

Aus der Medizinischen Klinik-Innenstadt  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. D. Schlöndorff

Procalcitonin - ein diagnostischer Parameter  
bei Infektionen chronisch Nierenkranker

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Susanne Schneider

aus  
Stuttgart  
Jahr  
2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. T. Sitter
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. C. Hammer
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. M. Schmidt
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	16.1.2003

meinen Eltern

mit grosser Dankbarkeit

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1 Einleitung</b>	
1.1 Chronische Niereninsuffizienz	7
1.2 Therapie der terminalen Niereninsuffizienz (Urämie)	8
1.2.1 Hämodialyse	9
1.2.2 Nierentransplantation	9
1.3 Autoimmunität und Autoimmunerkrankungen mit renaler Beteiligung	10
1.4 bakterielle Infektionen und Infektanfälligkeit	11
1.4.1 Infektanfälligkeit bei Urämie und Immunsuppression	13
1.5 Diagnostik bakterieller Infektionen und Probleme	14
1.6 CRP	15
1.7 PCT	16
1.8 Problem/Ziel	19
<b>2 Patienten und Methodik</b>	
2.1 Studienpopulation	21
2.1.1 Gruppe I	21
2.1.2 Gruppe II	23
2.1.3 Gruppe III	25
2.1.4 Zusammenfassung Gruppe I-III	27
2.1.5 Gruppe IV	28
2.1.6 Gruppe V	31
2.2 Ausschlusskriterien	33

2.3 Methoden	34
2.4 Statistik	35
<b>3 Ergebnisse</b>	
3.1 Ergebnisse der einzelnen Gruppen	36
3.1.1 Gruppe I	36
3.1.2 Gruppe II	36
3.1.3 Gruppe III	37
3.1.4 Zusammenfassung Gruppe I-III	38
3.1.5 Gruppe IV	39
3.1.6 Gruppe V	40
3.2 Einzelfälle	41
3.2.1 Beispielfall 1	41
3.2.2 Beispielfall 2	43
3.2.3 Beispielfall 3	44
3.2.4 Beispielfall 4	45
<b>4 Diskussion</b>	
4.1 PCT und HD	47
4.2 Vergleich PCT, CRP und Leukozyten	49
4.3 Beurteilung der Beispielfälle	53
4.4 Schlussfolgerungen	53

<b>5 Zusammenfassung</b>	55
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	57
<b>7 Danksagung</b>	81
<b>8 Lebenslauf</b>	82

# PROCALCITONIN - ein diagnostischer Parameter bei Infektionen chronisch Nierenkranker

## 1 EINLEITUNG

### 1.1 Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz ist eine irreversible progrediente Funktionseinschränkung der Niere. Es kommt dabei zu einer irreversiblen Abnahme des Glomerulumfiltrats bei progredientem Untergang von funktionsfähigem Nierengewebe. Die häufigsten Ursachen hierfür sind diabetische Nephropathie, chronische Glomerulonephritis, hypertoniebedingte Nierenschäden, interstitielle Nephritis bzw. chronische Pyelonephritis und weitere urologische Erkrankungen und polyzystische Nierendegeneration <sup>106</sup>.

Der Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz wird nach klinischer Symptomatik, glomerulärer Filtrationsrate und Serumretentionswerten (Kreatinin, Harnstoff) in 4 Stadien eingeteilt <sup>58</sup>:

Stadium 1: kompensierte Niereninsuffizienz

Stadium 2: kompensierte Retention

Stadium 3: dekompensierte Retention oder präterminale Niereninsuffizienz

Stadium 4: terminale Niereninsuffizienz oder Urämie

In Stadium 4 ist die Niereninsuffizienz konservativ nicht mehr beherrschbar <sup>114</sup>. Ohne adäquate Behandlung (Nierenersatztherapie) verläuft die terminale Niereninsuffizienz tödlich.

## 1.2 Therapie der terminalen Niereninsuffizienz (Urämie)

In Deutschland sind derzeit 700 von 1 Mio. Einwohner auf eine Nierenersatztherapie angewiesen<sup>23</sup>. Hier stehen mehrere Verfahren zur Verfügung.

### I. Extrakorporale Eliminationsverfahren

Diese unterteilt man in intermittierende Methoden, zu denen die Hämodialyse (HD) und die Hämofiltration (HF) gehören, und kontinuierliche Verfahren.

Kontinuierliche Verfahren, die vor allem zur Behandlung des akuten Nierenversagens eingesetzt werden, sind nach ihren Gefäßzugängen als arteriovenöse (AV) oder venovenöse (VV) Verfahren benannt. Man unterscheidet die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH), die kontinuierliche arteriovenöse Hämodialyse (CAVHD), die kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) und die kontinuierliche arteriovenöse Hämodiafiltration (VAVHDF).

### II. Intrakorporale Eliminationsverfahren

Als Möglichkeit der intrakorporalen Blutreinigung besteht das Verfahren der Peritonealdialyse (PD).

### III. Nierentransplantation

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich Hämodialysepatienten und nierentransplantierte Patienten untersucht. Daher soll im Folgenden nur auf die Verfahren der Hämodialyse und der Nierentransplantation eingegangen werden.



### 1.2.1 Hämodialyse (HD)

Die Hämodialyse ist das älteste und weltweit am häufigsten eingesetzte Therapieverfahren der Urämie. Im Jahr 2000 wurden in Deutschland mehr als 55000 Patienten mit chronischer HD behandelt<sup>57</sup>.

#### Technik

Bei der Hämodialyse wird dem Patienten über einen arteriovenösen Shunt bzw. einen zentralen venösen Gefäßzugang Blut entnommen, heparinisiert und dann über ein Schlauchsystem durch das Dialysegerät und zurück in den Blutkreislauf des Patienten gepumpt. Über eine semipermeable Membran (Filter) gelangen harnpflichtige gelöste Stoffe entlang eines Konzentrationsgefälles aus dem Blut in die isotonische/isoionische Dialysatflüssigkeit (Diffusion). Umgekehrt können auch Stoffe ins Blut diffundieren und so in positiver Bilanz dem Organismus zugeführt werden. Der Filter übernimmt überwiegend die Aufgabe der glomerulären Filtrationsbarriere. Durch Erzeugung eines physikalischen oder osmotischen Druckgefälles vom Blut zum Dialysat kann dem Blutkreislauf außerdem Wasser entzogen werden (Ultrafiltration). Weiterhin können mittels konvektivem Transport niedermolekulare Substanzen (filterabhängig bis etwa 5-15 kD) aus dem Blut entfernt werden.

Ein Patient mit terminaler Niereninsuffizienz muss sich heute durchschnittlich drei Mal pro Woche für ca. 4 - 5 Stunden diesem Verfahren unterziehen.

### 1.2.2 Nierentransplantation

Die Implantation der Transplantatniere erfolgt in der Regel extraperitoneal in die Fossa iliaca. Die Vena (V.) renalis wird End-zu-Seit mit der V. iliaca externa oder der V. iliaca communis, die Arteria (A.) renalis End-zu-Seit mit der A. iliaca externa oder End-zu-End mit der A. iliaca interna anastomosiert.

In Deutschland werden jährlich ca. 2000 Nierentransplantationen durchgeführt. Neben der Transplantation von Leichennieren kommt hier der Lebendspende eine zunehmende Bedeutung zu. Derzeit leben in Deutschland ca. 15000 Menschen mit einer Transplantatniere <sup>57</sup>.

Für die autologe Nierentransplantation ist die Übereinstimmung der AB0-Blutgruppen zwischen Spender und Empfänger eine Mindestanforderung. Bezüglich der HLA-Merkmale wird eine bestmögliche Übereinstimmung angestrebt <sup>29</sup>.

### 1.3 Autoimmunität und Autoimmunerkrankungen mit renaler Beteiligung

Autoimmunität bezeichnet eine humorale oder zelluläre Immunreaktion gegen körpereigenes Gewebe. In gewissem Maße erfolgt im Organismus physiologischer Weise eine Produktion von Autoantikörpern. Sie wird durch verschiedene Rückkopplungsmechanismen zwischen T- und B-Zellen begrenzt. Bei Störung dieser Immunregulation und der normalerweise gegenüber körpereigenem Gewebe bestehenden Immuntoleranz reagieren im Körper gebildete Auto-Antikörper mit Antigenen, die überall im Organismus vorhanden sind, wie z. B. DNA, Phospholipide, Erythrozyten oder Lymphozyten. Für die Entstehung von Autoimmunität werden sowohl genetische als auch eine Reihe von nicht genetischen Faktoren wie Medikamente (z.B. Phenytoin) oder infektiöse Agentien (z.B. Epstein-Barr-Virus) verantwortlich gemacht <sup>65</sup>.

Autoimmunerkrankungen mit renaler Beteiligung sind eine der Ursachen für präterminale und terminale Niereninsuffizienz. In diesem Zusammenhang von Bedeutung sind vor allem der Systemische Lupus Erythematoses <sup>92</sup>, das Goodpasture Syndrom <sup>60</sup>, und die Wegenersche Granulomatose <sup>110</sup>. Durch eine Vaskulitis mit Befall kleiner Gefäße kann es zu einer renalen Beteiligung mit Glomerulonephritis kommen. Bei der chronischen Polyarthrits kann eine sekundäre Amyloidose zu schweren Nierenschäden führen <sup>52</sup>.

## 1.4 Bakterielle Infektionen und Infektanfälligkeit

Das Ansiedeln eines pathogenen oder fakultativ pathogenen Mikroorganismus auf Haut, Schleimhaut oder im Gewebe eines Wirtes mit nachfolgender Vermehrung und Hervorrufen einer immunologischen Reaktion bezeichnet man als subklinische oder inapparente Infektion. Wird die Infektion von klinischen Symptomen begleitet, so handelt es sich um eine Infektionskrankheit. Nach Art der Ausbreitung der Erreger unterscheidet man lokale Infektionen von systemischen Infektionen. Bei der lokalen Infektion bleibt der Erreger auf die Eintrittspforte und ihre Umgebung beschränkt. Bei der systemischen oder Allgemeininfektion treten die Bakterien nach einer Vermehrung im lymphatischen Gewebe in die Blutbahn über (Generalisation) und gelangen anschließend in andere Organe (Organmanifestation).

Durchbricht der Erreger nach einer lokalen Infektion die lokalen Abwehrbarrieren, so kann sich eine Sepsis entwickeln. Aus dem Lokalherd gelangen die Keime kontinuierlich oder in Schüben in die Blutbahn. Durch den Blutstrom werden sie ins Gewebe oder in Organe verschleppt, wo sie sekundäre metastatische Entzündungsherde bilden.

Die Infektabwehr des Menschen wird von zwei interagierenden und sich ergänzenden Komponenten gebildet: der natürlichen Resistenz und der erworbenen Immunität. Die natürliche Resistenz beschreibt die verschiedenen unspezifischen Abwehrleistungen des Organismus. Sie richtet sich gegen eine Vielzahl potentieller Infektionserreger. Die Immunität ist die antigeninduzierte, antigenspezifische Reaktion des Organismus auf einen Erreger <sup>44</sup>.

Die natürliche Resistenz setzt sich aus drei wesentlichen Faktoren zusammen.

- a) mechanische Resistenzfaktoren: Haut und Schleimhäute, Wimpernschlag, Darmperistaltik oder Urinfluß
- b) chemische Resistenzfaktoren: der Säuremantel der Haut, die Magensäure und der niedrige pH Wert der Vaginalschleimhaut

### c) Phagozytose

Die Phagozytose stellt den entscheidenden unspezifischen Abwehrmechanismus des Körpers gegen Mikroorganismen dar. Wirkung und Einsatz der Phagozyten (Makrophagen, Monozyten, Granulozyten) werden durch humorale Faktoren (Antikörper, Komplement, Properdin) und Zytokine (Interferone, Interleukine, Tumornekrosefaktoren, Wachstumsfaktoren) gesteuert<sup>89</sup>.

Die erworbene Immunität bewirkt, dass der Kontakt mit einem bekannten Antigen zu einer beschleunigten lokalen oder systemischen Immunreaktion führt. Antigene werden über zwei unterschiedliche Wege vom Immunsystem erkannt: von B-Lymphozyten mit Hilfe von Immunglobulinen an ihrer Oberfläche (humorale Immunität), von T-Lymphozyten über Oberflächenrezeptoren bei Präsentation durch Körperzellen zusammen mit HLA-Antigenen (zelluläre Immunität)<sup>17</sup>.

Die angeborene oder erworbene Anfälligkeit eines Organismus für Infektionen bezeichnet man als Disposition. Folge einer solchen Disposition, also einer fehlenden oder gestörten Immunfunktion, ist die Immundefizienz. Hierbei können eine oder mehrere Komponenten des Immunsystems betroffen sein.

Unspezifische Immundefektzustände beruhen auf einer Beeinträchtigung der an der unspezifischen Immunantwort beteiligten Elemente. Spezifische Immundefizienz wird durch Störungen der B- oder T-Zell-Funktion hervorgerufen.

Primäre Immundefektzustände werden durch konstitutionelle, zum Großteil genetisch bedingte Veränderungen der Zellen des Immunsystems verursacht.

Sekundäre Immundefektzustände beruhen dagegen auf äußeren Faktoren.

Zu den Ursachen für eine sekundäre Immundefizienz gehören auch Urämie, Kontakte mit Fremdmaterialien und Immunsuppression.

#### 1.4.1 Infektanfälligkeit bei Urämie und Immunsuppression

Urämie führt durch die Akkumulation toxischer und nichttoxischer Substanzen zu einer komplexen Störung biochemischer und physiologischer Funktionen im Organismus. Im Vordergrund steht eine Fehlsteuerung zellulärer Immunmechanismen. Betroffen sind vor allem die T-Lymphozyten und Zellen der unspezifischen Immunabwehr (Granulozyten, Monozyten)<sup>122</sup>. Die Proliferation der T-Zellen und deren Interleukin 2-Produktion nach Antigenkontakt sind beeinträchtigt<sup>90</sup>. Die Funktion der Monozyten ist durch den Defekt eines Rezeptors (Fc-Rezeptor) gestört<sup>97</sup>.

Als Folge der Niereninsuffizienz leiden urämische Patienten also unter einer durch Abwehrschwäche bedingten erhöhten Infektionsgefahr.

Durch die Dialyse kann die urämische Symptomatik gebessert werden, dennoch kommt es auch beim Dialysepatienten zu hormonalen Störungen und zu Störungen von Zellfunktionen. Aus dem Ultrafiltrat von HD-Patienten konnten zudem verschiedene Granulozyten-inhibierende Proteine (GIP I und GIP II) isoliert werden<sup>46</sup>. Zusätzlich hat auch die chronische HD selbst Auswirkungen auf das Immunsystem des Patienten. Eine besondere Bedeutung kommt hier der Bioinkompatibilität zu. Sie tritt als Folge spezifischer Interaktionen zwischen dem Blut des Patienten und den Fremdoberflächen, d.h. der HD-Membran und den Schlauchsystemen des Dialysegeräts, auf<sup>32</sup>. Der Kontakt von Blutzellen und Plasma mit einer künstlichen Membran - hier dem Hämodialysefilter - begünstigt die Entwicklung von immunologischen Störungen und Infektanfälligkeit<sup>40,115</sup>. Ein zusätzliches Risiko entsteht für HD-Patienten durch Verunreinigung des Dialysats mit Keimen und bakteriellen Endotoxinen<sup>8</sup>. Infektionen stellen eine wesentliche Mortalitätsursache chronischer HD-Patienten dar<sup>67</sup>. Nach kardiovaskulären Erkrankungen sind sie die zweithäufigste Todesursache<sup>122</sup>.

Die Immunsuppression ist eine Unterdrückung oder Abschwächung der Immunantwort. Sie kann physiologisch als Teil des immunologischen

Regulationssysteme durch spezifische Suppressorzellen erfolgen. Therapeutisch dient sie der Ausschaltung bzw. Verminderung unerwünschter Immunreaktionen v.a. bei Autoimmunkrankheiten oder nach Transplantationen. Führende Immunsuppressiva sind neben Steroiden Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Mycophenol (CellCept), Takrolimus (Prograf) und Methotrexat. Immunsuppressiva beeinflussen nichtselektiv beide Formen der Immunantwort (zelluläre bzw. humorale Immunität). Je nach Medikament wird vorwiegend die B- oder T-Zell-Funktion beeinträchtigt. Insgesamt besteht durch die Therapie eine deutlich herabgesetzte lymphozytäre Abwehrfunktion, die dazu führt, dass immunsupprimierte Patienten einem stark erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind<sup>94</sup>.

## 1.5 Diagnostik bakterieller Infektionen und Probleme

Ziel der Infektionsdiagnostik ist der Nachweis und die Identifikation von Erregern sowie die Ermittlung der Empfindlichkeit gegenüber antimikrobiellen Substanzen. Neben dem Versuch der Erregerisolierung werden eine Reihe von Laborparametern beim Verdacht auf eine Infektion kontrolliert. Klassische Befunde sind die Erhöhung der Akute Phase Proteine<sup>21</sup>, der Blutsenkungsgeschwindigkeit<sup>48,96</sup>, eine Leukozytose oder selten Leukopenie<sup>53,85</sup>, eine Erhöhung der Zytokine wie Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6) oder Interleukin 8 (IL-8) und des Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ )<sup>11,77</sup>.

Negative Blutkulturen schließen eine Sepsis oder schwere Infektion nicht aus. Der Erregernachweis aus einer Blutkultur erfordert mitunter mehrere Blutentnahmen und kann viel Zeit in Anspruch nehmen<sup>30</sup>. Eine Infektion muss dann mit Hilfe von klinischen Zeichen und Laborwerten diagnostiziert werden.

Bei HD-Patienten kommt es durch die Interaktion von Blut und Fremdoberfläche zur Stimulation von Monozyten, Zytokinfreisetzung und Komplementaktivierung<sup>66</sup>. Der Kontakt von Blut und Fremdmaterialien während

der HD fördert die Entstehung eines generalisierten Entzündungszustandes<sup>47,115</sup>. Auch im Organismus eines Autoimmunerkrankten kommt es krankheitsbedingt zu einer starken immunologischen Reaktion, die vom klinischen Bild und den Laborwerten her einer Infektion ähnelt<sup>19,102</sup>. Patienten mit schweren Traumen<sup>75</sup> oder Verbrennungen<sup>98</sup> weisen ähnliche pathophysiologische Veränderungen auf wie solche mit schweren Infektionen.

Daher ist es häufig schwierig, eine Infektion differentialdiagnostisch von einem nichtinfektiösen entzündlichen Zustand des Organismus abzugrenzen. Die Diagnose einer bakteriellen Infektion ist daher häufig nicht eindeutig zu stellen. Für eine adäquate Therapie ist das aber von größter Bedeutung.

## 1.6. CRP

C-reaktives Protein (CRP) ist ein aus fünf identischen Untereinheiten zusammengesetztes, nichtglykolisiertes polymeres Protein. Es gehört zu den Akute Phase Proteinen und wird bei den meisten Säugetieren gefunden<sup>5</sup>. Im klinischen Alltag ist CRP ein gängiger Marker für Entzündungen und Infektionen<sup>88</sup>. Die Bindung von CRP an die Zellwand aktiviert über den klassischen Weg Komplement und stimuliert Makrophagen und andere Zellen zur Phagozytose. Die Ausschüttung von CRP selbst wird über Zytokine wie Interleukin-6 vermittelt, welches Hepatozyten zur Bildung von Akute Phase Proteinen stimuliert<sup>59</sup>.

Der Referenzbereich von CRP liegt bei < 0,5 mg/dl. Bei Patienten mit akuten Entzündungen können die CRP-Konzentrationen bis auf das 1000-fache erhöht sein.

CRP ist für Infektionen mit und ohne klinische Manifestation sensitiv. Hohe Konzentrationen können auch bei Patienten mit malignen Erkrankungen, Trauma, chirurgischen Eingriffen und akutem Myokardinfarkt auftreten<sup>120</sup>. Auch Immunprozesse bewirken einen Anstieg des Parameters. In der Rheumatologie wird CRP als Aktivitätsmarker benutzt<sup>19</sup>.

## 1.7 PCT

Procalcitonin (PCT), eine Vorstufe des Calcitonins, galt ursprünglich als Stimulator bronchialer neuroendokriner Zellen infolge von

Lungenverletzungen<sup>109</sup>. Seine komplette Sequenz konnte erstmals 1984 dargestellt werden<sup>61</sup>. Von Assicot et al wurde das Glykoprotein PCT 1993 erstmals als prognostischer Indikator und Marker zur Beurteilung von Schwere und Verlauf einer systemischen Inflammationsreaktion auf bakterielle oder pilzbedingte Infektionen beschrieben<sup>4</sup>.

PCT entsteht aus Präprocalcitonin. Das Glykoprotein besteht aus 116 Aminosäuren und setzt sich aus drei Anteilen, Calcitonin, Katalcalcin und einem N-terminalen Rest, zusammen. PCT wird durch eine spezifische Protease aufgespalten.

Bekannte Stimuli für die Freisetzung von Procalcitonin sind bakterielle Endotoxine und proinflammatorische Zytokine<sup>56,78</sup>. 4 Stunden nach der Injektion eines Endotoxins ist Procalcitonin erstmals im Serum eines Gesunden nachweisbar<sup>16</sup>.

Die pathophysiologische Rolle oder Funktion von PCT ist weitgehend ungeklärt. Bildungsort für Procalcitonin sind unter physiologischen Bedingungen die C-Zellen der Schilddrüse. Jedoch wurden auch bei Patienten, die aufgrund einer vorangegangenen totalen Thyreoidektomie diesen Bildungsort von Procalcitonin nicht mehr zur Verfügung hatten, im Verlauf von schweren Infektionen und Sepsis hohe Konzentrationen von Procalcitonin nachgewiesen<sup>4</sup>. Zumindest während einer schweren Infektion oder Sepsis muss also im Organismus auch eine extrathyreoidale Bildung von PCT stattfinden. Es gibt Hinweise, dass die Lunge ein Bildungsort sein könnte<sup>6,79</sup>.

Oberhoffer et al haben die Expressierung von PCT-mRNA in mononukleären Zellen nachgewiesen<sup>84</sup>. Die Produktion von PCT in diesen Zellen konnte aber bisher von anderen Arbeitsgruppen nicht bestätigt werden<sup>74</sup>.



Nylen et al injizierten in einer tierexperimentellen Studie mit E. coli infizierten Hamstern PCT bzw. einen Antikörper gegen PCT. Die Verabreichung von PCT steigerte in dieser Studie die Mortalität, was bedeuten könnte dass PCT auch in der Pathogenese und Entwicklung von schweren Infektionen eine Rolle spielt <sup>82</sup>.

Die Halbwertszeit von PCT liegt bei 25 bis 30 Stunden, das spezifische Gewicht beträgt 13kD <sup>61</sup>. PCT ist ein sehr stabiles Protein. Seine Plasmakonzentration wird durch Aufbewahrung bei Zimmertemperatur nur geringfügig beeinflusst und verändert sich auch bei wiederholtem Einfrieren und Auftauen kaum. Es besteht kein Unterschied in der Konzentration des Parameters in arteriellem oder venösem Blut <sup>69</sup>.

Im Plasma von Gesunden liegt die PCT-Konzentration im Referenzbereich von < 0,5 ng/ml. Patienten mit systemischen bakteriellen, parasitären oder pilzbedingten Infektionen zeigen einen stark erhöhten PCT-Spiegel und einen rapiden PCT-Abfall unter adäquater Antibiotikatherapie. Zahlreiche Studien haben PCT als vielversprechenden Marker zur Verlaufskontrolle von bakteriellen Infektionen beschrieben <sup>2,4,14,25,73,107</sup>. Hyperprocalcitoninämie wurde unter anderem bei Patienten mit bakterieller Pneumonie <sup>12,76</sup>, bakterieller Meningitis <sup>101</sup>, bakterieller Peritonitis <sup>116</sup>, Sepsis und septischem Schock <sup>12,35</sup> nachgewiesen. Bei schweren Infektionen wurden Werte bis zu 1000 ng/ml gemessen <sup>4</sup>.

Der PCT-Spiegel korreliert mit dem Schweregrad der Infektion <sup>16</sup> und die Spezifität des Parameters steigt mit der Höhe des Wertes <sup>83</sup>.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter PCT-Spiegel im Rahmen von Infektionen nicht zu einem Anstieg der Plasma-Calcitoninkonzentration führt <sup>4,53,83</sup>. Allerdings beobachteten Nylen et al einen erniedrigten Calciumspiegel bei Patienten mit Pneumonie <sup>81</sup>. Auch bei Kindern mit schweren Infektionen und Patienten mit Infekten des Respirationstrakts konnte eine Hypocalcämie nachgewiesen werden <sup>22,99</sup>. Da ein Anstieg des Serumcalciumspiegels eine Triggerung, ein Abfall des Calciums aber eine

Hemmung der Calcitoninsekretion bewirkt, ist es nicht wahrscheinlich, dass die Serumcalciumkonzentration eine Rolle für die Stimulation des Serumprocalcitonins spielt <sup>16</sup>.

Lokal begrenzte Infektionen verursachen keinen oder nur einen geringen PCT-Anstieg <sup>4,18,54,91</sup>. Auch bei viralen Infekten oder nichtinfektiösen inflammatorischen Prozessen konnte keine signifikante Stimulation des PCT nachgewiesen werden <sup>95,101</sup>. Bei HIV-Patienten beispielsweise wurden erhöhte PCT-Spiegel nur beim Auftreten bakterieller oder parasitärer Infektionen gemessen <sup>28</sup>. Die Nützlichkeit des Parameters zur Differentialdiagnose von bakteriellen Infektionen und Entzündungsreaktionen anderer Genese, wie zum Beispiel viralen Infektionen, akuter Transplantatabstossung oder Autoimmunerkrankungen <sup>26,87</sup>, wurde mehrfach untersucht und nachgewiesen.

Allerdings kann ein PCT-Anstieg auch ohne Vorhandensein einer bakteriellen, parasitären oder pilzbedingten Infektion auftreten. Hier sind vor allem Patienten mit C-Zellkarzinom der Schilddrüse oder kleinzelligem Bronchialkarzinom zu nennen <sup>7,13</sup>. Auch schwere operative und nicht operative Traumen können ohne infektiöse Komplikationen zu einer PCT-Erhöhung führen <sup>9,62,64,70,71,80</sup>. Meisner et al stellten in einer Studie mit operierten Patienten fest, dass die postoperativen PCT-Spiegel fast immer erhöht waren <sup>68</sup>. Mimosz et al fanden bei polytraumatisierten Patienten mit einem Injury Severity Score zwischen 16 und 50 stark erhöhte PCT-Spiegel <sup>70</sup>. Kreislaufveränderungen und eine verminderte Darmdurchblutung mit Translokation von Bakterien oder bakteriellen Produkten (Endotoxin) wären ein Erklärungsansatz für die beobachteten PCT-Anstiege nach operativen Eingriffen und schweren Traumen <sup>54</sup>. Auch bei chronischen HD-Patienten fanden verschiedene Studien erhöhte PCT-Werte, ohne dass eine Infektion der Patienten vorlag <sup>43,63,100</sup>. Die genannten Befunde müssen bei der Interpretation von erhöhten PCT-Spiegeln berücksichtigt werden.

## 1.8 Problem/ Ziel

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sind, als Folge der oben beschriebenen Konditionen, durch bakterielle Infektionen besonders gefährdet<sup>55</sup>. Ein frühes Erkennen von Infektionen ist für niereninsuffiziente Patienten daher essentiell.

Differentialdiagnostisch müssen bakterielle Infektionen v.a. gegen die bestehende chronische Inflammation bei chronischen HD-Patienten abgegrenzt werden.

Die vier sogenannten SIRS (systemic inflammatory response syndrom)-Kriterien (Körpertemperatur, Leukozytenzahl, Herzfrequenz und Atemfrequenz) machen alleine eine ausreichende Differenzierung nicht möglich<sup>83</sup>. Auch der direkte Erregernachweis gelingt nicht immer<sup>30</sup>.

Daher haben in den vergangenen Jahren verschiedene - z.T. neue - Entzündungsparameter für den klinischen Alltag an Bedeutung gewonnen. Hier sind vor allem das CRP<sup>21</sup>, die Interleukine 1, 6 und 8<sup>15,24</sup>, Albumin (als negativer Akute Phase Marker), Granulozytenstimulierender Faktor und Phospholipase zu nennen<sup>10,31</sup>. Aber auch diese inzwischen etablierten Parameter lassen keine hinreichend spezifische Differenzierung von Infektion versus chronischer Inflammation zu<sup>96,112,118</sup>. Der oben beschriebene, durch Bioinkompatibilität und Urämie verursachte, chronische Entzündungszustand im Organismus eines chronischen HD-Patienten oder eine autoimmunologische Reaktion lassen sich mit Hilfe der Akute Phase Marker oder der Leukozyten nur unzureichend von einer Infektion unterscheiden<sup>54,103,108</sup>.

Ein idealer biochemischer Marker für bakterielle Infektionen niereninsuffizienter Patienten sollte eine Infektion möglichst früh anzeigen und von nicht infektiösen Entzündungszuständen abgrenzen. Ausserdem sollte er den Schweregrad der Infektion erkennen lassen und nicht von der eingeschränkten Nierenfunktion oder ihrer Therapie beeinflusst werden.

In einigen Studien schien PCT ein geeigneter Marker für bakterielle Infektionen bei HD-Patienten und auch bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen zu

sein<sup>19,43,63</sup>. Allerdings waren in einer Studie bei 57 % der Patienten die PCT-Werte über den Grenzwert von 0,5 ng/ml erhöht obwohl nur 18 % der Patienten eine Infektion hatten<sup>63</sup>. Verschiedene Autoren schlagen eine Erhöhung des Grenzwertes für PCT bei Dialysepatienten auf 1,5 ng/ml vor<sup>43,63,100</sup>.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu analysieren, inwieweit PCT als früher Indikator einer systemischen bakteriellen Infektion bei Patienten mit unterschiedlichen Stadien der Niereninsuffizienz dienen kann. Grundlegend dazu musste zunächst untersucht werden, ob eine eingeschränkte Nierenfunktion die PCT-Werte im Serum beeinflusst. Weiterhin wurde die Wertigkeit von PCT zur Diagnostik von Infektionen bei Patienten mit Autoimmunerkrankung mit renaler Beteiligung und bei nierentransplantierten Patienten untersucht.

Im Vergleich mit anderen Entzündungsparametern (CRP, Leukozyten) wurde die Aussagekraft von PCT als diagnostischer Parameter bei Infektionen nierenkranker Patienten bewertet.

Zusätzlich wurden bei 4 Patienten mit systemischen bakteriellen Infektionen die PCT- und CRP-Werte über mehrere Tage im Verlauf beobachtet. Anhand dieser Fälle soll die Beurteilung von Infektionsverlauf und Therapieerfolg mit Hilfe von PCT exemplarisch vorgestellt werden.

## 2 PATIENTEN UND METHODIK

### 2.1 Studienpopulation

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 197 Patienten einbezogen. Sie unterteilen sich aufgrund von klinischen, bakteriologischen und laborchemischen Kriterien in 5 Gruppen:

Gruppe I: 76 Patienten an der chronischen Hämodialyse (HD)

Gruppe II: 32 Patienten mit präterminaler chronischer Niereninsuffizienz (pNI)

Gruppe III: 31 nierentransplantierte Patienten (NTx)

Gruppe IV: 35 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und systemischer bakterieller Infektion

Gruppe V: 23 Patienten mit Autoimmunerkrankung und Nierenbeteiligung

#### 2.1.1 Gruppe I : Patienten an der chronischen HD

76 chronische HD-Patienten, die im Dezember 1999 in einem der Medizinischen Klinik-Innenstadt der LMU München assoziierten Dialysezentrum zur regelmäßigen ambulanten HD in Behandlung waren.

Die Dialyse erfolgte durchschnittlich 3 x 4 Stunden pro Woche. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Patienten seit mindestens 6 Monaten und höchstens 23 Jahren mit HD behandelt worden (Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD)  $5,4 \pm 5,8$  Jahre).

Das Alter der Patienten lag im Median bei 64 Jahren (Spannweite 41 - 84 Jahre; MW  $\pm$  SD  $63,6 \pm 10,3$  Jahre). Von den 76 Patienten waren 42 ( 55 %) männlich und 34 (45 %) weiblich (Tabelle 1).

Die HD wurde mit high flux Membranen (Polysulfon F60S, Fresenius – Bad Homburg, und Polyarylethersulfon H4, Hospal – Lyon, Frankreich) und Bicarbonat durchgeführt. Der venöse Zugang erfolgte überwiegend über einen arteriovenösen Shunt. Die Heparinisierung während der Dialyse erfolgte durch kontinuierliche Infusion von unfraktioniertem Heparin oder niedermolekularem Heparin als Bolus. Die Flussrate des Dialysats betrug 500 ml/min bei einem mittleren Blutfluss von 240 ml/min.

Tabelle 1: Alter und Geschlechterverteilung der Hämodialysepatienten

Patientenzahl Gruppe I	Alter (MW $\pm$ SD)	Geschlecht
76	63,6 $\pm$ 10,3 Jahre	m 42 (55 %) w 34 (45 %)

Ursachen für das chronische Nierenversagen der Patienten in Gruppe I waren Glomerulonephritis (n=21), diabetische Nephropathie (n=14), interstitielle Nephritis (n=11), hypertensive Nephropathie (n=7), polyzystische Nierendegeneration (n=5), Nierenarterienstenose (n=3), Refluxnephropathie (n=1) und Malignom (n=1). In den übrigen Fällen (n=13) war die Ursache unbekannt (Tabelle 2, Abbildung 1).

Tabelle 2: Renale Grunderkrankungen der Hämodialysepatienten

Grunderkrankungen Gruppe I	Anzahl	Prozent
1 Glomerulonephritis	21	29 %
2 diabetische Nephropathie	14	18 %
3 interstitielle Nephritis	11	14 %
4 Refluxnephropathie	1	1 %
5 polyzystische Nierendegeneration	5	7 %
6 hypertensive Nephropathie	7	9 %
7 Nierenarterienstenose	3	4 %
8 unbekannt	13	17 %
9 Malignom	1	1 %
Gesamt	76	100 %

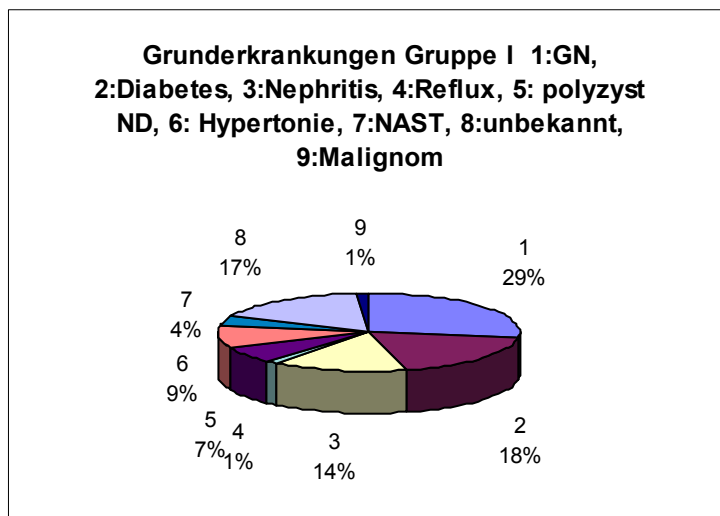


Abb.1: Renale Grunderkrankungen der Hämodialysepatienten

## 2.1.2 Gruppe II: Patienten mit präterminaler chronischer Niereninsuffizienz (pNI)

32 Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz in unterschiedlichen Stadien.

Die Kreatininwerte der Patienten lagen im Mittel bei 2,6 mg/dl (MW  $\pm$  SD 2,64  $\pm$  1,9 mg/dl). Zum Zeitpunkt der Untersuchung war keiner der Patienten auf eine Nierenersatztherapie angewiesen. Das Alter der Patienten lag im Median bei 57 Jahren (Spannweite 21 - 88 Jahre; MW  $\pm$  SD 58,4  $\pm$  17,7 Jahre). 19 (59 %) Patienten waren Männer, 13 (41 %) Frauen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Alter und Geschlechterverteilung der Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz

Patientenzahl Gruppe II	Alter (MW $\pm$ SD)	Geschlecht
32	58,4 $\pm$ 17,7 Jahre	m 19 (59 %) w 13 (41 %)

Ursachen für die Niereninsuffizienz in Gruppe II waren diabetische Nephropathie (n=11), Glomerulonephritis (n=7), hypertensive Nephropathie (n=4), interstitielle Nephritis (n=2), Nierenarterienstenose (n=1) und Z.n. Schock (n=1). In den restlichen Fällen (n=6) war die Ursache unbekannt (Tabelle 4, Abbildung 2).

Tabelle 4: Renale Grunderkrankungen der Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz

Grunderkrankungen Gruppe II	Anzahl	Prozent
1 Glomerulonephritis	7	22 %
2 diabetische Nephropathie	11	34 %
3 interstitielle Nephritis	2	6 %
4 hypertensive Nephropathie	4	13 %
5 Nierenarterienstenose	1	3 %
6 unbekannt	6	19 %
7 Z.n. Schock	1	3 %
Gesamt	32	100 %



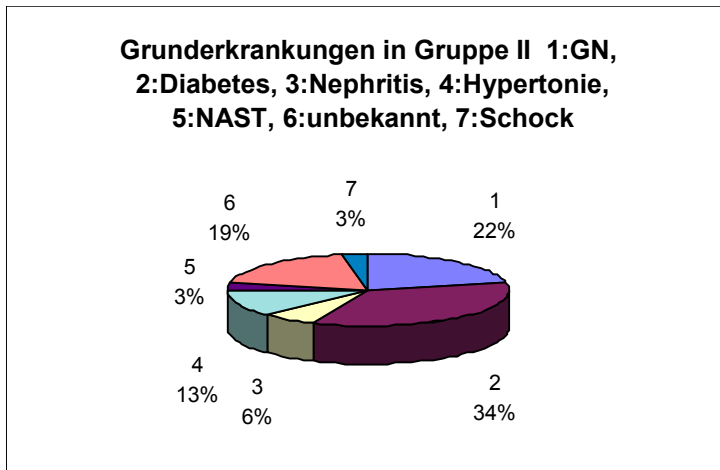


Abb. 2: Renale Grunderkrankungen der Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz

### 2.1.3 Gruppe III: Nierentransplantierte Patienten (NTx)

31 nierentransplantierte Patienten, die im Januar 1999 in der nephrologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik-Innenstadt der LMU München in ambulanter Kontrolle waren.

Die Patienten lebten zum Zeitpunkt der Untersuchung seit mindestens 6 Monaten und höchstens 14 Jahren mit ihrer jeweiligen Spenderniere (MW  $\pm$  SD 6,9  $\pm$  5,0 Jahre).

Das Alter der Patienten lag im Median bei 55 Jahren (Spannweite 31 - 68 Jahre; MW  $\pm$  SD 51,6  $\pm$  11,7 Jahre). 15 (48 %) der 31 Patienten waren männlich, 16 (52 %) weiblich (Tabelle 5).

Tabelle 5: Alter und Geschlechterverteilung der nierentransplantierten Patienten

Patientenzahl Gruppe III	Alter (MW $\pm$ SD)	Geschlecht
31	51,6 $\pm$ 11,7 Jahre	m 15 (48 %) w 16 (52 %)

Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatte keiner der Patienten Zeichen akuter Abstoßung. Die Patienten waren klinisch beschwerdefrei und zeigten stabile Retentionsparameter. Die Kreatininwerte der einzelnen Patienten lagen im Mittel bei 2,3 mg/dl (MW  $\pm$  SD 2,3  $\pm$  1,0 mg/dl). Die Immunsuppression erfolgte bei allen Patienten mit einer jeweils konstanten Erhaltungsdosis an Steroiden (Dexamethason) und Cyclosporin A (Sandimmun Optoral) oder Tacrolimus (Prograf) in individuell angepassten Dosen.

Ursachen für das chronische Nierenversagen der Patienten in Gruppe III waren Glomerulonephritis (n=15), polyzystische Nierendegeneration (n=3), interstitielle Nephritis (n=3), hypertensive Nephropathie (n=2), diabetische Nephropathie (n=1), Refluxnephropathie (n=1), Nierenarterienstenose (n=1), Z.n. Schock (n=1), unbekannt (n=4) (Tabelle 6, Abbildung 3).

Tabelle 6: Renale Grunderkrankungen der nierentransplantierten Patienten

Grunderkrankung Gruppe III	Anzahl	Prozent
1 Glomerulonephritis	15	49 %
2 Diabetische Nephropathie	1	3 %
3 Interstitielle Nephritis	3	10 %
4 Refluxnephropathie	1	3 %
5 polyzyst. Nierendegeneration	3	10 %
6 hypertensive Nephropathie	2	6 %
7 Nierenarterienstenose	1	3 %
8 unbekannt	4	13 %
9 Z.n. Schock	1	3 %
Gesamt	31	100 %

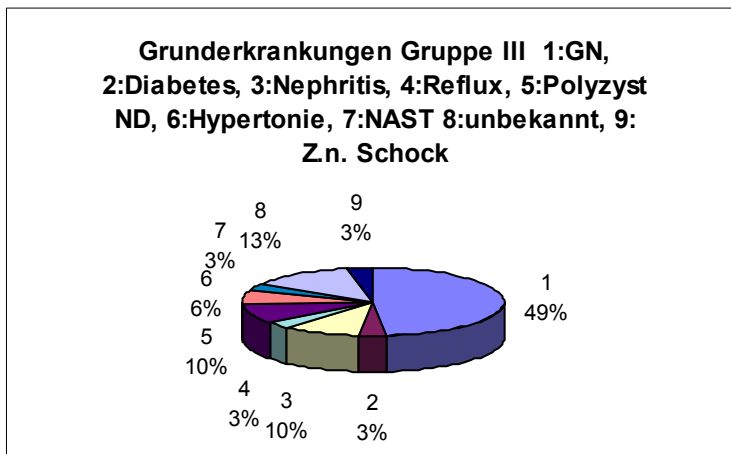


Abb. 3: Renale Grunderkrankungen der nierentransplantierten Patienten

#### 2.1.4 Zusammenfassung Gruppe I - III

Die Gruppen I - III bilden zusammengefasst eine Gruppe von 139 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in unterschiedlichen Stadien (Tabelle 7).

Tabelle 7: Alter und Geschlechterverteilung der Patienten aus den Gruppen I-III

Patientenzahl Gruppe I-III	Alter (MW $\pm$ SD)	Geschlecht
139	59,7 $\pm$ 13,5 Jahre	m 76 (55 %) w 63 (45 %)

Zusammengenommen waren die Ursachen für die chronische Niereninsuffizienz bei diesen Patienten chronische Glomerulonephritis (n=43), diabetische Nephropathie (n=26), interstitielle Nephritis (n=16), hypertensive Nephropathie (n=13), polyzystische Nierendegeneration (n=8), Nierenarterienstenose (n=5), Refluxnephropathie (n=2), Z.n. Schock (n=2), Malignom (n=1). In den übrigen Fällen (n=23) war die Ursache unbekannt (Tabelle 8, Abbildung 4).

Tabelle 8: Renale Grunderkrankungen der Patienten aus den Gruppen I-III

Grunderkrankung	Anzahl	Prozent
1 Glomerulonephritis	43	30 %
2 Refluxnephropathie	2	1 %
3 diabetische Nephropathie	26	19 %
4 Z.n. Schock	2	1 %
5 interstitielle Nephritis	16	12 %
6 polyzystische Nierendegeneration	8	6 %
7 hypertensive Nephropathie	13	9 %
8 Nierenarterienstenose	5	4 %
9 unbekannt	23	17 %
10 Malignom	1	1 %
Gesamt	139	100 %

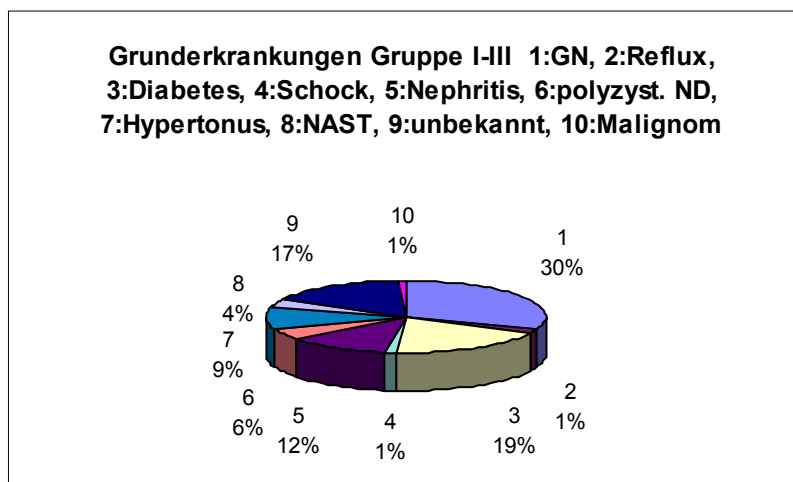


Abb. 4: Renale Grunderkrankungen der Patienten aus den Gruppen I-III

### 2.1.5 Gruppe IV: Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und systemischer bakterieller Infektion

35 Patienten mit Niereninsuffizienz in unterschiedlichen Stadien und systemischer bakterieller Infektion.

19 der Patienten wurden mit chronischer HD behandelt.

Das Alter der Patienten lag im Median bei 67 Jahren (Spannweite 23 - 85 Jahre; MW  $\pm$  SD 62,3  $\pm$  19,2 Jahre). Die Untersuchung der Geschlechterverteilung ergab 21 (60 %) Männer und 14 (40 %) Frauen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Alter und Geschlechterverteilung der Patienten mit Niereninsuffizienz und systemischer bakterieller Infektion

Patientenzahl Gruppe IV	Alter (MW $\pm$ SD)	Geschlecht
35	62,3 $\pm$ 19,2 Jahre	m 21 (60 %) w 14 (40 %)

Für die systemische Infektion ursächliche Prozesse waren Pneumonie (n=13), Harnwegsinfektion (n=6), Infektionen eines zentralvenösen Katheters (n= 4), Peritonitis (n=3), Abszess (n=3). In den übrigen Fällen (n=6) war die Infektionsursache unklar (Abbildung 5). Der Nachweis der Infektionen erfolgte durch kulturellen Erregernachweis im Blut und teilweise zusätzlich im Urin. Als Erreger ließen sich *Staphylococcus aureus* (n=10), *Streptococcus pneumoniae* (n=7), *Escherichia coli* (n=6), *Staphylococcus epidermidis* (n=3), koagulase negative *Staphylococci* (n=3), *Haemophilus influenzae* (n=3), *Proteus mirabilis* (n=2) und *Klebsiella pneumoniae* (n=1) nachweisen (Abbildung 6).

Bei keinem der Patienten hatte bei Studieneinschluß eine antibakterielle Therapie bestanden. Die Messung von PCT, CRP und Leukozyten sowie die Anlage

mikrobiologischer Kulturen erfolgte sofort nachdem sich ein Patient zum ersten Mal mit klinischen Symptomen einer Infektion vorgestellt hatte.

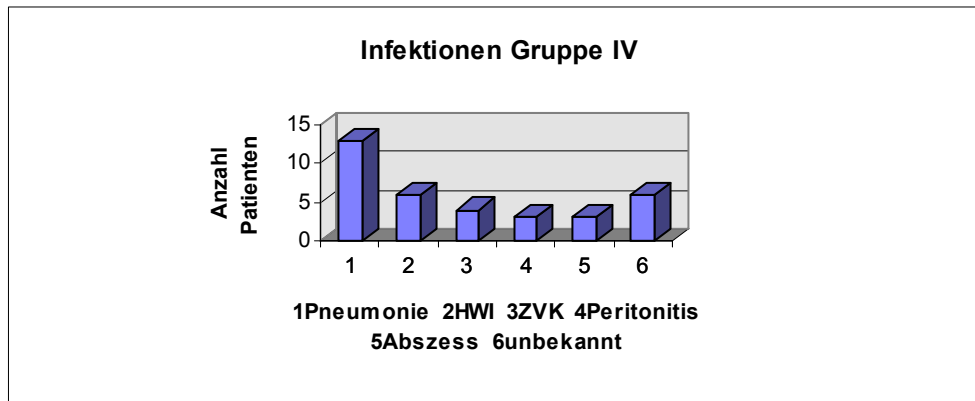


Abb. 5: Patienten mit Niereninsuffizienz und systemischer bakterieller Infektion. Für die Infektion ursprüngliche Prozesse: 1 Pneumonie, 2 Harnwegsinfektion (HWI), 3 Infektion eines zentralen venösen Katheters (ZVK), 4 Peritonitis, 5 Abszess, 6 unbekannt

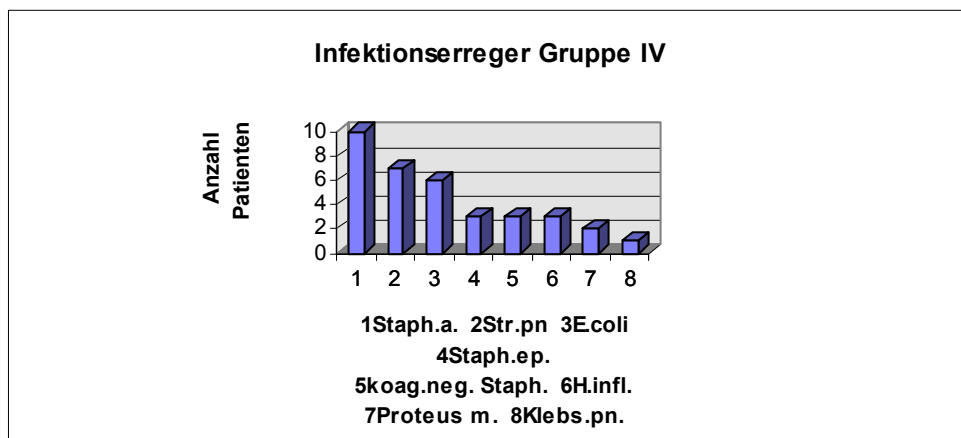


Abb. 6: Infektionserreger der Patienten mit Niereninsuffizienz und systemischer bakterieller Infektion. 1 Staphylococcus aureus, 2 Streptococcus pneumoniae, 3 Escherichia coli, 4 Staphylococcus epidermidis, 5 koagulase negative Staphylococci, 6 Haemophilus influenzae, 7 Proteus mirabilis, 8 Klebsiella pneumoniae

Ursachen für die chronische Niereninsuffizienz in Gruppe IV waren Glomerulonephritiden (n=7), diabetische Nephropathie (n=9), Nephritis (n=1), Z.n. Schock (n=4) und Nierenarterienstenose (n=7). In den übrigen Fällen (n=7) war die Ursache unbekannt (Tabelle 10, Abbildung 7).

Tabelle 10: Renale Grunderkrankungen der Patienten mit Niereninsuffizienz und systemischer bakterieller Infektion

Grunderkrankungen Gruppe IV	Anzahl	Prozent
1 Glomerulonephritis	7	20 %
2 diabetische Nephropathie	9	26 %
3 Nephritis	1	3 %
4 Nierenarterienstenose	7	20 %
5 unbekannt	7	20 %
6 Z.n. Schock	4	11 %
Gesamt	35	100 %

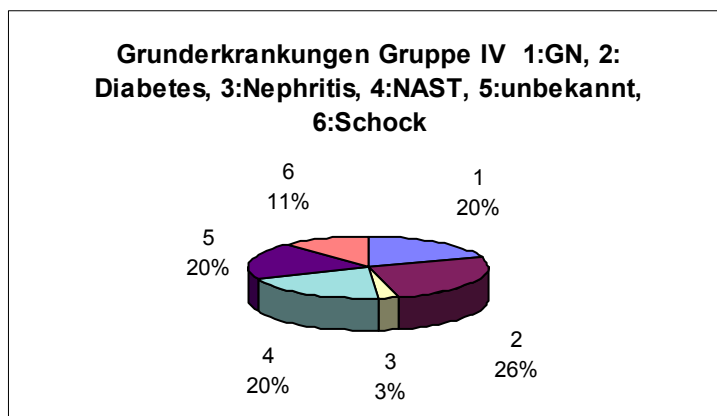


Abb. 7: Renale Grunderkrankungen der Patienten mit Niereninsuffizienz und systemischer bakterieller Infektion

### 2.1.6 Gruppe V: Patienten mit Autoimmunerkrankung und Nierenbeteiligung

23 Patienten mit systemischer Autoimmunerkrankung und einer Niereninsuffizienz in unterschiedlichen Stadien.

11 der Patienten wurden mit HD behandelt.

Das Alter der Patienten betrug im Median 52 Jahre (Spannweite 28 - 80 Jahre ; MW  $\pm$  SD 52,3  $\pm$  14,7 Jahre). Die Untersuchung der Geschlechterverteilung ergab 10 (43 %) Männer und 13 (57 %) Frauen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Alter und Geschlechterverteilung der Patienten mit Autoimmunerkrankung und Nierenbeteiligung

Patientenzahl Gruppe V	Alter (MW $\pm$ SD)	Geschlecht
23	52,3 $\pm$ 14,7 Jahre	m 10 (43 %) w 13 (57 %)

Unter den Patienten mit Autoimmunerkrankungen waren 10 Patienten mit Systemischem Lupus Erythematodes (SLE), 6 Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis (AAV) mit entweder mikroskopischer Polyangiitis (n=2) oder Wegenerscher Granulomatose (n=4), 5 Patienten mit Rheumathoider Arthritis (RA) und 2 Patienten mit Goodpasture Syndrom (Tabelle 12, Abbildung 8). Die Diagnosestellung erfolgte beim SLE durch Nierenbiopsie und anhand der Kriterien des American College of Rheumatology <sup>111</sup>, bei der ANCA-assoziierten Vaskulitis durch eine Biopsie aus der Niere oder dem Respirationstrakt und anhand der Nomenklatur für systemische Vaskulitiden der Chapel Hill Consensus Conference von 1992 <sup>51</sup>. Bei der RA wurde die Diagnose anhand der Kriterien des American College of Rheumatology <sup>3</sup> und beim Goodpasture Syndrom durch das klinische Bild und den Nachweis von Antibasalmembranantikörpern gestellt.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung war bei keinem der Patienten mit Autoimmunerkrankung eine floride Aktivität der Grunderkrankung nachweisbar. Alle Patienten standen unter einer konstanten, stabilen Immunsuppression. Die Antikörpertiter waren sämtlich ohne Bewegung.



Tabelle 12: Autoimmunerkrankungen der Patienten mit Autoimmunerkrankungen und Nierenbeteiligung

Autoimmunerkrankungen Gruppe V	Anzahl	Prozent
1 systemischer Lupus Erythematodes	10	43 %
2 ANCA-assoziierte Vaskulitis	6	26 %
3 rheumatoide Arthritis	5	22 %
4 Goodpasturesyndrom	2	9 %
Gesamt	23	100 %

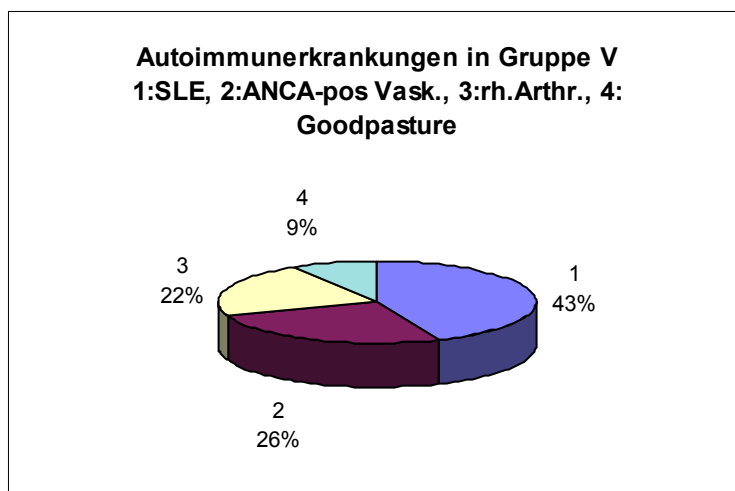


Abb. 8: Autoimmunerkrankungen der Patienten mit Autoimmunerkrankungen und Nierenbeteiligung: 1 systemischer Lupus erythematodes (SLE), 2 ANCA-positive Vaskulitis, 3 rheumatoide Arthritis, 4 Goodpasture Syndrom

## 2.2 Ausschlußkriterien

Keiner der Patienten der Gruppen I - III und V hatte in einem Zeitraum von 3 Wochen bis zum Beginn der Untersuchung klinische oder laborchemische Anzeichen für eine Infektion gehabt.

Keiner der Patienten aus Gruppe I - V hatte sich im der Studie vorausgehenden

Jahr einer größeren Operation unterzogen. Bei keinem der Patienten der Gruppen I - V bestanden zum Zeitpunkt der Untersuchung Hinweise auf ein Malignom.

### 2.3 Methoden

Die demographischen Basisdaten wurden durch direkte Anamnese und aus den jeweiligen Patientenakten bzw. Laborberichten gewonnen.

Die Blutentnahme erfolgte bei den HD-Patienten vor der Dialysebehandlung über den jeweiligen für die Dialyse benutzten Gefäßzugang, bei allen anderen Patienten über eine venöse Punktion. Alle Blut- und Urinproben wurden im Zentrallabor der Medizinischen Klinik-Innenstadt der LMU München ausgewertet.

Die PCT-Messung erfolgte durch einen im Folgenden näher dargestellten immunoluminometrischen Assay (LUMItest PCT, B.R.A.H.M.S Diagnosticum, Berlin).

PCT wird hier mit Hilfe zweier monoklonaler Antikörper identifiziert. Hierbei wird ein Antikörper gegen das C-terminale Calcitonin an der Innenseite eines Teströhrchens fixiert und ein Antikörper gegen das mittelständige Calcitonin lumineszenzmarkiert und im Überschuß zugegeben. Zwischen Procalcitonin und den beiden Antikörpern kommt es zu einer Sandwichkomplexbildung. Die Messdauer beträgt 2 Stunden, pro Messung benötigt man 40 µl Serum/Plasma (Doppelbestimmung).

Die Blutproben wurden direkt nach der Entnahme im Labor untersucht. Somit lag die Verwertung der Proben innerhalb des für PCT empfohlenen Zeitraums von 4 Stunden<sup>69</sup>.

CRP wurde mit einer immunonephelometrischen Technik (N - Latex - CRP, Behringwerke AG, Marburg) gemessen. Die Serumprobe des Patienten wird hier mit einem Puffer und Antihuman- CRP vermischt. Das CRP der Probe verbindet sich spezifisch mit den Antikörpern, was zu einer verstärkten Trübung der Lösung führt. Der Grad der Trübung wird optisch gemessen und ist proportional zur

Menge des CRP in der Probe.

Bestehenden Studien entsprechend wurde der Grenzwert für PCT bei  $< 0,5$  ng/ml, für CRP bei  $< 0,5$  mg/dl festgesetzt. Die Leukozyten wurden mit Routineverfahren ausgewertet (Referenzbereich 3800-10500/ $\mu$ l).

## 2.4 Statistik

Zur Signifikanztestung der Patientendaten der Gruppen I - V wurden Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-Test eingesetzt.  $P < 0.05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet. Korrelationen zwischen PCT, CRP und Calcium wurden mit dem Pearsons Test berechnet.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Ergebnisse der einzelnen Gruppen

##### 3.1.1 Gruppe I: Patienten an der chronischen HD

Der MW  $\pm$  SD für PCT betrug in dieser Gruppe  $0,49 \pm 0,36$  ng/ml. Die Spannweite betrug 0,1 -1,8 ng/ml. Bei 33 der 76 Patienten (43,4 %) lagen die PCT-Werte oberhalb des Referenzbereichs von  $< 0,5$  ng/ml.

Die CRP-Werte lagen im Mittel bei 0,65 mg/dl (MW  $\pm$  SD  $0,65 \pm 0,57$  mg/dl). Die Spannweite betrug für CRP 0,1 - 2,5 mg/dl. 42 Patienten (55,3 %) hatten über den Referenzbereich ( $< 0,5$  mg/dl) hinaus erhöhte CRP-Werte.

Die Spannweite für Leukozyten betrug 4000 - 11400/ $\mu$ l, der MW  $\pm$  SD  $7261/\mu$ l  $\pm$  2079/ $\mu$ l. Bei 6 Patienten (0,08 %) lagen die Leukozyten oberhalb des Referenzbereichs (3800 - 10500/ $\mu$ l) (Abbildung 9 und 10).

##### 3.1.2 Gruppe II: Patienten mit präterminaler chronischer Niereninsuffizienz (pNI)

Bei allen Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz lag PCT im Referenzbereich (MW  $\pm$  SD  $0,12 \pm 0,06$  ng/ml). Die Spannweite für PCT betrug 0,1 - 0,3 ng/ml.

Der MW  $\pm$  SD von CRP lag bei  $0,57$  mg/dl  $\pm$   $0,49$  mg/dl. Bei 17 der 32 Patienten (53,1 %) lag dieser Wert ausserhalb des Referenzbereichs. Der MW  $\pm$  SD für Leukozyten betrug  $8100/\mu$ l  $\pm$   $2900/\mu$ l. Dieser Wert lag bei 5 Patienten (15,6 %) nicht im Referenzbereich (Abbildung 9 und 10).

### 3.1.3 Gruppe III: Nierentransplantierte Patienten (NTx)

PCT lag bis auf den Wert einer Patientin (0,03 %) bei allen nierentransplantierten Patienten im Referenzbereich (MW  $\pm$  SD 0,12  $\pm$  0,11 ng/ml). Die Spannweite für PCT betrug 0,1 - 0,7 ng/ml.

Die CRP-Werte (MW  $\pm$  SD 0,41  $\pm$  0,55 mg/dl, Spannweite 0,1 - 3 mg/dl) lagen bei 10 Patienten (31,3 %) ausserhalb des Referenzbereichs.

Die Leukozyten (MW  $\pm$  SD 7439  $\pm$  2295/ $\mu$ l, Spannweite 3100 – 15000/ $\mu$ l) waren in dieser Gruppe bei 2 Patienten (0,06 %) über den Referenzbereich hinaus erhöht (Abbildung 9 und 10).

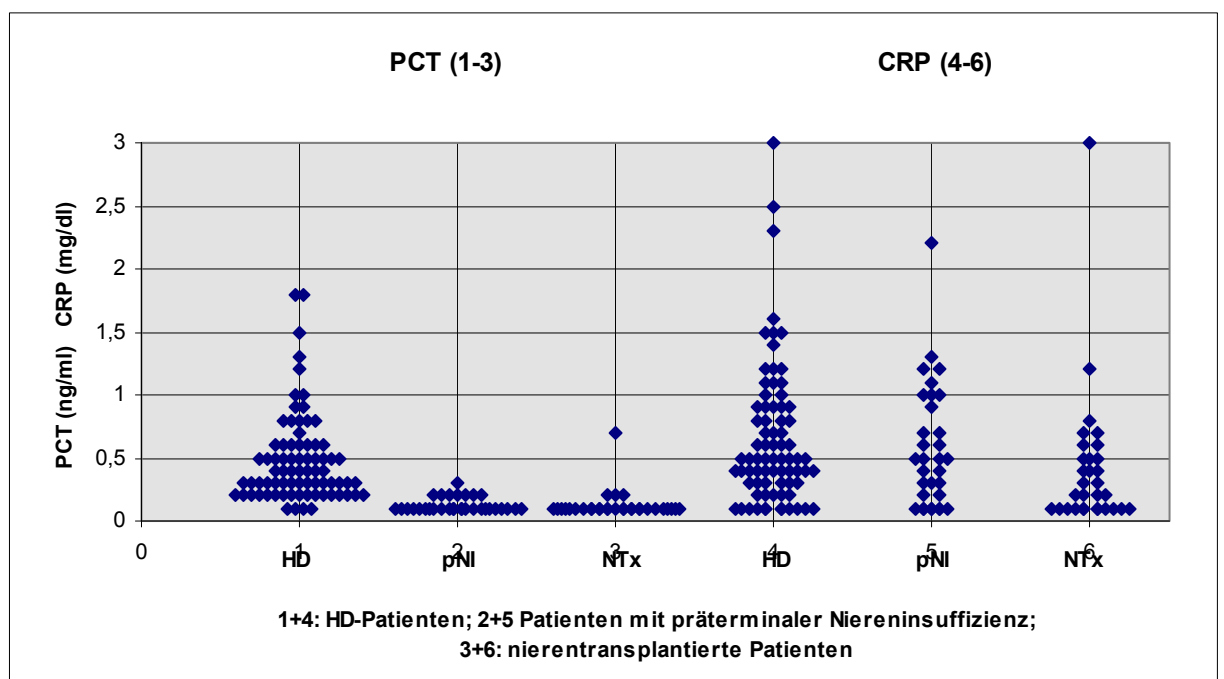


Abb. 9: PCT und CRP bei Hämodialysepatienten, Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz und nierentransplantierten Patienten

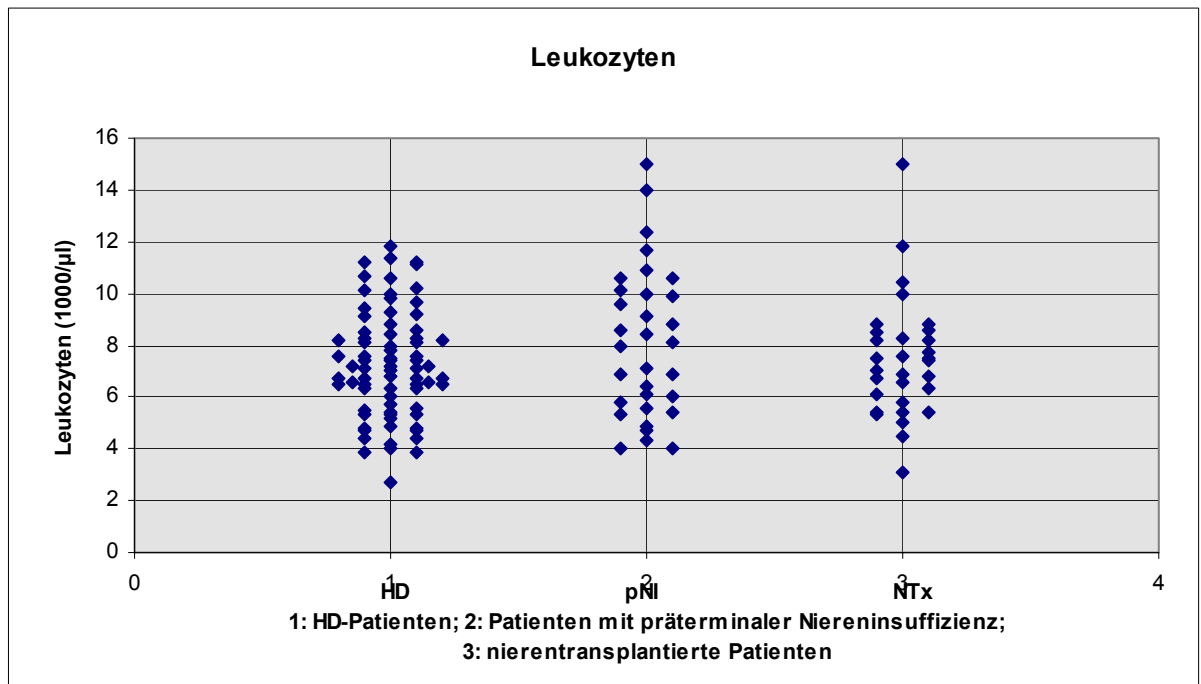


Abb. 10: Leukozyten bei Hämodialysepatienten, Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz und nierentransplantierten Patienten

### 3.1.4 Zusammenfassung Gruppe I - III

Die PCT-Werte im Serum wurden von einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate nicht beeinflusst. Bei allen Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz (pNI) und bei allen nierentransplantierten Patienten bis auf eine Patientin (NTx) befand sich das PCT im Referenzbereich. Die PCT-Spiegel der HD-Patienten waren gegenüber denen der Patienten mit pNI oder NTx signifikant erhöht ( $p < 0,01$ ).

Zwischen den CRP-Werten und Leukozytenzahlen der drei Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede. Jedoch waren die CRP-Werte bei allen drei Gruppen und die Leukozyten in der Gruppe pNI im Mittel leicht erhöht (Tabelle 13).

	Referenz	HD (MW±SD)	PNI (MW±SD)	NTx (MW±SD)	Gesamt (MW±SD)
PCT (ng/ml)	< 0,5	0,49 ± 0,36	0,12 ± 0,06	0,12 ± 0,11	0,32 ± 0,33
CRP (mg/dl)	< 0,5	0,65 ± 0,57	0,57 ± 0,49	0,41 ± 0,55	0,58 ± 0,55
Leukozyten (/µl)	3800 - 10500	7261 ± 2079	8100 ± 2900	7439 ± 2295	7490 ± 2340

Tabelle 13: PCT, CRP und Leukozyten bei Hämodialysepatienten, Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz, nierentransplantierten Patienten und die 3 Gruppen zusammengefasst

Im Folgenden sollen die 139 Patienten der Gruppen I - III zusammen als Patienten mit unterschiedlichen Stadien der Nierenfunktionsstörung betrachtet werden (PCT: MW ± SD 0,32 ± 0,33 ng/ml; CRP: MW ± SD 0,58 ± 0,55; Leukozyten: MW ± SD 7490 ± 2340 /µl). Sie dienen zusammengefasst als Kontrollgruppe für die Patienten der Gruppen IV und V.

### 3.1.5 Gruppe IV: Patienten mit Niereninsuffizienz und systemischer bakterieller Infektion

Die 35 Patienten mit nachgewiesener bakterieller Infektion zeigten gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöhte PCT-Werte (MW ± SD 115,4 ± 61,5 ng/ml,  $p < 0,001$ ). Die Messungen ergaben Spitzenwerte für PCT von bis zu 567 ng/ml bei einem septischen Patienten.

Auch zwischen den CRP-Werten dieser Gruppe und der Kontrollgruppe bestand ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ). CRP-Werte lagen hier im Mittel bei 14,6 mg/dl mit einer Standardabweichung von 8,7 mg/dl. Der Spitzenwert für CRP betrug 36,2 mg/dl bei einer septischen Patientin.

Die Messung der Leukozyten ergab einen MW ± SD von 14600/µl ± 8700/µl (Abbildung 11).

### 3.1.6 Gruppe V: Patienten mit Autoimmunerkrankung und Nierenbeteiligung

Bei den 23 Patienten mit Autoimmunerkrankungen lag PCT im Mittel bei 0,36 ng/ml (MW  $\pm$  SD 0,36 ng/ml  $\pm$  0,46 ng/ml). Bei 5 Patienten (21,7 %) lag der PCT-Wert oberhalb des Referenzbereichs. Gegenüber der Vergleichsgruppe bestand bezüglich des PCT kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,72$ ).

Die CRP Werte befanden sich dagegen in dieser Gruppe bei der Mehrzahl der Patienten ( $n=19$ , 82,6 %) oberhalb des Referenzbereichs. Der MW  $\pm$  SD lag bei 2,8 mg/dl  $\pm$  3,2 mg/dl. Gegenüber der Kontrollgruppe war das CRP in dieser Gruppe signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ).

Die Messung der Leukozyten ergab einen MW  $\pm$  SD von 8960/ $\mu$ l  $\pm$  4400/ $\mu$ l (Abbildung 11).

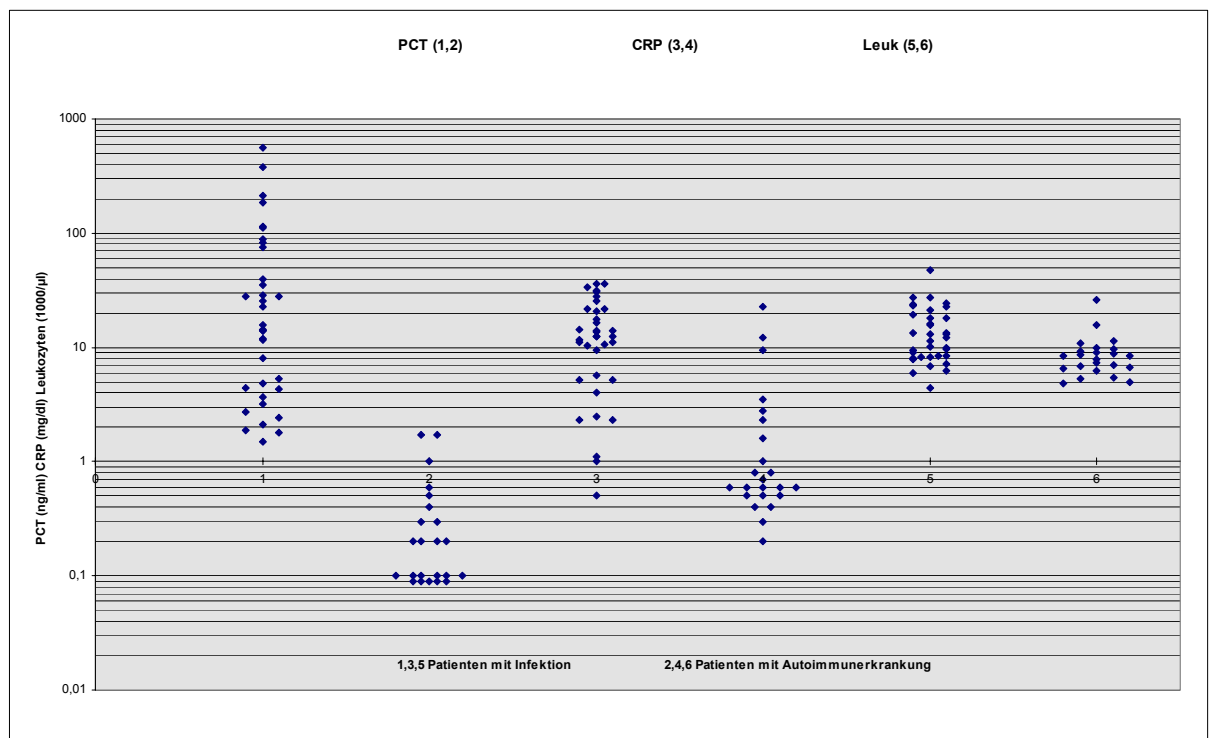


Abb 11: PCT, CRP und Leukozyten bei Patienten mit Infektion und bei Patienten mit Autoimmunerkrankung



## 3.2 Einzelfälle

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden bei 4 Patienten mit systemischer bakterieller Infektion über einen Zeitraum von mindestens 10 Tagen PCT- und CRP-Spiegel bestimmt. Untersucht wurden

eine Patientin mit Autoimmunerkrankung und präterminaler Niereninsuffizienz (Beispielfall 1),

ein Patient mit Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention (Beispielfall 2),

eine Patientin mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (Beispielfall 3)

und eine Patientin mit Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention und einem akuten Schub einer Autoimmunerkrankung (Beispielfall 4).

Ziel dieser Messungen war ein direkter Vergleich der beiden Parameter PCT und CRP bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. Mit Hinblick auf die oben erwähnte Problematik bei der Diagnosestellung systemischer Infektionen bei chronischen HD-Patienten und Patienten mit Autoimmunerkrankungen wurde der unterschiedliche Verlauf der beiden Parameter beobachtet.

### 3.2.1 Beispielfall 1

74-jährige Patientin mit chronischer Polyarthritits und sekundärer Amyloidose mit renaler Beteiligung als Ursache einer präterminalen Niereninsuffizienz. Die Patientin war im Oktober 1999 wegen eines fieberhaften Harnwegsinfekts und einer Verschlechterung der Nierenfunktion in stationärer Behandlung. Im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes mußte einmalig wegen oligurischem Nierenversagens eine HD-Therapie durchgeführt werden.

Im Mittelstrahlurin der Patientin ließen sich Klebsiellen nachweisen. Zum Zeitpunkt des Erregernachweises betrug der PCT-Wert 5,9 ng/ml, der CRP-Wert 10,6 mg/dl.

Unter antibiotischer Therapie (Ciprofloxacin) sanken der PCT-Wert bis auf 1,4 ng/ml ab, CRP ging leicht zurück auf 8,0 mg/dl.

Im Rahmen einer Infektion des zentralen Venenkatheters mit nachfolgender systemischer Infektion konnten Staphylococccen (St.aureus) in der Blutkultur nachgewiesen werden. Unter testgerechter Therapie mit Vancomycin sank der PCT-Spiegel von 7,4 ng/ml auf 0,7 ng/ml. Der CRP-Spiegel betrug am Tag des Erregernachweises 9,1 mg/dl und fiel erst mit deutlicher Latenz von mehreren Tagen ab. Insgesamt blieb der CRP-Spiegel kontinuierlich über den Referenzbereich erhöht mit Werten zwischen 4,6 und 14,8 mg/dl.

Die Berechnung der Korrelation von PCT und CRP ergab mit einem Wert  $r = 0,65$  eine signifikante Korrelation zwischen beiden Parametern ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 14: Erreger, Nachweisort und verabreichte Antibiotika bei der Patientin aus Abb.12

Tag	Erreger	Nachweisort	Antibiotikum
1	Klebsiellen	Urin	Ciprofloxacin
9	Staphylococcus aureus	Blutkultur	Vancomycin

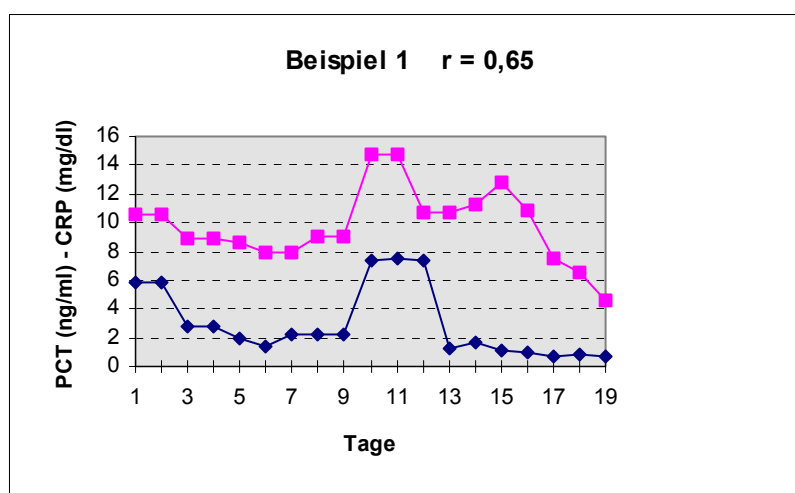


Abb. 12: 74-jährige Patientin mit chronischer Polyarthrits und präterminaler Niereninsuffizienz. PCT und CRP während eines fieberhaften Harnwegsinfektes

### 3.2.2 Beispielfall 2

73-jähriger Patient mit Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention.

Der Patient war im März 2000 wegen einer Pneumonie mit nachfolgender Sepsis in stationärer Behandlung. Während des Krankenhausaufenthaltes musste der Patient wegen eines akuten Nierenversagens vorübergehend über mehrere Tage hämodialysiert werden.

Im endotrachealen Absaugsekret wurde *Staphylococcus aureus* nachgewiesen. Zum Zeitpunkt des Erregernachweises betrug der PCT-Wert 30,0 ng/ml, der CRP-Wert 13,2 mg/dl. Unter testgerechter antibiotischer Therapie (Vancomycin) sanken beide Parameter kontinuierlich ab.

Hier bestand eine deutliche signifikante Korrelation zwischen PCT und CRP ( $r = 0,96$ ;  $p < 0,001$ ).

Tabelle 15: Erreger, Nachweisort und verabreichtes Antibiotikum des Patienten aus Abb. 13

Tag	Erreger	Nachweisort	Antibiotikum
1	Staphylococcen	endotracheales Absaugsekret	Vancomycin

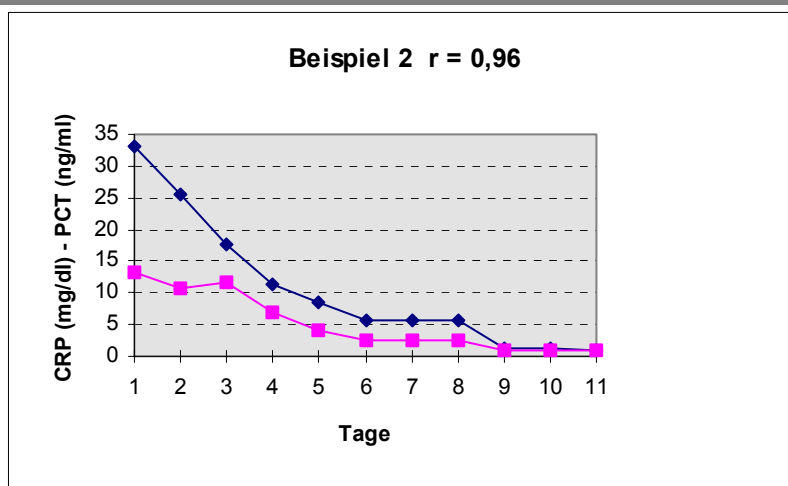


Abb. 13: 73-jähriger Patient mit Niereninsuffizienz. PCT und CRP während einer bakteriellen Pneumonie

### 3.2.3 Beispielfall 3

63-jährige Patientin mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz aufgrund einer diabetischen Nephropathie. Die Patientin wurde zum Zeitpunkt der Studie infolge mangelhafter peripherer Gefäßverhältnisse nach 13 Jahren chronischer HD seit einem halben Jahr mit einem Dehmers-Vorhofkatheter dialysiert.

Grund des stationären Aufenthalts im Oktober 1999 war eine Infektion des Dehmers-Katheters. Als Erreger ließ sich *Klebsiella pneumoniae* in der Blutkultur nachweisen. Zum Zeitpunkt des Erregernachweises betrug der PCT-Wert 111,0 ng/ml, der CRP-Wert 4,0 mg/dl. Beide Werte sanken im Verlauf der Antibiotikatherapie (Cefuroxim und Ciprofloxacin) kontinuierlich ab.

Auch bei diesem Fall bestand eine signifikante Korrelation zwischen PCT und CRP ( $r = 0,80$ ;  $p < 0,001$ ).

Tabelle 16: Erreger, Nachweisort und verabreichtes Antibiotikum der Patientin aus Abb. 14

Tag	Erreger	Nachweisort	Antibiotikum
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Blutkultur	Ciprofloxacin/ Cefuroxim

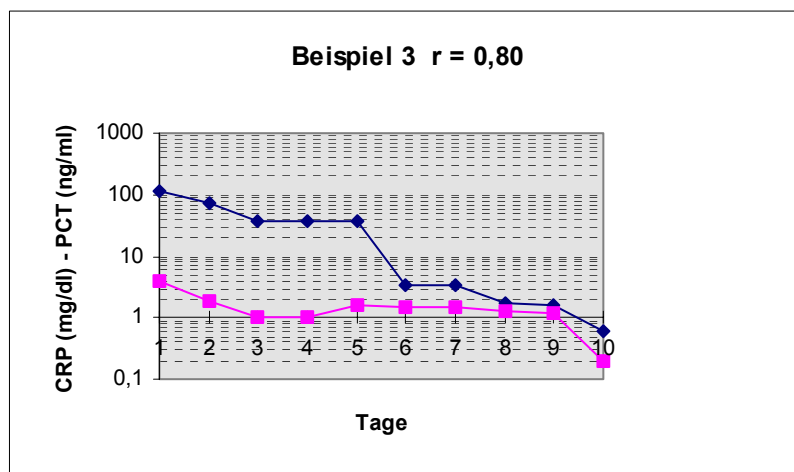


Abb. 14: 63-jährige dialysepflichtige Patientin mit diabetischer Nephropathie. PCT und CRP während einer Infektion des Dehmers-Katheters

### 3.2.4 Beispielfall 4

30-jährige Patientin mit Wegenerscher Granulomatose und Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention.

Die Patientin war in den ersten Monaten des Jahres 2000 wegen eines akuten Schubs ihrer Autoimmunerkrankung in stationärer Behandlung. Während dieser Zeit zog sie sich hintereinander mehrere bakterielle Infektionen zu. Der Infektionsnachweis erfolgte jeweils anhand der klinischen Symptomatik, Blutbild und Erregernachweis. Die Verlaufskurve von PCT zeigt eine Erhöhung des Parameters über den Grenzwert hinaus jeweils einige Tage vor und am Tag des Erregernachweises. Die PCT-Werte lagen in einer Spannbreite von 0 - 1,7 ng/ml. Das CRP war hingegen mit Werten zwischen 2,3 und 28,4 mg/dl (MW  $\pm$  SD 9,62  $\pm$  6,74 mg/dl) kontinuierlich erhöht. In den Zeiträumen nachgewiesener akuter Infektionen war der Parameter aber ebenfalls stärker erhöht.

Zwischen PCT und CRP bestand eine signifikante Korrelation ( $r=0,53$ ;  $p < 0,001$ )

Nach Antibiotikagabe gingen beide Werte auf ihr jeweiliges Ausgangsniveau zurück.

Tabelle 17: Erreger, Nachweisort und verabreichtes Antibiotikum der Patientin aus Abb. 15

Tag	Erreger	Nachweisort	Antibiotikum
9	Klebsiellen	Sputum	Tobramycin
11	Enterobacter	Katheterurin	
21	Staphylococcen	Blut	Vancomycin
25	Enterobacter	Katheterurin	Ciprofloxacin

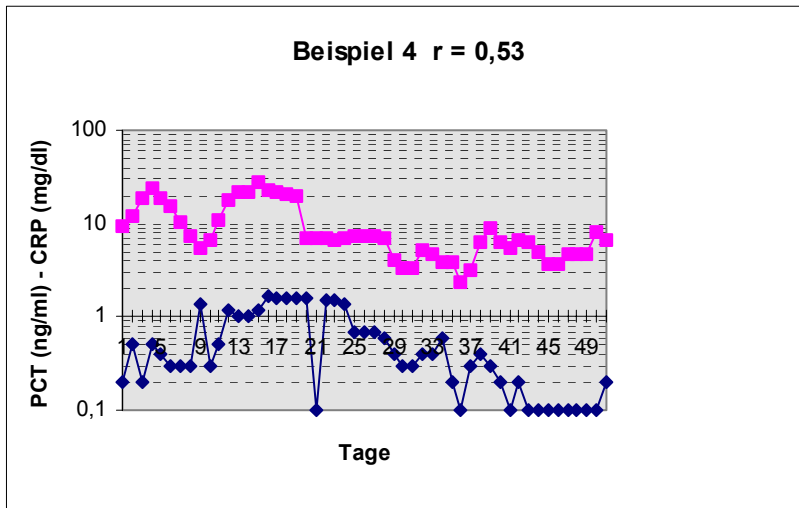


Abb. 15: 30-jährige Patientin mit Wegenerscher Granulomatose und Niereninsuffizienz. PCT und CRP während mehrerer bakterieller Infektionen

## 4 DISKUSSION

Das Glykoprotein Procalcitonin liegt im Plasma eines gesunden Menschen bei  $< 0,5 \text{ ng/ml}$  <sup>100,101</sup>. Wie beschrieben steigt der PCT-Spiegel bei systemischen bakteriellen oder parasitären Infektionen stark an.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass PCT-Werte von einer eingeschränkten Nierenfunktion per se nicht beeinflusst werden. Bei allen Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz und ohne systemische Infektion lag PCT im Referenzbereich. Auch bei 99,97 % der nierentransplantierten Patienten lag der PCT-Spiegel  $< 0,5 \text{ ng/ml}$ .

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Eberhard et al, welche eine Woche nach Nierentransplantation bei 87 % der untersuchten Patienten PCT-Werte im Referenzbereich ( $< 0,5 \text{ ng/ml}$ ) fanden <sup>20</sup>. Moleküle mit einem Gewicht bis zu 15 kD können den glomerulären Filter frei passieren. Somit ist auch eine funktionsfähige Transplantatniere zur Ausscheidung von PCT (Molekülmasse 13 kD) in der Lage.

### 4.1 PCT und HD

Bei den im Rahmen der vorliegenden Studie untersuchten HD-Patienten lag der PCT-Spiegel bei 43 % der Patienten über dem Referenzbereich von  $< 0,5 \text{ ng/ml}$  (MW  $\pm$  SD  $0,49 \pm 0,36 \text{ ng/ml}$ ). Bei einem Molekulargewicht für PCT von 13 kD ist dies nicht durch eine mangelnde Elimination während des HD-Verfahrens zu erklären <sup>49</sup>.

Über den genauen Ursprung und die Entstehungsmechanismen von PCT ist noch wenig bekannt. Unbestritten ist jedoch, dass bakterielle Substanzen eine PCT-Sekretion induzieren <sup>84</sup>. Bei gesunden Probanden konnte eine PCT-Freisetzung

nach Endotoxininjektion nachgewiesen werden <sup>16</sup>. Dies wurde von Nijssen et al bestätigt, die zeigen konnten, dass IL-6 und TNF $\alpha$  eine PCT-Freisetzung induzieren, dass also Zytokine eine Induktion des PCT bewirken <sup>78</sup>.

Bei HD-Patienten kommt es im Organismus infolge Urämie und Bioinkompatibilität während der HD zu einem chronischen Inflammationszustand. Selbst unter Verwendung von reinem Dialysat kann es außerdem zur Kontamination mit Endotoxinen und Endotoxinfragmenten kommen. Zum Teil sind diese in der Lage, sowohl low- als auch high-flux-Membranen zu passieren und im Organismus eine Stimulation von Monozyten hervorzurufen. Als Folge werden Zytokine, v.a. Interleukine und Tumornekrosefaktor freigesetzt <sup>32,41,42,47</sup>.

Erhöhte PCT-Serumspiegel müssen daher bei HD-Patienten im Zusammenhang mit der dialyseinduzierten Zytokinerhöhung gesehen werden. Urämieassoziierte Monozytenstimulation und eine verminderte Zytokin-clearance können genauso wie ein durch Endotoxine kontaminiertes Dialysat zu einem PCT-Anstieg führen <sup>105</sup>. Eine PCT-Erhöhung muß nicht unbedingt Ausdruck einer systemischen Infektion sein.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden von verschiedenen Autoren für PCT ein Grenzwert von 1,5 ng/ml diskutiert, um eine Infektion von einem nichtinfektiösen Zustand abzugrenzen. Schwere Infektionen und Sepsis sind bei PCT-Konzentrationen von < 1,5 ng/ml unwahrscheinlich <sup>2,4,18</sup>.

In der vorliegenden Studie wiesen die untersuchten chronischen HD-Patienten geringfügig aber signifikant höhere PCT-Spiegel gegenüber den Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ohne HD-Behandlung auf. Bei 43,4 % der HD-Patienten ohne Infektion oder Autoimmunerkrankung lag das PCT oberhalb des Referenzbereiches von < 0,5 ng/ml, bei nur 3,9 % waren die PCT-Spiegel  $\geq$  1,5 ng/ml. Eine Serum PCT-Konzentration von 1,5 ng/ml zeigte sich hier als angemessener Grenzwert für HD-Patienten. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Studien an chronischen HD-Patienten <sup>100,113</sup>. Es ist hierbei wichtig zu beachten, dass auch die Dialysebehandlung selbst den PCT-Serumspiegel beeinflusst. Für konstante Messresultate sollte die Entnahme von PCT daher vor der Dialysebehandlung erfolgen. Vor allem high-flux-Membranen reduzieren die Serum PCT-Konzentration während der Dialyse. Herget et al fanden bei mit high-



flux-Membranen behandelten HD-Patienten eine Abnahme der Sensitivität des PCT bezüglich der Detektion einer systemischen bakteriellen Infektion während und in den 24 Stunden nach der Dialysebehandlung. Die Sensitivität sank bei diesen Patienten von 91 auf 65 %, betrug aber 48 Stunden nach Beginn der HD-Behandlung wieder 87 %<sup>43</sup>. Diese Veränderung der PCT-Werte ist vermutlich auf konvektiven Transport über den Dialysefilter, wie er auch für andere niedrigmolekulare Proteine beschrieben wurde, zurückzuführen<sup>45</sup>.

#### 4.2 Vergleich PCT, CRP, Leukozyten

Die Zusammenfassung der Patienten unter Hämodialyse, nach Nierentransplantation und mit präterminaler Niereninsuffizienz in eine Gruppe von 139 Patienten mit Nierenfunktionsstörungen unterschiedlichen Grades und ohne Infektion oder Autoimmunerkrankung führte in dieser Gruppe zu einem Mittelwert für PCT von 0,32 ng/ml.

CRP-Werte waren bei diesen Patienten im Mittel leicht erhöht. (MW  $\pm$  SD 0,58  $\pm$  0,55 mg/dl). Von den 76 HD-Patienten hatte die Mehrzahl (53,3 %) ein über den Referenzbereich hinaus erhöhtes CRP. Verschiedene Studien zeigen eine CRP-Erhöhung bei chronischen HD-Patienten<sup>37,104,121</sup>. Im Gegensatz zu anderen Studien<sup>34,36,37</sup> war CRP in der vorliegenden Studie nicht nur bei Patienten an der chronischen HD erhöht (MW 0,65  $\pm$  0,57 mg/dl). Auch bei Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz (MW  $\pm$  SD 0,57  $\pm$  0,49 mg/dl) und nach Nierentransplantation (MW  $\pm$  SD 0,41  $\pm$  0,55 mg/dl) zeigte sich eine Erhöhung des Parameters.

Die Leukozyten lagen bei 94,3 % der Patienten aus den Gruppen I - III (HD-, pNI-, NTx-Patienten) im Normbereich.

Bei Patienten mit systemischen bakteriellen Infektionen lagen die PCT-Werte zwischen 1,5 und 567 ng/ml. Diese Werte waren gegenüber denen von Patienten

ohne Infektion und ohne Autoimmunerkrankung signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ). Diese Ergebnisse entsprechen denen anderer Studien mit ausschließlich chronischen HD-Patienten mit systemischen bakteriellen Infektionen<sup>43,63</sup>. Bei den HD-Patienten mit bakteriellen Infektionen der vorliegenden Studie lagen die PCT-Werte zwischen 1,9 und 214,6 ng/ml. Es gab hier keine Überschneidungen des PCT zwischen infizierten und nicht infizierten Patienten.

Die Spezifität für PCT zur Detektion bakterieller Infektionen betrug in der vorliegenden Studie bei einem Referenzbereich von  $< 1,5$  ng/ml für PCT 96,9 %, bei dem herkömmlichen Referenzbereich von  $< 0,5$  ng/ml 75,9 %. Die Sensitivität betrug für beide Referenzbereiche 100 %.

CRP lag bei Patienten mit bakteriellen Infektionen mit einem MW  $\pm$  SD von  $14,6 \pm 8,7$  mg/dl bei maximal 36,2 mg/dl. Diese Werte waren gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ). Die Spezifität von CRP zur Detektion bakterieller Infektionen betrug, bezogen auf den Referenzbereich von  $< 0,5$  ng/ml 45,7 %, die Sensitivität 100 %.

Bei gleicher Sensitivität zeigte sich also in der vorliegenden Studie im Vergleich zu PCT eine geringere Spezifität des CRP zur Detektion bakterieller Infektionen.

Hinsichtlich der erhöhten CRP-Werte bei niereninsuffizienten Patienten ohne Infektion oder Autoimmunerkrankung könnte auch für diesen Parameter eine Erhöhung des Grenzwertes diskutiert werden. Andererseits lagen hier starke Überschneidungen des Parameters zwischen den infizierten und nicht infizierten Patienten vor. Ähnlich starke Überschneidungen der CRP-Werte fanden auch Herget-Rosenthal et al. in einer Studie an 68 Patienten mit chronischem Nierenversagen, die mit HD behandelt wurden<sup>43</sup>.

Die Leukozytenzahl war in der vorliegenden Studie bei Patienten mit systemischer Infektion stark erhöht (MW  $\pm$  SD  $14600 \pm 8700/\mu\text{l}$ ). Die Berechnung der Spezifität und Sensitivität der Leukozyten zur Detektion bakterieller Infektionen ergab 88,9 % für die Spezifität und 51,4 % für die Sensitivität.

Bei Patienten mit Autoimmunerkrankung und ohne Infektion waren die PCT-Werte

nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Sie lagen zwischen 0 und 1,7 ng/ml (MW  $\pm$  SD 0,36  $\pm$  0,46 ng/ml).

Schwenger et al fanden im Vergleich zwischen Patienten mit SLE und solchen mit ANCA-positiver Vaskulitis bei letzteren eine leichte Erhöhung der PCT-Spiegel<sup>102</sup>. In der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Unterschiede der PCT-Werte zwischen Patienten mit SLE und ANCA-positiver Vaskulitis festgestellt werden. Dies ist am ehesten auf die geringe Größe der Untergruppe von Patienten mit ANCA-positiver Vaskulitis zurückzuführen. Der höchste PCT-Wert (1,7 ng/ml) in der Gruppe der Autoimmunerkrankten ohne Infektion wurde jedoch bei einer Patientin mit ANCA-positiver Vaskulitis gemessen.

Der Mittelwert für CRP betrug bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen 2,8 mg/dl (MW  $\pm$  SD 2,8  $\pm$  3,2 mg/dl). Der höchste Wert lag bei 22,9 mg/dl. Die CRP-Werte waren hier signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht ( $p < 0,001$ ).

Die Leukozyten waren bei den Patienten mit Autoimmunerkrankungen hochnormal bis erhöht (MW  $\pm$  SD 8960  $\pm$  4400/ $\mu$ l).

Verschiedene Studien stellten Vergleiche zwischen CRP und PCT an. Es zeigte sich, dass PCT zuverlässiger zwischen einer bakteriellen und einer viralen Infektion zu unterscheiden vermag<sup>25,27,91</sup>. Hegert et al verglichen die Wertigkeit von konventionellen Laborparametern und PCT bei Patienten mit posttraumatischem SIRS (systemic inflammatory response syndrom) und Sepsis. Die PCT-Spiegel lagen in der Sepsisgruppe während des gesamten Krankheitsverlaufes höher als in der SIRS-Gruppe. Im Gegensatz dazu waren CRP und eine Reihe anderer Parameter in den zwei Gruppen nicht deutlich voneinander zu unterscheiden<sup>39</sup>. In einer klinischen Studie mit nierentransplantierten Patienten wurden CRP und PCT als Parameter zur Differenzierung zwischen Abstoßungsreaktion und Infektion verglichen. Hier wies PCT eine höhere Spezifität als CRP auf<sup>20</sup>.

Die Abgrenzung einer Infektion von einer Autoimmunerkrankung ist mit Hilfe von CRP schwierig. Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen konnten erhöhte CRP-

Spiegel bei gleichzeitiger Infektion und ohne Vorhandensein einer solchen nachgewiesen werden <sup>19,102</sup>. Ob erhöhte Akute-Phase-Marker im Rahmen einer Autoimmunerkrankung aufgrund der immunologischen Reaktion oder aufgrund einer akuten Infektion entstehen, ist also im Einzelfall schwer zu unterscheiden <sup>102</sup>. Harrison et al fanden bei Patienten mit akutem Nierenversagen und Infektion ein CRP-Spitze erst 48-72 Stunden nach Anstieg des Fiebers. CRP zeigte sich hier als verhältnismäßig später Indikator für eine Infektion <sup>34</sup>. Verschiedene Studien fanden einen Zusammenhang zwischen erhöhten CRP - Serumspiegel und Arteriosklerose <sup>36,93</sup>. Auch mit dem Lebensalter steigt der CRP-Wert im Serum <sup>38</sup>. Bei HD-Patienten fanden Owen und Lawrie bei 35 % ihrer 1054 Patienten erhöhte CRP-Werte <sup>86</sup>, Zimmermann et al bei 46 % der Patienten ein CRP von > 0,8 mg/dl <sup>121</sup>. In einer Studie von Level et al. lagen die CRP-Werte bei 70 % der HD-Patienten > 0,5 mg/dl und bei 50 % der HD-Patienten bei > 1 mg/dl <sup>63</sup>. CRP ist ein sehr sensitiver aber unspezifischer Entzündungsmarker. Ohne das klinische Bild eines Patienten lassen sich erhöhte CRP-Spiegel nicht interpretieren <sup>50</sup>.

Insgesamt zeigt sich in der vorliegenden Studie das PCT dem CRP als Indikator für schwere bakterielle Infektionen überlegen. Diese Beobachtung an 197 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung entspricht den Ergebnissen von Vergleichen der beiden Parameter bei Patienten mit normaler Nierenfunktion <sup>2,4,18,72,119</sup>.

Die Leukozyten zeigten sich von einer eingeschränkten Nierenfunktion und auch von der HD weitgehend unbeeinflusst (MW  $\pm$  SD 7490  $\pm$  2340/ $\mu$ l). Eine in anderen Studien beschriebene Leukopenie bei chronische HD Patienten wurde nicht beobachtet <sup>33,45</sup>. Die Leukozytenzahl zeigte sich in der vorliegenden Studie als ein spezifischer, aber wenig sensitiver Marker.

#### 4.3 Beurteilung der Beispielfälle

Harrison et al stellten fest, dass CRP bei Patienten mit akutem Nierenversagen und Infektion als Entzündungsindikator und Verlaufsparemeter zur Therapiekontrolle nützlich sein kann<sup>34</sup>. Jaresova et al fanden eine Korrelation von PCT und CRP- Werten bei Patienten nach Nierentransplantation mit bakterieller Infektion. Bei Patienten nach Nierentransplantation mit viraler Infektion oder akuter Abstossungsreaktion korrelierten die beiden Parameter nicht<sup>50</sup>.

Bei allen vier Beispielfällen korrelierten in der vorliegenden Studie die PCT- und CRP-Verläufe signifikant. Bei den zwei Patienten mit Autoimmunerkrankung war PCT nur im Falle einer zusätzlichen bakteriellen Infektion erhöht, während die CRP-Werte kontinuierlich über dem Referenzbereich lagen.

Diese Fälle zeigen, dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Hilfe von PCT die Diagnosestellung und Therapiekontrolle einer systemischen bakteriellen Infektion möglich ist. Dies gilt auch für Patienten mit zusätzlicher Autoimmunerkrankung. PCT hat sich zusammen und im Vergleich mit CRP als hilfreicher Parameter zur Detektion und Verlaufskontrolle bakterieller Infektionen erwiesen.

#### 4.4 Schlussfolgerungen

In den Untersuchungen der vorliegenden Studie wurde PCT von einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht beeinflusst. Der Parameter ermöglichte eine Differenzierung zwischen niereninsuffizienten Patienten ohne und solchen mit systemischer bakterieller Infektion, sowie zwischen niereninsuffizienten Patienten mit systemischer bakterieller Infektion und solchen mit Autoimmunerkrankungen. Bei chronischen HD-Patienten muss eine ständige Induktion des PCT durch die Hämodialyse bedacht werden. Bei einem erhöhten Grenzwert von 1,5 ng/ml zeigte sich PCT aber auch hier als geeigneter Parameter zur Früherkennung und Differentialdiagnose von systemischen bakteriellen Infektionen chronisch

Nierenkranker. Somit wäre PCT ein nützlicher Parameter für Entscheidungen bezüglich der Therapie nierenkranker Patienten in jedem Stadium der Niereninsuffizienz.

Die unter 4.6.1 bis 4.6.4 beschriebenen Fälle zeigen exemplarisch den Verlauf von PCT über mehrere Tage hinweg.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass mit Hilfe von PCT der Verlauf einer bakteriellen Infektion und die Kontrolle der Therapie bei niereninsuffizienten Patienten erfolgreich und zuverlässig beobachtet und beurteilt werden kann. Dies ist auch möglich, wenn die Patienten zusätzlich an einer Autoimmunerkrankung leiden.

PCT-Messungen können die klinische Untersuchung oder mikrobiologische Tests nicht ersetzen. Sie können jedoch zu einer schnelleren Diagnosefindung und höherer diagnostischer Genauigkeit bei Patienten mit Niereninsuffizienz beitragen.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sind einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt. Eine Infektion sollte hier deshalb besonders früh erkannt und rasch therapiert werden. Bei gleichzeitig ablaufenden unterschiedlichen Entzündungsreaktionen im Organismus, von denen besonders auch Patienten mit Nierenerkrankungen betroffen sind - sei es durch die Hämodialyse, durch Autoimmunerkrankungen oder durch die Abstossungsreaktion gegenüber einer Spenderniere - kann es schwierig sein, eine bakterielle Infektion von einer anderen Entzündungsreaktion abzugrenzen. Für die Therapie des Patienten ist das aber von entscheidender Bedeutung.

PCT, eine neuer Parameter zur Diagnostik bakterieller Infektionen, zeigte sich in der vorliegenden Studie durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht beeinflusst. Lediglich die Hämodialyse bewirkte einen leichten PCT-Anstieg, was zu der Überlegung führte, den Referenzbereich für PCT bei Hämodialysepatienten von  $< 0,5 \text{ ng}/\mu\text{l}$  auf  $< 1,5 \text{ ng/ml}$  zu erhöhen.

Bei systemischer bakterieller Infektion ließ sich, unabhängig von der renalen Grunderkrankung der Patienten, eine vermehrte Freisetzung von PCT nachweisen.

Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wurden erhöhte PCT-Werte nur gefunden, wenn zusätzlich eine bakterielle Infektion bestand. Ansonsten war PCT hier nicht erhöht. Im Gegensatz dazu konnte bei autoimmunerkrankten Patienten aber ein kontinuierlich erhöhtes CRP beobachtet werden.

Eine exemplarische Verlaufsbeobachtung des PCT bei einigen Patienten über mehrere Tage hinweg zeigte, dass der PCT-Spiegel mit erfolgreicher antibiotischer Therapie kontinuierlich bis in den Referenzbereich absank. Hierdurch wurde bestätigt, dass es mit Hilfe von PCT auch bei nierenerkrankten Patienten möglich ist, den Verlauf einer bakteriellen Infektion und deren Therapie zu kontrollieren.

Bei routinemäßigen Messungen könnte mit Hilfe von PCT möglicherweise unnötige Antibiotikagabe vermieden werden. Im Hinblick auf die sich weltweit verbreitenden multiresistenten Erreger wäre das ein weiterer Vorzug des Parameters. Natürlich muss hierbei auch eine Kostenabwägung zwischen PCT-Messung und Antibiotikatherapie erfolgen.

In der vorliegenden Studie erwies sich PCT als nützlicher Parameter für eine frühzeitige Diagnose bakterieller Infektionen und für die Verlaufskontrolle von Infektionen und deren Therapie bei Patienten mit renalen Erkrankungen.



## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1 Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM

Procalcitonin in diagnosis of severe infections

Eur J Med Res 1996; 1: 331-333

2 Al-Nawas B, Shah PM

Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis

Infection 1996; 24: 434-436

3 Arnett FC; Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wider RL, Hunder GG

The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis

Arthritis Rheum 1988; 31: 315-324

4 Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohoun C

High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection

Lancet 1993; 341: 515-518

5 Ballou SP, Kushner I

C-reactive protein and the acute-phase-response

Adv Intern Med 1992; 37: 313-336

6 Becker KL, O'Neill W, Snider RH, Nylen ES, Jeng J, Silva OL, Lewis MS et al  
Hypercalcitoninemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary  
neuroendocrine cell?

Anatomic Record 1993; 236: 136-138

7 Bertagna XY, Nicholson WE, Pettengill OS, Sorensen GD, Mount CD, Orth ND  
Ectopic production of high molecular weight calcitonin and corticotropin by human  
small cell carcinoma cells in tissue culture: evidence for separate precursors

J Clin Endocrinol Metab 1978; 47: 1390-1393

8 Bingel M, Lonnemann G, Koch KM, Shaldon S, Dinarello CA

Human interleukin-1 production during hemodialysis

Nephron 1986; 43: 161-163

9 Bitkover CJ, Hansson L-O, Valen G, Vaage J

Effects of cardiac surgery on some clinically used inflammation markers and  
procalcitonin

Scand Cardiovasc J 2000; 34:307-314

10 Bittner EW, Hartzog JM, Chendrasekhar A

The effect of granulocyte colony stimulating factor in patients with leukopenia due  
to sepsis

W V Med J 1995; 91: 273

11 Bone RC

The pathogenesis of sepsis

Ann Intern Med 1991; 115: 457-469

12 Bradley A

Procalcitonin: Clinical tool or laboratory curiosity?

Crit Care Med 2000; 28(4): 1224-1225

13 Cate CC, Pettingill OS, Sorensen GD

Biosynthesis of procalcitonin in small cell carcinoma of the lung

Cancer Res 1986; 46: 812-818

14 Chiesa C, Panero A, Rossi N et al

Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates

Clin Inf Dis 1998; 26: 664-672

15 Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, Lamy M

Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity

Ann Surg 1992; 215: 356-362

16 Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C

Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects

J Clin Endocrinol Metab 1994; 79(6): 1605-1608

17 Davis MM, Bjorkmann PJ

T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition

Nature 1988; 334: 395

18 De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner J-D, Glauser MP, Heumann D

Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia

Crit Care Med 1997; 25(4):607-613

19 Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R

Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythemathodes/ systemic antineutrophil cytoplasmatic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection

Arthritis Rheum 1997; 40(7):1250-1256

20 Eberhard OK, Langefeld I, Kuse ER, Brunkhorst FM, Kliem V, Schlitt HJ, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R

Procalcitonin in the early phase after renal transplantation - will it add to diagnostic accuracy?

Clin Transplant 1998; 12:206-211

21 Ertel W, Faist E

Immunologisches Monitoring nach schwerem Trauma

Unfallchirurg 1993; 96: 200-212

22 Fisher J, Magid N, Kallman C, Fanucchi M, Klein L, McCarthy D et al

Respiratory illness and hypophosphatemia

Chest 1983; 83: 504-508

23 Frei U, Schober-Halstenberg HJ

Annual report of the German Renal Registry 1998. Qua-Si Niere Task Group for quality assurance in renal replacement therapy

Nephrol Dial Transplant 1999; 14(5): 1085-1090

24 Friedland JS, Porter JC, Daryanani S, Bland JM, Screatton NJ, Vesely MJ, Griffin GE, Bennett ED, Remik DG

Plasma proinflammatory cytokine concentrations, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) III scores and survival in patients in an intensive care unit

Crit Care Med 1996; 24: 1775-1781

25 Gendrel D, Assicot M, Raymond J et al

Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection

J Pediatr 1996; 128: 570-573

26 Gendrel D, Buhon C

Procalcitonin, a marker of bacterial infection. Editorial

Infection 1997; 25(3): 133-134

27 Gendrel D, Raymond J, Assicot M et al

Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis

Clin Inf Dis 1997; 24:1240-1242

28 Gerard Y, Hober D, Assicot M, Alfandari S, Ajana F, Bourez JM, Chidiac C et al

Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV

J Infect 1997; 35: 41-46

29 Goes N, Chandraker A

Human leukocyte antigen matching in renal transplantation: an update

Curr Opin Nephrol Hypertens 2000; 9 (6): 683-687

30 Gramm HJ, Reinhart K, Goecke J, Bülow JV

Early clinical, laboratory and hemodynamic indicators of sepsis and septic shock

in: Reinhart K, Eyrich K (Hrsg.) Sepsis - an interdisciplinary challenge

Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1989: 45-57

31 Guidet B, Piot O, Masliah J, Barakett V, Maury E, Bereziat G, Offenstadt G

Secretory non-pancreatic phospholipase A2 in severe sepsis: relation to endotoxin, cytokines and thromboxane B2

Infection 1996; 24: 103-108

32 Hakim RM

Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. Editorial review

Kidney Internat 1993; 44: 484-494

33 Hakim RM, Lowrie EG

Hemodialysis-associated neutropenia and hypoxemia: the effect of dialyzer membrane materials

Nephron 1982; 32: 32-39

34 Harrison NA, Masterton RG, Bateman JM, Rainford DJ

C-reactive protein in acute renal failure

Nephrol Dial Transplant 1989; 4: 864-869

35 Hatherill M, Shane N, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA

Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock

Crit Care Med 2000; 28(7): 2591-2594

36 Haubitz M, Brunkhorst R, Wrenger E, Froese P, Schulze M, Koch KM

C-reactive protein and chronic chlamydia pneumoniae infection - long term predictors for cardiovascular disease and survival in patients on peritoneal dialysis

Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 809-815

37 Haubitz M, Brunkhorst R, Wrenger E, Froese P, Schulze M, Koch KM

Chronic induction of C-reactive protein by hemodialysis but not by peritoneal dialysis therapy

Peritoneal Dialysis Internat 1996; 16: 158-162

38 Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB

Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina

Lancet 1997; 349: 462-466

39 Hegert M, Lestin H-G, Scherkus M, Brinker K, Klett I, Stranz G, Lestin F

Procalcitonin in patients with sepsis and polytrauma

Clin Lab 1998; 44:659-670

40 Hensel M, Volk T, Döcke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, Konertz W, Kox WJ

Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass

Anaesthesiology 1998; 89: 93-104

41 Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Urena P, Deschamps-Latscha B

Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor  $\alpha$

Kidney Int 1990; 37: 116-125

42 Herbelin A, Urena P, Nguyen AT, Zingraff J, Deschamps-Latscha B

Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure

Kidney Int 1991; 39: 954-960



43 Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F, Hüsing J, Strupat M, Philipp T, Kribben A

Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis

Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 975-979

44 Hilschmann N

Die Immunität - eine vorprogrammierte Reaktion auf das Unerwartete

in: von Dittfurth H (Hrsg) Mannheimer Forum, Boehringer, Mannheim, 1982/83: 132

45 Hoenich NA, Johnston SRD, Woffindin C, Kerr DNS

Hemodialysis neutropenia: the role of membrane type and reuse

Contrib Nephrol 1984; 37: 120-128

46 Hörl WH

Infektionsgefährdung des urämischen Patienten

Nieren und Hochdruckkrankheiten 1995; 24: 275-278

47 Honkanen E, Grönhagen-Riska C, Teppo A-M, Maury CPJ, Meri S

Acute-phase proteins during hemodialysis: correlations with serum interleukin-1 $\beta$  levels and different dialysis membranes

Nephron 1991; 57: 283-287

48 Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K

Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients

Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 1956-1960

49 Jacobs JW, Lund PK, Potts JT jr, Bell NH, Habener JF

Procalcitonin is a glycoprotein

J Biol Chem 1981; 256(6): 2803-2807

50 Jaresova M, Striz I, Cermakova J, Lacha J, Sedlacek J, Mudra K, Hana I,

Vitko S

Serum procalcitonin concentrations in transplant patients with acute rejection and bacterial infection

Immunology Letters 1999; 69: 355-358

51 Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CGM, McCluskey RT, Sinico RA, Rees AJ, van Es LA, Waldherr R, Wiik A

Nomenclature of systemic vaskulitides: proposal of an international consensus conference

Arthritis Rheum 1994; 37: 187-192

52 Kaipiainen-Seppanen O, Myllykangas-Lousvjarvi R, Lampainen E, Ikaheimo R

Intensive treatment of rheumatoid arthritis reduces need for dialysis due to secondary amyloidosis

Scand J Rheumatol 2000; 29 (4): 232-235

53 Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K

Procalcitonin - a new indicator of the systemic response to severe infection

Infection 1997; 25: 329-334

54 Karzai W, Oberhoffer M, Reinhard K

Procalcitonin - ein diagnostischer Parameter bei Sepsis

Intensivmed 1999; 36(6):493-499

55 Khan IN, Catto GRD

Long-term complications of dialysis: infection

Kidney Int 1993; 43 (Suppl 41): 143-148

56 Kilger E, Pichler B, Goetz AE, Rank N, Welte M, Mörstedt K, Vetter HO, Gödje O, Schmitz C, Lamm P, Engelschalk E, Muehlbeyer D, Frey L

Procalcitonin as a marker of systemic inflammation after conventional or minimal invasive coronary artery bypass grafting

Thorac Cardiovasc Surg 1998; 46: 130-133

57 Kribben A, Philipp Th

Editorial: Deutsche Medizinische Wochenschrift Themenschwerpunkt Nephrologie

Deutsche Medizinische Wochenschrift 2000; 125(34-35): 995

58 Kuhlmann M, Grindt M, Riegel W

Chronische Niereninsuffizienz

in: Alexander K, Daniel WG, Diener H-C, Freund M, Köhler H, Matern S, Maurer HH, Michel BA, Nowak D, Risler T, Schaffner A, Scherbaum WA, Sybrecht GW,

Wolfram G, Zeitz M (Hrsg.): TIM-Thiemes Innere Medizin, Thieme 1999: 1400-1416

59 Kushner I

C-reactive protein and the acute phase response

Hosp Pract 1990; 25 (3A): 13-28

60 Laczika K, Knapp S, Derfler K, Soleiman A, Horl WH, Druml W

Immunoabsorption in Goodpasture's syndrome

Am J Kidney Dis 2000; 36 (2) 392-395

61 Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, et al

The complete sequence of preprocalcitonin

FEBS 1984; 167:93-97

62 Lecharny JB, Khater D, Bronchard R, Philip I, Durand G, Desmonds JM, Dehoux M

Hyperprocalcitoninemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery

Crit Care Med 2001; 29 (2): 323-325

63 Level C, Chauveau P, Delmas Y, Lasseur C, Pelle G, Peuchant E, Montaudon D, Combe C

Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients?

Nephrol Dial Transplant 2001; 16(5): 980-986

64 Lind L, Carlstedt F, Rastad J, Stiernström H, Stridsberg M, Ljunggren Ö, Wide L, Larsson A,

Hellmann P, Ljunghall S

Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients

Crit Care Med 2000; 28(1): 93-99

65 Lipsky PE, Diamond B

Autoimmunity and autoimmune diseases

in: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL

(Hrsg.): Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th edition, The MC Graw-Hill Companies Inc., 2001: 1839-1843

66 Lonnemann G, Koch KM, Shaldon S, Dinarello CA

Studies on the ability of hemodialysis membranes to induce, bind and clear human interleukin-1

J Lab Clin Med 1988; 112: 76-86

67 Mailloux LU, Bellucci AG, Wilkes BM,

Mortality in dialysis patients: analysis of the courses of death

Am J Kidney Dis 1991; 3:326-335

68 Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J

Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery

Intensive Care Med 1998; 24: 680-684

69 Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J  
Procalcitonin - influence in temperature, storage, anticoagulation and arterial or  
venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations  
Eur J of Clin Chem Clin Biochem 1997; 35(8): 597-601

70 Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K  
Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic  
inflammatory response syndrom  
Intensive Care Med 1998; 24: 185-188

71 Molnar Z, Szakmany T  
Mikroalbuminuria and serum procalcitonin levels following oesophagectomy  
European Journal of Anaesthesiology 2000; 17, 464-465

72 Monneret G, Doche C, Duran DV, Lepape A, Bienvenu J  
Procalcitonin as a specific marker of bacterial infection in adults  
Clin Chem Lab Med 1998; 36: 67-68

73 Monneret G, Labaune JM, Isaac C et al  
Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections  
Acta Pediatr 1997; 86: 209-212

74 Monneret G, Laroche B, Bienvenue J  
Procalcitonin is not produced in circulating blood cells  
Infection 1999; 27(1): 34-35

75 Moore FA

Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon

J Trauma 1996; 40: 501-510

76 Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL, Kalifa G, Bohuon C, Gendrel D

Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia

Arch Dis Child 2001; 84(4): 332-336

77 Natanson C, Hoffmann WD, Suffredini A, Eichacker PQ, Danner RL

Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis

Ann Intern Med 1994; 120: 771-783

78 Nijsten MWN, Olinga P, Theeuwes T, de Vries EGE, Koops HS, Groothuis GMM, Limburg PC, ten Duis HJ, Moshage H, Hoekstra HJ, Bijzet J, Zwaveling JH

Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro

Crit Care Med 2000; 28(2): 458-461

79 Nylen ES, Jeng J, Jordan MH, Snider RH, Thompson KA, Lewis MS, O'Neill WJ et al

Late pulmonary sequela following burns: persistence of hyperprocalcitoninemia using a 1-57 amino acid N-terminal flanking peptide assay

Respir Med 1995; 89: 41-46

80 Nylén ES, O'Neill WJ, Jordan MH et al

Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns

Horm Metab Res 1992; 24: 439-434

81 Nylén ES, Snider RH, Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL

Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia

The Am Journal of Medical Sciences 1996; 312: 12-16

82 Nylén ES, Whang KT, Snider RH jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL

Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis

Crit Care Med 1998; 26: 1001-1006

83 Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Reinhart K

Procalcitonin - ein neuer diagnostischer Parameter bei schweren Infektionen und Sepsis

Anaesthesist 1998; 47:581-587

84 Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jäger L, Reinhart K

Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharids and sepsis-related cytokines in vitro

J Lab Clin Med 1999; 134: 49-55



85 Oberhoffer M, Vogelsang H, Rußwurm S, Hartung T, Reinhart K

Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis

Clin Chem Lab Med 1999; 37(3): 363-368

86 Owen WF, Lowrie EG

C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance of hemodialysis patients

Kidney Int 1998; 54: 627-636

87 Peduzzi P, Shatney C, Sheagren J, Sprung C

Predictors of bacteremia and gramnegative bacteremia in patients with sepsis. The Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Study Group

88 Pepys

CRP-fifty years on

Lancet 1981; 1(8221): 653-657

89 Peters H-D, Ganser A

Übersicht über regulatorische Polypeptide (Zytokine)

Pharm Ztg Wiss 1993; 138: 31 und 67

90 Raska KJR, Raskova J, Shea SM et al

T cell subset and cellular immunity in end-stage renal disease

Am J Med 1983; 83: 764-772

91 Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG

The potential role of procalcitonin and interleukine 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis

GUT 1997; 41: 832-840

92 Rauvoa L, Lukac J, Levy Y, Rovensky J, Shoenfeld Y

High dose intravenous immunoglobulins for lupus nephritis - a salvage immunomodulation

Lupus 2001; 10(3): 209-213

93 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH

Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men

N Engl J Med 1997; 336: 973-979

94 Ridzon R, Onorato IM

Infection in organ-transplanted recipients

New Engl J Med 1998; 339: 1245

95 Rintala EM, Aittoniemi J, Laine S, Nevalainen TJ, Nikoskelainen J

Early identification of bacteremia by biochemical markers of systemic inflammation

Scand J Clin Lab Invest 2001; 61(7): 523-530

96 Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbach H-G, marohl K, Kuhlmann W-D, Weinhold C

Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein

Clin Chem Lab Med 1999; 37(3): 275-279

97 Ruiz P, Gomez F, Schreiber AD

Impaired function of macrophage Fc receptors on end stage renal disease

N Engl J Med 1990; 322: 717-722

98 Saffle JR, Sullivan JJ, Tuohig GM, Larson CM

Multiple organ failure in patients with thermal injury

Crit Care Med 1993; 21: 1673-1683

99 Sanchez GJ, Venkataraman PS, Pryor RW, Parker MK, Fry, HD, Blick KE

Hypercalcitoninemia in acutely ill children: studies of serum calcium, blood ionized calcium and calcium-regulating hormones

J Pediatr 1989; 114: 952-956

100 Schmidt M, Burchardi C, Sitter T, Held E, Schiffli H

Procalcitonin in patients undergoing chronic hemodialysis

Nephron 2000; 84(2): 187-188

101 Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W  
Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis  
Crit Care Med 2000; 28(6): 1828-1832

102 Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K  
CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of  
procalcitonin  
Infection 1998; 26:274-276

103 Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Köhl 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

104 Sethi D, Muller BR, Brown EA, Maini RN, Gower PE  
C-reactive protein in haemodialysis patients with dialysis arthropathy  
Nephrol Dial Transplant 1988; 3: 269-271

105 Sitter T, Bergner A, Schiffli H  
Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human  
erythropoietin in hemodialysis patients  
Nephrol Dial Transplant 2000; 15(8): 1207-1211

106 Skorecki K, Green J, Brenner BM

Chronic renal failure

in: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL  
(Hrsg.): Harrison`s Principles of Internal Medicine, 15th edition, The MC Graw-Hill  
Companies Inc., 2001: 1551-1562

107 Smith MD, Suputtamongkol Y, Chaowagul W et al

Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis

Clin Infect Dis 1995; 20:641-645

108 Staehler M, Hammer C, Meiser B, Reichard B

Procalcitonin: a new marker for differential diagnosis of acute rejection and  
bacterial infection in heart transplantation

Transplantation Proceedings 1997; 29: 584-585

109 Tabassian AR, Nysten ES, Linnoila RI, Snider RH, Cassidy MM, Becker KI

Stimulation of hamster pulmonary neuroendocrine cells and associated peptides  
by repeated exposure to cigarette smoke

Am Rev Respir Dis 1989; 140(2): 436-440

110 Tamura S, Ueki K, Ideura H, Tsukada Y, Maezawa A, Kawai H, Wakamatsu  
R, Yano S, Nojima Y, Naruse T

Corticosteroid therapy in patients with IgA nephropathy and impaired renal  
function

Clin Nephrol 2001; 55(3): 192-195

111 Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mc Shane DJ, Rothfiel NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ

The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus  
Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-1277

112 Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent J-L

Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit  
Crit Care Med 1999; 27(2): 498-503

113 Ulrich C, Keil K, Hermann W, Kuhlmann M et al

Procalcitonin: a further acute phase parameter in patients undergoing  
haemodialysis

J Am Soc Nephrol 2000; 11: 501A

114 Vanholder R, De Smet R, Vogeleere P, Hsu C, Ringoir S

The uremic syndrom

in: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (Hrsg): Replacement of  
renal function by dialysis, 4th edition Kluwer Academic Publishers, Dordrecht  
1996: 1-33

115 Verrier ED, Boyle EM jr.

Endothelial cell injury in cardiovascular surgery

Ann Thorac Surg 1996; 62 (3): 915-922

116 Viallon A, Zeni F, Pouzet V, Lambert C, Quenet S, Aubert G, Guyomarch S, Tardy B, Bertrand J-C

Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines

Intensive Care Med 2000; 26: 1082-1088

117 Vincent J-L

Procalcitonin: the marker of sepsis?

Crit Care Med 2000; 28(4): 1226-1227

118 Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W

Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure and mortality in injured patients

Crit Care Med 2000; 28(4): 950-957

119 Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylén ES, Snider RH, Simon GL, Goldberg RL, Becker KL

Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation

J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(9): 3296-3301

120 Wu AHB

C-reactive protein in coronary artery disease: new roles for an old marker and a very old protein

DPC News&Views, Los Angeles, Herbst 1999

121 Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C,  
Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients  
Kidney Int 1999; 55: 648-658

122 Zimmermann J, Schramm L, Kulzer P, Korhammer M, Wanner C  
Infektionsgefährdung und Wundheilungsstörungen bei Dialysepatienten  
Zentralbl Chir 1996; 121: 58-60



## 7 DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Priv. Doz. Dr. med. T. Sitter für die Bereitstellung des Themas und die Beratung und Unterstützung während der gesamten Arbeit.

Herrn Dr. med. M. Schmidt danke ich für die Zusammenarbeit.

Frau Maslov gilt mein Dank für die Hilfe bei Einsicht in die Patientendaten.

Bei Frau Beranek bedanke ich mich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Für die Minimierung der Zahl von Schreibfehlern haben Christoph, Martin und Steffi gesorgt-danke.

## 8 LEBENSLAUF

Name	Schneider
Vorname	Susanne
Adresse	Mooseggstr.21, CH - 3550 Langnau
Geburtsdatum	1.2.1976
Geburtsort	Stuttgart
Staatsangehörigkeit	Deutsch

### **Schulbildung**

1982-1983	Pestalozzigrundschule, Stuttgart, 1983-1984 Deutsche Schule London, GB
1986-1995	Karls-Gymnasium, Stuttgart, Jan-Juli 1993 Leys School, Cambridge, GB
1995	Abitur
1995-1996	Praktikum im Schifferkinderheim, Mannheim

### **Studium**

1996-1999	Medizinstudium Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
1999-2002	Medizinstudium Ludwig-Maximilians-Universität, München
2001-2002	1. Terial PJ Chirurgie, Regionalspital Emmental, Langnau, Schweiz
2002	2. Terial PJ Pädiatrie, MG Hospital, Castlebar, Irland

2002	3. Terial PJ Innere Medizin, Krankenhaus Harlaching, München
1999-2003	Doktorarbeit in der Nephrologie, Medizinische Klinik-Innenstadt der LMU München, Thema: Procalcitonin – ein diagnostischer Parameter bei Infektionen chronisch Nierenkranker
2002	3. Staatsexamen

### **Berufstätigkeit**

seit 2003	Assistenzärztin (ÄiP) in der chirurgischen Abteilung des Regionalspitals Emmental, Langnau, CH
-----------	--

### **Medizinische Praktika**

1997	Praktikum Pathologie, VA Medical Center, Palo Alto, USA
1998	Famulatur Chirurgie, Krankenhaus Friedrichstadt, Dresden
1999	Famlatur Anästhesie, St. Gertrauden-Krankenhaus, Berlin
2000	Famulatur Pädiatrie, Gesundheitsamt München
2000	Famulatur Innere Medizin, RPA Hospital, Sydney, Australien
2001	Famulatur Dermatologie, Krankenhaus Schwabing, München

### **Hobbies**

Musik	Geige und Klavier
Sport	Schwimmen, Tennis, Skifahren
Jugendarbeit	Gruppenleiter und Freizeitbetreuer in der Gemeinde

