

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie und Experimenteller Chirurgie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Vergleich eines neuen mit etablierten Entzündungsparametern bei Patienten
mit Peritonitis**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Raphael Gukasjan
aus Magdeburg
Magdeburg 2014

Dokumentationsblatt

Seitenzahl	59
Abbildungen	15
Tabellen	5
Literaturzitate	132

Kurzreferat

Viele Patienten einer Intensivstation entwickeln im Verlauf eine Sepsis, welche die häufigste Todesursache auf Intensivstationen und die dritthäufigste Todesursache insgesamt darstellt. Die Peritonitis als septischer Schock mit Organversagen stellt auch heute noch eine lebensbedrohliche Erkrankung dar. Viele Parameter der Entzündungsreaktion wurden bereits als Prognosefaktoren untersucht, doch erbrachten diese, besonders postoperativ, kein umfassend zufriedenstellendes Ergebnis. Das Ziel der Arbeit war es, die Wertigkeit des Pancreatic stone protein/reg für die Beurteilung der Peritonitis darzustellen. Verglichen wurden Interleukin 6, Procalcitonin, C-reaktives Protein, Leukozyten sowie das PSP/reg in Bezug auf verschiedene klinische Zustände und bekannte Scores, wie der APACHE II und der Mannheimer Peritonitis Index.

Im Rahmen unserer Studie wurden 91 Patienten mit einer Peritonitis und 46 Patienten mit unauffälligem Verlauf bei vergleichbaren operativen Eingriffen untersucht. In der Bestimmung zum Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation bezüglich des Vorliegens, des Ausmaßes und des Schweregrades einer Peritonitis sowie bezogen auf die Vorhersage der Organversagen und des Outcomes der Patienten erbrachte das PSP/reg vergleichbare Ergebnisse zu den bereits in der Klinik routinemäßig eingesetzten Entzündungsmarkern. Univariate Analysen zeigten, dass das PSP/reg die höchste diagnostische Genauigkeit für Komplikationen hat und der beste Prädiktor für die Letalität auf der Intensivstation ist. Das PSP/reg sagt das Versterben der Patienten mit einer Odds Ratio von 4,0 vs. Procalcitonin (Odds Ratio 3,2), Interleukin-6 (Odds Ratio 2,8), C-reaktives Protein (Odds Ratio 1,3) und Leukozyten (Odds Ratio 1,4) am besten vorher. Im Rahmen einer multivariaten Analyse war das Pancreatic Stone Protein der einzige unabhängige Prädiktor des Todes. Dieser Test könnte von hohem Wert in der klinischen Diagnostik und für die therapeutische Entscheidungsfindung auf der Intensivstation sein.

Schlüsselwörter

Interleukin-6, Leukozyten, Pancreatic stone protein, PSP/reg, Peritonitis, Procalcitonin, Sepsis, APACHE II, Mannheimer Peritonitis Index

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	6
1.1 Einleitung und Zielstellung	6
1.2 Stand der Forschung	7
2. Material und Methoden	12
2.1 Studiendesign und Patienten	12
2.2 Einschlusskriterien	12
2.3 Ausschlusskriterien	12
2.4 Materialgewinnung	13
2.5 Bestimmung der Labor- und Entzündungsparameter	13
2.6 Bestimmung des IL-6, PCT und PSP/reg	13
2.7 Bestimmung der Indizes	14
2.8 Datenerhebungsbogen	15
2.9 Datenpräsentation und Statistik	16
3. Ergebnisse	17
3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	17
3.2 Ätiologie der Peritonitiden	18
3.3 Erregerspektrum der untersuchten Peritonitiden	19
3.4 Vorhersage des Vorliegens einer Peritonitis	20
3.5 Peritonitisausdehnung	21
3.6 Einschätzung des Schweregrades der Peritonitis anhand des PSP/reg-Spiegels	22
3.7 Aussagekraft des PSP/reg über vorliegende Organversagen	23
3.8 Outcome der Peritonitispatienten	24
3.9 Vergleich des PSP/reg-Spiegels mit dem APACHE-II-Score	25
3.10 Vergleich des PSP/reg-Spiegels mit dem Mannheimer-Peritonitis-Index	26
3.11 ROC-Analyse zur Vorhersage des Vorliegens einer Peritonitis	27
3.12 ROC-Analyse zur Vorhersage des Schweregrades	28
3.13 ROC-Analyse zur Vorhersage des Outcomes	29
3.14 Zusammenfassung der Patientencharakteristika	30
3.15 Entzündungsparameter in Bezug auf verschiedene klinische Zustände	31
3.16 Diagnostische Vorhersagewerte der ITS-Letalität	32
3.17 Unabhängige Prädiktoren für Organversagen, Multiorganversagen und ITS-Letalität	33

4. Diskussion	34
5. Zusammenfassung	46
6. Literatur	47
7. Danksagung	56
8. Erklärung	57
9. Lebenslauf	58
10. Publikation	59

Abkürzungsverzeichnis

APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
ASA	American Society of Anesthesiology
AUC	Area under the curve
CI	Confidence Interval
CrP	C-reaktives Protein
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
GCS	Glasgow Coma Scale
ICAM	Inter-Cellular Adhesion Molecule
IL	Interleukin
MPI	Mannheimer Peritonitis Index
NYHA	New York Heart Association
PAP	Pancreatitis associated protein
PCT	Procalcitonin
PSP/reg	Pancreatic stone protein/regenerating
ROC	Receiver operating characteristic
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
WCC	White Cell Count
ZVD	zentraler Venendruck

1. Einführung

1.1 Einleitung und Zielstellung

Bei der Peritonitis handelt es sich per definitionem um eine Entzündung des Peritoneums unterschiedlicher Genese. Ursachen können bakterieller, mykogener oder auch chemischer Natur sein (77). Trotz intensiver medizinischer Bemühungen versterben in Deutschland jährlich etwa 17.000 bis 18.000 Menschen an den Folgen einer Peritonitis. Bei diesen Verstorbenen stellt der septische Schock mit Organversagen nach wie vor mit Abstand die häufigste Todesursache dar (126). Das Peritoneum ist in der Lage, große Mengen an Flüssigkeit zu absorbieren. Eine Ödembildung von 2 mm entspricht einer berechneten Volumensverschiebung von bis zu vier Litern, was in etwa 80 Prozent des Intravasalvolumens darstellt (71). Die dadurch entstehende Hypovolämie unterstützt die Ausbildung des Schocks mit konsekutivem Organversagen.

Die Peritonitis stellt einen Komplex von heterogenen klinischen Krankheitsbildern dar, was eine pauschale Behandlungsempfehlung kaum möglich macht. Die Therapie der Peritonitis ist eine interdisziplinäre Aufgabe, die sich an den Chirurgen, Intensivmediziner, Radiologen und Mikrobiologen zugleich richtet. Septische Krankheitsbilder gehören auch heute noch zu den bedeutendsten Erkrankungen in der Medizin. Ein Großteil der Patienten, die einer intensivmedizinischen Betreuung bedürfen, entwickelt im Verlauf des stationären Aufenthaltes eine Sepsis. Sie und ihre Folgen stellen die häufigsten Todesursachen auf Intensivstationen und die dritthäufigste Todesursache insgesamt dar. Zudem sind die Kosten, welche sich aus der Behandlung einer Sepsis ergeben, erheblich. Es entfallen 21 bis 46 Prozent der aufgewandten Kosten einer Intensivstation und der Notfallmedizin auf die Behandlung der Sepsis (127). Hierbei geht es nicht nur um die Diagnostik, sondern auch um die Überwachung, Behandlung und die Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko (88). Viele Marker, die Entzündungsreaktionen, Infektionen bzw. eine Sepsis anzeigen sollen, wurden untersucht. Leukozytenzahl (WCC), C-reaktives Protein (CrP), Interleukin-6 (IL-6) und Procalcitonin (PCT) sind in der Klinik etablierte Parameter (18, 23, 95, 97), doch zeigte sich in einigen Studien immer wieder ihre Limitierung in der Einschätzung des Krankheitsbildes, besonders in der postoperativen Phase (68). Auch die intensivmedizinischen Scores, wie der APACHE II und der Mannheimer Peritonitis Index (MPI) haben nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Prognostisch entscheidend für den Verlauf einer Sepsis ist die unmittelbare Einleitung der symptomatischen und kausalen Therapie (67). In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob mit Hilfe eines neuen Markers, des Pancreatic stone proteins (PSP/reg), eine Einschätzung der Peritonitis und somit des septischen Geschehens und des Verlaufs der Erkrankung schon frühzeitig möglich ist.

1.2 Stand der Forschung

Bevor eine operative und intensivmedizinische Versorgung der Peritonitispatienten möglich war, betrug die Letalität der Peritonitis nahezu 100 Prozent. Mit einer solchen Behandlung konnte die Letalität deutlich auf circa 40 Prozent gesenkt werden. Ein besonderes Problem stellt die ausgeprägte Potenz zur Exazerbation mit Organversagen dar (128). Ungeachtet aller therapeutischen Neu- und Weiterentwicklungen konnte dennoch seither nur eine Senkung der Letalität auf 30 Prozent erzielt werden, wie eine Übersichtsarbeit von 90 Studien zur Peritonitistherapie seit den 1970er Jahren zeigt (47). Im Vergleich dazu erreichte man in den letzten Jahren bei den leichten bis mittelschweren Formen eine deutliche Reduktion der Sterblichkeit. So betrug beim Vorliegen einer perforierten Appendix vermiformis die Letalität zuvor noch 35 Prozent, welche heute auf unter acht Prozent gesenkt werden konnte. Nach Magen- oder Duodenalperforationen sank sie von fast 60 auf drei bis zehn Prozent (31, 75). Es ist davon auszugehen, dass diese Senkung hauptsächlich durch die Verbesserungen der intensivmedizinischen Versorgung begründet ist, die verfahrensübergreifend jedem Patienten zuteil wird. Diese konnte in den vergangenen zwei Jahrzehnten enorme Fortschritte erzielen, insbesondere bei temporärem Funktionsersatz septisch kompromittierter Organsysteme. Hiervon profitieren in besonderem Maße die an Peritonitis Erkrankten, deren Tod ansonsten praktisch immer mit der Entwicklung eines Organversagens assoziiert ist (126).

Pharmakologische Ansätze, welche die Antagonisierung oder Unterbrechung der Mediator-kaskaden zum Ziel hatten, verliefen bisher enttäuschend und fanden noch keine Aufnahme in die therapeutische Praxis (74). Deshalb stehen im Rahmen operativer Verfahren neben der Herdsanierung nach wie vor Lavageverfahren im Vordergrund, um eine Keimreduktion im Abdomen zu erzielen (101), wie schon Kirschner postulierte (52).

Bei einer lokalen Peritonitis ist oft durch einen limitierten chirurgischen Eingriff eine Herdsanierung möglich. Zu bevorzugen ist jeweils die am wenigsten invasive Maßnahme, durch die das Ziel der definitiven Fokuskontrolle erreicht wird. Bei einer diffusen Peritonitis bedarf es üblicherweise chirurgischer Revisionen. Ein viel versprechender Ansatz besteht auch in der ergänzenden Anwendung von Vakuumverbänden (44).

Schwierig ist die Therapie bei Entzündungsherden, die durch ihre anatomische Lage oder ihre Beziehung zu den Nachbarorganen einer chirurgischen Sanierung durch einen zumutbaren Eingriff nicht oder nur partiell zugänglich sind (z. B. Duodenalstumpfsuffizienz). Nach Möglichkeit sind hier Computertomographie-gestützte perkutane Drainageeinlagen oder interventionelle Endoskopien mit Stenteinlage zur Sanierung anzustreben.

Bei der Lavage haben zwei Konzepte in der Behandlung der Peritonitis allgemeine Anerkennung erhalten: die Etappenlavage und die Lavage „on demand“, wobei die Lavage „on demand“ derzeit in unserer Klinik den Vorzug bekommt (67).

Für welche der beiden Strategien, Etappenlavage oder Lavage „on demand“, man sich entscheidet, ist abhängig von den Erfahrungen und Möglichkeiten der einzelnen Kliniken. Es scheint aber, dass sehr alte Patienten, vor allem mit Malignomgeschehen und mit primär nicht sanierbarem Befund, von der Etappenlavage profitieren (31).

Die moderne Erweiterung des Kirschner-Konzepts liegt in der Anwendung einer antimikrobiellen Therapie, die zu seiner Zeit noch nicht existierte, sowie in der zwischenzeitlich weit fortgeschrittenen Intensivmedizin, durch die vor allem in der postoperativen Stabilisierung des kritisch Kranken deutliche Fortschritte erzielt werden konnten (12). Sämtliche gegenwärtig praktizierten Therapiekonzepte bei Peritonitis gleichen den Vorgaben Kirschners, divergieren jedoch im weiteren Prozedere teils erheblich. Sowohl in der zugrunde liegenden pathophysiologischen Überlegung als auch in therapeutischer und technischer Herangehensweise sowie Anwendungsaufwand bestehen enorme Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahrensweisen. Ein weiterer zentraler Unterschied ist die Ein- oder Mehrzeitigkeit der jeweiligen operativen Maßnahmen. Von einigen Autoren wird postuliert, dass die gewählte chirurgische Therapieform ohnehin eine nur untergeordnete Rolle bei dieser Erkrankung spielt und die Mortalität allein vom Schweregrad der Peritonitis abhängt (41, 83, 93, 126). Es wurden mit den Jahren verschiedene weiterführende Verfahren, wie das „offene Abdomen“ und Vakuumverbände, entwickelt. Neuere laborchemische wie auch Score-angelegte Diagnostiken, die eine bessere Krankheitsbeschreibung und frühere Erkennung ermöglichen, um speziell die schweren Krankheitsverläufe in ihrer Prognose zu verbessern, fanden Einzug in die Medizin.

Viszeralchirurgische Eingriffe, insbesondere große, sind mit einem deutlich erhöhten Risiko einer anschließenden Infektion verbunden, welche die postoperative Morbidität und Mortalität, die Krankenhausaufenthaltsdauer und die Behandlungskosten erhöht (28, 34). Das postoperative Auftreten septischer Komplikationen muss getrennt zu anderen abdominellen Peritonitiden betrachtet werden. Bei diesen kommen insbesondere die Verschleierung der Symptomatik durch das Operationstrauma, andere sekundäre Komplikationen und eine entsprechende Schmerztherapie zum Tragen. Zunehmend ältere Patienten, eine entsprechend reduzierte Abwehrkraft und Komorbiditäten stellen weitere Probleme dar. So ergibt sich zum Beispiel bei einem jahrelang bestehenden Diabetes mellitus durch die gestörte Viszerosensibilität eine mangelnde Symptomwahrnehmung.

Das Peritoneum überzieht als einschichtiges Mesothel die Innenwand des Bauchraumes sowie die intraabdominal gelegenen Organe. Die Zellen können aktiv oder passiv ihre Form verändern, wodurch im Verband sogenannte Stomata entstehen. Über diese können zum einen Bakterien und Partikel hindurchtreten, zum anderen wird auf diesem Wege die Peritonealflüssigkeit sezerniert und drainiert. Beim Vorliegen einer Peritonitis nimmt die

Größe dieser Poren deutlich zu, was über Aktinfilamente reguliert wird (123). Unter dem Mesothel befindet sich die Tela subserosa, eine Schicht aus Bindegewebs- und elastischen Fasern, welche von einer Vielzahl von Blutgefäßen, Nerven und Lymphbahnen durchzogen wird. Zudem finden sich dort Makrophagen, Monozyten, Mastzellen und Granulozyten. Auslösendes Agens einer Peritonitis kann eine mikrobielle Infektion (Bakterien, Pilze) oder auch eine chemische Noxe (Magensaft, Galle) sein. Durch die Aktivierung der Zellen der Mesothelschicht und der sich oberflächlich befindenden Makrophagen kommt es zu einer Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren. Wesentlich sind dabei die Leukozyten und ihre Adhäsionsmoleküle ICAM und VCAM. Es kommt zu einer Chemoattraktion von Makrophagen, Monozyten und Lymphozyten (39, 43). Sie werden angeregt, verschiedene Mediatoren, wie zum Beispiel TNF- α , IL-1, IL-8, reaktive Sauerstoffspezies, Stickstoffmonoxid und Lipidhormone, wie Prostaglandin E2 oder Thromboxan A2 freizusetzen. Diese lösen eine Permeabilitätsstörung aus und bedingen die Aktivierung der Akute-Phase-Systeme sowie des Komplement- und Gerinnungssystems. Es kommt typischerweise zur Bildung von Fibrin, was zu einer Abgrenzung des Infektionsherdes führt. Dies stellt einen der Hauptmechanismen der lokalen Infektabwehr dar.

Der Verlauf von Serum- oder Plasmakonzentrationen verschiedener Metabolite korreliert gut mit dem Auftreten inflammatorischer Komplikationen sowie mit dem klinischen Bild, wobei Unterschiede bezüglich Spezifität und Kinetik bestehen. Ein Anstieg der Plasmakonzentration ist unspezifisch und kann auch durch ein Trauma, Entzündungsreaktionen und durch verschiedene Infektionen hervorgerufen werden. Schwierig gestaltet sich die Einschätzung der Laborparameter postoperativ, wo nicht immer eine sichere Unterscheidung zwischen den verschiedenen Ursachen des Anstiegs zu treffen ist. In der Routine gebräuchliche Parameter wie das CrP und die Leukozytenzahl zeigen häufig auch starke physiologische Anstiege postoperativ bei sonst unauffälligem Verlauf. Darauf beruht die diagnostische Lücke in den ersten zwei bis drei Tagen nach Operation (97). Mit neuen diagnostischen Parametern wie zum Beispiel dem PCT, welches eine Differenzierung zwischen bakteriellen Infektionen und nicht infektiösem Geschehen zulassen soll (81), wird versucht, diese Probleme zu lösen. Ein Anstieg der Plasmakonzentration des PCT lässt sich etwa drei bis vier Stunden nach einem inflammationsauslösenden Ereignis nachweisen. Der maximale Serumspiegel wird bereits nach zwölf bis achtzehn Stunden erreicht, wenn die Infektionsursache behoben werden konnte. Günstig erweist sich hierbei die relativ kurze Halbwertszeit von circa 24 bis 30 Stunden, die ein sehr dynamisches Monitoring entzündlicher Vorgänge möglich macht.

Noch schneller reagiert das IL-6 auf entzündliche Reize. Ein erster Anstieg kann bereits nach circa ein bis drei Stunden nachgewiesen werden. Auch der Maximalspiegel stellt sich deutlich früher ein und der Parameter weist eine kürzere Halbwertszeit als das PCT auf. Diese

beläuft sich auf nur wenige Minuten. Gerade in der Therapie der Sepsis ist das ein eminenter Vorteil. Hier gilt die Tarragona-Strategie – „Hit hard and early“ (10). In Studien konnte gezeigt werden, dass bereits ein Unterschied im Minutenbereich, bezogen auf den Beginn einer adäquaten Therapie, einen Einfluss auf die Prognose der Patienten hatte (101).

Beim CrP beginnt die Freisetzung nach vier bis sechs Stunden, der Zenit im Serum wird jedoch erst nach 36 bis 50 Stunden erreicht. Auch ist die Halbwertszeit deutlich länger als bei den zuvor genannten Parametern (23, 76). Anhand dieser unterschiedlichen Kinetiken scheinen sich PCT und IL-6 besser für das Infektionsmonitoring in der frühen postoperativen Phase zu eignen, da sie die Dynamik dieser Vorgänge schneller wiedergeben. Andererseits sind die Bestimmungskosten höher. Nicht jeder Marker ist in allen Kliniken verfügbar und die Kosten sind sehr verschieden.

Das PSP/reg ist ein saures, polymorphes Glykoprotein ohne Enzymaktivität mit einem isoelektrischen Bereich von pH 5.5 bis 6.0. Es zeigte sich, dass die Synthese und Sekretion des exokrinen Pankreas des PSP/reg keine Änderung bei verschiedenen Diätformen ergab (75). Vier Formen mit einem Molekulargewicht zwischen 16 und 20 kDa, PSP/reg-S2 bis S5, sind beim Menschen bekannt, deren Unterschiede sich aus dem posttranslationalen Processing ergeben. Eine zusätzliche PSP/reg-S-Form (PSP/reg-S1) mit einem Molekulargewicht von 15 kDa, die im Blut nachweisbar ist, erscheint nach Aktivierung, wenn auch minimal, im Pankreassaft. PSP/reg-S1 leitet sich von PSP/reg-S2 bis -S5 durch eine Trypsin-ähnliche Spaltung einer Arginin-Isoleucin-Bindung im NH₂-terminalen Teil des PSP/reg-S ab (118). Die erste Isolierung erfolgte aus Kalziumkarbonatsteinen, welche chirurgisch aus den Hauptgängen von Patienten mit chronischer Pankreatitis entfernt worden waren (28). Einige Jahre wurde angenommen, dass es als Inhibitor der Kalziumkarbonatpräzipitation fungiere und man bezeichnete es aus diesem Grunde zwischenzeitlich als „Lithostatin“ (33, 99). Doch ließ sich nachweisen, dass es keine stärkere inhibitorische Funktion hat als andere pankreatische Proteine (26, 74). Beim Menschen (123) und Rind (132) wurde es zudem Pancreatic thread protein (PTP) genannt, da es die Fähigkeit zur Fibrillenbildung bei neutralem pH-Wert besitzt. Die Menge an PSP/reg im Sekret (10 bis 14 Prozent des Gesamtproteins) deutet darauf hin, dass es eine wichtige Rolle in der exokrinen Pankreas-Funktion spielt. Dem PSP/reg wird weiterhin eine Funktion bei der Proliferation und Regeneration von Inselzellen zugeschrieben, da man eine Hochregulation dieses Proteins bei der verschiedenen Regenerationsprozessen beobachtete. Darum wird es als PSP/reg bezeichnet (116, 118).

Ein bisher nicht ausreichend verstandenes Phänomen ist die massive Ausschüttung von PSP/reg bei Stress. Es konnte gezeigt werden, dass das PSP/reg in verschiedenen Zelltypen des Gastrointestinaltraktes gebildet wird (49). Bei Entzündungsprozessen wird PSP/reg in Pankreas, Dünndarm und Magen synthetisiert. Unter normalen Bedingungen

lässt sich das PSP/reg auf einem niedrigem Level nachweisen, doch unter Stress oder beim Vorliegen einer Entzündung steigt es stark an. Man nimmt daher an, dass es sich ebenfalls um ein Akute-Phase-Protein handelt (51). PSP/reg zeigt strukturelle Homologien zu anderen Akute-Phase-Proteinen, einschließlich der konservierten Aminosäuresequenzen, Cysteinreste, hochsensiblen N-terminalen Trypsin-Spaltstellen sowie der konservierten funktionellen Reaktionen unter Stress. Diese Befunde legen nahe, dass PSP/reg aus einer Familie von hochregulierten, löslichen sekretorischen Stress-Proteinen stammt, die durch Trypsin-induzierte limitierte Proteolyse aktiviert werden. Studien haben zudem gezeigt, dass PSP/reg eine mitogene Aktivität besitzt, welche auf verschiedene Zelltypen wirkt (33, 132). Dennoch ist die eigentliche Bedeutung dieses Proteins noch unbekannt. Dies ist derzeit Bestandteil vieler Studien und bedarf noch eingehender Untersuchungen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird das PSP/reg als alternativer Marker zu den in der Klinik gebräuchlichen Entzündungsparametern wie IL-6, PCT, CrP und die WCC getestet. Zu den letztgenannten Parametern werden immer wieder kontroverse Diskussionen bezüglich ihrer Spezifität, Sensitivität und möglicher diagnostischer Lücken geführt. Ziel dieser Arbeit ist es zu zeigen, dass mit Hilfe des PSP/reg eine bessere Prognose-Abschätzung der Peritonitis möglich ist. Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Erlaubt die Bestimmung des PSP/reg eine Voraussage des Schweregrades, des Ausmaßes und der möglichen Komplikationen einer Peritonitis?
- Ist eine Aussage bezüglich der Letalität durch die Bestimmung des PSP/reg möglich?
- Spiegeln sich die Aussagen im Vergleich zu bekannten, validierten Scores wider?

Eine frühzeitige Erkennung von Risikopatienten und die möglichst zuverlässige Prädiktion des Verlaufes, am besten schon bei Aufnahme, stellt eine der wichtigsten Bestrebungen der Medizin dar.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patienten

Für den Zeitraum vom 17.08.2007 bis zum 08.02.2010 schlossen wir prospektiv Daten und Proben von Patienten mit diagnostizierter Peritonitis und in einer Kontrollgruppe von Patienten mit vergleichbaren abdominalen Eingriffen ein. Wir erfassten Patienten, die postoperativ zur Nachbetreuung und Behandlung auf die chirurgische und anästhesiologische Intensivstation des Universitätsklinikums Magdeburg verlegt worden waren. Diese erhielten im Rahmen dieser Behandlung das gesamte Spektrum der intensivmedizinischen Betreuung. In diesem Zeitraum akquirierten wir 91 Peritonitispatienten und 46 Patienten in der Vergleichsgruppe. Neben den durchgeführten intraabdominellen Abstrichen bestimmten wir physiologische Parameter, verschiedene intensivmedizinische Routine-Laborwerte sowie die Entzündungsmarker WCC, CrP, IL-6, PCT und PSP/reg (siehe Tabelle 1, S. 15). Die Probengewinnung nahmen wir innerhalb der ersten drei Stunden nach erfolgter Operation vor. Bei allen Patienten errechneten wir den APACHE-II-Score für den ersten Tag der Behandlung auf der Intensivstation und bei Vorliegen einer Peritonitis den MPI. Wir prüften die Entzündungsparameter auf Ihre Bedeutung zur Beschreibung der klinischen Zustände.

Die Daten aller Patienten wurden anonymisiert und in eine passwortgeschützte Datenbank übertragen. Die Studie erhielt die Genehmigung zur Durchführung durch die Ethikkommission, angelehnt an die Prinzipien des Helsinki-Abkommens. Die Studie ist bei ClinicalTrials.gov (NCT01465711) registriert.

2.2 Einschlusskriterien

In die Peritonitisgruppe nahmen wir Patienten mit primärer, sekundärer oder tertiärer Peritonitis auf. Die postoperative Weiterbehandlung musste auf den Intensivstationen des Universitätsklinikums Magdeburg erfolgen. Dies war unabhängig von Alter, Geschlecht und Genese. Notwendige Bedingung war, dass die Probenabnahme innerhalb der ersten drei Stunden nach der operativen Versorgung der Peritonitis erfolgen musste.

In die Kontrollgruppe nahmen wir Patienten mit vergleichbar großen abdominalen Eingriffen auf, zum Beispiel Resektionen am Kolorektum und Leberteilresektionen, welche in der Folge auf den oben genannten Intensivstationen behandelt wurden. Die Bedingungen für die Gewinnung der Blutproben waren die gleichen wie in der Gruppe der Peritonitispatienten.

2.3 Ausschlusskriterien

Patienten, bei welchen eine Abnahme der Blutprobe nicht innerhalb der ersten drei Stunden nach erfolgter Operation und Aufnahme auf die Intensivstation möglich war, wurden nicht in

die Studie einbezogen. Peritonitispatienten, die bereits eine operative Versorgung im auswärtigen Krankenhaus erhalten hatten und im weiteren Verlauf in unsere Klinik verlegt worden waren, nahmen wir ebenfalls nicht in die Studiengruppe auf.

2.4 Materialgewinnung

Die Gewinnung der Abstriche zur Erregerbestimmung geschah intraoperativ durch den Chirurgen. Der Transport des Materials in die Mikrobiologie erfolgte auf schnellstem Wege über die Rohrpost. Die Serum-Proben für die PSP/reg-Bestimmung akquirierten wir nach durchgeführter operativer Versorgung. Auf diesem Wege wurde versucht, die Wirkung des Traumas der Operation auf die Entwicklung der Entzündungsparameter für alle Patienten als vergleichbar zu definieren. Dies musste innerhalb der ersten drei Stunden postoperativ geschehen. Zusätzlich gewannen wir im Rahmen der Routinediagnostik in den ersten 24 Stunden Blutproben (Serum, EDTA, Säure-Base-Haushalt), zum Beispiel für die Score-Berechnung und Bestimmung der Entzündungsparameter (siehe Tabelle 1).

Für die Bestimmung der Elektrolyte, des CrP und anderer Routineparameter nahmen wir ein Serumröhrchen mit 5 ml Blut ab. Für das PSP/reg, das IL-6 und PCT wurde ein separates Serumröhrchen abgenommen. Ein EDTA-Röhrchen mit 2 ml zur Bestimmung des Blutbildes und ein Säure-Base-Haushalt-Röhrchen mit 2 ml für die Untersuchung des Säure-Base-Status gewannen wir zusätzlich. Die Proben für die PSP/reg, IL-6 und PCT-Bestimmung wurden zum frühestmöglichen Zeitpunkt zur Serumgewinnung zentrifugiert (10 min bei 4 °C und 4000 Rotationen pro Minute) und portioniert bei -80°C bis zur weiteren Verwendung eingefroren. Benutzt wurden Vacutainer der Firma BD (Plymouth, PL6 /BP. United Kingdom).

2.5 Bestimmung der Labor- und Entzündungsparameter

Die klinischen Routineparameter (Elektrolyte, Blutbild, CrP, Bilirubin etc.) wurden nach dem Standard des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Universitätsklinikums Magdeburg ermittelt.

2.6 Bestimmung des IL-6, PCT und PSP/reg

Die Bestimmung des IL-6 und PCT erfolgte aus dem bei -80°C tiefgefrorenen Serum ebenfalls im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Universitätsklinikums Magdeburg. Andere Portionen des Serums wurden im Zentrum für Klinische Forschung des Universitätsklinikums Zürich analysiert. Es wurde mittels eines nicht-kommerziellen ELISA wie in der Literatur beschrieben die Bestimmung des PSP/reg vorgenommen (37, 102).

2.7 Bestimmung der Indizes

Der Mannheimer Peritonitis Index wurde nach Linder et al. (66) bestimmt. Die Berechnung des APACHE-II erfolgte nach Knaus (54) unter Verwendung der Intensivstationssoftware IMESO. Die Beschaffenheit des Exsudates wurde wie von Lippert et al. (67) beschrieben klassifiziert. Die Einschätzung der Ausdehnung und Schwere der Peritonitis erfolgte nach den Kriterien Pichlmayers (91). Die Organversagen wurden angelehnt an die Definitionen von Lefering et al. (61) bestimmt, um auf diesem Wege die Schwere der Verläufe näher charakterisieren zu können.

Zur Beschreibung der Infektionsschwere berechneten wir einerseits die Scores und Indizes, andererseits registrierten wir die Sepsiskriterien des ACCP (American College of Chest Physicians) und der SCCM (Society of Critical Care Medicine), welche durch Levy et al. (12, 44, 65) modifiziert worden waren.

Für die Schweregrad-Klassifikation des Organversagens zogen wir die Kriterien des SOFA-Scores heran. Als Multiorganversagen wurde das gleichzeitige Auftreten von mehr als zwei Organdysfunktionen, die einer therapeutischen Intervention bedurften, bezeichnet (17).

2.8 Datenerhebungsbogen

Der Erhebungsbogen zeigt die Daten, die im Rahmen der Studie registriert wurden. Zu besseren Übersichtlichkeit erfolgte die Einteilung in allgemeine Angaben zum Patienten und zur Grunderkrankung, die verschiedenen Scores sowie Daten zu den Erregern und den Laborparametern.

Tabelle 1: Datenerhebungsbogen

Patient		APACHE II	
Name		Punktzahl	
Vorname		errechnete Letalität	%
Geburtsdatum		Temperatur rektal	°C
Geschlecht	<input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w	Arterieller Mitteldruck	mmHg
Alter	Jahre	Herzfrequenz	/min
Größe	cm	Atemfrequenz	/min
Gewicht	kg	pO ₂	kPa
Body Mass Index	kg/ m ²	pH arteriell	
Aufnahmedatum		Natrium	mmol/l
Entlassungsdatum		Kalium	mmol/l
Verweildauer	Tage	Kreatinin	µmol/l
Studienaufklärung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Hämatokrit	%
Grunderkrankung		Leukozyten	(x1000)
Operation		Glasgow Coma Scale	
Nebendiagnosen		Nierenversagen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Zahl Nebendiagnosen		Alter	Jahre
Verlauf	<input type="checkbox"/> überlebt <input type="checkbox"/> verst.	operativer Status	
Todesursache		chron. Erkrankung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Bemerkungen			
Peritonitis		Mannheimer Peritonitis Index	
Peritonitisform		Punktzahl	
Schweregrad	<input type="checkbox"/> l <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> s	Geschlecht	<input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w
Lokalisation	<input type="checkbox"/> lokal <input type="checkbox"/> diffus	Organversagen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Organkomplikation	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Malignom	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Art Organversagen		Dauer vor Operation	Stunden
Antibiotika		Ursprung Kolon?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Laborparameter		Lokalisation	<input type="checkbox"/> lokal <input type="checkbox"/> diffus
		Exsudat	<input type="checkbox"/> klar <input type="checkbox"/> eitrig <input type="checkbox"/> kotig
Laktat	mmol/l	Erreger	
Bilirubin	µmol/l	Erregerart	
Thrombozyten	Gpt/l	Anzahl der Erreger	
CrP	mg/l	Nachweisort	
IL-6	pg/ml	weitere Scores	
PCT	ng/ml	SAPS	Punkte
PSP/reg	ng/ml	TISS	Punkte
ZVD	mmHg	SAPS + TISS	Punkte
HCO ₃	mmol/l	SAPS + TISS max.	Punkte
FiO ₂	%		
Katecholamine			

2.9 Datenpräsentation und Statistik

Kontinuierliche Variablen analysierten wir mit den Student-t-, Mann-Whitney-U-, oneway-ANOVA- und Kruskal-Wallis-Test, kategorielle Daten mit dem Fischer-Exakt- oder Pearson- χ^2 -Test. Alle p-Werte waren zweiseitig und wurden bei $p \leq 0.05$ als statistisch signifikant gewertet. Um Unterschiede unter den Mittelwerten von Leukozyten, CrP, IL-6, PCT, PSP/reg, APACHE-II und MPI hinsichtlich der gruppierten Schwere und Lokalisation der Peritonitis sowie der Letalität zu identifizieren, fand der Kruskal-Wallis-Test Anwendung (22, 24, 108, 109). Multivariate Analysen führten wir zudem mittels einer Dunnett-T3-Korrektur durch, um signifikante Unterschiede der oben erwähnten Tests zu identifizieren (15, 63, 78, 84, 124). Ebenso berechneten wir die Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit, den positiv prädiktiven Wert (PPV) und negativ prädiktiven Wert (NPV), die „positive (PLR) und negative likelihood ratio (NLR)“, den Youden-Index (YI), die diagnostische „Odds Ratio“ (DOR) und die ROC-Kurven (36, 53, 57, 87, 130). Das „Binary-Logistic-Regression-Model“ verwendeten wir, um unabhängige Vorhersage-Faktoren (Leukozyten, CrP, IL-6, PCT, PSP/reg) der Letalität zu identifizieren, welche bezogen auf Alter und Geschlecht bereinigt worden waren. Die Darstellung der Daten erfolgte als Mittelwert (SD), Median (IQR) und „Odds-Ratio“ (95%-Konfidenzintervall) dargestellt. Um die Reproduzierbarkeit der PSP/reg-Werte sicherzustellen, erfolgten Doppelmessungen in den Proben, die Variabilität bewerteten wir durch den Pearson-Korrelationskoeffizienten. Die statistischen Analysen erstellten wir unter Verwendung von PASW Statistic 18.0.2 (SPSS: IBM Company, Chicago IL, 2010).

3. Ergebnisse

3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

In die Peritonitisgruppe wurden insgesamt 91 Patienten aufgenommen, 53 männliche und 38 weibliche, in der Kontrollgruppe waren es 46 Patienten, 24 Frauen und 22 Männer. Statistisch zeigte sich in unserem Patientengut bezogen auf die Geschlechterverteilung keine Signifikanz ($p = 0.198$). Wie sich aus Abbildung 1 erkennen lässt, betrug das Alter im Mittel 61 Jahre (21 bis 98 Jahre). In der Peritonitisgruppe waren die Patienten im Durchschnitt 66 Jahre alt, in der Kontrollgruppe dagegen 55 Jahre, dies war mit einem p von 0.045 signifikant. Die mittlere Verweildauer eines Patienten mit Bauchfellentzündung betrug 29,9 Tage nach der operativen Versorgung (1 bis 273 Tage; Median 12,5 Tage), in der Vergleichsgruppe hingegen nur 5,9 Tage (0 bis 96 Tage, Median 1 Tag).

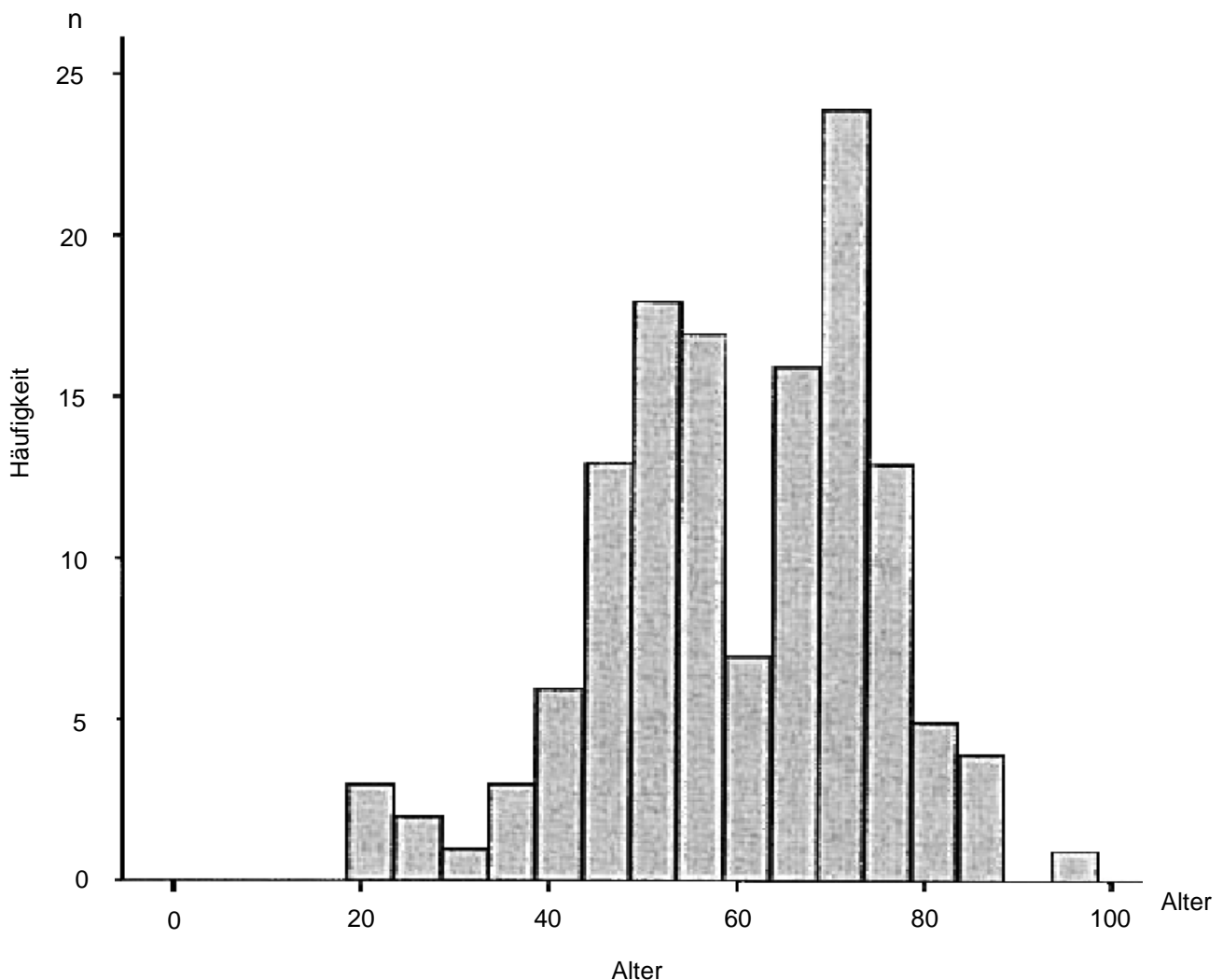


Abbildung 1: Altersverteilung des Patientenkollektivs. Alter. $n = 137$, Minimum 21 Jahre, Maximum 98 Jahre, Median 61 Jahre.

3.2 Ätiologie der Peritonitiden

Es gibt verschiedene Möglichkeiten der Einteilung einer Peritonitis. Die klinisch bedeutsamste ist die nach der Ursache. Aus Abbildung 2 lässt sich die Verteilung unserer Patienten erkennen. Den Großteil der Fälle machten sekundäre Formen aus, gefolgt von postoperativen. Eine tertiäre Verlaufsform sahen wir im Rahmen der Studie dreimal, eine primäre, welche bei Verdacht auf Perforation operativ versorgt wurde, einmal.

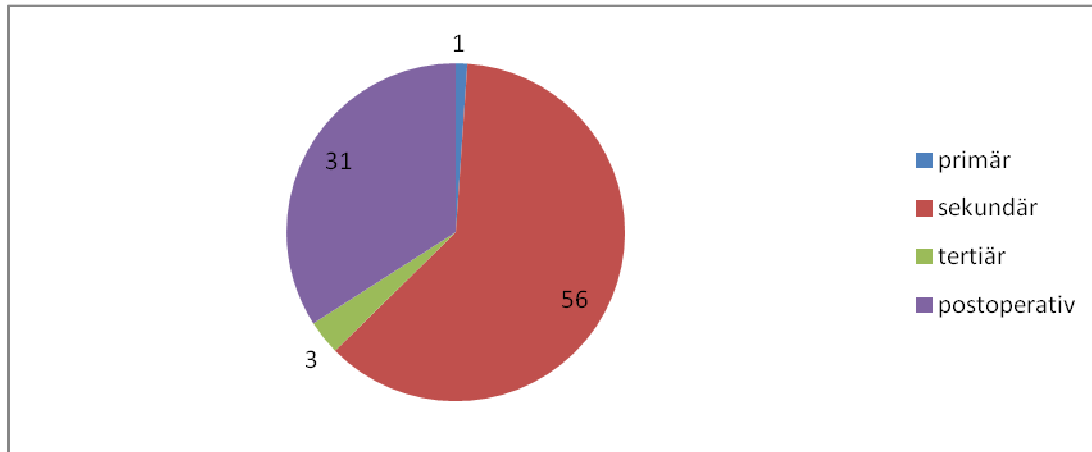


Abbildung 2: Verteilung der behandelten Peritonitiden nach Ursache (primär, sekundär, tertiär und postoperativ).

Eine weitere Einteilung kann nach dem Ort der Perforation geschehen, wie aus Abbildung 3 zu entnehmen ist. Dies hat einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung, da je nach Lokalisation verschiedene Operationen notwendig sind und sich entsprechende Komplikationen ergeben können. Zumeist handelte es sich um eine postoperative Entzündung (37,4 Prozent), gefolgt von Perforationen des Kolons (14,3 Prozent) und des Magens (13,2 Prozent).

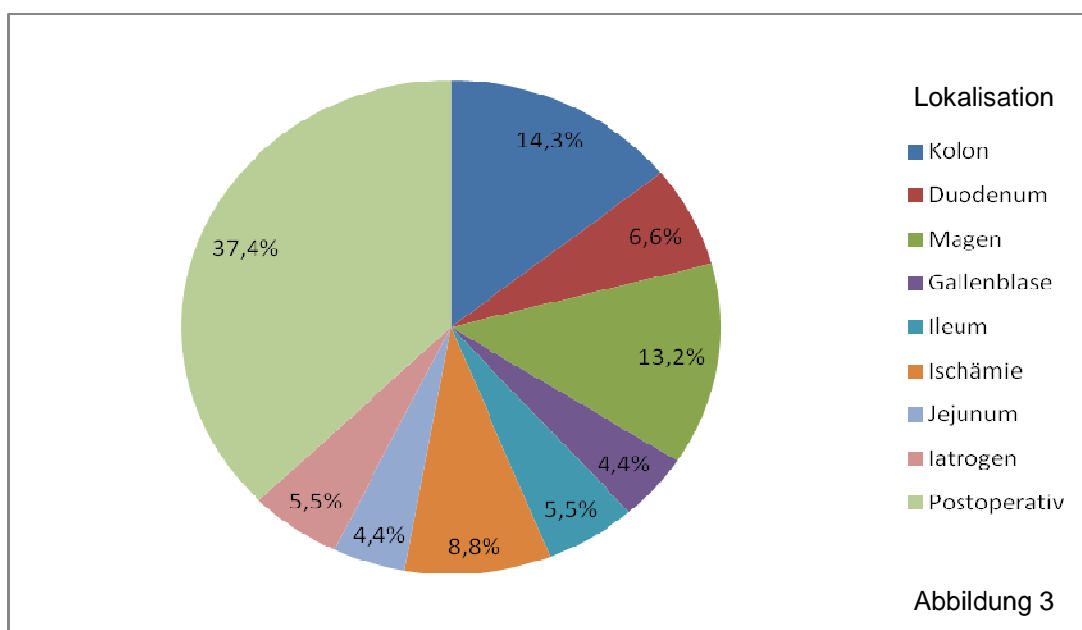


Abbildung 3: Einteilung der Peritonitiden nach Genese und Lokalisation des Perforationsgeschehens

3.3 Erregerspektrum der untersuchten Peritonitiden

Je nach Perforationsort erwartet man ein unterschiedliches Erregerspektrum, auch nimmt die Keimlast nach distal immer weiter zu. In den durchgeführten intraabdominellen Abstrichen konnten wir verschiedene Bakterien- und Pilzstämme nachweisen. Den Hauptteil nahmen hierbei Enterokokken (25,7 Prozent) und Escherichia coli (17,0 Prozent) ein. Auffällig war ein recht hoher Anteil an Candida-Spezies (18,1 Prozent). Im Durchschnitt konnten wir 2,05 Erreger pro Abstrich nachweisen. Bei 14 Patienten (17,5 Prozent) waren im Abstrich trotz vorliegender Peritonitis keine Erreger nachweisbar.

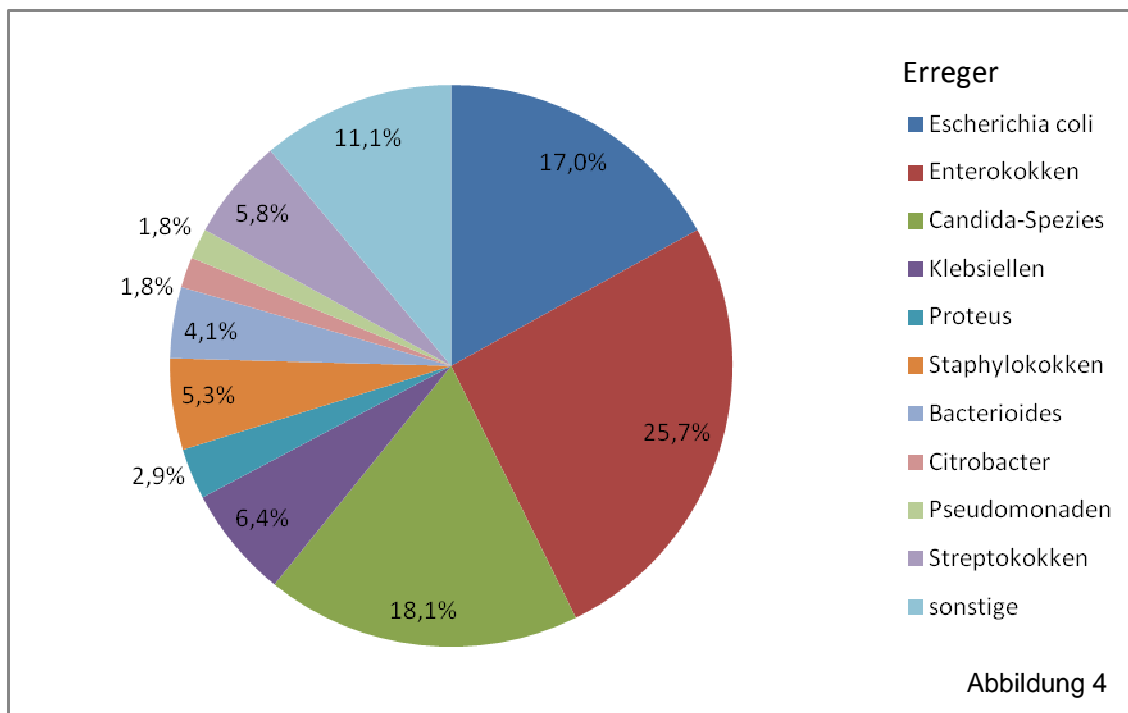


Abbildung 4: Verteilung des Erregerspektrums der intraabdominellen Abstriche der Patienten mit Peritonitis. Am häufigsten treten Escherichia coli, Enterokokken und Candidaspezies auf.

3.4 Vorhersage des Vorliegens einer Peritonitis

Von entscheidender Bedeutung für den Kliniker ist es, in der Diagnostik das Vorliegen einer Peritonitis vorhersagen zu können. Derzeit stützen sich die Entscheidungen auf das klinische Bild, Befunde radiologischer Untersuchungen, Scores und die etablierten Parameter, wie CrP, WCC, IL-6 und PCT. Ziel unserer Bemühungen war es, einen objektiven Parameter mit prognostischer Bedeutung zu finden, der schon bei ITS-Aufnahme Vorhersagen zum Verlauf zulässt.

Wir verglichen die PSP/reg-Serum-Aufnahmespiegel von Patienten ohne intraabdominelle Infektion (C, n=46, Median 15,2 ng/ml) und Patienten mit Peritonitis (P, n=91, Median 125,3 ng/ml) postoperativ. Es findet sich ein signifikanter Unterschied in den PSP/reg-Serumleveln beider Gruppen ($p < 0.0001$).

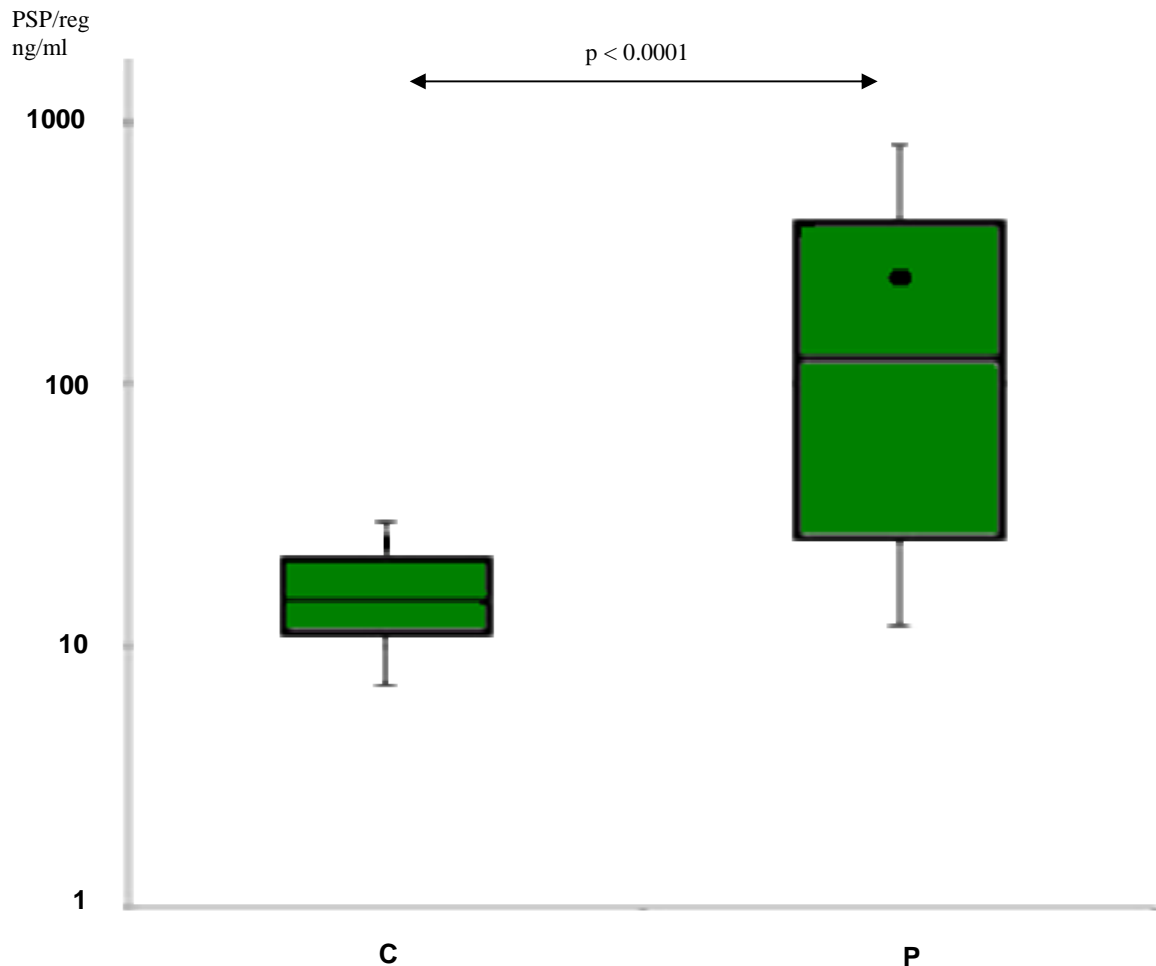


Abbildung 5: Peritonitisvorhersage. Zwischen der Gruppe mit und ohne Peritonitis findet sich ein signifikanter Unterschied der PSP/reg-Serumlevel. C - keine Infektion (n=46), P - Peritonitis (n=91).

3.5 Peritonitisausdehnung

Für den Ausgang des Krankheitsgeschehens ist die Lokalisation bzw. die Ausdehnung der Peritonitis von Bedeutung. Wir überprüften, ob mittels des PSP/reg-Levels eine Aussage darüber getroffen kann, ob es sich um eine lokale oder diffuse Peritonitis handelt und ob eine Abgrenzung zu den Patienten ohne intraabdominelle Infektion möglich ist. Zwischen den Patientengruppen ohne Infektion (N, n=46), mit lokaler (L, n=26) und diffuser Peritonitis (D, n=65) bestanden signifikante Unterschiede in den PSP/reg-Serumspiegeln. In der Kontrollgruppe zeigte sich bei Aufnahme auf die Intensivstation ein Median von 15 ng/ml, in der Gruppe mit einem lokalen Geschehen betrug der PSP/reg-Spiegel dagegen 31 ng/ml ($p < 0.002$). Im Vergleich dazu war in der Gruppe diffuser Peritonitiden der höchste Wert zu verzeichnen (Median 140 ng/ml). Eine signifikante Unterscheidung war zwischen allen Gruppen möglich.

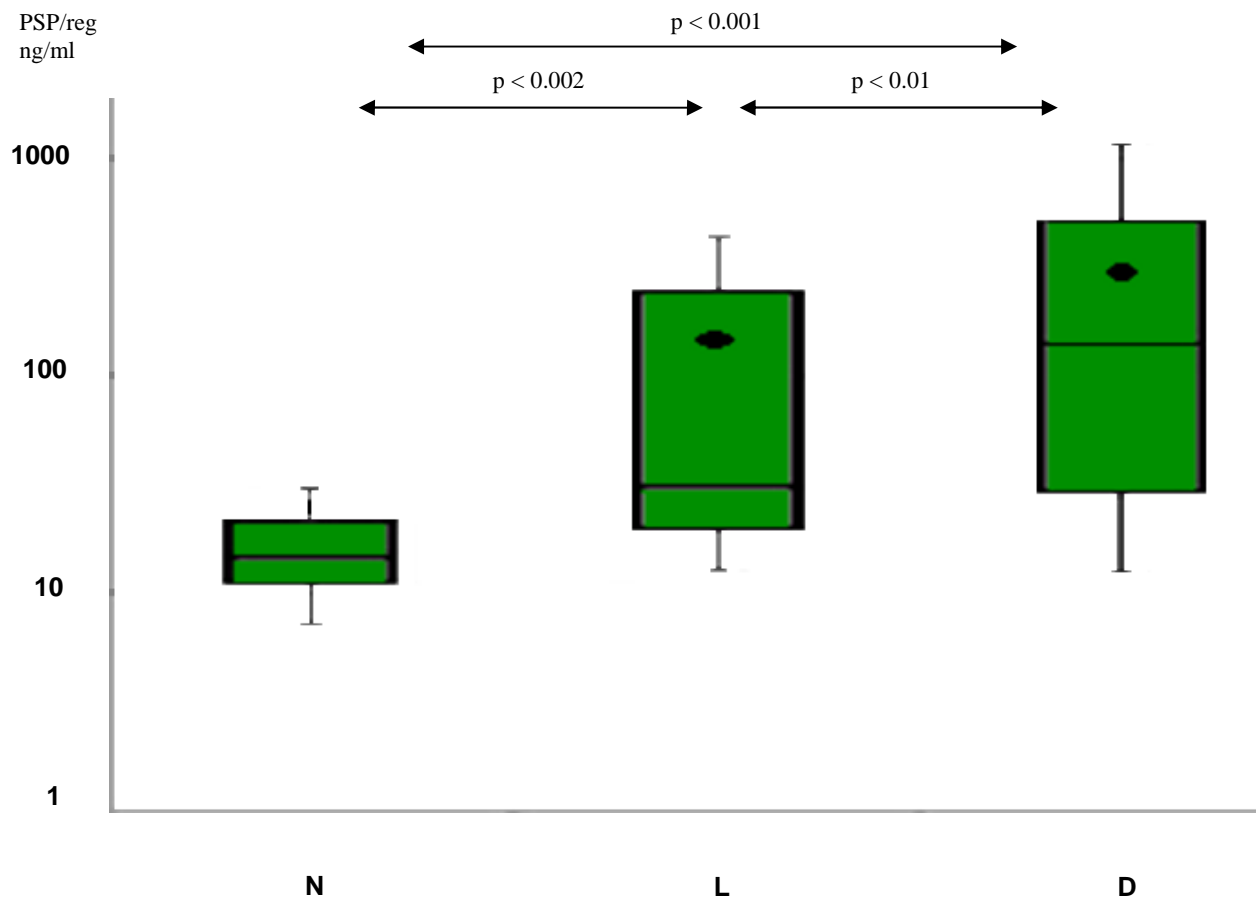


Abbildung 6: Ausmaß. Die Ausdehnung der Peritonitis, N – keine Infektion (n=46), L – Lokal (n=26), D – Diffus (n=65), kann mittels der PSP/reg-Serumlevel signifikant differenziert werden.

3.6 Einschätzung des Schweregrades der Peritonitis anhand des PSP/reg-Spiegels

Der Schweregrad ist zwar, mehr als die Ausbreitung der Peritonitis, eine subjektive Einschätzung des Operateurs, doch gibt diese dem behandelnden Arzt einige Informationen für den weiteren Verlauf an die Hand. Wir verglichen die verschiedenen Schweregrade mit der Kontrollgruppe und untereinander. Abbildung 5 lässt erkennen, dass das PSP/reg eine Aussage bezüglich des Schweregrades der Erkrankung im Vergleich zu den Referenzpatienten zuließ. Eine leichte Peritonitis trat bei 30 Patienten (33 Prozent) auf, eine mittelschwere Verlaufsform konnte bei 50 Patienten diagnostiziert werden (55 Prozent), die schwerste Form fand sich bei elf Patienten (12 Prozent). Signifikant war die Unterscheidung für die Kontrollpatienten gegenüber der leichten und mittelschweren Peritonitis. Zur schwersten Form konnte sich keine Signifikanz nachweisen, was mit der geringeren Patientenzahl in dieser Gruppe zu erklären ist. Der PSP/reg-Wert lässt somit eine gute prognostische Aussage zu, ob eine Peritonitis vorliegt oder nicht. Eine weitere Zuteilung zum Schweregrad lässt sich an unserem Patientenkollektiv noch nicht signifikant herausarbeiten.

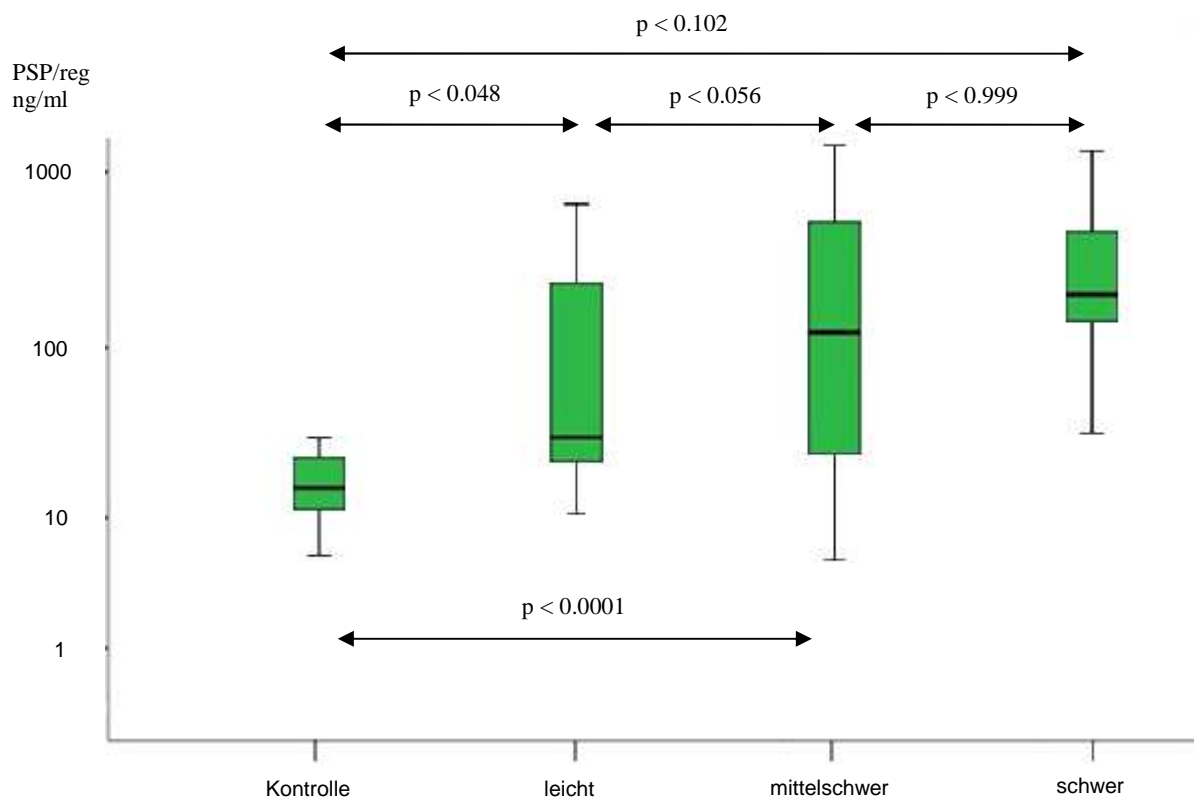


Abbildung 7: Schweregrad. Mit Hilfe des Serum-PSP/reg kann das Vorliegen einer Peritonitis vorhergesagt werden, eine Differenzierung der Schweregrade, Kontrolle (n=46), leicht (n=30), mittelschwer (n=50), schwer (n=11), war nicht möglich.

3.7 Aussagekraft des PSP/reg-Spiegels über vorliegende Organversagen

Die Anzahl an Organversagen kann als Maßstab für die Affektion des Gesamtorganismus herangezogen werden und somit ebenfalls den Schweregrad der Peritonitis widerspiegeln. Bestimmt wurden im Rahmen der Studie die Organe bzw. Organsysteme, die innerhalb der ersten drei Stunden post operationem nach den zuvor genannten Kriterien ein Versagen aufzeigten. In der Gruppe der Peritonitispatienten fand sich mindestens ein Organversagen bei 72 der Patienten, 19 Mal war kein Organversagen zu verzeichnen (0 bis 4 Organversagen; Mittel 1,51). Bei den Patienten der Vergleichsgruppe ließ sich postoperativ nur bei fünf der Patienten ein Organversagen nachweisen, bei 41 Patienten war kein Organversagen zu verzeichnen (Mittel 0,22 Organversagen pro Patient). Der PSP/reg-Spiegel im Serum korrelierte mit der Anzahl an postoperativ vorliegenden Organversagen. Mit zunehmender Anzahl an Organversagen stieg auch der PSP/reg-Spiegel, so betrug dieser in der Gruppe ohne Organversagen nur 19 ng/ml. Im Vergleich hierzu war dieser bei den Patienten mit ein bis drei Organversagen 183 ng/ml ($p < 0.0001$). In der Gruppe mit mehr als drei Organversagen war ein dramatischer Anstieg mit einem Median von 825 ng/ml zu verzeichnen ($p < 0.05$). Die sich hier aufzeigende Signifikanz zwischen der Gruppe ohne und der mit mehr als drei Organversagen ergab sich aus der deutlich kleineren Anzahl von Patienten in der zweitgenannten Gruppe mit 69 gegenüber 6 Patienten.

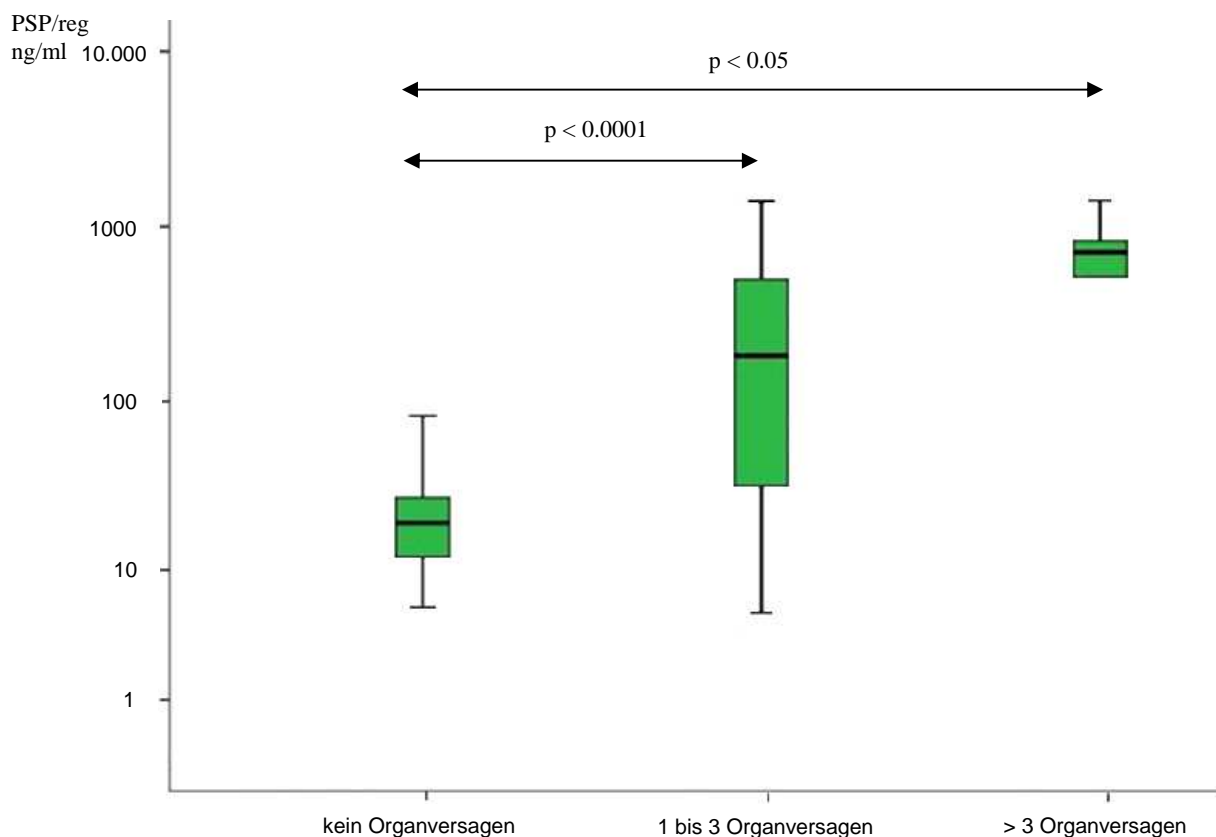


Abbildung 8: Organversagen. Der PSP/reg-Spiegel lässt eine signifikante Aussage über die postoperativen Organversagen zu. Kein Organversagen (n=19), 1 bis 3 Organversagen (n=66), > 3 Organversagen (n=6).

3.8 Outcome der Peritonitispatienten

Sowohl für den Kliniker als auch den Patienten ist die Einschätzung des Outcomes von essentieller Bedeutung. Es konnten 68 der 91 Peritonitispatienten entlassen werden, 23 verstarben im Rahmen der Erkrankung auf der Intensivstation, was einer ITS-Letalität von 25,3 Prozent entsprach. In der Vergleichsgruppe verstarb kein Patient, es ergab sich also eine Letalität von null Prozent. In Abbildung 9 stellen wir die PSP/reg-Werte dem Status „überlebt“ und „verstorben“ gegenüber. In der Gruppe der Patienten, die das Ereignis überlebten, fand sich ein mittlerer Spiegel von 24 ng/ml, bei den verstorbenen Patienten betrug der Wert des PSP/reg im Median 410 ng/ml. Im Vergleich der beiden Gruppen ließ sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0.0001$) aufzeigen.

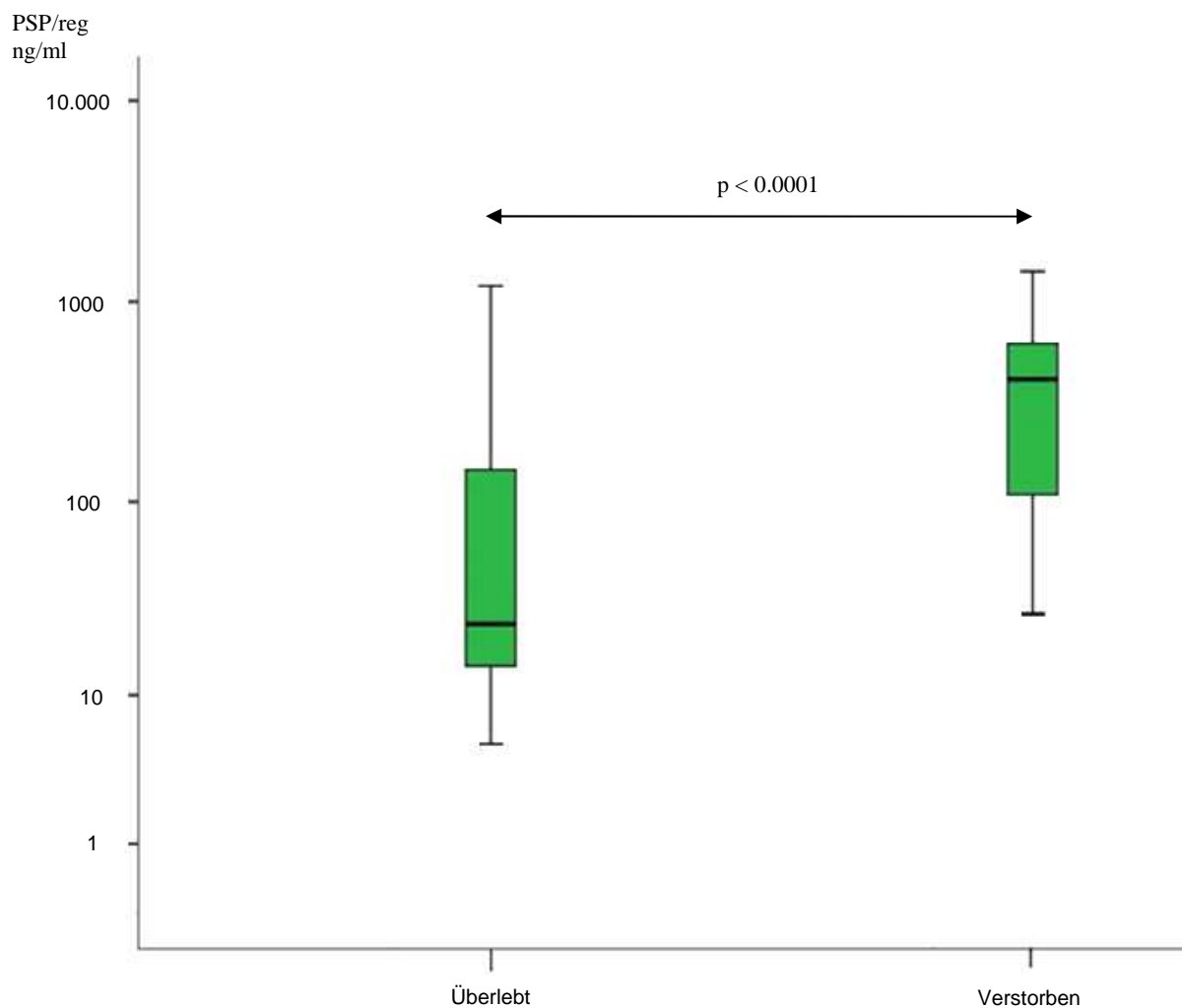


Abbildung 9: Status. Zwischen den Gruppen „Überlebt“ (n=68) und „Verstorben“ (n=23) zeigte sich ein signifikanter Unterschied im PSP/reg-Level.

3.9 Vergleich des PSP/reg-Spiegels mit dem APACHE-II-Score

Der APACHE-II-Score ist ein etablierter Score in der Intensivmedizin. Es ergab sich für alle Patienten unserer Studie ein Mittelwert von 15 Punkten (Minimum 2 Punkte; Maximum 44 Punkte). Hierbei wiesen die Patienten ohne Peritonitis einen mittleren Punktwert von 11, die mit vorliegender Entzündung einen Wert von 18 Punkten auf ($p < 0.001$, siehe Tabelle 1). Aus Abbildung 10 lässt sich entnehmen, dass auch die Gruppierung nach dem APACHE-II-Score mit dem PSP/reg-Level sehr gut korrelierte. In der Gruppe der Patienten mit einem Wert von weniger als 17 Punkten war der PSP/reg-Spiegel am geringsten. Mit steigendem APACHE-II nahm auch der mittlere PSP/reg-Level zu. Dies war für alle drei aufgearbeiteten Gruppen und deren Vergleich zueinander signifikant.

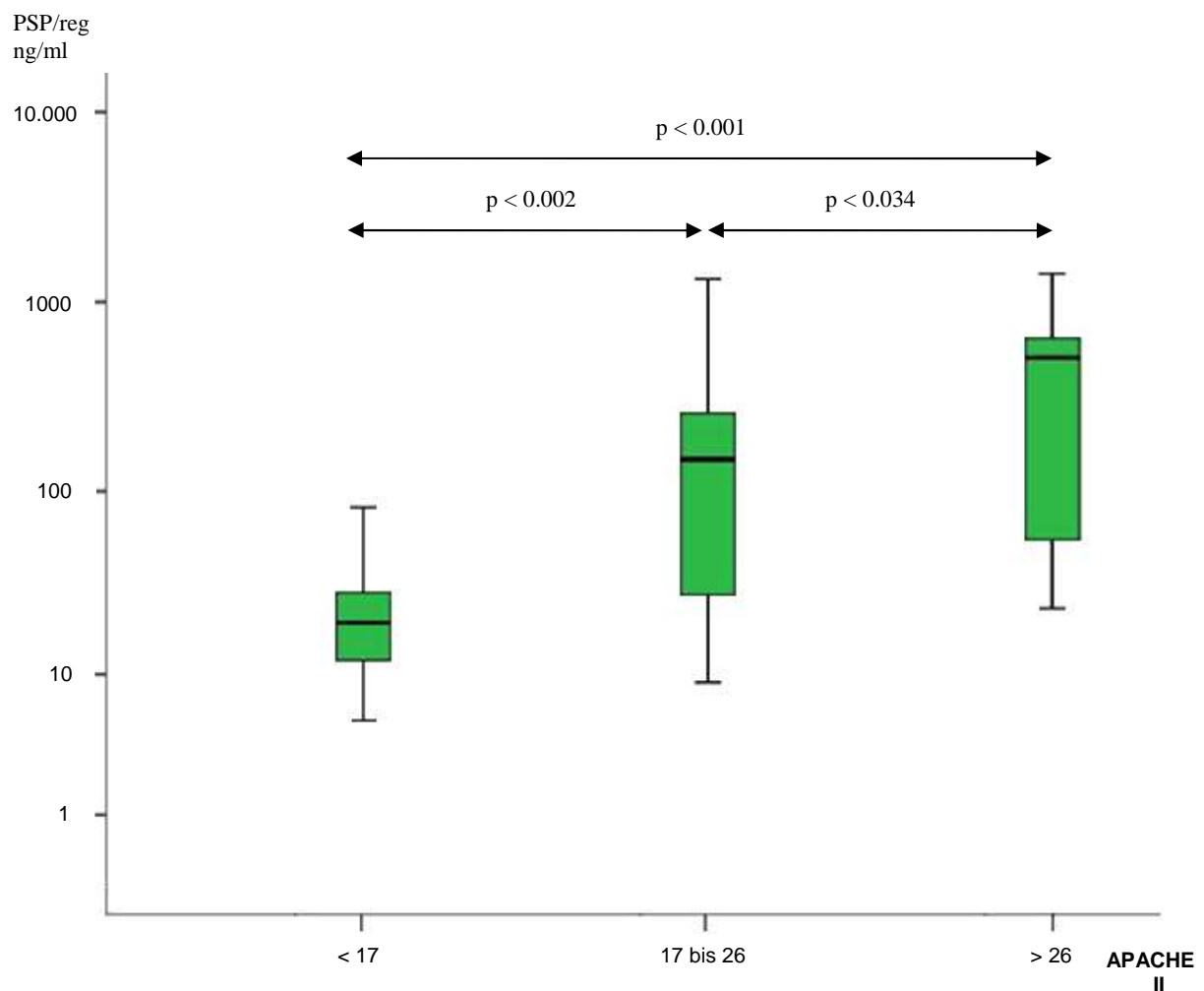


Abbildung 10: APACHE II. In den APACHE II-Gruppen, < 17 Punkte (n =75), 17-26 Punkte (n=37) und >26 Punkte (n=25), nimmt mit steigendem APACHE II-Wert auch der PSP/reg-Level signifikant zu.

3.10 Vergleich des PSP/reg-Spiegels mit dem Mannheimer-Peritonitis-Index

Für die Patienten mit vorliegender Peritonitis errechneten wir zusätzlich den oft verwendeten MPI. Der mittlere MPI betrug 27,9 Punkte. Wir trugen die verschiedenen Gruppen gegen die PSP/reg-Level der Patienten auf. In der Gruppe mit den niedrigsten Werten ergab sich ein Median von 25,4 ng/ml, in der mit 21-25 Punkten (n=11) lag dieser bei 132,3 ng/ml und in der Gruppe mit Werten über 25 Punkten bei 146,75 ng/ml. Es fand sich hierbei ein aussagekräftiges Ergebnis im Vergleich zwischen der Gruppe mit weniger als 21 Punkten (n=21) und den Patienten mit einem Wert von mehr als 25 Punkten (n=59) (Abbildung 11). In den Vergleichen zwischen den anderen Gruppen untereinander war ein Trend zu erkennen, doch waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant.

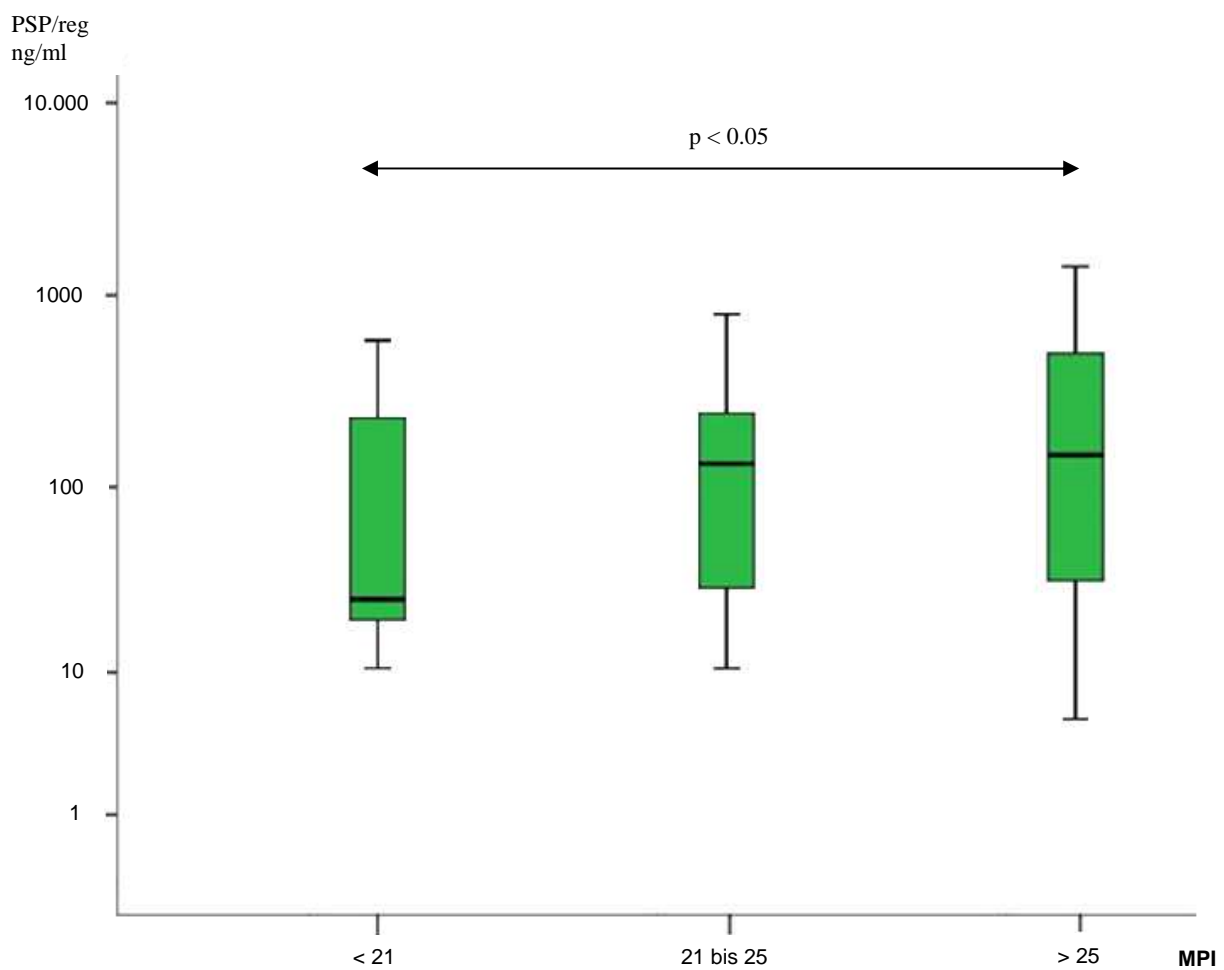


Abbildung 11: MPI. Der MPI korreliert im Vergleich der Gruppe < 21 und > 25 Punkte mit dem PSP/reg-Spiegel. Andere Vergleiche zeigen einen Trend, sind aber nicht signifikant.
< 21 (n=21); 21 – 25 (n=11); >25 (n=59)

3.11 ROC-Analyse zur Vorhersage des Vorliegens einer Peritonitis

Um die Wertigkeit der einzelnen untersuchten Entzündungsparameter, bezogen auf ihre Vorhersagekraft zum Vorliegen einer Peritonitis, sichtbar zu machen, bildeten wir die Ergebnisse in ROC-Kurven ab. Bis auf die Leukozytenzahl (AUC 58,6) ließen alle Entzündungsparameter eine Vorhersage der Bauchfellentzündung mit einer guten Genauigkeit zu. Im Rahmen unserer Studie ergab sich für das IL-6 mit einer AUC von 0,92 der höchste Wert, für die anderen Entzündungsparameter, wie auch das PSP/reg, waren vergleichbar gute Werte nachweisbar. Bei der Anwendung der ROC-Analysen ergab sich für das PSP/reg bei einem cut-off-Wert von 30 ng/ml in der Vorhersage einer Peritonitis eine Sensitivität von 67 Prozent bei einer Spezifität von 93 Prozent.

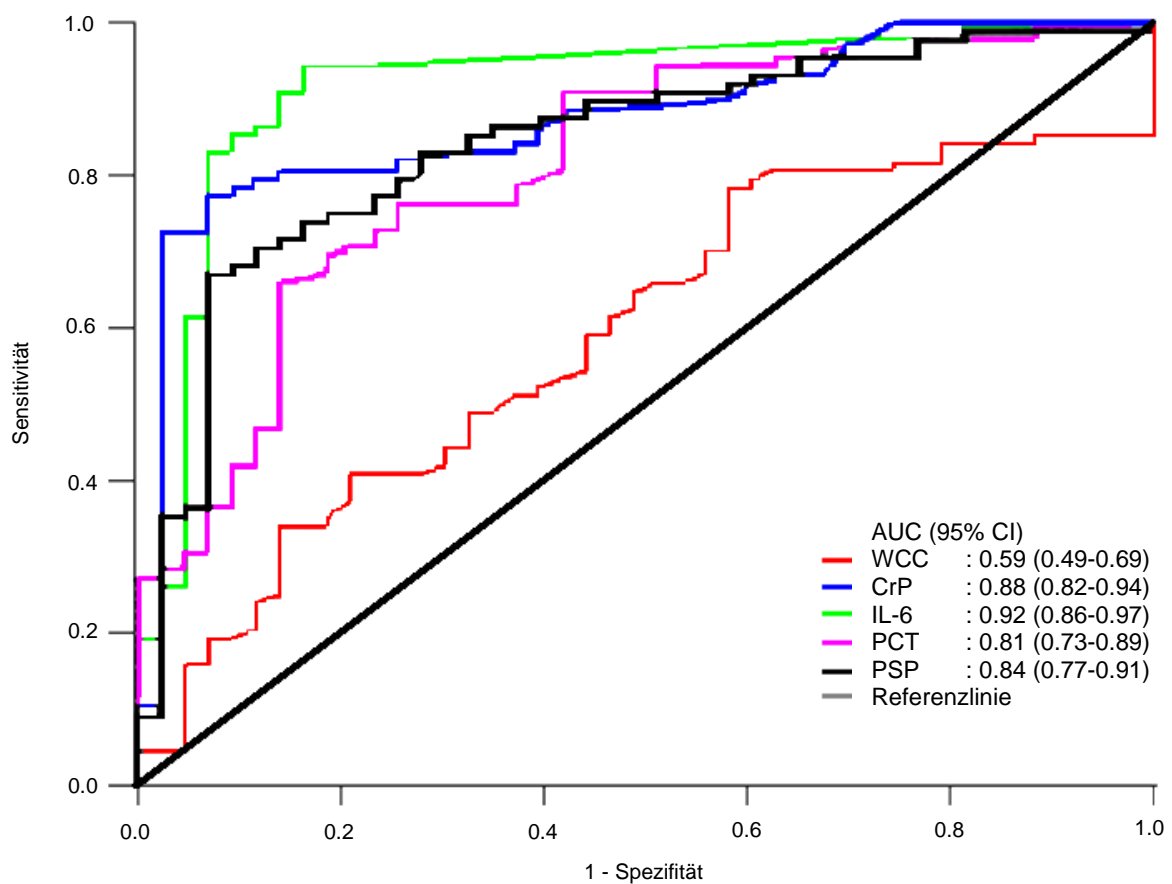


Abbildung 12: Vorhersagewert der Entzündungsparameter für das Vorliegen einer Peritonitis. Außer der Leukozytenzahl ließen alle Entzündungsparameter eine Vorhersage der Bauchfellentzündung mit einer guten Genauigkeit zu.

3.12 ROC-Analyse zur Vorhersage des Schweregrades

In Abbildung 13 sieht man die ROC-Kurven der untersuchten Entzündungsparameter bezogen auf ihre Vorhersagegenauigkeit des Schweregrades der Peritonitis. Wie auch bei den anderen Charakterisierungen durch die Parameter schnitt bei der Vorhersage des Schweregrades die Leukozytenzahl deutlich schlechter ab (AUC 0,47). Die höchste Genauigkeit ergab sich für das PSP/reg (AUC 0,78), wobei sich für das CrP und das IL-6 vergleichbare Werte finden (AUC 0,75 bzw. 0,73).

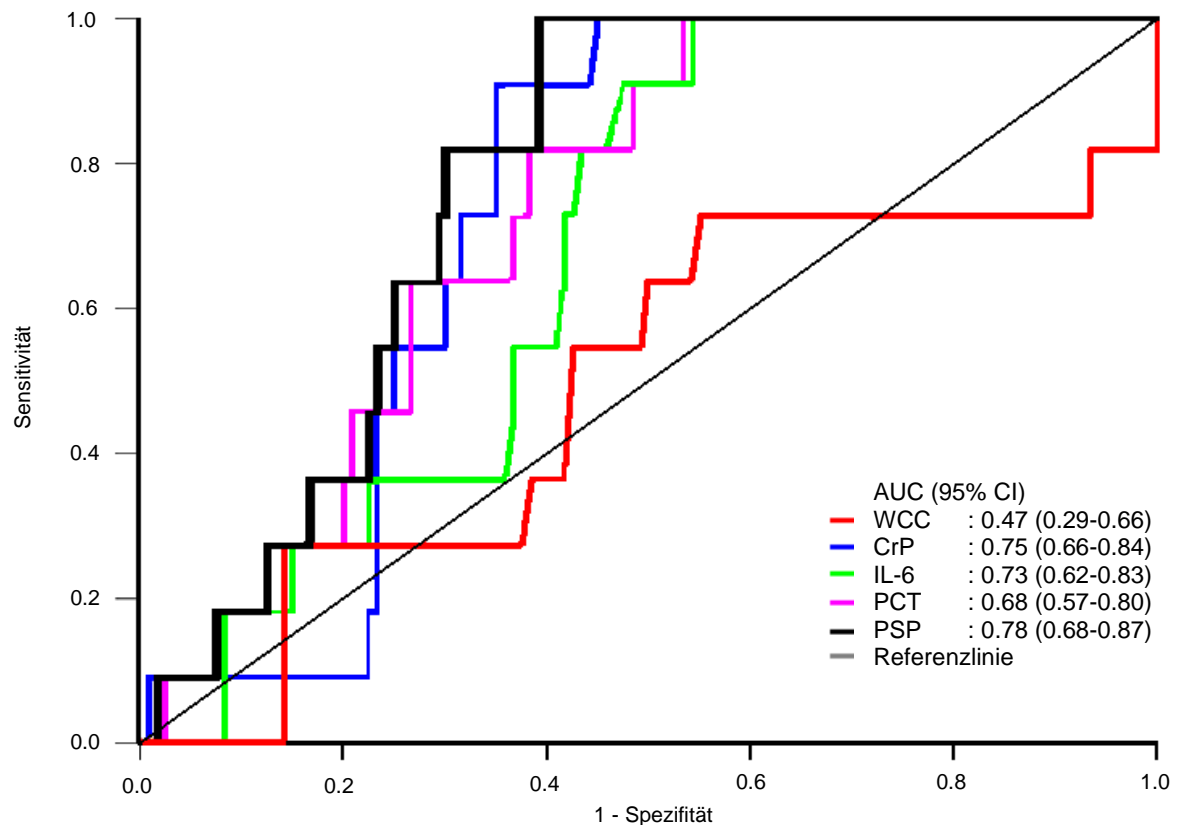


Abbildung 13: Schweregradvorhersage. Bis auf die Leukozytenzahl finden sich für alle Entzündungsparameter vergleichbar gute Werte bzgl. der Vorhersagegenauigkeit des Schweregrades der Peritonitis.

3.13 ROC-Analyse zur Vorhersage des Outcomes

Die unten stehende ROC-Analyse zeigt die Vorhersagekraft der verschiedenen Entzündungsparameter bezogen auf das Outcome der Patienten. Die höchste diagnostische Effizienz ergab sich für das PSP/reg bei einem cut-off-Wert von 32 ng/ml mit einer Sensitivität von 92 Prozent und einer Spezifität von 67 Prozent. Wie auch bei der Vorhersage der Peritonitis erreichten bis auf die Leukozyten (AUC 0,52) alle von uns getesteten Parameter vergleichbar gute Werte (siehe Abbildung 14). Da die Diagnose postoperativ definitiv feststeht, kann also mittels des PSP/reg mit 92-prozentiger Sicherheit bestimmt werden, wie die Erkrankung bei den Patienten verlaufen wird. Für die „Odds-Ratio“ ergab sich bei dem vorgenannten „cut-off-Point“ ein Wert von 19,1 gegenüber Patienten mit einem niedrigeren PSP/reg-Level ($p < 0.0001$).

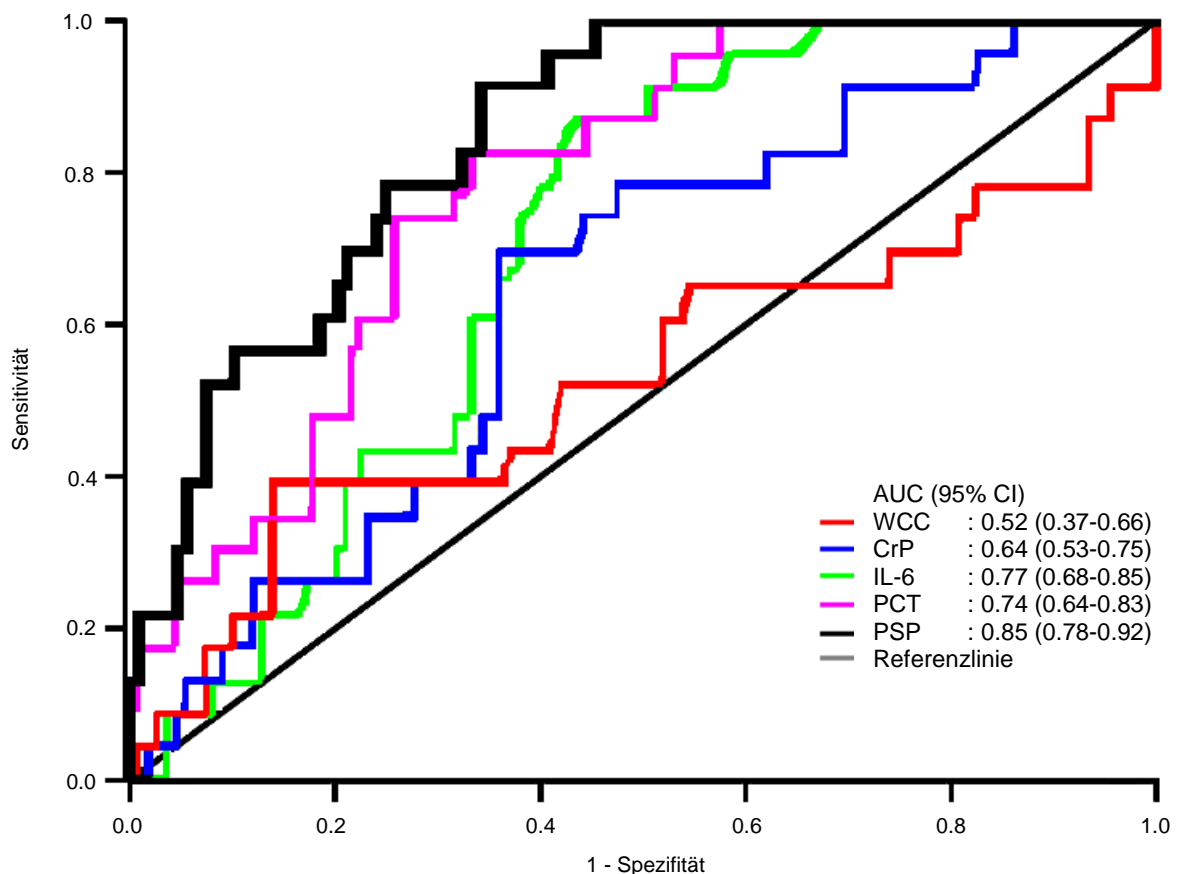


Abbildung 14: Vorhersage des Outcomes. Mit Ausnahme der Leukozytenzahl ergaben sich für alle Parameter vergleichbare Werte bzgl. der Vorhersage des Outcomes.

3.14 Zusammenfassung der Patientencharakteristika

Wir haben im Rahmen der Studie die Kontrollgruppe und die Peritonitisgruppe auf verschiedene Parameter hin verglichen. In Tabelle 2 findet sich die Zusammenfassung der Patientencharakteristika unserer Studie bezogen auf alle Patienten und die einzelnen Untergruppen mit bzw. ohne Vorliegen einer Peritonitis. Zudem sind die Signifikanzen der Vergleiche zwischen den zwei Gruppen aufgetragen. Hier sieht man, dass bei allen getesteten Parametern bis auf das Geschlecht und die Leukozyten ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu finden war. Da ein MPI für die Kontrollgruppe nicht existiert, ist ein MPI-Vergleich ausgeschlossen.

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Patientencharakterisierung	Alle Patienten n = 137	Keine Peritonitis n = 46	Peritonitis n = 91	p
Alter, Median (IQR)	61 (50-72)	55 (50-65)	66 (50-72)	0.045
Geschlecht, m/w (%)	75/61 (55%/45%)	22/23 (49%/51%)	53/38 (58%/42%)	0.198
APACHE-II-Score, Median (IQR)	15 (11-22)	11 (8-13)	18 (14-26)	<0.001
MPI, Median (IQR)	30 (20-33)	-	30 (20-33)	-
Leukozyten, Median (IQR)	14 (10-19)	13 (9-17)	15 (11-20)	0.079
C-reaktives Protein, Median (IQR)	156 (58-249)	51 (33-86)	222 (143-291)	<0.001
Interleukin-6, Median (IQR)	42 (0-174)	0 (0-0)	88 (34-375)	<0.001
Procalcitonin, Median (IQR)	0.50 (0.10-2.6)	0.10 (0.03-0.20)	1.07 (0.27-6.10)	<0.001
Pancreatic stone protein/reg, Median (IQR)	29 (16-204)	15 (11-23)	125 (25-419)	<0.0001
Pancreatic stone protein/reg, number positive (%)	58/137 (42%)	3/46 (7%)	55/91 (60%)	<0.001
Organversagen ja/nein, (%)	67/70 (49%/51%)	6/40 (13%/87%)	61/30 (67%/33%)	<0.001
Organversagen, Median, Anzahl (IQR)	0 (0-2)	0 (0-0)	2 (0-3)	<0.001
Mortalität/ Anzahl (%)	23/137 (17%)	0/46 (0%)	23/91 (25%)	<0.001

3.15 Entzündungsparameter in Bezug auf verschiedene klinische Zustände

In Tabelle 3 wurden die getesteten Parameter in Bezug zu verschiedenen klinischen Zuständen gesetzt. Es fanden sich für das CrP, IL-6, PCT und PSP/reg in etwa vergleichbare Werte, was die Signifikanzen betraf, nur die Leukozytenzahl zeigte in keiner getesteten Situation signifikante Werte. Im direkten Vergleich ließen sich die besten Aussagen mittels CrP und PSP/reg treffen.

Tabelle 3: Entzündungsparameter in Bezug auf verschiedene klinische Zustände

		WCC		CrP		IL-6		PCT		PSP/reg	
		Median (IQR)	p	Median (IQR)	p	Median (IQR)	p	Median (IQR)	p	Median (IQR)	p
Peritonitis	Nein	9.1 (9.1-16.9)	0.079	51.2 (32.7-86.4)	<0.001	0.0 (0.0-0.0)	<0.001	0.10 (0.03-0.20)	<0.001	15.08 (11.21-23.24)	<0.001
	Ja	14.7 (11.3-19.8)	-	222.8 (142.7-291.4)	-	88.4 (33.8-375.1)	-	1.07 (0.27-6.10)	-	125.25 (25.38-419.00)	-
Lokalisation	Keine	13.0 (9.1-16.9)	-	51.2 (32.7-86.4)	-	0.0 (0.0-0.0)	-	0.10 (0.03-0.20)	-	15.08 (11.21-23.24)	-
	Lokal	16.5 (8.6-19.6)	0.808	194.4 (107.1-248.7)	<0.001	84.6 (46.4-1086.5)	0.227	1.45 (0.28-7.39)	0.032	30.55 (19.70-261.13)	0.024
	Diffus	14.5 (11.6-19.8)	0.203	237.0 (159.7-334.0)	<0.001	90.8 (26.6-336.3)	0.081	0.90 (0.18-6.00)	0.049	140.88 (28.88-518.13)	<0.001
Schwere	Keine	13.0 (9.1-16.9)	-	51.2 (32.7-86.4)	-	0.0 (0.0-0.0)	-	0.10 (0.03-0.20)	-	15.08 (11.21-23.24)	-
	Leicht	14.7 (11.3-19.4)	0.885	212.6 (107.1-255.7)	<0.001	99.7 (46.2-1172.2)	0.225	0.85 (0.17-5.04)	0.055	30.30 (21.72-234.25)	0.045
	Moderat	14.8 (11.6-21.7)	0.248	213.5 (142.0-337.3)	<0.001	75.5 (24.9-312.6)	0.032	1.07 (0.18-6.10)	0.181	122.25 (23.98-521.75)	<0.001
	Schwer	15.1 (3.0-19.3)	1.000	243.5 (188.0-316.6)	<0.001	147.4 (62.9-496.1)	0.842	1.13 (0.62-7.34)	0.618	201.25 (136.50-514.50)	0.101
OV	Kein	14.7 (10.4-18.6)	-	85.8 (40.0-229.1)	-	2.3 (0.0-52.4)	-	0.15 (0.04-0.50)	-	19.35 (12.02-27.51)	-
	1-3	13.5 (9.3-19.2)	0.915	197.5 (115.3-252.0)	0.001	88.4 (24.9-306.1)	0.624	1.30 (0.40-7.48)	0.087	178.75 (31.95-499.25)	<0.001
	> 3	18.9 (13.6-27.5)	0.733	248.4 (40.1-337.3)	0.486	1019.6 (360.0-5534.0)	0.534	14.60 (6.00-40.78)	0.288	721.38 (514.50-830.50)	0.042
Status	Verstorben	15.1 (8.7-20.0)	0.870	188.0 (142.7-316.6)	0.036	159.3 (72.3-511.2)	<0.001	1.19 (0.62-19.52)	<0.001	499.25 (136.50-625.50)	<0.001
	Überlebt	13.9 (10.2-18.6)	-	124.4 (54.8-246.7)	-	19.7 (0.0-112.9)	-	0.30 (0.07-1.98)	-	23.98 (14.37-132.25)	-

3.16 Diagnostische Vorhersagewerte der ITS-Letalität

Aus Tabelle 4 lassen sich die Vorhersagewerte der einzelnen Entzündungsparameter bezogen auf die ITS-Letalität herauslesen. Es zeigte sich, dass das PSP/reg mit 85 Prozent die höchste Genauigkeit aufwies. Doch auch das PCT und das IL-6 konnten mit einer hohen Signifikanz den Verlauf der Patienten voraussagen. Einzig die Leukozyten erbrachten keine Signifikanz.

Tabelle 4: Diagnostische Vorhersagewerte der ITS-Letalität

Total: n=137, Tod: n=23, Letalitätsrate: 17%	Anzahl positiv/negativ (% positiv)	Youden's Index	Cut-off Wert	Genauig- keit	Sensi- tivität	Spezifität	PPV	NPV	PLR	NLR	OR	p
Leukozyten	34/103 (25%)	18%	19	52%	39%	79%	26%	86%	1.78	0.77	2.29	0.816
C-reaktives Protein	72/65 (53%)	31%	142	64%	78%	53%	25%	92%	1.65	0.41	4.00	0.036
Interleukin-6	60/77 (44%)	48%	61	77%	83%	66%	34%	65%	2.45	0.26	9.37	<0.001
Procalcitonin	69/68 (50%)	43%	0.5	61%	87%	56%	29%	95%	2.00	0.23	8.71	<0.001
Pancreatic stone protein	58/79 (42%)	57%	32	85%	92%	66%	36%	97%	2.68	0.13	19.1	<0.001

3.17 Unabhängige Prädiktoren für Organversagen, Multiorganversagen und ITS-Letalität

In Tabelle 5 sind die gezeigten Parameter in Bezug auf ihr Potenzial als unabhängige Prädiktoren für Organversagen, Multiorganversagen und ITS-Letalität aufgezeigt. Man kann erkennen, dass nur das PSP/reg hierfür in allen drei Kategorien ein signifikantes Ergebnis ergab.

Tabelle 5: Potenzial der untersuchten Parameter zur Prädiktion von Organversagen, Multiorganversagen und Tod

Prädiktor	Kategorie	Anzahl	Tod		Organversagen		Multiorganversagen	
			Odds Ratio (95% CI)	p-Wert	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert
Alter	< 65 Jahre	70						
	≥ 65 Jahre	58	0.955 (0.29-3.17)	0.940	1.06 (0.42-2.69)	0.903	0.883 (0.33-2.36)	0.805
Geschlecht	m	73						
	w	55	1.472 (0.46-4.7)	0.514	1.24 (0.48-3.16)	0.659	1.196 (0.45-3.20)	0.721
WCC	< 19.000	96						
	≥ 19.000	32	3.16 (1.02-9.74)	0.045	1.18 (0.41-3.38)	0.763	1.532 (0.52-4.49)	0.437
CrP	< 142	61						
	≥ 142	67	0.907 (0.24-3.42)	0.885	1.11 (0.40-3.06)	0.845	1.211 (0.41-3.54)	0.727
IL-6	< 61	74						
	≥ 61	54	2.592 (0.50-13.39)	0.256	0.73 (0.21-2.51)	0.614	0.409 (0.10-1.63)	0.205
PCT	< 0.5	62						
	≥ 0.5	66	3.238 (0.56-18.73)	0.189	3.65 (1.48-8.99)	0.005	5.191 (2.01-21.08)	0.002
PSP/reg	< 32	72						
	≥ 32	56	19.10 (4.12-88.53)	<0.001	8.06 (3.23-20.10)	<0.001	6.99 (2.69-18.16)	<0.001

4. Diskussion

Die Peritonitis als Auslöser einer Sepsis stellt ein lebensbedrohliches klinisches Krankheitsbild mit pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf pathogene Keime und ihre Produkte dar. Es kommt zu einer Aktivierung der großen biologischen Kaskaden- und spezieller Zellsysteme und zur Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren (104).

In dieser Studie untersuchten wir bekannte und in der Klinik regelmäßig verwandte Laborparameter (IL-6, PCT, Leukozyten und CrP) sowie einen innovativen Marker das PSP/reg. Das Ziel der Arbeit war es, das Verhalten der Parameter sowie deren Korrelation mit der klinischen Situation der Patienten darzustellen. Weiterhin sollte prospektiv untersucht werden, ob sich das PSP/reg als Sepsismarker mit prognostischer Bedeutung eignet. Ein zuverlässiger Marker sollte das Vorhandensein, den Schweregrad und die Ausdehnung der Peritonitis anzeigen sowie zur Prädiktion des Outcomes geeignet sein.

Alter und Letalität

Eine etablierte Schweregradeinteilung der Peritonitis, die dem Chirurgen und Intensivmediziner ein klares Konzept an die Hand gibt, welches dem Ausmaß der Erkrankung entspricht, stellt schon lange ein unbefriedigend gelöstes Problem dar.

Das mittlere Alter aller Patienten unserer Studie betrug 61 Jahre, dabei betrug das durchschnittliche Alter in der Vergleichsgruppe 55 Jahre und in der Peritonitisgruppe 66 Jahre. Diese Altersverteilung deckte sich mit anderen Studien wie zum Beispiel von Maghsoudi (69). Es lässt sich postulieren, dass sich mit steigender Lebenserwartung die Alterskurve kontinuierlich verschieben wird, schon weil durch innovative Therapien auch deutlich ältere Patienten einer suffizienten Behandlung zugeführt werden können.

Bei der Geschlechterverteilung war dem Trend nach ein vermehrtes Auftreten des männlichen Geschlechtes zu verzeichnen (55 zu 45 Prozent; $p = 0.198$). Dies wurde schon mehrfach beobachtet und es wird vermutet, dass Frauen insgesamt weniger häufig einer intensivmedizinischen Betreuung bedürfen (119, 125).

In den letzten Jahren betrug die Letalität der Peritonitis zwischen 5 und 35 Prozent (45, 105). In unserer Studie fand sich eine Gesamtletalität beider Gruppen von 17 Prozent, die der Peritonitis betrug 25,3 Prozent, was sich mit der derzeitigen Studienlage deckt. Die leichteren Verläufe, angezeigt durch die verschiedenen Laborparameter, Scores und das klinische Bild, wiesen eine Letalität von 0 bis 12,5 Prozent auf, was auch in anderen Studien gezeigt werden konnte (2, 125). In der Vergleichsgruppe wie auch in der Gruppe mit einer leichten Peritonitis verstarb in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv kein Patient, beim Vorliegen einer moderaten Form lag die Letalität bei 26 Prozent und in der schwersten

Ausprägung bei 91 Prozent der Patienten. Hier sollte die Zahl der aus anderen Krankenhäusern übernommenen und dort nicht mehr therapierbaren Patienten und die Möglichkeit der Maximalversorgung an unserem Hause erwähnt werden.

Therapieregime

Playforth et al. (92) entwickelten 1987 ein simples Scoresystem für Patienten elektiver Operationen. Hier zeigte sich, dass das Überleben von drei Faktoren abhängig war: der Schwere der Erkrankung und der Operation, der Fähigkeit des Operateurs und der Widerstandskraft des Patienten. Maßgeblich von diesen drei Punkten geprägt ist der Zustand des Patienten am ersten postoperativen Tag. Daher erschien es sinnvoll, prognoserelevante Faktoren zu diesem Zeitpunkt zu bestimmen, die neben dem intraoperativen Lokalbefund Ausdruck der Erkrankung sind. Das sollte auch für die Peritonitis gelten.

Ein Problem in der Vergleichbarkeit verschiedener Studien ergibt sich daraus, dass das Outcome nicht nur vom klinischen Zustand des Patienten und der Erkrankung selbst beeinflusst wird, sondern auch ein einheitliches operatives und intensivmedizinisches Regime gefordert werden müsste.

Etwa 90 Prozent aller Peritonitiden können durch einen suffizienten Ersteingriff kontrolliert werden (115), wie es schon die Postulate von Kirschner vermuten lassen (52). Durch Revisionen sollen die Keimlast reduziert und mögliche Toxine und Mediatoren beseitigt werden. Außerdem ergibt sich die Möglichkeit, Komplikationen zu eruieren und diese zu behandeln (1, 114).

In unserer Klinik hat sich das Verfahren der Laparotomie „On-demand“ durchgesetzt, sodass alle Patienten auf diesem Wege behandelt wurden. Die Studie von van Ruler et al. (120) zeigte, dass die On-demand-Laparotomie zwar keinen signifikanten Vorteil gegenüber der geplanten Laparotomie erbrachte, doch waren im Vergleich deutlich weniger Operationen notwendig, die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und die Kosten geringer.

In der Praxis ist es wichtig, frühzeitig eine Diagnose zu stellen, um so eine Therapie ohne Verzug beginnen zu können. Schon Verzögerungen im Stunden-, ja sogar Minutenbereich, zogen eine Verschlechterung der Prognose nach sich. Unterstützung erhält diese Aussage durch eine retrospektive Beobachtungsstudie von Kumar et al. (58, 59), die den Einfluss einer verspäteten Initiierung einer antimikrobiellen Therapie bei 154 Patienten mit septischem Schock untersuchten. Die Sterblichkeit nahm in jeder Stunde einer verspäteten Antibiotikatherapie um 7 Prozent zu. Sogar innerhalb der ersten „Golden Hour“ war ein Unterschied nachweisbar. Patienten, welche innerhalb der ersten 30 Minuten behandelt wurden, überlebten in 82,7 Prozent der Fälle. Solche, die in der zweiten Hälfte der „Golden Hour“ therapiert wurden, hingegen in nur 77,2 Prozent.

Nebenerkrankungen und Organschäden

Die Diagnostik, Therapie und Prognose der Peritonitis gestalten sich aber auf Grund vieler Faktoren als sehr schwierig. Hier sind zusätzlich zu den zuvor genannten Einflüssen die oft multibakteriellen Infektionen sowie die zunehmende Resistenzlage der Erreger zu nennen. Außerdem ist ein höheres Alter der Patienten zu beobachten und somit auch eine steigende Anzahl an Nebenerkrankungen, wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz usw. Der multimorbide Patient mit schlechter Abwehrlage ist keine Seltenheit mehr. So kann sich zum Beispiel die Diagnosestellung bei reduzierter Viszerosensibilität des langjährigen Diabetikers verzögern, was wiederum einen Einfluss auf die Prognose und den Verlauf hat. Auch ist ein Organversagen viel eher zu erwarten, wenn bereits eine Vorschädigung vorlag.

In unserem Patientengut waren im Mittel 1,5 Nebendiagnosen in der Peritonitisgruppe und 0,22 Nebendiagnosen in der Vergleichsgruppe zu beobachten (Minimum 0, Maximum 4). Die erhöhte Zahl an Nebenerkrankungen wurde von einigen Autoren als Faktor einer schlechteren Prognose angesehen (14, 121). Doch fehlt bisher eine einheitliche Definition, was als Nebenerkrankung mit prognosebestimmender Relevanz zu betrachten ist und in welchem Ausmaß diese vorliegen müsste.

Die Funktionen lebenswichtiger Organe am ersten Tag eines Patienten mit schwerer Sepsis können über die Prognose entscheiden. So hat eine Untersuchung von Levy et al. (64) an 1.036 Patienten gezeigt, dass die 28-Tage-Sterblichkeit bei Patienten von der Verbesserung der Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenfunktion beeinflusst wird. Wurde die Therapie frühzeitig begonnen und verbesserten sich die Organfunktionen innerhalb des ersten Tages, so sank die 28-Tage-Sterblichkeit signifikant. Es lässt sich schlussfolgern, dass wenn keine Verbesserung der oben genannten Organfunktionen innerhalb des ersten Tages zu erreichen ist, die Patienten an einem erhöhten Risiko leiden, an der Sepsis zu versterben. Dies sollte sich auch auf die Peritonitis übertragen lassen. Bei schwerer Sepsis und im septischen Schock kommt es häufig zu einem Multiorganversagen. Definiert wird dies als das gleichzeitig oder in rascher zeitlicher Abfolge auftretende Versagen von mindestens zwei Organsystemen. Dabei steigt die Letalität auf bis zu 35 Prozent an. Das Sepsis-assoziierte Organversagen ist die Haupttodesursache auf einer chirurgischen Intensivstation (126).

Sozioökonomische Aspekte

Zwei Prozent aller Krankenhauspatienten entwickeln im Verlauf ihres Aufenthaltes eine Sepsis und neun Prozent aller auf einer Intensivstation aufgenommenen Patienten weisen im Verlauf eine schwere Sepsis mit assoziierter Organdysfunktion auf (4, 122). Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 75.000 Patienten an einer schweren Sepsis. Die sich ergebenden Kosten sind bei diesen Patienten aufgrund langer Verweildauer und teurer

Therapien sehr hoch. Nimmt man noch die indirekten Kosten hinzu, welche sich aus Krankmeldung und Arbeitskraftverlust ergeben, dann resultiert infolge der hohen Inzidenz eine beachtliche sozioökonomische Belastung. In Deutschland betragen die jährlichen Kosten der Sepsis im Jahr 2006 für die Gesellschaft schätzungsweise zwischen 3.6 und 7.8 Milliarden Euro. Die durchschnittlichen Kosten zur Behandlung eines Patienten mit schwerer Sepsis in den Vereinigten Staaten betragen circa 22.100 Dollar, die Gesamtkosten zur Behandlung aller Patienten mit schwerer Sepsis wurden jährlich auf etwa 16.7 Milliarden Dollar geschätzt. Nicht nur aus der Sicht des Gesundheitswesens, sondern auch aus der der Ökonomie erweist sich das Krankheitsbild der Sepsis von beträchtlicher Relevanz (80). Dies verdeutlicht die Wichtigkeit der objektiven Quantifizierung von Organfunktionen und eine einheitliche Beschreibung der Sepsis und ihrer Komplikationen. Schwierigkeiten bereitet die oft unspezifische Symptomatik einer Infektion oder Sepsis. Scoring-Systeme sind zwar gute Mittel, um die Krankheitsschwere und deren Prognose vorherzusagen, aber sie differenzieren nicht die Genese. Dem gegenüber sind radiologische Darstellungen und transkutane Diagnostiken, wie die sonografisch- oder CT-gestützte Punktion, hochspezifisch, doch bringen sie auch Stress und ein erhöhtes Risiko für den Patienten mit sich und erzeugen zudem höhere Kosten.

Scoringsysteme

Die Entwicklung der Indizes zur Bestimmung und Bewertung der Peritonitis und anderer Erkrankungen begann in den 1960ziger Jahren. Es wurden im Verlauf der Zeit viele Indizes publiziert, doch fanden nur wenige Einzug in den Klinikalltag. So gibt es zum Beispiel den Ranson-Index für die Pankreatitis oder Child-Index bzw. MELD-Score für das Leberversagen. Manche wurden speziell für chirurgische Patienten entwickelt (13, 62, 94).

Ein häufig genutztes intensivmedizinisches Instrument zur Beurteilung von Organdysfunktionen ist der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score. Bei diesem Score werden sechs wichtige Organsysteme berücksichtigt. Die Erhebung erfolgt täglich auf der Grundlage der gemessenen Werte, analog dem APACHE II. Auch wird im klinischen Alltag seit 1963 die ASA-Klassifikation verwandt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen ASA-Grad und postoperativer Mortalität besteht. Die ASA-Werte sind auch direkt mit Patientenalter, dem Krankenhausaufenthalt, den Komplikationen und der Anzahl der nach Entlassung notwendigen Arztbesuche korreliert (30, 113). Doch ob nun eine einfache Bestimmung des ASA-Wertes schon ausreichend erscheint, die sichere Vorhersage des Verlaufes zu erhalten, ist noch nicht geklärt. Ein Problem besteht darin, dass dieser Wert eine sehr subjektive Färbung durch den Anästhesisten aufweist, welcher diesen präoperativ aus der Anamnese bestimmt, zudem ist er auf nur fünf Stufen beschränkt und weist eine

teilweise unklare Definition auf. Außerdem ist die Klassifikation nicht für die Peritonitis validiert (48).

Im Rahmen unserer Untersuchung wurden der APACHE II und der MPI der Patienten bestimmt. Der APACHE-II-Score wurde einmalig in den ersten 24 Stunden postoperativ bei allen Patienten erhoben. Zum gleichen Zeitpunkt wurde in der Gruppe der Peritonitispatienten der Mannheimer Peritonitis Index (MPI) errechnet.

Beim APACHE-II-Score berücksichtigt man zwölf physiologische Variablen und chronische Krankheiten, außerdem gehen das Alter und die Glasgow Coma Scale mit ein. Der maximal zu erreichende Wert beträgt 71 Punkte. Studien, welche eine Vereinfachung des APACHE II zum Ziel hatten, da dieser recht aufwendig in der Berechnung ist, erbrachten, dass eine Parameterreduktion des Scores zu einer Verschlechterung der Aussagekraft führte. Aber auch die Weiterentwicklung in Form des APACHE III setzte sich, besonders wegen seiner hohen Datenvielfalt und entsprechender Computer- und Speichernotwendigkeit, bis dato nicht durch (55).

In unserer Studie betrug die mittlere Punktzahl in der Peritonitisgruppe 18 Punkte (Minimum 5, Maximum 44) und in der Vergleichsgruppe 10,9 Punkte (Minimum 2, Maximum 28). Zwischen den beiden Gruppen ergab sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied ($p < 0.001$), somit spiegelte der APACHE-II das Krankheitsbild sehr gut wider.

Bereits Patienten mit APACHE-II-Punktzahlen größer 8 werden in der Regel als kritisch Kranke mit meist schlechterer Prognose beschrieben (27, 129). Die Punktzahl der septischen Patienten unserer Studie lag im Durchschnitt deutlich über 8. Auch Berreta et al. (7) zeigten in einer Studie an 242 Patienten mit einer generalisierten sekundären Peritonitis, dass ein APACHE II größer oder gleich 16 Punkten einen unabhängigen Prädiktor der Mortalität darstellt (OR = 31,9). In unserer Studie sahen wir eine starke Korrelation zwischen dem PSP/reg und dem APACHE II und dies auch in den Gruppen untereinander (siehe Abbildung 10), was die Aussagekraft des PSP/reg unterstützt. Doch der APACHE-II ist nicht speziell für postoperative Patienten, wie zum Beispiel für solche mit operativ versorgter Peritonitis, entwickelt worden. Er beachtet zum Beispiel nicht die Herkunft der Peritonitis, die Beschaffenheit des Exsudates und die Unterscheidung zwischen elektiver und notfallmäßiger Operation (3, 120). Dennoch ist er ein geeignetes Mittel zur Evaluierung eines Patienten und findet auf vielen Intensivstationen seine Anwendung. Es ist ein Nachteil dieses Scores, dass erst nach 24 Stunden ein Ergebnis vorliegt. Zudem besteht er aus vielen Einzelwerten, die eine ausreichende Rechnerleistung und Datenerfassung benötigen, um eine schnelle Auswertung zu ermöglichen. Vorteilhafter sollten Laborparameter sein, welche schon nach wenigen Minuten bis Stunden zur Verfügung stehen können.

Hier kommt einer der Vorteile des Mannheimer Peritonitis Index zum Tragen, da dieser schon bei Aufnahme innerhalb von wenigen Minuten auf einfache Weise bestimmt werden

kann. Er setzt sich aus acht als prognostisch relevant erachteten Parametern zusammen und wurde für Patienten mit Peritonitis entwickelt (66, 106). Einzig eine gute Anamnese und eine adäquate Einschätzung des intraoperativen Befundes sind zu seiner Bestimmung notwendig. Dieser nimmt die Problempunkte auf, die der APACHE II hat und ist dazu noch recht einfach anzuwenden. In unserer Studie ließ sich beim MPI zwischen den Gruppen mit weniger als 17 und mehr als 25 Punkten, bezogen auf das PSP/reg, ein signifikanter Unterschied zeigen (siehe Abbildung 11). In den anderen Vergleichen fand sich zwar ein Trend, dieser war aber nicht signifikant. Doch bleibt der MPI immer wieder umstritten, was die Gewichtung der einzelnen Parameter angeht. Dieser Score wurde mehrfach auch multizentrisch überprüft. Die Mortalitätsvorhersage bei postoperativen Patienten übertraf dabei die des APACHE II. Malik et al. (72) zeigten in einer prospektiven Studie über zwei Jahre bei 101 Patienten mit Peritonitis unterschiedlicher Genese eine Korrelation zwischen der Letalität und dem primär erhobenen MPI und APACHE-II-Score. Die häufig diskutierte und in den MPI eingehende Wichtung des weiblichen Geschlechts konnte auch in unserer Studie nicht bestätigt werden. Auch wenn die weiblichen Patienten im Durchschnitt einen etwas höheren MPI aufwiesen (31 vs. 25) und eine höhere Letalität zeigten (34,2 vs. 22,6 Prozent), war dies aber nicht signifikant, sodass wir die Wichtung von 5 Punkten für das weibliche Geschlecht nicht bestätigen konnten. Auch bei der Bestimmung des PSP/reg spiegelte sich dies wider, wo zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen war (261,8 ng/ml vs. 250,3 ng/ml).

Bezüglich der Letalitätsvorhersage ließen sich in unserer Studie in Tendenz und Verteilung vergleichbare Werte wie bei Malik et al. (72) finden, doch war in unserem Hause die Letalität deutlich geringer. So ergab sich in der Gruppe mit einem APACHE II unter 10 Punkten und einem MPI bis 15 Punkte ebenfalls eine Letalität von 0 Prozent. Bei Werten zwischen 10 und 20 Punkten beim APACHE II bzw. 16 und 25 Punkten beim MPI fand sich eine Sterblichkeit von 6,5 bzw. 12,5 Prozent. Doch besonders auffällig waren hierbei die Zahlen für die dritte Gruppe, in welcher bei der APACHE-II-Gruppe nur 54,3 Prozent, in der MPI-Gruppe sogar nur jeder dritte Patient verstarb. In der Malik-Studie kam es zu Letalitätswerten von 91 Prozent beim APACHE II und 82 Prozent beim MPI. Dies könnte an der Krankheitsschwere der Patienten liegen, eventuell wiesen jene in der Studie von Malik eine höhere Erkrankungsschwere auf, doch mit einem mittleren APACHE II von 19,8 und MPI von 27,9 Punkten war unser Patientenkollektiv bereits als schwer krank einzuschätzen. Auch war eine recht hohe Anzahl an Patienten aus anderen Krankenhäusern zu verzeichnen, welche dort nicht operativ und intensivmedizinisch versorgt werden konnten. In die Studie wurden nur solche Patienten eingeschlossen, die im auswärtigen Krankenhaus noch nicht operiert worden waren. Desweiteren muss noch erwähnt werden, dass auch in der Vergleichsgruppe mit einem durchschnittlichen APACHE-II-Score von 10,9 Punkten und einer laut APACHE II

vorhergesagten Letalität von circa 12 Prozent kein Patient verstarb, sich also eine Letalität von null Prozent ergab.

Mikrobiologische Diagnostik

Die Diagnostik kann sich jedoch nicht nur auf die Berechnung von Scores stützen, sondern benötigt einen guten und möglichst spezifischen Entzündungsparameter. Ein rechtzeitiges Erkennen einer intraabdominellen Infektion ließe ein entsprechend frühes Eingreifen zu, wie es schon in der Tarragona-Strategie gefordert wird (10). Bei der Peritonitis stellen die chirurgische Sanierung des Herdes und die ausgiebige Spülung der Peritonealhöhle die wichtigsten Faktoren dar (52). Weiterhin muss eine den individuellen und krankenhausspezifischen Risikofaktoren entsprechende suffiziente Antibiotikatherapie durchgeführt werden (114).

Das Erregerspektrum der Peritonitis ergibt sich aus ihrer Genese. So sind bei primären Peritonitiden zumeist monobakterielle Infektionen vorherrschend. Bei sekundären Formen, wie zum Beispiel bei der perforierten Sigmadivertikulitis, findet sich eine Mischflora aus gram-positiven und -negativen Erregern, wie auch Anaerobiern und Pilzspezies. Nach distal nimmt die Keimzahl und der Anteil an Anaerobiern zu (79). Sitges-Serra et al. (110) zeigten, dass je höher der MPI bzw. der APACHE II waren, umso höher die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis resistenter Problemkeime war. In der Literatur wird der Anteil der Patienten, bei welchen ein intraabdomineller Abstrich erfolgte, mit 33 bis 66 Prozent angegeben (21). In unserer Studie lagen wir mit 91 Prozent deutlich darüber. Folglich kann man davon ausgehen, dass die durchgeführten Abstriche das Erregerspektrum unserer Klinik sehr gut widerspiegeln. Es zeigten sich im Schnitt 2,05 Erreger pro Abstrich, bei 14 Patienten (17,5 Prozent) waren keine Erreger nachweisbar. Wir fanden in Übereinstimmung mit der Literatur in absteigender Häufigkeit Enterokokken, Candida-Spezies und Escherichia coli (21, 73, 83). Man kann postulieren, dass je nach bevorzugtem Antibiotikaregime, sich durchaus gewisse Erreger- und Resistenzentwicklungen ergeben. Doch trotz der schon hohen Anzahl an Abstrichen sollte in der Klinik eine hundertprozentige Abstrichrate, insbesondere bei der intraoperativen Diagnose einer Peritonitis, gefordert werden. Da das Ergebnis der mikrobiologischen Diagnostik aber erst nach Stunden bis Tagen vorliegt, stützen sich die meisten Therapien primär auf das klinische Bild und den Verlauf verschiedener Entzündungsparameter. Von diesen sind bis dato das CrP, die Leukozytenzählung, das PCT und IL-6 im Klinikalltag etabliert.

Bewertung der Aussagekraft des PCTs

Die Wertigkeit vom PCT ist bei vielen Krankheitsbildern noch immer nicht ausreichend geprüft. So gilt besondere Aufmerksamkeit den Erkrankungen, die ohne Vorliegen einer

systemischen Inflammationsreaktion einen PCT-Anstieg induzieren. Hierbei handelt es sich zum einem um Patienten in der postoperativen Phase, vor allem nach größeren abdominellen und retroperitonealen Eingriffen, aber auch nach herz- und thoraxchirurgischen Operationen (32). Zum anderen können polytraumatisierte Patienten innerhalb den ersten 24 Stunden erhöhte PCT-Werte aufweisen (70). Auch bei einem Teil der Patienten mit akuten Verbrennungen und Inhalationstrauma ohne bestehenden Zusammenhang mit einer bakteriellen Infektion sowie bei Patienten mit einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung wurden erhöhte PCT-Werte (über 0,5 ng/ml) gemessen (6, 85). Teilweise zeigen Neugeborene auch bei Abwesenheit einer bakteriellen Infektion in den ersten beiden Lebenstagen erhöhte PCT-Spiegel (20). Ein nichtinfektiös bedingter PCT-Anstieg wurde zudem für Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom und medullärem Schilddrüsenkarzinom nachgewiesen (5, 40). Andererseits steigt das PCT manchmal, trotz Vorliegen einer schweren Sepsis, nicht über den Referenzbereich über 2 ng/ml an. Fälle, in denen ein PCT-Anstieg bei Patienten mit einem SIRS ohne infektiöse Komponente auftrat, wurden ebenfalls beschrieben (35).

Dennoch wird das PCT in vielen Kliniken supportiv zum CrP und der Leukozytenzahl genutzt (98, 111). Besonders im Bereich der immer wieder genannten diagnostischen Lücke erweist sich das PCT als hilfreich. Die Zunahme der Sepsis nicht-bakteriellen Ursprungs verdeutlicht die Notwendigkeit zusätzlicher Sepsismarker. Es ist der derzeit am häufigsten genutzte Parameter, um eine Sepsis bakteriellen Ursprungs anzuzeigen (56, 109).

Es ergeben sich auch Probleme in der Bestimmung des Referenzwertes. Auch wenn es wünschenswert wäre, bestimmen die Tests nicht ausschließlich das 116-kDa-PCT. In Abhängigkeit vom Test werden unterschiedliche Calcitoninorstufen mitbestimmt. Daraus ergeben sich auch verschiedene Referenzwerte, welche für das PCT angegeben werden. Dennoch ist, auch durch den wirtschaftlichen Aspekt und Druck bedingt, eine stetige Weiterentwicklung zu beobachten. So gibt es einen kommerziellen Schnelltest und sogar einen Bedside-Test für die Bestimmung des PCT, doch bleibt auch bei diesen das Problem der Unspezifität bestehen (82).

Den Referenzwert von 2 ng/ml konnten wir nicht in vollem Umfang bestätigen, da in der Gruppe mit postoperativen Patienten ohne Komplikationen eine PCT-Serumkonzentration über 2 ng/ml in vier Fällen gemessen wurde. Auch zeigten sich in der Gruppe der Patienten mit Peritonitis Fälle, in denen der kritische Wert von 2 ng/ml nicht überschritten wurde. Man kann vermuten, dass sich der Maximalwert bis dato noch nicht eingestellt hatte, da die Blutabnahme maximal drei Stunden nach Operation erfolgen musste, um eine Aufnahme in die Gruppe zu ermöglichen. Doch bleibt dem entgegenzuhalten, dass das Operationstrauma nicht allein steht, sondern zumeist die Peritonitis schon einige Stunden, wenn nicht sogar Tage zuvor, begonnen hatte. Mit einem Mittelwert von 9,89 ng/ml wurde der allgemeingültige

Referenzwert für das Vorliegen einer Sepsis in der Peritonitisgruppe aber deutlich überschritten, in der Vergleichsgruppe fand sich nur eine durchschnittliche Konzentration von 0,61 ng/ml. In unserer Studie war eine Diskriminierung zwischen prognostiziertem „Überleben“ oder „Sterben“ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0.001$ möglich (Tabelle 3), zudem zeigte sich ebenfalls eine starke Korrelation mit dem PSP/reg ($p < 0.001$), was eine gute Aussagekraft beider Parameter vermuten lässt. Dennoch hatte das PCT nach den Leukozyten die niedrigste diagnostische Genauigkeit bzgl. des Outcomes. Manche Studien behaupten, dass sich das PCT nicht als alleiniger prognostischer Marker der Letalitätsrate eignet, wohl aber zur Unterstützung dienen kann (19, 50). Die Interventionsstudie Hannover PRO II zeigte, dass der Antibiotikaverbrauch unter PCT-Steuerung um bis zu 72 Prozent reduziert werden kann (16).

Die Bedeutung des IL-6

Im Rahmen der Immunantwort auf eindringende Pathogene stellt das IL-6 einen der ersten Mediatoren dar. Es zeigt einen raschen Anstieg und erlaubt somit eine schnelle laborchemische Diagnostik. IL-6 wird von unterschiedlichsten Zellen exprimiert, unter anderem von Monozyten, Makrophagen und Granulozyten. Es ist heutzutage ein etablierter Parameter in der Klinik und fungiert als Indikator für systemische Entzündungsprozesse. Es gilt als der am besten geeignete Parameter zur Einschätzung des Schweregrades einer Sepsis (107). Über die Bedeutung und den diagnostischen Nutzen des IL-6 wird noch diskutiert. Ist es ein Parameter zur reinen Beschreibung des Zustandes einer Sepsis, trägt es selbst als schädigender Faktor zu Organversagen und Letalität bei oder hat es gar eine protektive Wirkung im Rahmen des Krankheitsbildes (89)!

Es besteht eine hemmende IL-6-Wirkung auf die TNF- α -Produktion und eine Induktion der Glukokortikoidsynthese (29, 90), was aber eine immunsuppressive Kompetenz bedeuten würde. In der Literatur fanden sich unterschiedliche Angaben zu den paradoxen Verhaltensweisen des Zytokins (42, 131). Möglicherweise besteht eine konzentrationsabhängige Wirkung des IL-6.

In unserer Untersuchung diente IL-6 ebenfalls als etablierter Vergleichsparameter. In vielen Studien wurde bereits gezeigt, dass dieses Zytokin ein biochemischer Marker für das Vorliegen einer Sepsis ist (60, 86, 89). Auch bei uns ergaben sich für die Patienten mit Peritonitis signifikant höhere Werte als in der Vergleichsgruppe ($p < 0.001$). Die diagnostische Sicherheit betrug 77 % in der Vorhersage des Todes. Auch konnte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.001$ eine Differenzierung der einzelnen Peritonitisgruppen mittels des IL-6 erfolgen. Oberholzer et al. (86) konnten eine signifikante Korrelation zwischen dem klinischen Score APACHE-II und dem IL-6-Level bei septischen

Patienten herstellen, was übertragen auf unsere Ergebnisse für eine gute Aussagekraft des IL-6 spricht.

CrP und seine klinische Wertigkeit

Der gängigste Entzündungsparameter in der Klinikroutine ist heute das CrP, ein homopentameres Protein, das zur Familie der Pentraxine gehört. Es wird in der Leber gebildet und gehört zu den Akute-Phase-Proteinen. Grundsätzlich folgt die CrP-Konzentration im Plasma der Krankheitsaktivität mit einer Verzögerung von 12 bis 24 Stunden. CrP ist als Opsonin Teil der Immunabwehr und kann das Komplementsystem aktivieren. Die Expression von CrP wird am stärksten durch IL-6 angeregt. CrP-Tests sind spezifisch, es sind präzise Messungen niedriger Konzentrationen möglich. Der „cut-off“-Wert wird laut Standard bei 5 mg/l festgesetzt. Auch das CrP zeigt immer wieder Anstiege ohne dass eine Infektion vorliegen muss, so etwa bei Verbrennungen, chirurgischen Eingriffen oder mechanischen Traumata. Das beste Beispiel hierfür ist die akute, sterile Pankreatitis ohne das Vorliegen einer Infektion und Nachweis eines Erregers, wobei dennoch CrP-Werte über 300 mg/l keine Seltenheit sind. Im Rahmen einer Infektion steigt es an, wobei die Höhe abhängig von der Schwere ist (8, 96).

Die Sensitivität für die Vorhersage einer Sepsis lag beim CrP je nach Studie und „cut-off“-Wert zwischen 71 und 98 Prozent, die Spezifität zwischen 40 und 75 Prozent. Der beste „cut-off“ für die Sepsis lag bei 50 mg/l und für den septischen Schock 128 mg/l (17, 46). Ähnliche Werte zeigten auch die Studien von Suprin et al. und Ugarte et al. (112, 117). Bei unseren Ergebnissen fand sich für das CrP eine gute Vorhersagekraft dahingehend, ob eine Peritonitis vorlag oder nicht ($p < 0.001$). Auch konnte mittels des CrP gut zwischen den Schweregraden ($p < 0.001$) und Organversagen unterschieden werden (Tabelle 3). Mit einer Sicherheit von 64 Prozent konnte die ITS-Sterblichkeit vorhergesagt werden, damit lag das CrP in etwa im Bereich des PCT. Die CrP-Bestimmung ist günstig, schnell verfügbar und etabliert, hat aber die oft zitierte diagnostische Lücke. Dennoch wird kaum ein Kliniker auf diesen Parameter gänzlich verzichten wollen.

PSP/reg als neuer Parameter

Das PSP/reg gehört zur Familie der lectinbindenden Proteine, welche initial bei Pankreatitispatienten entdeckt worden waren. In diesem Zuge wurden zunächst Studien zu akuter und chronischer Pankreatitis durchgeführt (37, 38). Zudem wird das PSP/reg in verschiedenen Organen des Magen-Darm-Traktes gebildet. Es zeigte sich eine Assoziation zu Entzündungen und Traumata (51).

Die Funktion des PSP/reg ist noch immer nicht eindeutig geklärt, doch wird ihm eine Rolle bei der Zellproliferation regenerativer Prozesse und als Akute-Phase-Protein zugeschrieben.

Es wird bei Entzündungsprozessen hochreguliert. Somit wurden verschiedene Studien initiiert, die untersuchten, ob sich das PSP/reg als Entzündungsparameter in der Klinik eignet. In einer Studie von Boeck et al. (11) an 101 Patienten konnte gezeigt werden, dass der Serum-PSP/reg-Level bis zum siebten Tag bei Patienten auf einer Intensivstation mit dem Auftreten einer Ventilator-assoziierten Pneumonie und dem erhobenen SOFA-Score korrelierte. Schlapbach et al. (103) testeten in einer prospektiven Studie an 137 Neugeborenen mit Verdacht auf eine Early-Onset-Sepsis verschiedene Entzündungsparameter. Ein kombinierter Score aus PSP/reg (> 9 mg/ml) und PCT (> 2 ng/ml) ergab die beste Vorhersagekraft bzgl. des Vorliegens einer Early-Onset-Sepsis, bei einem negativ prädiktiven Wert von 100 Prozent und einem positiv prädiktiven Wert von 71 Prozent. In einer Studie an 107 Patienten einer interdisziplinären Intensivstation mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock wurde der PSP/reg-Level innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass mittels des PSP/reg die Krankenhausmortalität vorhergesagt werden konnte und sich Patienten identifizieren ließen, die von einer intensivmedizinischen Betreuung profitieren (51). Auch bei der COPD konnte das PSP/reg zwischen Patienten mit einer stabilen und exazerbierten Form bzw. gesunden Kontrollpersonen signifikante Unterschiede aufzeigen (100). Viele Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse, doch bedarf es noch weiterer Forschung, um einen Einzug in den Klinikalltag zu ermöglichen, wie die Beschreibung des zeitlichen Verlaufs bei Erkrankten und klinisch Gesunden.

Laut unseren Ergebnissen konnten wir signifikant alle von uns überprüften klinischen Zustände der Patienten mit Peritonitis und der Kontrollgruppe mittels der PSP/reg-Level beschreiben (siehe Tabelle 3). Einzig die Differenzierung der schweren Peritonitiden ergab keine Signifikanz. Dies lag am ehesten an der sehr kleinen Patientenzahl in dieser Gruppe ($n = 11$). Bei einem Cut-off-Wert von 32 ng/ml ergab sich eine Vorhersagegenauigkeit der Letalität von 85 Prozent mit einer Sensitivität von 92 und einer Spezifität von 67 Prozent, womit es sich mit dem CrP, IL-6 und PCT auf einem Niveau befindet bzw. diese sogar teilweise übertraf. Es bleibt zu diskutieren, wie man ein solches Ergebnis im klinischen Alltag nutzen kann. Da die Diagnosesicherung der Peritonitis bereits intraoperativ erfolgte und der Patient die Blutabnahme auf der ITS erhielt, wäre mittels des PSP/reg in 92 % der Fälle die richtige Aussage über das Outcome der Erkrankung möglich gewesen. Daraus ergibt sich das Problem, ob ein entsprechender PSP/reg-Level ein Umdenken im weiteren Prozedere nach sich ziehen würde. Dies kann erst nach weiteren, größer angelegten Studien und immer in Hinblick auf die ethischen Aspekte Rücksicht nehmend diskutiert werden. Schon heute lässt sich jedoch feststellen, dass Patienten mit stark erhöhten PSP/reg-Werten einer intensiven Aufmerksamkeit bedürfen und diese in die Entscheidungsfindung einfließen sollten, wenn es um die Frage einer Revisionsoperation, des maschinellen Organersatzes

oder der Verlegung von der Intensiv- auf eine Wach- oder Normalstation geht. Eine Therapiebegrenzung bei hohen PSP/reg-Werten lässt sich nach der gegenwärtigen Datenlage nicht rechtfertigen. Um einen breiten Einzug des PSP/reg in den klinischen Alltag zu ermöglichen bedarf es vertiefter Erfahrungen im Umgang mit dem PSP/reg sowie verbesserter, kommerziell nutzbarer Tests mit schneller Ergebnisverfügbarkeit. Da die Spezifität dieses neuen Markers bisher weitgehend unbekannt ist, muss das PSP/reg in verschiedenen klinischen Situationen getestet werden, wie zum Beispiel Pneumonie, Harnwegsinfektion, Herzinfarkt usw., aber auch beim unkomplizierten Verlauf einer Erkrankung.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen unserer Studie wurden 91 Patienten mit einer Peritonitis behandelt, die Kontrollgruppe enthielt 46 Patienten mit unauffälligem postoperativen Verlauf, aber vergleichbaren operativen Eingriffen. Das Ziel der Arbeit war es, die Wertigkeit des PSP/reg in Bezug auf andere, schon in der Klinik erprobte, Entzündungsparameter für die Beurteilung der Peritonitis darzustellen. Unsere Daten lassen eine Aussage dahingehend zu, dass das PSP/reg sich als ein gleichwertiger, wenn nicht sogar überlegener, Parameter im Vergleich zu den etablierten Markern WCC, CrP, IL-6 und PCT zeigte. In der Bestimmung zum Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation bezüglich des Vorliegens, des Ausmaßes und des Schweregrades einer Peritonitis sowie bezogen auf die Vorhersage der Organversagen und des Outcomes der Erkrankung braucht das PSP/reg einen Vergleich mit den bereits in der Klinik routinemäßig eingesetzten Entzündungsmarkern nicht zu scheuen. Das PSP/reg sagt das Versterben der Patienten mit einer Odds Ratio von 4,0 im Vergleich zum PCT (Odds Ratio 3,2), IL-6 (Odds Ratio 2,8), CrP (Odds Ratio 1,3) und Leukozyten (Odds Ratio 1,4) am besten vorher. Im Rahmen einer multivariaten Analyse war das PSP/reg der einzige unabhängige Prädiktor des Todes.

Abbildung 15 soll modellhaft den zeitlichen Verlauf eines Patienten von präoperativ bis zur postoperativen Behandlung beispielsweise für die Peritonitis zeigen. Ziel dieses Workflows soll es sein, effektiv und schnell bestimmen zu können, wann und in welchem Ausmaß eine Infektion vorliegt, um entsprechend reagieren zu können.

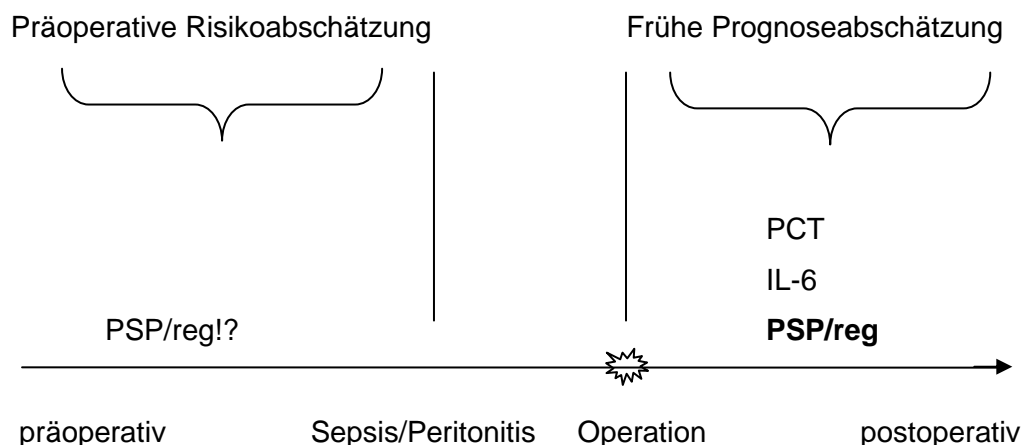


Abbildung 15: PSP/reg, IL-6 und PCT lassen eine frühe Prognoseabschätzung zu, kann dies auch präoperativ erfolgen?

Ziel unserer weiteren Bemühungen ist, die Aussagekraft des PSP/reg auch präoperativ und im postoperativen Verlauf über mehrere Tage zu bestimmen, was Inhalt weiterer Studien sein soll.

6. Literatur

- 1 Adam U, Ledwon D, Hopt UT: Etappenlavage als Grundlage der Therapie bei diffuser Peritonitis. *Langenbecks Arch Surg* 1997; 382: 18-21
- 2 Alberti C, Brun-Buisson C, Buchardi H, Martin C, Goodman S, Artiga A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulme R, Lepage E, Le Gall R: Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multi-centre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28(2): 108-121
- 3 Bader FG, Schröder M, Kujath P, Muhl E, Bruch HP, Eckmann C: Diffuse postoperative peritonitis - value of diagnostic parameters and impact of early indication for relaparotomy. *Eur J Med Res* 2009; 14(11): 491-496
- 4 Balk RA: Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Critical Care Clinics* 2000; 16: 179-192
- 5 Becker KL, Gazdar AF: What can the biology of small cell cancer of the lung teach us about the endocrine lung? *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 155-159
- 6 Becker KL, O'Neill WJ, Snider RH, Nylen ES, Moore CF, Jeng J, Silva OL, Lewis MS, Jordan MH: Hypercalcitonemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell? *Anat Rec* 1993; 236: 136-138
- 7 Berreta J, Kociak D, Balducci A, De Feo F, Laplacette MV, Bellido F, Vázquez MF, Fernández EG, Brotto C, Barrios A, Bressan Acta T: Generalized secondary peritonitis: predictors of in-hospital mortality and survival and mortality evolutive links. *Gastroenterol Latinoam* 2010; 40: 105-116
- 8 Bezmarević M, Kostić Z, Jovanović M, Micković S, Mirković D, Soldatović I, Trifunović B, Pejović J, Vujanić S: Procalcitonin and BISAP score versus C-reactive protein and APACHE II score in early assessment of severity and outcome of acute pancreatitis. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(5): 425-431
- 9 Bimmler D, Angst E, Valeri V, Bain M, Scheele GA, Frick TW, Graf R: Regulation of PSP/reg in rat pancreas: immediate and steady-state adaptation to different diets. *Pancreas* 1999; 19: 255-267
- 10 Bodi M, Ardanuy C, Olona M, Castander D, Diaz E, Rello J: Therapy of ventilator-associated pneumonia: The Tarragona strategy. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(1): 32-33
- 11 Boeck L, Graf R, Eggimann P, Pargger H, Raptis DA, Smyrniotis N, Thakkar N, Siegemund M, Rakic J, Tamm M, Stolz D: Pancreatic stone protein: a marker of organ failure and outcome in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2011; 140(4): 925-932
- 12 Bosscha K, Vroonhoven TJM, Werken C: Surgical management of severe secondary peritonitis. *Br J Surg* 1990; 86: 1371-1377
- 13 Botta F, Giannini E, Romagnoli G, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, Testa E, Risso D, Colla G, Testa R: MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003; 52: 134-139

- 14 Brivet FG, Kleinknecht D, Loirat P, Landais P: Acute renal failure in intensive care units - Causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1996; 24(2): 192-198
- 15 Brown MB, Forsythe AB: Robust tests for the equality of variances. *Journal of the American Statistical Association* 1974; 69: 364-367
- 16 Burkhardt O: Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *European Respiratory Journal* 2010; 36: 601-607
- 17 Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R: Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiol* 2006; 72(1-2): 69-80
- 18 Castelli GP, Pognani C, Meisner M: Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004; 8(4): 234-242
- 19 Chen W, Li LJ, Gu XY, Wang SZ, Zhao L: The predictor value of peripheral blood procalcitonin levels in the evaluation of prognosis of patients with septic shock. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2012; 24(8): 470-473
- 20 Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifico L: Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 664-672
- 21 Christou NV, Turgeon P, Wassef R, Rotstein O, Bohnen J, Potvin M: Management of intra-abdominal infections. The case for intraoperative cultures and comprehensive broad-spectrum antibiotic coverage. The Canadian Intra-abdominal Infection Study Group. *Arch Surg* 1996; 131(11): 1193-1201
- 22 Conover WJ: *Practical Nonparametric statistics*. New York: John Wiley and Sons, 1980
- 23 Dahaba AA, Metzler H: Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator? *Minerva Anestesiol* 2008; 74: 1-6
- 24 Daniel WW: *Biostatistics*. New York: John Wiley and Sons, 1995
- 25 De Caro A, Lohse J, Sarles H: Characterization of a protein isolated from pancreatic calculi of men suffering from chronic calcifying pancreatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 1979; 87: 1176-1182
- 26 De Reggi M, Gharib B, Patard L, Stoven V: Lithostathine, the presumed pancreatic stone inhibitor, does not interact specifically with calcium carbonate crystals. *J Biol Chem* 1998; 273: 4967-4971
- 27 Demmel N, Muth G, Maag K, Osterholzer G: Prognosescores bei Peritonitis: Mannheimer Peritonitis-Index oder APACHE II? *Langenbecks Arch Chir* 1994; 379: 347-350
- 28 DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M: Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2006; 244: 931-939

- 29 Diao H, Kohanawa M: Endogenous interleukin-6 plays a crucial protective role in streptococcal toxic shock syndrome via suppression of tumor necrosis factor alpha production. *Infect Immun* 2005; 73 (6): 3745-3748
- 30 Engelke K, Oldhafer KJ: Prävention postoperativer Wundinfektionen. *Chirurg* 2010; 81: 577-586
- 31 Farthmann EH, Schöffel U: Principles and limitations of intraabdominal infections. *World J Surg* 1990; 14: 210-217
- 32 Franke A, Lante W, Kupser S, Becker HP, Weinhold C, Markewitz A: Procalcitonin levels after different types of conventional thoracic surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56(1): 46-50
- 33 Fukui H, Kinoshita Y, Maekawa T, Okada A, Waki S, Hassan S, Okamoto H, Chiba T: Regenerating gene protein may mediate gastric mucosal proliferation induced by hypergastrinemia in rats. *Gastroenterology* 1998; 115: 1483–1493
- 34 Gastinger I: Ösophaguskarzinom: Unizentrische Ergebnisse nach Resektionsbehandlung. *Chirurg* 2008; 79: 61-65
- 35 Geppert A, Steiner A, Delle-Karth G, Heinz G, Huber K: Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. *Intensive Care Med* 2003; 29(8): 1384-1389
- 36 Glas AS, Lijmer JG, Prins MH: The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 1129-1135
- 37 Graf R, Schiesser M, Lussi A: Coordinate regulation of secretory stress proteins (PSP/reg, PAP I, PAP II and PAP III) in the rat exocrine pancreas during experimental acute pancreatitis. *J Surg Res* 2002; 105: 136–144
- 38 Graf R, Schiesser M, Reding T, Appenzeller P, Sun LK, Fortunato F, Perren A, Bimmler D: Exocrine meets Endocrine: Pancreatic Stone Protein and Regenerating Protein — two sides of the same coin. *J Surg Res* 2006; 133(2) 113-120
- 39 Hall JC, Heel KA, Papadimitriou JM, Platell C: The Pathobiology of Peritonitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 185-196
- 40 Ham J, Ellison ML, Lumsden J: Tumor calcitonin. Interaction with specific calcitonin receptors. *Biochem J* 1980; 190: 545-550
- 41 Hau T: Biology and Treatment of Peritonitis: The Historic Development of Current Concepts. *J Am Coll Surg* 1998; 168: 475-84
- 42 Haupt W, Riese J, Mehler C, Weber K, Zowe M, Hohenberger W: Monocyte function before and after surgical trauma. *Dig Surg* 1998; 15(2): 102-104
- 43 Heel KA, Hall JC: Peritoneal defences and peritoneum-associated lymphoid tissue. *Br J Surg.* 1996; 83: 1031-1036
- 44 Herrle F, Hasenberg T, Fini B, Jonescheit J, Shang E, Kienle P, Post S, Niedergethmann M: Offenes Abdomen 2009. *Chirurg* 2011; 82(8): 684-690

- 45 Herzog T, Chromik AM, Uhl W: Treatment of complicated intra-abdominal infections in the era of multi-drug resistant bacteria. *Eur J Med Res* 2010; 15(12): 525-532 Review.
- 46 Hjalmarsson C, Stenflo J, Borgström A: Activated protein C-protein C inhibitor complex, activation peptide of carboxypeptidase B and C-reactive protein as predictors of severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2009; 9(5): 700-707
- 47 Holzheimer RG, Dralle H: Antibiotic therapy in intra-abdominal infections. A review on randomized clinical trials. *Eur J Med Res* 2001; 6: 277-291 Review.
- 48 Horwood J, Ratnam S, Maw A: Decisions to operate: the ASA grade 5 dilemma. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; 93(5): 365-369
- 49 Jing D, Kehoe DE, Tzanakakis ES: Expression of Reg family proteins in embryonic stem cells and its modulation by Wnt/beta-catenin signaling. *Stem Cells Dev* 2010; 19(9): 1307-1319
- 50 Jolivet P, Christen G, Seematter G, Que YA, Eggimann P: Usefulness of biomarkers of sepsis in the ICU. *Rev Med Suisse* 2011; 7(321): 2430-2434
- 51 Keel M, Härter L, Reding T, Sun L, Hersberger M, Seifert B, Bimmler D, Graf R: Pancreatic stone protein is highly increased during posttraumatic sepsis and activates neutrophil granulocytes. *Crit Care Med* 2009; 37(5): 1642-1648
- 52 Kirschner M: Die Behandlung der akuten eitrigen freien Bauchfellentzündung. *Langenbecks Arch Chir* 1926; 142: 253-257
- 53 Kirshwood BR, Sterne JAC: *Essential Medical Statistics*. Malden (Massachusetts, USA): Blackwell Science LTD, 2003
- 54 Knaus W, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-822
- 55 Knaus W: APACHE 1978-2001: The Development of a Quality Assurance System Based on Prognosis Milestones and Personal Reflections. *Arch Surg* 2002; 137(1): 37-41
- 56 Kopterides P, Tsangaris I: Procalcitonin and sepsis: recent data on diagnostic utility prognostic potential and therapeutic implications in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol* 2012;78(7): 823-835
- 57 Kraemer HC: Reconsidering the odds ratio as a measure of 2x2 association in a population. *Stat Med* 2004; 23: 257-270
- 58 Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, Dodek P, Wood G, Kumar A, Simon D, Peters C, Ahsan M, Chateau D: Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. *Chest* 2009; 136(5): 1237-1248

- 59 Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, Laporta D, Lapinsky S, Ellis P, Mirzanejad Y, Martinka G, Keenan S, Wood G, Arabi Y, Feinstein D, Kumar A, Dodek P, Kravetsky L, Doucette S: Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. *Crit Care Med* 2010; 38(9): 1773-1785
- 60 Latifi SQ, O'Riordan MA, Levine AD, Stallion A: Persistent elevation of serum interleukin-6 in intraabdominal sepsis identifies those with prolonged length of stay. *J Pediatr Surg* 2004; 39(10): 1548-1552
- 61 Lefering R, Goris RJ, van Nieuwenhoven EJ, Neugebauer E: Revision of the multiple organ failure score. *Langenbecks Arch Surg* 2002; 387(1): 14-20
- 62 Leung TK, Lee CM, Lin SY, Chen HC, Wang HJ, Shen LK, Chen YY: Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *World J Gastroenterol* 2005; 11(38): 6049-6052
- 63 Levene H: Robust Tests for the Equality of Variance. In: Olkin I, ed. *Contributions to Probability and Statistics*. Palo Alto, Calif: Stanford University Press, 1960
- 64 Levy M, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, Williams M: Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Critical Care Med* 2005; 33: 2194-2201
- 65 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G: SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29(4): 530-538
- 66 Linder MM, Wacha H, Feldmann U, Wesch G, Streifensand RA, Gundlach E: Der Mannheimer Peritonitis-Index. Ein Instrument zur intraoperativen Prognose der Peritonitis. *Chirurg* 1987; 58: 84-92
- 67 Lippert H: Peritoneum und Omentum majus. In: *Praxis der Chirurgie Allgemein- und Viszeralchirurgie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1998: 613-626
- 68 Llewelyn M, Cohen J: Diagnosis of infection in sepsis. *Intens Care Med* 2001; 27(1): 10-32
- 69 Maghsoudi H, Ghaffari A: Generalized peritonitis requiring re-operation after leakage of omental patch repair of perforated peptic ulcer. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17(2): 124-128
- 70 Maier M, Wutzler S, Lehnert M, Szermutzky M, Wyen H, Bingold T, Henrich D, Walcher F, Marzi I: Serum procalcitonin levels in patients with multiple injuries including visceral trauma. *J Trauma* 2009; 66(1): 243-249
- 71 Maier S, Traeger T, Westerholt A, Heidecke CD: Besonderheiten der abdominalen Sepsis. *Chirurg* 2005; 76: 829-836
- 72 Malik AA, Wani KA, Dar LA, Wani MA, Wani RA, Parray FQ: Mannheim Peritonitis Index and APACHE II - prediction of outcome in patients with peritonitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010; 16(1): 27-32

- 73 Malinverni R: Peritonitis: spectrum of bacteria and the role of antibiotics. *Dig Surg* 1996; 13: 390-395
- 74 Marshall JC: Clinical trials of mediator-directed therapy in sepsis: What have we learned? *Intensive Care Med* 2000; 26(1): 75-83
- 75 Meakins JL, Solomkin JS, Allo MD, Dellinger P, Howard RJ, Simmons RL: A proposed classification for intraabdominal infections. *Arch Surg* 1984; 119: 1372-1378
- 76 Meisner M: Gibt es neue Marker zur Sepsisfrüherkennung? *Chir Praxis* 2005; 64: 403-418
- 77 Mercer-Jones MA, Heinzelmann M, Peyton JC, Wickel DJ, Cook M, Cheadle WG: The pulmonary inflammatory response to experimental fecal peritonitis: relative roles of tumor necrosis factor-alpha and endotoxin. *Inflammation* 1997; 21(4): 401-417
- 78 Milliken G, Johnson D: *Analysis of Messy Data: Volume 1. Designed Experiments*, New York: Chapman & Hall, 1992
- 79 Mittelkötter U, Endter F, Reith HB, Thielemann H, Schmitz R, Ihle P, Kullmann KH: Antibiotische Behandlung der sekundären Peritonitis in Deutschland. *Chirurg* 2003; 74: 1134-1142
- 80 Moerer R, Burchardi H: Kosten der Sepsis. *Anästhesist* 2006; 55: 36-42
- 81 Mokart D, Merlin M, Sannini A: Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 767-773
- 82 Naher BS, Mannan MA, Noor K, Shahiddullah M: Role of serum procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2011; 37(2): 40-46
- 83 Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC: Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg* 1998; 22(2): 158-163
- 84 Neter J, Wassermann W, Kutner MH. *Applied Linear Statistical Models*. Homewood: Irwin, 1990
- 85 Nylen ES, Jeng J, Jordan MH, Snider RH, Thompson KA, Lewis MS, O'Neill WJ, Becker KL: Late pulmonary sequela following burns: persistence of hyperprocalcitonemia using a 1-57 acid N-terminal flanking peptide assay. *Respir Med* 1995; 89: 41-46
- 86 Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL: Cytokine signaling-regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* 2000; 28: 3-12
- 87 Obuchowski NA: Receiver operating characteristic curves and their use in radiology. *Radiology* 2003; 229: 3-8
- 88 Ohmann C, Groß-Weege W: Scoring-Systeme auf der chirurgischen Intensivstation II. *Chirurg* 1993; 64: 21-27
- 89 O'Malley K, Moldawer LL: Interleukin-6: Still crazy after all these years. *Crit Care Med* 2006; 34 (10): 2690-2691

- 90 Opal SM, DePalo VA: Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117 (4): 1162-1172
- 91 Pichlmayer: Kontinuierliche Spülung oder Etappenlavage bei Peritonitis? *Chirurg* 1992; 63: 162-168
- 92 Playforth MJ, Smith GM, Evans M, Pollock AV: Pre-operative assessment of fitness score. *Br J Surg* 1987; 74(10): 890-892
- 93 Rakic M, Popovic D, Druzijanic N, Lojpur M, Hall B, Williams BA, Sprung J: Comparison of On-demand vs. Planned Relaparotomy for Treatment of Severe Intra-Abdominal Infections. *Croat Med J* 2005; 46: 957-963
- 94 Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81
- 95 Rau BM, Kempainen EA, Gumbs AA: Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007; 245(5): 745-754
- 96 Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG: The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 159-64
- 97 Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES: Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg* 1998; 15: 260-265
- 98 Sakran JV, Michetti CP, Sheridan MJ, Richmond R, Waked T, Aldaghlis T, Rizzo A, Griffen M, Fakhry SM: The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73(2): 413-418
- 99 Sarles H, Dagorn JC, Giorgi D, Bernard JP: Renaming pancreatic stone protein as 'lithostathine'. *Gastroenterology* 1990; 99: 900-901
- 100 Scherr A, Graf R, Bain M, Christ-Crain M, Müller B, Tamm M, Stolz D: Pancreatic stone protein predicts positive sputum bacteriology in exacerbations of COPD. *Chest* 2013; 143(2): 379-387
- 101 Scheuerlein H, Kube R, Gastinger I, Kockerling F: Prospektive multizentrische Vergleichsstudie zur Peritonitisbehandlung. Qualitätssicherung bei schweren intraabdominellen Infektionen. *Zentralbl Chir* 2000; 125: 199-204
- 102 Schiesser M, Bimmler D, Frick TW: Conformational changes of pancreatitis associated protein (PAP) activated by trypsin lead to insoluble protein aggregates. *Pancreas* 2001; 22: 186-192
- 103 Schlapbach LJ, Graf R, Woerner A, Fontana M, Zimmermann-Baer U, Glauser D, Giannoni E, Roger T, Müller C, Nelle M, Stocker M: Pancreatic stone protein as a novel marker for neonatal sepsis. *Intens Care Med* 2013; 39(4): 754-763
- 104 Schuster H, Müller-Werdan U: Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen in Sepsis und MODS. *Springer Berlin Heidelberg*, 2005; 3-22

- 105 Seguin P, Fédun Y, Laviolle B, Nesseler N, Donnio PY, Mallédant Y: Risk factors for multidrug-resistant bacteria in patients with post-operative peritonitis requiring intensive care. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(2): 342-346
- 106 Seiler CA, Brügger L, Forssmann U, Baer HU, Büchler MW: Conservative surgical treatment of diffuse peritonitis. *Surgery* 2000; 127: 178-184
- 107 Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Kohl J: Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med* 2000; 28(8): 2793-2798
- 108 Siegel S, Castellan NJ: *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*. New York: Mcgraw-Hill, Inc, 1988
- 109 Simon L, Gauvin F: Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004; 39(2): 206–217
- 110 Sitges-Serra A, López MJ, Girvent M, Almirall S, Sancho JJ: Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 2002; 89(3): 361-367
- 111 Su L, Han B, Liu C, Liang L, Jiang Z, Deng J, Yan P, Jia Y, Feng D, Xie L: Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 157-164
- 112 Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, Thomas R: Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000; 26(9): 1232-1238
- 113 Tang R, Chen HH, Wang YL, Changchien CR, Chen SJ, Hsu KC, Chiang JM, Wang JY: Risk Factors For Surgical Site Infection After Elective Resection of the Colon and Rectum: A Single-Center Prospective Study of 2.809 Consecutive Patients. *Ann Surg* 2001; 234(2): 181–189
- 114 Teichmann W, Arbogast R, Weiser HF, Hagenmüller F: Akutes Abdomen - eine interdisziplinäre Herausforderung. *Chir Gastroenterol* 2002; 18: 272-281
- 115 Teichmann W, Herbig B: Therapieprinzipien bei der diffusen Peritonitis. *Chirurg* 2000, 71: 120-128
- 116 Terazono K, Uchiyama Y, Ide M, Watanabe T, Yonekura H, Yamamoto H, Okamoto H: Expression of reg protein in rat regenerating islets and its co-localization with insulin in the beta cell secretory granules. *Diabetologia* 1990; 33: 250–252
- 117 Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonça A, Vincent JL: Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27(3): 498-504
- 118 Unno M, Itoh T, Watanabe T, Miyashita H, Moriizumi S, Teraoka H, Yonekura H, Okamoto H: Islet beta-cell regeneration and reg genes. *Adv Exp Med Biol* 1992; 321: 61–69

- 119 Valentin AF, Jordan BF, Lang TF, Hiesmayr MF, Metnitz PD: Gender-related differences in intensive care: a multi-centre cohort study of therapeutic interventions and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 1901-1907
- 120 Van Ruler O, Kiewiet JJ, Boer KR, Lamme B, Gouma DJ, Boermeester MA, Reitsma JB: Failure of available scoring systems to predict ongoing infection in patients with abdominal sepsis after their initial emergency laparotomy. *BMC Surg* 2011; 11-38
- 121 Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D: Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34 (2): 344-353
- 122 Wade S, Büssow M, Hanisch E: Epidemiologie von SIRS, Sepsis und septischem Schock bei chirurgischen Intensivpatienten. *Chirurg* 1998, 69 (6): 648-655
- 123 Watanabe T, Yonemura Y, Yonekura H, Suzuki Y, Miyashita H, Sugiyama K, Moriizumi S, Unno M, Tanaka O, Kondo H, Bone AJ, Takasawa S, Okamoto H: Pancreatic beta-cell replication and amelioration of surgical diabetes by Reg protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3589–3592
- 124 Welch BL: On the comparison of Several Mean Values. An Alternative Approach 1951
- 125 Wichmann MW, Inthorn, Andress HJ, Schildberg FW: Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med* 2000; 26: 167-172
- 126 Wickel DJ, Cheadle WG, Mercer-Jones MA, Garrison GN: Poor outcome from peritonitis is caused by disease acuity and organ failure, not recurrent peritoneal infection. *Ann Surg* 1997; 225: 744-753
- 127 Wilke MH, Grube RF, Bodmann KF: The use of a standardized PCT-algorithm reduces costs in intensive care in septic patients - a DRG-based simulation model. *Eur J Med Res* 2011; 16(12): 543-548
- 128 Winkeltau GU, Klosterhafen B, Niemann H, Treutner KH, Schumpelick V: Differenzierte chirurgische Therapie der diffusen Peritonitis. *Chirurg* 1992; 1035-1040
- 129 Wittmann DH, Aprahamian C, Bergstein JM: Etappenlavage: Advanced Diffuse Peritonitis Managed by Planned Multiple Laparotomies, Utilizing Zippers, Slide Fastener and Velcrol Analogue for Temporary Abdominal Closure. *World J Surg* 1990; 14: 218-222
- 130 Youden WJ: Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; 3: 32-35
- 131 Yu WK, Li WQ, Li N, Li JS: Mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression in the early phase of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2004; 4(3-4): 233-243
- 132 Zenilman ME, Magnuson TH, Swinson K, Egan J, Perfetti R, Shuldiner AR: Pancreatic thread protein is mitogenic to pancreatic-derived cells in culture. *Gastroenterology* 1996; 110: 1208–1214

7. Danksagung

Ich möchte Professor Dr. rer. nat. W. Halangk und Professor Dr. med. H.-U. Schulz für die Überlassung des Themas und die immer wieder auch fordernde Unterstützung danken. Große Unterstützung erhielt ich von Christiane Jechorek, zudem gebührt ein großer Dank der Arbeitsgruppe von Professor Dr. phil. Graf und insbesondere Dr. D. A. Raptis aus Zürich. Auch möchte ich mich bei meiner Familie und den Ärzten und Schwestern der Intensivstationen bedanken, ohne die ich diese Arbeit kaum hätte bewältigen können.

8. Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Vergleich eines neuen mit etablierten Entzündungsparametern bei Patienten mit Peritonitis“

in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie und Experimenteller Chirurgie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch

Prof. Dr. H.-U. Schulz, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. W. Halangk, Klinik für Experimentelle Chirurgie

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

.....

Unterschrift

9. Lebenslauf

Name	Gukasjan
Vorname	Raphael
Geburtsdatum	21.02.1982
Familienstand	verheiratet
Kinder	drei
1988-1992	Wilhelm-Weitling-Grundschule Magdeburg
1992-2000	Werner-von-Siemens-Gymnasium Magdeburg Abitur 2000
2000-2001	Zivildienst Städtisches Klinikum Magdeburg
2001-2007	Studium der Humanmedizin Medizinische Fakultät der Universität Magdeburg Approbation 2007
2007-2009	Assistenzarzt der Chirurgie, Universitätsklinikum Magdeburg
2009-2010	Assistenzarzt der Nephrologie, Universitätsklinikum Magdeburg
2010-2012	Assistenzarzt der Anästhesie, Intensivmedizin und Notfallmedizin, Städtisches Klinikum Magdeburg
2012	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin

.....
Unterschrift

10. Publikation

Gukasjan R, Raptis DA, Schulz HU, Halangk W, Graf R: Pancreatic stone protein predicts outcome in patients with peritonitis in the ICU. Crit Care Med 2013; 41: 1027-1036