpers (9).

3.2 Interleukin-6: Messmethoden und Bestimmung

Die Messungen von IL-6 und anderen Zytokinen können in Blutplasma, Serum, Urin, Ergüssen, im Liquor und in weiteren Körperflüssigkeiten erfolgen.

In der Praxis werden in Blut und Plasma vor allem solche Zytokine gemessen für die bestimmte Testsysteme verfügbar sind. Als Einzelparameter haben besonders IL-6 und IL-8 eine diagnostische Relevanz erreicht, da schwere inflammatorische Veränderungen, die vor allem bei akuten Infektionen auftreten können, mit Messung dieser 2 Parameter bis zu 3 Stunden früher diagnostiziert werden können als unter Verwendung klinisch chemischer Parameter wie C-reaktives Protein (60).

Zu den bekanntesten Verfahren für die Bestimmung der IL-6-Konzentration in physiologischen Flüssigkeiten zählen der biologische Assay und der Immunoassay (61). Bei den Immunoassays sind der Radioimmunoassay und der ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) die wichtigsten Verfahren und gleichzeitig am häufigsten angewandte Messverfahren für Zytokine. Die ELISA hat sich durch ihre Vorteile wie z.B. schnelle Durchführbarkeit und einfache Handhabung als ökonomisch erwiesen; zudem werden keine Zellkulturen für die Messung benötigt. Ein Nachteil des Verfahrens ist, dass nur extrazelluläres, ungebundenes IL-6 bei der Messung erfasst wird. IL-6 liegt jedoch auch intrazellulär, oder zu einem geringen Teil, gebunden vor (61).

Die alleinige Bestimmung einzelner Zytokine ist oft nicht ausreichend. Durch die neuesten Methoden und Geräte, wie z.B. Multiplex-ELISA (Luminex) können parallel bis zu 50 Zytokine in einer Serumprobe bestimmt werden (65; 61). Anhand solcher Methoden und Messungen kann sich ein Zytokinprofil aus vielen verschiedenen Zytokinen gemeinsam darstellen und ermöglicht daher eine genauere Charakterisierung der aktuellen Immunantwort. Bei einem biologischen Assay oder Bioassay dient biologisches Material als Indikatorsystem für Zytokine. Dabei handelt es sich um Zelllinien, isoliertes Gewebe oder Tiermodelle. Werden Zytokine z.B. mit bestimmten Zelllinien in Kontakt gebracht, kann eine Reaktion der Zellen gemessen werden (65; 61).

Dieses Verfahren hat jedoch einige Nachteile: Es gibt nur wenige Zelllinien, die ausschließlich auf ein bestimmtes Zytokin reagieren, und die Antworten der Zielzellen auf die Zytokinapplikation haben eine begrenzte Reproduzierbarkeit (61).

Das Muster der Veränderungen mehrerer Zytokinkonzentrationen in Blut bzw. Serum ist diagnostisch wesentlich aussagekräftiger als Einzelparameterbestimmungen bzw. als die absolute Höhe der Zytokinspiegel (67). Intrazelluläre Zytokine in Zellen des Blutes oder aus anderen Flüssigkeiten werden in erster Linie zur Beschreibung des Funktions- und Differenzierungszustandes des Immunsystems bestimmt.

Im Rahmen der Frühgeburtendiagnostik haben sich auch sog. Schnelltests entwickelt, mit denen das Vorkommen von IL-6 und TNF- α im Fruchtwasser innerhalb von Minuten noch am Bett der Patientin bestimmt werden kann. Dabei werden Teststreifen verwendet, die raschest automatisch beurteilt werden können.

3.3 Interleukin 6: Ausschüttung und der Verlauf bei der Infektion

Bei Infektionen, nach großen Operationen und bei schweren Traumata ist das IL-6 einer der ersten Marker des Immunsystems, der erhöht ist. Im Rahmen solcher Ereignisse und bei einem günstigen Verlauf sinken die Werte oft innerhalb von 24 bis 48 h wieder auf den Normalwert ab. Bleiben die IL-6-Werte erhöht oder kommt es zu einem erneuten Anstieg, liegt meistens eine septische Komplikation vor. Bei einer prospektiven klinischen Studie aus dem Jahr 1995 wurden bei Akutpatienten zum Zeitpunkt der Einlieferung die höchsten Serumspiegel des IL-6 gemessen. Abhängig von der Schwere der Infektion und Erkrankung, wurde ein kontinuierlicher Abfall der Werte über mehrere Tage hinweg beobachtet (68). Die Studien von Du et al. (2003) und Terregino et al. (2000) haben gezeigt, dass Patienten mit Sepsis bei Aufnahme im Krankenhaus signifikant höhere Werte hatten als Patienten mit einem SIRS (91; 92).

48-72 Stunden vor dem CRP-Anstieg finden sich erhöhte Werte für das IL-6; maximale Spiegel treten ungefähr 3-4 Stunden nach einem adäquaten Stimulus

auf. Die Werte von IL-6 bleiben für etwa 14 Stunden maximal erhöht, und fallen danach schnell wieder ab (90).

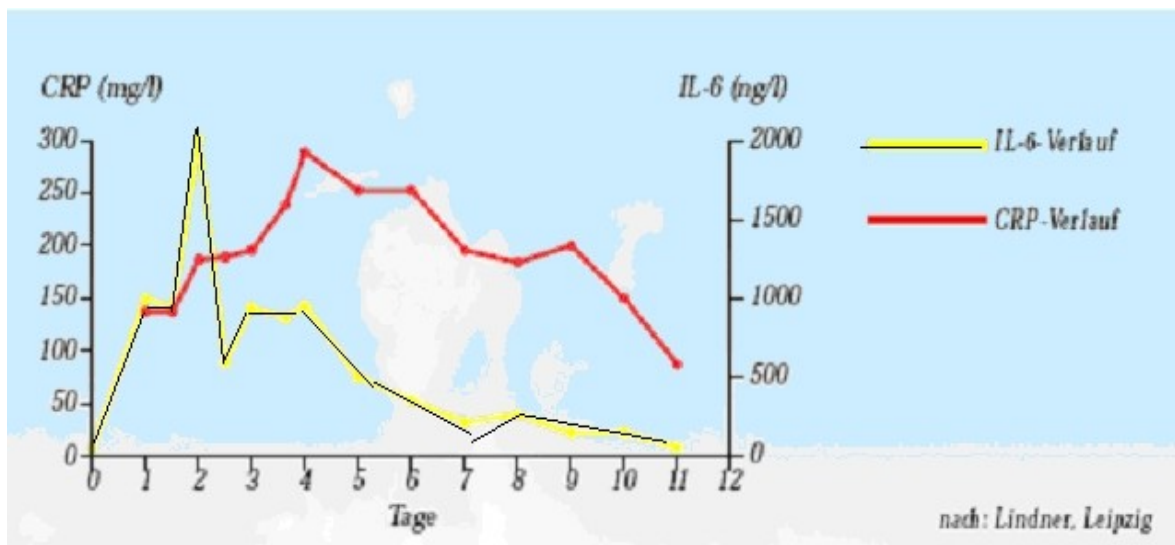


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Ausschüttung von IL-6 vs. CRP bei Entzündung übernommen von (35)

Eine Studie von Echtenachter et al. hat in einem Tiermodell gezeigt, dass die IL-6-Freisetzung später als die TNF- α und IL-1-Freisetzung erfolgt. Im Mausmodell konnte nach Endotoxingabe eine um zwei Stunden versetzte Plasma-Höchstkonzentration von IL-6 gemessen werden. Ebenso wurden nach TNF- α Injektion maximale Werte nach etwa einer Stunde gemessen (94). Somit wurde bestätigt, dass die IL-6-Produktion TNF- α und IL-1-abhängig ist.

3.4 Thoraxchirurgische Eingriffe und IL-6

Bei thoraxchirurgischen Eingriffen ist das Risiko postoperativer Komplikation erhöht. Die Sterblichkeit nach thoraxchirurgischen Eingriffen ist in erster Linie von der Radikalität der Operation, der präoperativ ermittelten prospektiven Lungenfunktion, dem Umfang der Resektion, dem Alter, der Konstitution und schließlich von der Schwere der Grunderkrankung abhängig (95).

Insbesondere sind die betroffenen Patienten durch respiratorische Störungen wie z.B. Atelektasen, Bronchospasmus und Pneumonie gefährdet. Die Häufigkeit postoperativer respiratorischer Komplikationen ist auch abhängig vom Schweregrad einer bevor bestehenden Lungenfunktionsstörung: Je höhergradig die präoperative Lungenfunktionsstörung, desto größer ist das Risiko

postoperativer pulmonaler Komplikation. Bei chronischer Lungenerkrankung ist die Häufigkeit solcher Komplikationen um etwa 20% erhöht (70).

Die häufigste Sepsisquelle bei thoraxchirurgischen Patienten ist die Lunge. Das bestätigte die Untersuchung von Angus et al. in den USA (71). Aufgrund dieser Untersuchung konnten folgende Infektionsquellen als Quellen der Sepsis identifiziert werden:

Infektionsquelle	Infektionen (%)
Lungenentzündung	44%
Bakterien im Blut (Blutkultur positiv)	17,3%
Infektion der Harnwege und Geschlechtsorgane	9,1%
Infektion der Bauchorgane	8,6%
Wundinfektion / Weichteilinfektion	6,6%
Katheterinfektion	2,2%
Infektion des ZNS	0,8%
Herzklappenentzündung	0,6%
Andere Infektionsorte	10,8%

Tabelle 8: Infektionsquellen der Sepsis modifiziert nach (71)

In einer Studie von Meduri et al. wurde das IL-6 in der Lunge während der Frühphase einer pulmonalen Verschlechterung in signifikant erhöhter Konzentration im Serum gefunden (72). Dabei wurde bestätigt, dass IL-6 zu den frühen inflammatorischen Parametern gehört. Am 1. postoperativen Tag fanden sich signifikant hohe Werte im Vergleich zu den präoperativen Werten, unabhängig davon, ob ein Patient eine respiratorische Komplikation hatte oder nicht.

Ebenso können die unterschiedlichen Operationsverfahren verschiedene Parameterkonzentrationen bewirken. Eine Studie zeigte, dass IL-6 Werte und

CRP Werte bei einer minimalinvasiven, wenig ausgedehnten Resektion geringere Werte zeigen, als nach einer großen thoraxchirurgischen Intervention wie z.B. Lobektomie (73). Dies weist darauf hin, dass allein die pulmonale Resektion die Ausschüttung von IL-6 bewirken kann. Ein Anstieg der IL-6 Konzentration nach Lungenresektion die mit pulmonalen Komplikationen verbunden war, wurde in mehreren Untersuchungen beschrieben (74; 75; 76).

Postoperative respiratorische Insuffizienz kann im Gefolge einer Resektion der Lunge auftreten. Das klinische Bild dieser postoperativen respiratorischen Einschränkung reicht vom sog. Postpneumektomie-Ödem (PPO) über verschiedene Stadien des Lungenversagens bis zum Vollbild des ARDS (95). Die Studie von Ruffini et al. untersuchte das Auftreten inflammatorischer Reaktionen nach Lungenresektion und zeigte, dass eine Resektion im Rahmen eines Bronchialkarzinoms eine höhere Inzidenz von ARDS und akuten Lungenversagens aufweist (76).

Patienten mit einem ARDS, die stark erhöhte Konzentrationen von IL-6 hatten, wiesen eine schlechtere Prognose auf (93).

Die Ergebnisse oben genannter Studien weisen darauf hin, dass IL-6 als Parameter für die Intensität und Schwere eines postoperativen thoraxchirurgischen Traumas herangezogen werden kann.

4 IL-6 Studie an der Medizinischen Universität Graz

Seit dem Frühjahr 2009 läuft an der Klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie, Medizinische Universität Graz, die Studie mit dem Projekttitel „Prospektive Analyse zum Verlauf des IL-6 bei der Beurteilung der Entwicklung eines SIRS nach großen thoraxchirurgischen Eingriffen an Lunge, Ösophagus oder Thoraxwand“. Hauptzielgröße dieser Studie ist die Bestimmung von IL-6 im venösen Blut und dessen Korrelation zum klinischen Verlauf und anderen entzündungsrelevanten Serum-Kontrollparametern (1). Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

4.1 Zielsetzung und Fragestellung

Im Rahmen dieser Studie soll festgestellt werden, inwiefern es bereits vor der Ausprägung einer klinischen Symptomatik (Kriterien des SIRS) zu einem Anstieg von IL-6 im Serum von intensivpflichtigen Patienten nach großen thoraxchirurgischen Operationen kommt. Weiter soll die Studie die Dynamik des Parameters bei Patienten ohne SIRS/Sepsis zur Dokumentation der postoperativen Veränderungen, und bei Patienten mit SIRS/Sepsis zur Beurteilung der Effektivität der eingesetzten Therapie bestimmt werden (1).

Folgende Fragestellungen sollen beantwortet werden:

- 1) Ist das IL-6 bei Patienten nach großen thoraxchirurgischen Eingriffen in einer erhöhten Konzentration nachweisbar ?
- 2) Im welchem Zusammenhang stehen IL- 6 Werte im Zeitverlauf bei SIRS / Sepsis Patienten und Patienten ohne SIRS / Sepsis?
- 3) Gibt es deutliche Unterschiede in der IL-6-Konzentration zwischen SIRS und Sepsis Patienten?
- 4) Kann IL-6 schon nach diesen ersten gewonnenen Ergebnissen als Voraussageparameter einer Sepsis dienen?

4.2 Patienten und Methode

Die Studie wird als prospektive Single Center Untersuchung auf den Intensivstationen (Aseptische Intensivstation, Septische Intensivstation, Anästhesie Intensiv) und der thoraxchirurgischen Bettenstation an der Universitätsklinik für Chirurgie vom Universitätsklinikum Graz durchgeführt. Es werden so viele intensivpflichtige Patienten mit großen resektiven thoraxchirurgischen Operationen (Lungenresektion mit zumindest Lobektomie; Dekortikation, Thoraxwandresektion, Ösophagusresektion) in die Studie eingeschlossen bis zumindest 15 Patienten erfasst sind, die eine postoperative Sepsis/SIRS entwickeln. Gemäß Datenlage in der Literatur ist in diesem Kollektiv bei etwa 10% der Patienten eine Sepsis zu erwarten (1).

Bei allen Patienten werden IL-6 bzw. weitere entzündungsrelevante Werte (IL-8, Procalcitonin, Carbonylproteinen und andere) im Serum 6 Stunden vor der Operation, während der Operation (alle 2 Stunden) und nach der Operation (alle 6 Stunden über 6 Tage) bestimmt. Die verbleibenden Blutmengen werden nach Zustimmung des Patienten bei -80°C auf der Biobank gelagert und können damit in Zukunft zur Analyse weiterer Parameter herangezogen werden.

4.3 Vorgehen

Nach Aufklärung und Einverständniserteilung durch den Patienten wird IL-6 bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten routinemäßig abgenommen. Im Fall klinischer Symptome (SIRS/Sepsis) erfolgt die zusätzliche Abnahme von aeroben und anaeroben Blutkulturen, Harnkultur, und Wundabstrichen und eventuell Akridin-Orange Färbung aus dem zentralen Venenkatheter (ZVK). Eine antibiotische Therapie wird bei allen Patienten mit SIRS sofort nach Abschluss der Sepsisdiagnostik eingeleitet bzw. erweitert. Die weitere antibiotische Behandlung richtet sich nach dem Verlauf (Klinik und Laborparameter) des Patienten. Der IL-6-Wert wird dem behandelnden Team nicht mitgeteilt, und hat dabei keinen Einfluss auf die Therapieführung. Patienten ohne Sepsis/SIRS dienen als Kontrollgruppe und zur Beobachtung des „normalen“ postoperativen Verlaufes von IL-6.

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von Patienten nach thoraxchirurgischen Eingriffen analysiert, die im Zeitraum von April 2009 bis Jänner 2011 in die Studie eingeschlossen wurden. Eine schriftliche Einverständniserklärung eines jeden Patienten lag vor.

Die bis jetzt in die Studie aufgenommenen 58 Patienten wurden nach klinischem Bild und Verlauf den folgenden Gruppen zugeordnet:

- Gruppe 1: Sepsis Patienten (n =3),

(Patienten, die Diagnosekriterien für eine Sepsis nach Kriterien aus dem Abschnitt 1.2.3. erfüllten);

- Gruppe 2: SIRS Patienten (n = 9),

(Patienten, die Diagnosekriterien eines SIRS nach Kriterien aus dem Abschnitt 1.2.3. erfüllten);

- Gruppe 3: Patienten ohne SIRS / Sepsis (n = 44),

(Patienten, die Diagnosekriterien eines SIRS oder Sepsis nach Kriterien aus dem Abschnitt 1.2.3. nicht erfüllten).

Aus der Studie wurden 2 Patienten ausgeschlossen (Die Blutabnahmen waren nicht in den vorgesehenen Zeitabständen durchgeführt worden).

4.4 Statistik und Datenverwaltung

Die Daten aller Patienten wurden anonymisiert und in einer Microsoft Excel Datenbank verwaltet. Zur statistischen Auswertung der gesamten Studiendaten wurde SPSS 14.0 herangezogen. Demographische Daten wurden mittels deskriptiver Statistik dargestellt. Zum Gruppenvergleich nach Beendigung der fortlaufenden Studie wurden unterschiedliche Tests herangezogen:

- Abhängige Stichproben (gleicher Patient, verschiedene Samples): T-Test für abhängige Stichproben.

- Unabhängige Stichproben (SIRS vs. Sepsis vs. Kontrolle): ANOVA Datenanalyse und T-Test für unabhängige Stichproben mit Bonferroni Korrektur.

Das Konfidenzintervall wurde auf 0,95 festgelegt und p-Werte unter 0,05 als statistisch signifikant betrachtet (1).

Im Rahmen dieser Diplomarbeit sollen die ersten Patientendaten der oben genannten Studie mittels deskriptiver Statistik dargestellt und verglichen werden.

5 Ergebnisse

5.1 Klinisch – demographische Daten

56 Patienten fanden in diese Analyse Eingang. Der Beobachtungszeitraum der Patienten im Rahmen der Studie betrug 6 Tage beginnend am Operationstag. Das Kollektiv dieser 56 Patienten bestand aus 17 Frauen (30,4%) und 39 Männern (69,6%). Das Alter lag zwischen 23,7 bis 87,4 Jahren (Durchschnittsalter = 61,37 Jahre). Weitere Daten werden in Tabellen 8 und 9 dargestellt:

	Sepsis Patienten	SIRS Patienten	Patienten ohne SIRS/Sepsis	Gesamt
<i>Anzahl der Patienten</i>	3	9	44	56
<i>Geschlecht (M / W)</i>	3 / 0	7 / 2	30 / 14	39 / 17
<i>Durchschnittsalter</i>	59,3	56,6	62,5	61,4
<i>Alter Min.</i>	56,2	23,7	35,7	23,7
<i>Alter Max.</i>	62,2	81,7	87,4	87,4

Tabelle 9: Alter und Geschlecht von Patienten mit Sepsis/SIRS und ohne Sepsis/SIRS

Alle Patienten, die eine Sepsis entwickelten, waren männlich (100,0%). Auch in der Gruppe von SIRS Patienten waren männliche Patienten häufiger vertreten (78,8%).

Sepsis Patienten	Alter	Geschlecht	Grunderkrankung	SIRS Entwicklung	Sepsis Entwicklung
1	62,2	M	Ösophagus CA	4. PostOP. Tag	6. PostOP. Tag
2	59,5	M	Ösophagus CA	1.-3. PostOP. Tag	4+6. PostOP. Tag
3	56,2	M	Bronchial CA	3. PostOP. Tag	3. PostOP. Tag
SIRS Patienten					
1	81,7	M	Gastroösoph. CA	1. PostOP. Tag	-----
2	39,5	M	NSCLC	4. PostOP. Tag	-----
3	69,4	M	Bronchial CA	1. PostOP. Tag	-----
4	23,7	M	Ö.-Magen Verätzung	5+6. PostOP. Tag	-----
5	60,5	W	Lungen CA	2+6. PostOP. Tag	-----
6	48,0	M	Lungen CA	5+6 PostOP. Tag	-----
7	47,6	W	Ösophagus CA	6. PostOP. Tag	-----
8	74,8	M	L. Adenokarzinom	2. PostOP. Tag	-----
9	63,9	M	Ösophagus CA	3. PostOP. Tag	-----

Tabelle 10: Klinische Daten der Patienten mit Sepsis und SIRS

5.2 Präoperativer IL-6 Wert

Fast alle Patienten haben in einer präoperativen Messung einen normalen Wert von IL-6 (< 10 pg/ml) gezeigt.

5.3 IL-6 und Sepsis Patienten

Unter den 56 Patienten fanden sich 3 (5,35%), die die Kriterien einer Sepsis erfüllten. Als Mittelwert bei dieser Gruppe wurde IL-6 Wert von 322,9 pg/ml gemessen. Der maximale IL-6 Wert lag bei 2279 pg/ml, als minimaler Wert wurden 2,9 pg/ml gemessen. Der Median der IL-6 Werte lag bei 234,4 pg/ml. Die durchschnittlichen IL-6 Werte lagen insgesamt postoperativ über der Normwertgrenze von 10 pg/ml.

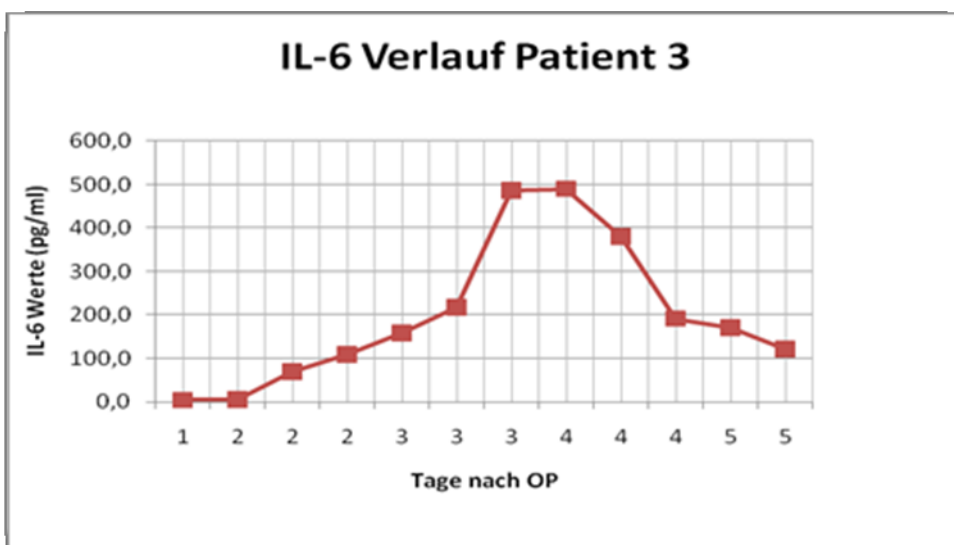
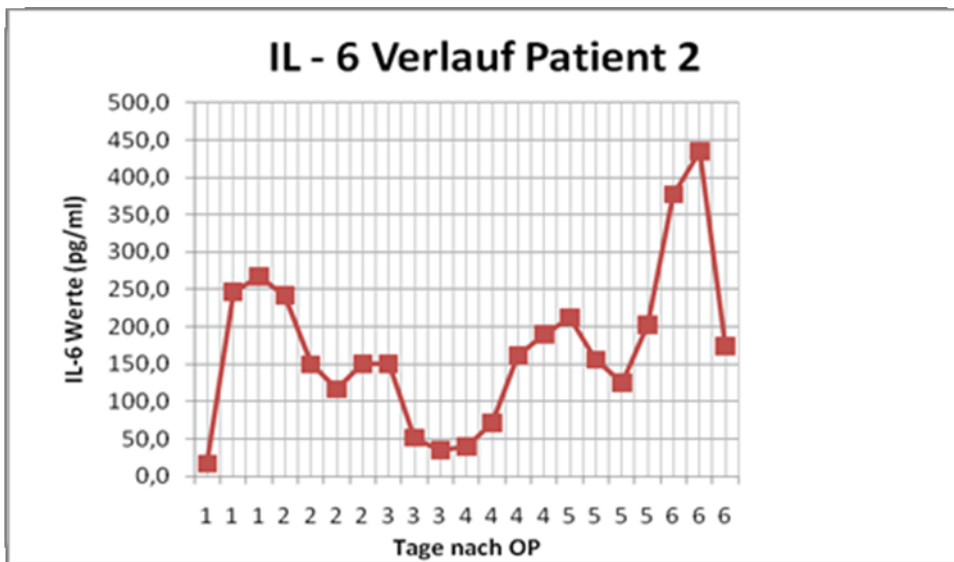
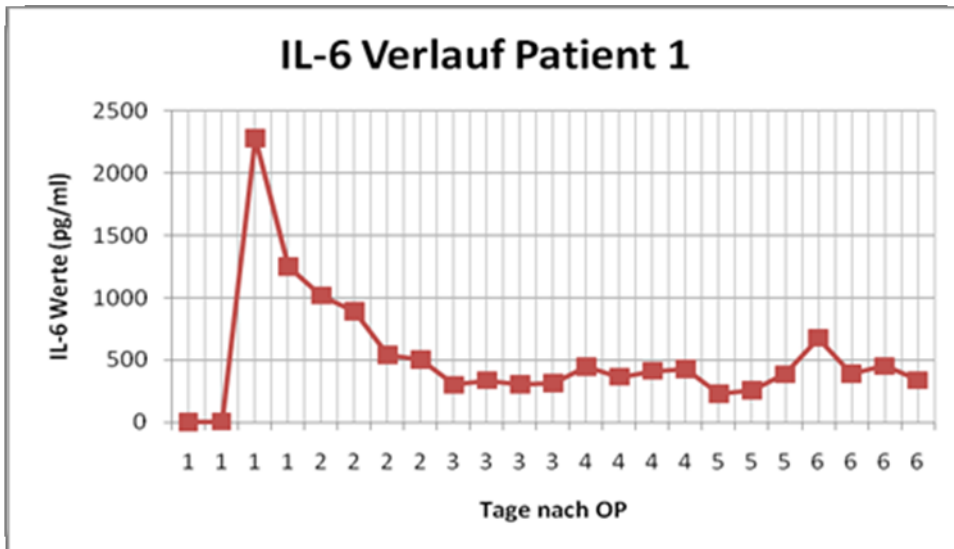


Abbildung 7: Verlauf der Serumkonzentrationen von IL-6 bei allen 3 Sepsispatienten über den Messzeitraum (die ersten 6 Tage postoperativ)

In Abbildung 6 ist der Verlauf der Serumkonzentration von IL-6 der Patienten mit Sepsis graphisch dargestellt. Nach einem signifikanten Anstieg der IL-6 Konzentration innerhalb der ersten 24 Stunden bei den ersten zwei Patienten, fallen die Werte in den ersten 3 postoperativen Tagen langsam ab. Die Tendenz zur Abnahme der Konzentration setzt sich beim ersten Patienten fort, beim zweiten dagegen kommt es nach dem 3. Tag wieder zu einem signifikanten Anstieg. Insgesamt sind die Messwerte bei allen Sepsis-Patienten postoperativ erhöht, mit ähnlicher Dynamik: im Beobachtungszeitraum kommt es zuerst zu einem bestimmten Anstieg, dannach nähert sich die IL-6 Konzentration in den folgenden Tagen langsam dem Normbereich.

5.4 IL-6 und SIRS Patienten

Bei insgesamt 9 Patienten (16,0 %) des untersuchten Studienkollektivs trat innerhalb der ersten 6 postoperativen Tage ein SIRS auf. Wie Tabelle 8 zeigt, war der prozentuelle Anteil bei Männern höher als bei Frauen (78,8%), wobei der prozentuelle Männeranteil im Gesamtkollektiv 69,6% entsprach.

Die IL-6 Werte der Patienten mit Sepsis bzw. mit SIRS zeigen keine großen Unterschiede. In ersten drei postoperativen Tagen verhält sich das Interleukin-6 in beiden Gruppen ähnlich; in den meisten Fällen von SIRS kam es zu einem Anstieg. In den folgenden Tagen näherten sich die IL-6-Konzentrationen dem Normbereich an, oder es kam vorerst zu einem Anstieg und dann wieder zu einem Abfall der Werte. Die Werte von IL-6 Konzentrationen bei SIRS waren insgesamt erhöht. Der mediane Wert dieser Gruppe lag bei einem IL-6 von 97,3 pg/ml. Der maximale IL-6 Wert lag bei 1400 pg/ml, als minimaler Wert wurden 1,6 pg/ml gemessen.

IL 6 WERTE (pg/ml)	SEPSIS PATIENTEN (n=3)	SIRS PATIENTEN (n=9)	PATIENTEN OHNE SEPSIS/SIRS (n=44)
Mittelwert	322,9	183,6	109,4
Max. Wert	2279,0	1400,0	3994,0
Min. Wert	2,9	1,6	1,5
Median	234,4	97,5	54,4
Standardabweichung	361,2	232,4	221,5
Varianz	130443,2	54032,3	48084,9

Tabelle 11: Vergleich der IL-6 Werte zwischen den Gruppen von Patienten mit Sepsis/SIRS und Patienten ohne Sepsis/SIRS

5.5 IL-6 und Patienten ohne SIRS/Sepsis

Die Gruppe 3, die als sog. Kontrollgruppe diente, umfasste insgesamt 44 Patienten (78,6 % des Gesamtkollektivs). Die höchste IL-6 Konzentration im Verlauf der Studie mit 3994 pg/ml wurde bei einem Patienten festgestellt, der im Verlauf keine SIRS oder Sepsis entwickelte. Die IL-6 Messwerte in der Kontrollgruppe waren zwar niedriger (Median = 54,4 pg/ml) als bei den anderen beiden Gruppen, zeigten aber eine ähnliche Dynamik mit Abfall im Plasma nach einem kurzen postoperativen Anstieg.

Betrachtet man eine Verteilung der postoperativen IL-6 Werte der Kontrollgruppe, so zeigt sich, dass die Werte bzw. der Anstieg der Werte in dieser Gruppe im Allgemeinen flacher waren. Von insgesamt 811 Messungen haben 224 Patienten einen postoperativen Wert von über 100 pg/ml gezeigt (27,62%), 23 Patienten einen Wert von über 500 pg/ml (2,83%), und 7 Patienten einen postoperativen Wert von über 1000 pg/ml (0,83%). Ein direkter prozentueller Vergleich der postoperativen IL-6 Werte ist in folgender Tabelle dargestellt:

IL – 6 Werte	Patienten ohne Sepsis/SIRS	SIRS Patienten	Sepsis Patienten	Gesamt
IL-6 >100 pg/ml	224/811	96/196	46/56	<i>Anzahl der Messungen</i>
	27,62%	48,97%	82,14%	<i>Prozent</i>
IL-6 > 500 pg/ml	23/811	17/196	7/56	<i>Anzahl der Messungen</i>
	2,83%	8,67%	12,5%	<i>Prozent</i>
IL-6 >1000 pg/ml	7/811	4/196	3/56	<i>Anzahl der Messungen</i>
	0,83%	2,04%	5,36%	<i>Prozent</i>
IL-6 < 100 pg/ml	68,69%	40,32%	0,00%	<i>Prozent</i>

Tabelle 12: IL-6 Werte im postoperativen Verlauf: Prozentueller Vergleich zwischen den Gruppen

Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang der abermalige postoperative Anstieg von Interleukin-6 über Normwert im Serum bei allen Patienten.

Die Verteilung der postoperativen Gruppenwerte wird in folgenden Abbildungen graphisch dargestellt:

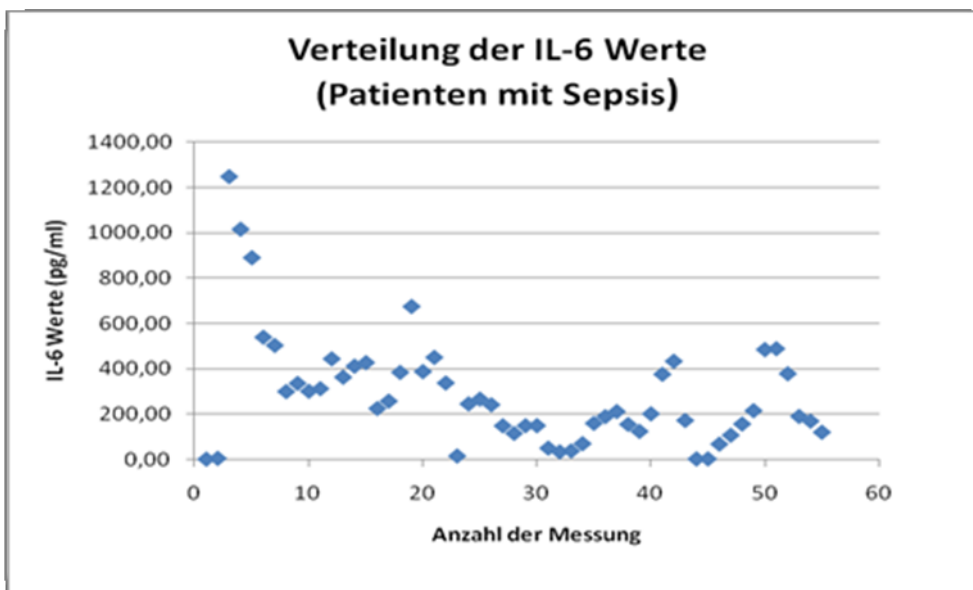
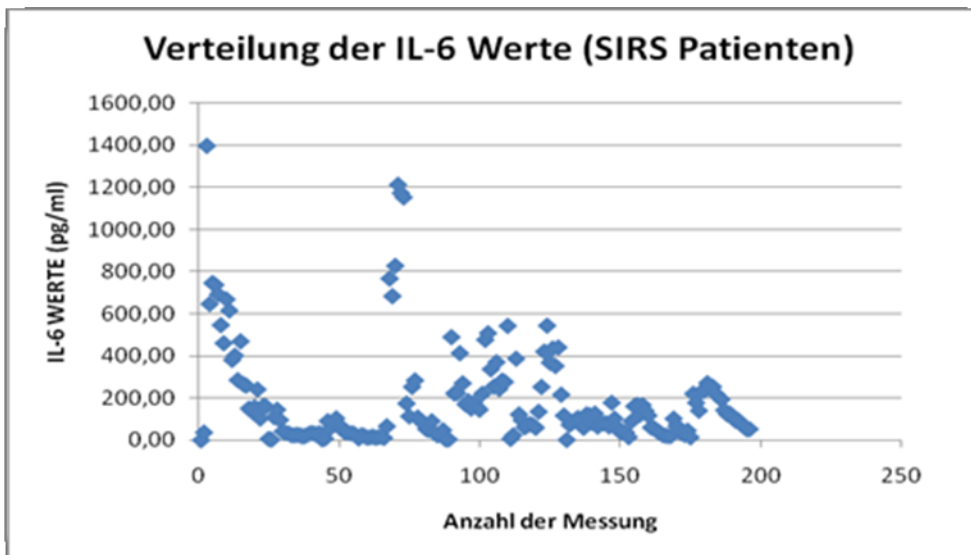
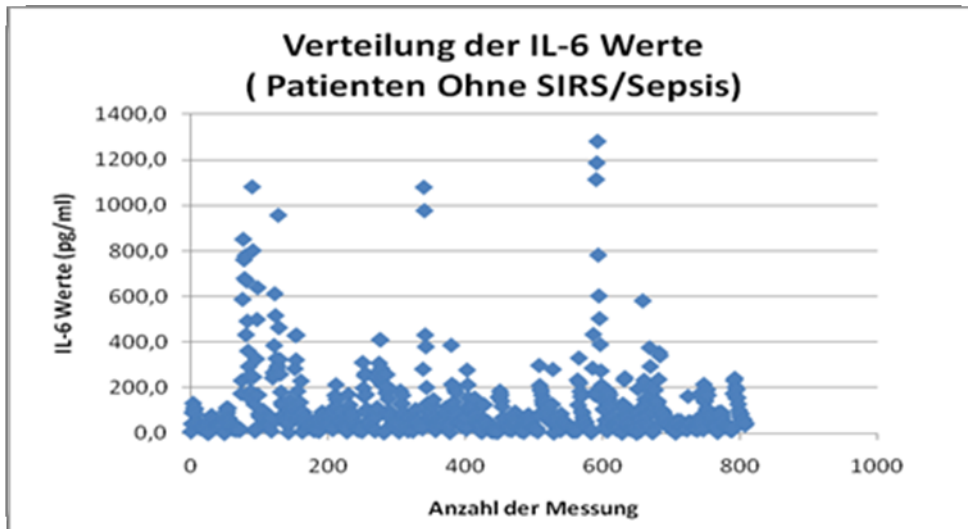


Abbildung 8: Punktueller Verteilung von postoperativen Werten des IL-6 nach Gruppen

In Abbildung 8 ist der postoperative Verlauf der Serumkonzentration von IL-6 aller Patienten nach Gruppeneiteilung dargestellt. Entsprechend den Ergebnissen von allen Messungen und wie bereits weiter oben in Tabelle 11 dargestellt wurde, liegen die IL-6 Konzentrationen in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener Sepsis über allen übrigen Konzentrationen. Die IL-6 Konzentrationen in der Gruppe der Patienten ohne SIRS/ Sepsis weisen den geringsten Anstieg des IL-6 im Vergleich zu anderen Gruppen auf.

In der Gruppe der Sepsispatienten fand sich in keinem Fall ein IL-6 Anstieg auf weniger als 100 pg/ml und in 5,36% der Fälle ein Anstieg der Werte auf mehr als 1000 pg/ml. In mehr als 82% der Fälle sind die Werte höher als 100 pg/ml. Bei Patienten ohne SIRS/Sepsis lagen 68,7% der IL-6 Werte unter 100 pg/ml, und in 0,86 % der Messungen über einem Wert von mehr als 1000 pg/ml.

Patienten mit SIRS hatten IL-6 Werte, die zwischen denen der Patienten mit Sepsis und denen mit komplikationslosem Verlauf lagen.

In rund der Hälfte der Messungen ging der Anstieg über 100 pg/ml hinaus und in etwa 40 % der Fälle lagen die Werte unter 100 pg/ml.

Generell konnte festgestellt werden: Je höher der initiale Anstieg der postoperativen IL-6 Werte, desto größer war die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer Sepsis nach den großen thoraxchirurgischen Eingriffen.

6 Diskussion

Wie bereits in der Literatur beschrieben, treten im Rahmen eines postoperativen Verlaufs und im Rahmen einer systemischen Inflammation bzw. Sepsis Veränderungen der IL-6 Werte auf.

Wir beobachteten septisch-komplikative Verläufe häufiger bei Frauen als bei Männern. Ähnliche Ergebnisse konnten auch in einigen anderen Studien beobachtet werden, in denen Frauen seltener von einer Sepsis betroffen waren als Männer (8). Betrachten wir in der vorliegenden Arbeit die IL-6 Werte bei Sepsis-Patienten, kann ein Abfall der Werte nach einem initialen Anstieg innerhalb der ersten sechs postoperativen Tage beobachtet werden.

In der Literatur gibt es verschiedene Angaben bezüglich der Dynamik des IL-6 Spiegels. In einer Untersuchung von Spittler et al. wurde ein Abfall des IL-6 Plasmaspiegels bei 88% der Fälle innerhalb der ersten 3 Tage gefunden (79).

Andere Studien konnten dagegen ein Absinken der Konzentration von IL-6 schon innerhalb der ersten 24-48 Stunden feststellen (80; 81; 82; 83; 84).

Die Resultate dieser Arbeit zeigen einen Unterschied zwischen die Höhe der Parameterwerte in den einzelnen Gruppen (Sepsis-, SIRS- und Nicht-Sepsis/SIRS Patienten). Die Sepsis und Nicht-Sepsis Patienten lassen sich anhand der IL-6 Werte im Serum in den ersten 6 Tagen nach thoraxchirurgischen Eingriffen deutlich unterscheiden. In diesem Stadium der Studie können allerdings aufgrund der noch geringen Anzahl bisher untersuchten Patienten und bestätigter Sepsis-Fälle noch keine statistisch relevanten Schlussfolgerungen getroffen werden, sondern lediglich Trends über das Ausmaß der Sepsis und dessen Ablauf beschrieben werden.

In dieser Arbeit wird bei Patienten nach großen thoraxchirurgischen Eingriffen in den ersten 6 postoperativen Tagen die IL-6 Konzentration im Serum untersucht. Neben den Maximal-, Minimal- und Mittelwerten werden insbesondere

Werteverläufe über den gesamten Messzeitraum untersucht. Zusätzlich erfolgt eine Gruppenbetrachtung von Patienten mit Sepsis, Patienten mit SIRS, und Patienten ohne klinische Zeichen einer Sepsis bzw. SIRS. In die Studie wurden insgesamt 56 Patienten eingeschlossen. Während des Beobachtungszeitraums wurden die täglich viermal erhobenen IL-6 Werte im Blut ausgewertet und verglichen.

Ziel dieser Untersuchung war zu prüfen, ob IL-6 ein geeigneter Entzündungsparameter für die Diagnostik und Früherkennung der Sepsis ist und, ob eine Messung des IL-6 Parameters sinnvoll bei der Voraussage der Sepsis sein kann. In diesem Zusammenhang sollte durch kontinuierliche postoperative IL-6 Messungen ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Werte nach thoraxchirurgischen Eingriffen und Entwicklung einer Sepsis bzw. eines SIRS hergestellt werden.

Die Untersuchung wurde an insgesamt 56 Patienten durchgeführt, wovon lediglich 3 eine Sepsis hatten. Daher ist das Studienkollektiv viel zu klein, um relevante statistische Aussagen treffen zu können

Der Nachweis von erhöhten IL-6 Werten im Blut der untersuchten Patienten diente dementsprechend als immunologischer Indikator für ein septisches Geschehen. Der Referenzbereich des IL-6 beträgt 11 pg/ml (Normwerte beim Erwachsenen liegen bei < 10 pg/ml). In allen Patienten-Gruppen (Sepsis Gruppe (n=3); SIRS-Gruppe (n=9); und Nicht Sepsis/SIRS Gruppe (n=44)), wurden postoperativ erhöhte Werte nachgewiesen. Ähnlich wie in anderen Studien (68; 72; 73; 74; 75; 79; 80;) konnten unsere postoperativen Messungen in der Gruppe von Sepsis Patienten einen deutlich höheren Anstieg der IL-6 Werte nachweisen als bei Patienten ohne Sepsis bzw. ohne SIRS. Die Messungen der IL-6 Konzentration bei SIRS Patienten zeigten ebenfalls höhere IL-6 Werte als die komplikationsfreie Kontrollgruppe. Letztere hatten den geringsten Anstieg der IL-6 Werte zu verzeichnen, obwohl auch in dieser Gruppe die Werte über dem Referenzbereich von 11 pg/ml lagen. Der IL-6-Mittelwert der Kontrollen lag bei 109,4 pg/ml, während er bei SIRS Patienten 183,6 pg/ml und bei Sepsis-Patienten 322,9 pg/ml betrug.

Es zeichnete sich der Trend ab, dass das unmittelbar postoperativ gemessene IL-6 insbesondere in der Gruppe die eine Sepsis entwickelt, einen Informationswert haben könnte.

Es ließ sich jedoch weder eine genaue Trennung hinsichtlich Verlaufes des IL-6 Wertes zwischen der SIRS und der Sepsis Gruppe in Bezug auf die Kontrollgruppe, noch eine valide Prognose aus diesen Messungen, treffen.

Durch die vorliegenden Daten sollte bestimmt werden, in welchem Ausmaß die IL-6 Serumwerte in ihrem Verlauf ein septisches Geschehen widerspiegeln, und inwieweit die IL-6 Werte die Sepsis-Entwicklung widerspiegeln. Im Hinblick auf die beobachteten IL-6 Maximalwerte konnte dabei kein deutlicher Zusammenhang mit dem Schweregrad bzw. Verlauf der Sepsis gezeigt werden. Der maximale Wert von allen Messungen aller Gruppen wurde in der Gruppe der Patienten ohne Sepsis/SIRS gemessen (3994,0 pg/ml).

Die IL-6 Werte der Patienten mit SIRS und der Gruppe der Patienten mit Sepsis zeigten keine wesentlichen Unterschiede. Die Werte der SIRS-Patienten waren etwas geringer erhöht als die der Sepsispatienten, die Dynamik des Parameters war jedoch mit einem sehr raschen Anstieg, und Abfall über 6 Tage ähnlich.

Um Antworten auf oben genannte Fragen geben zu können, müssen weiterführende Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven durchgeführt werden.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Unterlagen für das klinische Forschungsprojekt mit dem Projekttitel:
„Prospektive Analyse zum Verlauf von IL-6 bei der Beurteilung der Entwicklung eines SIRS nach großen thoraxchirurgischen Eingriffen an Lunge, Ösophagus oder Thoraxwand“ durchgeführt an der Universitätsklinik für Chirurgie, Klinische Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie Graz, genehmigt durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Universität Graz. Datum des Protokolls: 06.03.2009
- (2) **Parrillo JE.** *Pathogenetic Mechanisms of Septic Shock.* *N Engl J Med* 1993; 328:1471-1478.
- (3) **Schottmüller, H. and Bingold,** *Die septische Erkrankung.* Handbuch der Inneren Medizin. 22. Auflage (Bd.1, 2. Teil): p. 776ff.
- (4) **Bone, R.C., et al.,** *Sepsis syndrome: a valid clinical entity.* *Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group.* *Crit Care Med*, 1989. 17(5): p. 389-93.
- (5) **Levy, M.M., et al., 2001** *SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.* *Crit Care Med*, 2003. 31(4): p. 1250-6.
- (6) **American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992):** *Deinitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapie in Sepsis* *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-74
- (7) **Greg S. Martin, M.D., David M. Mannino, M.D., Stephanie Eaton, M.D., and Marc Moss, M.D.** *The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000* *N Engl J Med* 2003; 348:1546-1554
- (8) **G. S. Martin, D. M. Mannino u.a.:** *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000.* In: *The New England journal of medicine.* Band 348, Nummer 16, April 2003, S. 1546–1554,
- (9) **F. M. Brunkhorst:** *Epidemiologie, Ökonomie und Praxis - Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet)* In: *AINS.* Band 41, Nummer 1, Januar 2006, S. 43–44,
- (10) **C. Brun-Buisson, F. Doyon u.a.:** *Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis.* In: *JAMA : the journal of the American Medical Association.* Band 274, Nummer 12, September 1995, S. 968–974,

(11) IDCC Berlin: ImmunDefektCentrum der Charité: Immunologische Tabellen; Zytokine & Interferone; Stand 2010 <http://www.immundefekt.de/>

(12) Florian Horn: *Biochemie des Menschen; 4. Auflage.* S. 407

(13) Brunkhorst FM. *[Epidemiology, economy and practice - results of the German study on prevalence by the competence network sepsis (SepNet)]. Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 2006; 41: 43-4.

(14) ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.* Crit. Care Med. 1992;20 (6):864-874

(15) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *AWMF online - S2-Leitlinie: Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis; Stand: 12/2010*
<http://www.awmf.org/>

(16) Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. *Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study.* Intensive Care Med 2002;28(2):108-21.

(17) Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis, 1. Revision der S 2k Leitlinie: Methodenreport, Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V., DVIV, (2010). <http://www.awmf.org/>

(18) Reinhart K., Brunkhorst FM. (Hrsg.) (2007) S2-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Sepsis. *Konsentiert von der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI).* Thieme, Stuttgart, New York.

(19) Kumar A., Roberts D., Wood KE., Light B., Parillo JE., Sharma S., Suppes R., Feinstein D., Zanotti S., Taiberg L., Gurka D., Kumar A., Cheang M. (2006) *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock.* Crit Care Med 34(6): 1589-1696

(20) Welte, Tobias; Brunkhorst, Frank Martin; Antibiotikatherapie der Sepsis; Ärzteblatt. Thüringen; Ausgabe 7-8; 2007, Jahrgang 18, Seite: 427 – 433.

- (21) **Christoph Engel, Frank Martin Brunkhorst, Markus Löffler, Konrad Reinhart;** *Diagnose und Epidemiologie der Sepsis; Ärzteblatt. Thüringen; Ausgabe 7-8; 2007, Jahrgang 18, Seite: 41-415.*
- (22) **Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM.** *Markers for sepsis diagnosis: what is useful? Crit Care Clin 2006; 22: 503-519*
- (23) **Pahlke M, Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Reinhart K.** *Procalcitonin - Eigenschaften eines neuen Parameters bei schweren bakteriellen Infektionen und Sepsis. Intensivmed 1997; 34:381-387.*
- (24) **Spittler A, Roth E.** *Is monocyte HLA-DR expression predictive for clinical outcome in sepsis? Intensive Care Med 2003; 29: 1211-1212*
- (25) **Kohse KP, Carl A, Steinbach G.** *Whole blood interleukin-8 concentrations in capillary and cord blood of neonates for the diagnosis of systemic inflammatory states. Clin Lab 2002; 48: 497-503*
- (26) **Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K.** *Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. Clin Chem Lab Med 1999; 37: 363-368*
- (27) **Nishikura T.** *Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. Intensive Care Med 1999; 25: 1031*
- (28) **Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers Th, Prudlo U, Höfig J, Schüttler J.** *Procalcitonin and CRP in septic shock: inflammatory parameters with different kinetics. Intensive Care Med 1996; 22 suppl 1:13.*
- (29) **Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers Th, Prudlo U, Höfig J, Schüttler J.** *Procalcitonin und CRP bei Sepsis und Multiorganversagen: Korrelation zu APACHE II und SOFA-Score? Anästhesist 1996; 45 suppl 2:170.*
- (30) **Meisner M, Tschaikowsky K, Beier W, Schuttler J.** *Procalcitonin (PCT) – ein neuer Parameter zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von bakteriellen Entzündungen und Sepsis. Anaesthesiologie und Intensivmedizin 1996; 10 (37):529-539.*
- (31) **Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbach HG, Marohl K, Kuhlmann WD, Weinhold C.** *Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. Clin Chem Lab Med 1999; 37: 275-279*

- (32) **Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J.** *Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS.* *Crit Care* 1999; 3: 45-50
- (33) **Dofferhoff AS, Bom VJ, van Ingen J, de Vries-Hospers HG, Hazenberg BP, van der Meer J, Mulder PO, Weits J.** *Patterns of cytokines, plasma endotoxin, and acute phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans.* *Prog Clin Biol Res* 1991; 367: 43-54
- (34) **Kunz D, Kohse K.** Diagnostic of inflammation in pediatric patients. *J Lab Med* 2002; 26: 335-340
- (35) **Salzburger Universitätsklinikum.** *Universitätsinstitut für Medizinisch-Chemische Labordiagnostik - Zentrallabor LKH; Entzündungs- und Sepsisparameter. Stand: 6/2005*
<http://www.salk.at/>
- (36) **Zweigner J, Schumann RR, Weber JR.** *The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response.* *Microbes Infect* 2006; 8: 946-952.
- (37) **Oude Nijhuis CS, Vellenga E, Daenen SM, van der Graaf WT, Gietema JA, Groen HJ, Kamps WA, de Bont ES:** *Lipopolysaccharide-binding protein: a possible diagnostic marker for Gram-negative bacteremia in neutropenic cancer patients.* *Intensive Care Med* 2003; 29: 2157-2161.
- (38) **Schmidt D.** *Neue Methoden für eine schnellere Sepsisdiagnostik in der Intensivmedizin.* *DPC-Biermann* 1999, Bad Nauheim.
- (39) **Kabelitz D.** *Kritische Bewertung neuer Entzündungs- und Infektionsmarker.* *Journal für Anästhesie und Intensivmedizin* 2002; 1: 15.
- (40) *"A resource for studying biological macromolecules," RCSB PDB, protein data bank: <http://www.rcsb.org>, 2009.*
- (41) **Brun-Buisson, C., F. Doyon, and J. Carlet;** *Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals.* *French Bacteremia-Sepsis Study Group. Am J Respir Crit Care Med*, 1996. 154(3 Pt 1): p. 617-24.
- (42) **Nydegger U, Risch L, Huber A (2006)** *Labordiagnostik der Entzündung State of the Art Nr. 1 Jan 2006 S. 9*

- (43) **Thijs, L.G. and C.E. Hack**, *Time course of cytokine levels in sepsis*. Intensive Care Med, 1995. 21 Suppl 2: p. S258-63.
- (44) **Hack, C.E., et al.**, *Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis*. Blood, 1989. 74(5): p. 1704-10.
- (45) **DPC-Biermann**. *IMMULITE® and IMMULITE ® 2000 Reference Range Compendium*. 33-34.
- (46) **Hollander GA, Zuklys S, Morel C, Mizoguchi E, Mobisson K, Simpson S, Terhorst C, Wishart W, Golan DE, Bhan AK, Burakoff SJ (1998)** *Monoallelic expression of the interleukin-2 locus*. Science 279: 2118–2121
- (47) **Jones SA (2005)**; *Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6*; J Immunol. 2005 Sep 15;175(6):3463-8
- (48) **Janeway C A, Travers P, Walport M, Shlomchik M (2002)** Immunologie Spektrum Akademischer Verlag 5. Auflage S. 85- 427
- (49) **Kishimoto T. (1989)** *The biology of interleukin-6*. Blood 74: 1-10.
- (50) **Heinrich PC, Castell JV, Andus T**. *Interleukin-6 and the acute phase response*. Biochem J. Feb 1 1990;265(3):621-636.
- (51) **Blackwell TS, Christman JW**. *Sepsis and cytokines: current status*. Br J Anaesth. Jul 1996;77(1):110-117.
- (52) **Hirano T, Kishimoto T (1992)**. *Molecular biology and immunology of interleukin-6*. Res Immunol 143: 723-724
- (53) **Matsuda T, Hirano T (1990)**. *Interleukin 6 (IL-6)*. Biotherapy 2: 363-373
- (54) **Sehgal PB (1992)**. *Regulation of IL-6 gene expression*. Res Immunol 143: 724-734
- (55) **Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J**; Geneva Sepsis Network (2001) *Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis*. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Aug 1;164(3):396-402
- (56) **Oh JW, Van Wagoner NJ, Rose-John S, Benveniste EN**. *Role of IL-6 and the soluble IL-6 receptor in inhibition of VCAM-1 gene expression*. J. Immunol. 1998 Nov 1;161(9):4992-9.

- (57) Kovalovich K, Li W, DeAngelis R, Greenbaum LE, Ciliberto G, Taub R.** *Interleukin-6 protects against Fas-mediated death by establishing a critical level of anti-apoptotic hepatic proteins FLIP, Bcl-2, and Bcl-xL.* *J Biol Chem.* 2001 Jul 13;276(28):26605-13. Epub 2001 May 10
- (58) Kunz D, Kohse K.** *Entzündungsdiagnostik in der Pädiatrie.* *J Lab Med* 2002; 26 (5/6): 335–340.
- (59) Naugler WE, Karin M.** *The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer.* *Trends-Mol-Med.* 2008 mar; 14(3): 109–119.
- (60) Van Amersfoort ES, van Berkel TJ, Kuiper J (2003)** *Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock.* *Clin Microbiol Rec* 16:379–414
- (61) House RV. (2001).** *Cytokine measurement techniques for assessing hypersensitivity.* *Toxicology.* 2001 Feb 2; 158(1-2):51-8
- (62) Blackwell TS, Christman JW.** *Sepsis and cytokines: current status.* *Br J Anaesth* 1996; 77(1):110-117.
- (63) Bone RC.** *Why sepsis trials fail.* *JAMA* 1996; 276(7): 565-566.
- (64) Kirchner H., Kruse A., Neustock P., Rink L.** *Cytokine und Interferone. Botenstoffe des Immunsystems.* Heidelberg - Berlin - Oxford: Spektrum Akademischer Verlag, 1993
- (65) Hopkins SJ (2003)** *The pathophysiological role of cytokines* *Leg Med (Tokyo).* 2003 Mar; 5 Suppl 1:S45-57
- (66) Oppenheim JJ (2002):** *Cytokines, past, present, and future.* *Int J Hematol* 74, 3–8
- (67) UFP: Fachzeitschrift für Umweltmedizin, Umweltchemie und Ökotoxikologie;** *Bedeutung von Zytokinbestimmungen in der umweltmedizinischen Praxis; Umweltmed Forsch Prax* 10 (1) 49 – 55 (2005) © ecomed Medizin, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, Landsberg
- (68) Thijs LG, Hack CE.** *Time course of cytokine levels in sepsis.* *Intensive Care Med.* Nov 1995;21 Suppl 2:S 258-263.

- (69) **Kuhns DB, Alvord WG, Gallin (1995)** *Increased circulating cytokines, cytokine antagonists, and E-selectin after intravenous administration of endotoxin in humans. J Infect Dis. 1995 Jan; 171(1):145-152*
- (70) **Reinhard Larsen (2009).** *Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie; Springer, 7. Auflage; Seite 35.*
- (71) **Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR.** *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Critical Care Medicine, 2001; 29: 1303-1310*
- (72) **Meduri GU, Kohler G, Headley S, Tolley E, Stentz F, Postlethwaite A (1995)** *Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome. Chest 108(5): 1303-14*
- (73) **Yim AP, Wan S, Lee TW, Arifi AA (2000)** *VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery. Ann Thorac Surg 70(1): 243-247*
- (74) **Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, Ruzinski JT, Radella F 2nd, Park DR, Pugin J, Skerrett SJ, Hudson LD, Martin TR. (2001)** *Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 164(10 Pt 1): 1896-1903*
- (75) **Kutlu CA, Williams EA, Evans TW, Pastorino U, Goldstraw P (2000)** *Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. Ann Thorac Surg. 69(2): 376-80*
- (76) **Ruffini E, Parola A, Papalia E, Filosso PL, Mancuso M, Oliaro A, Actis-Dato G, Maggi G (2001)** *Frequency and mortality of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg. 20(1): 30-6, discussion 36-7*
- (77) **Alberti, C., et al.,** *Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. American journal of respiratory and critical care medicine ISSN (PRINT VERSION): 1073 449X, 2003. 168(1): p. 77-84.*
- (78) **Salvo, I., et al.,** *The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. Intensive care medicine ISSN (PRINT VERSION): 0342 4642, 1995. 21 Suppl 2: p. S244-9.*
- (79) **Spittler A, Razenberger M, Kupper H, et al.** *Relationship between interleukin-6 plasma concentration in patients with sepsis, monocyte phenotype,*

monocyte phagocytic properties, and cytokine production. *Clin Infect Dis*. Dec 2000; 31(6): 1338-1342.

(80) Damas P, Ledoux D, Nys M, et al. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg*. Apr 1992;215(4): p. 356-362.

(81) Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. *The Swiss-Dutch J5Immunoglobulin Study Group. Am J Med*. Jul 1991;91(1): p.23-29.

(82) Martin C, Saux P, Mege JL, Perrin G, Papazian L, Gouin F. Prognostic values of serum cytokines in septic shock. *Intensive Care Med*. 1994;20(4):p.272-277.

(83) Riche FC, Cholley BP, Panis YH, et al. Inflammatory cytokine response in patients with septic shock secondary to generalized peritonitis. *Crit Care Med*. Feb 2000;28(2):p. 433-437.

(84) Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome. *J Exp Med*. Jan 1 1989;169(1): p.333-338.

(85) Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: p.1605-1608

(86) Reith HB, Mittelkotter U, Debus ES, Kussner C, Thiede A. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg* 1998; 15: p. 260-265

(87) Heney D, Lewis IJ, Evans SW, Banks R, Bailey CC, Whicher JT. Interleukin-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. *J Infect Dis* 1992; 165: 886-890

(88) Engel A, Kern WV, Murdter G, Kern P. Kinetics and correlation with body temperature of circulating interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in patients with fever and neutropenia. *Infection* 1994; 22: 160-164

(89) Steinmetz HT, Herbertz A, Bertram M, Diehl V. Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. *J Infect Dis* 1995; 171: 225-228

(90) Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. *Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. Intens Care Med* 1998; 24: 888-889

(91) Du B., J. Pan, D. Chen, Y. Li (2003); *Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. Chin Med.J.(Engl.)* 116:538-542

(92) Terregino, C.A, B. L .Lopez, D.J. Karras, A.J. Killian, G.K. Arnold (2000) *Endogenous mediators in emergency department patients with presumed sepsis: are levels associated with progression to severe sepsis and death? Ann.Emerg.Med.* 35:26-34

(93) Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, Leeper K (1995) *Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. Chest* 107:1062-1073

(94) Echtenacher B., M. A. Freudenberg, R. S. Jack, and D. N. Männel . 2001 *Differences in innate defense mechanisms in endotoxemia and polymicrobial septic peritonitis. Infect. Immun .* 69:7271-7276.

(95) Cottrell JJ and Ferson PF (1992) *Preoperative assessment of the thoracic surgical patient. Clin Chest Med* 13(1): 47-53

(96) Zilberstein A, Ruggieri R, Korn JH, Revel M (1986) *Structure and expression of cDNA and genes for human interferon-beta-2, a distinct species inducible by growth-stimulatory cytokines. EMBO J.* 1986 Oct;5(10):2529-37

(97) Moerer O. Schmid, A. Hofmann M. et al., *Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. Intensive Care Med.* 2002; 28 (10): 1440-1446

(98) Moerer O, de Rossi L, Rossaint R, Burchardi H. *Sepsis - Epidemiologie und ökonomische Aspekte. Intensiv- und Notfallbehandlung* 28 (2003): 4-19.

(99) J. L. Vincent, Y. S. C. L. Sprung, V. M. Ranieri, K. Reinhart, H. Gerlach, R. Moreno, J. Carlet, J. R. L. Gall, D. P. D, *Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study, Crit Care Med., Vol. 34, No. 2, (2006), pp. 344-353.*

(100) Universimed Publishing. *Anästhesiologie & Intensivmedizin: „Sepsis: Wenn die Infektion aus dem Ruder läuft“; Stand 5/2011 (Quelle: Sepsis-Symposium, 10. Oktober 2009)*
<http://universimed.com/>

(101) Pavnik-Arnol M et al., *Intensive Care Medicine* 2004;30, 1454-1460

(102) Das Immunsystem: „ Zytokine sind Abwehrmoleküle“; Online verfügbar unter:<http://www.braincampaign.org/Common/Docs/Files/4500/Kapitel13.pdf>, zuletzt geprüft am 5.11.2011

(103) Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D *Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators (2006) Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study.* *Crit Care Med.* 2006 Feb; 34 (2): 344-350

(104) Heinrich, P.C. et al. (2003): *Principles of Interleukin (IL)-6-type signalling and its regulation.* *Biochem J* 374:1-20.

(105) Höffler D, Shah PM. *C-reaktives Protein- die diagnostische Reichweite,* Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1997