

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München - Großhadern  
(Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. K.-W. Jauch)

# **Procalcitonin als Prognoseparameter bei chirurgischen Intensivpatienten**

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

vorgelegt von  
Yesim Yilmaz  
aus München  
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang H. Hartl

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Beatrice Bachmeier

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 11.11.2010

Meinen Eltern und meinen Freunden gewidmet

## Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis.....	3
1.	Einleitung.....	4
2.	Fragestellung.....	7
3.	Patientengut und Methodik.....	8
3.1	Patientengut und Rahmenbedingungen.....	8
3.2	Datenerhebung.....	9
3.3	Definitionen der Variablen.....	10
3.3.1	Postoperative Krankenhausverweildauer.....	10
3.3.2	Art des chirurgischen Eingriffs.....	10
3.3.3	Primäre chirurgische Diagnose.....	10
3.3.4	Aufnahmenmodus.....	11
3.3.5	APACH II Score.....	11
3.3.6	Procalcitonin.....	15
3.3.7	Interleukin-6.....	18
3.3.8	C-reaktives Protein.....	18
3.3.9	Postoperative Morbidität.....	19
3.4	Statistische Analyse.....	20
3.4.1	Regressionsmodelle hinsichtlich des Zeitpunktes der Entlassung (Krankenhausverweildauer).....	20
3.4.2	Regressionsmodelle hinsichtlich Morbidität und Letalität.....	22
3.4.3	Receiver operator characteristic Kurven.....	23
4.	Ergebnisse.....	25
4.1	Klinische Ergebnisse.....	25
4.2	Assoziation von APACHE II Score und von CRP-, PCT- und IL- 6- Konzentrationen mit der Letalität.....	26
4.3	Assoziation von APACH II Score und von CRP-, PCT- und IL-6- Konzentrationen mit der Morbidität.....	34
4.4	Assoziation von APACH II Score und von CRP-, PCT- und IL-6- Konzentrationen mit der postoperativen Krankenhausverweildauer.....	40
5.	Diskussion.....	47

5.1	Das Ausmaß von Morbidität und Letalität.....	47
5.2	Die prognostische Bedeutung von PCT für die Letalität.....	48
5.3	Die prognostische Bedeutung von Procalcitonin für die Morbidität und Krankenhausverweildauer.....	54
5.4	Limitierung der Studie.....	56
6.	Zusammenfassung.....	57
7.	Anhang.....	60
7.1	Tabellenverzeichnis.....	60
7.2	Abbildungsverzeichnis.....	61
8.	Literaturverzeichnis.....	63
9.	Danksagung.....	72
10.	Curriculum vitae.....	73

## Abkürzungsverzeichnis

1. APACHE II Score - Acute physiology and chronic health II Score
2. AUC - Area under the curve
3. CCP1 - Carboxyl-Terminus Peptid 1
4. CHE - Chronic Health Evaluation
5. CI - Konfidenzintervall
6. CRP - C-reaktives Protein
7. IL-6 - Interleukin-6
8. ISS - Injury Severity Score
9. OR - Odds ratio
10. PCT - Procalcitonin
11. ROC Kurve - Receiver operating characteristic Kurve
12. SIRS - Systemic inflammatory response syndrome
13. TNF- $\alpha$  - Tumornekrosefaktor alpha
14. HR - Hazard ratio

## 1. Einleitung

Die Zunahme komplexer chirurgischer Eingriffe bei Hochrisikopatienten führte in den letzten Jahren auch zu einem Anstieg der postoperativen Komplikationshäufigkeit (Sepsis, SIRS oder Multitorgandysfunktionen). Gleichzeitig erhöhte sich aufgrund dieser Entwicklung auch der Bedarf an intensivmedizinischer Betreuung und postoperativer Überwachung. Somit stellt das Patientengut einer chirurgischen Intensivstation heutzutage überwiegend ein inhomogenes Hochrisiko-Kollektiv dar, dessen Patienten einerseits manchmal nur für einige Stunden postoperativ zu überwachen sind, andererseits aber auch bei schwerem Organversagen zum Teil über Wochen und Monate intensivmedizinisch behandelt werden müssen. Trotz der verbesserten intensivmedizinischen Versorgung liegt die Letalität bei kritisch kranken Patienten, die bei einem komplizierten Verlauf mehr als drei Tage auf einer Intensivstation therapiert werden müssen, annähernd bei 35% (1).

Ein Hauptproblem bei der Betreuung von Intensivpatienten liegt im frühzeitigen Erkennen von Komplikationen und den damit assoziierten Risikofaktoren. Es ist für die intensivmedizinische Therapie von großer Bedeutung, im Verdachtsfall so schnell wie möglich weiterführende diagnostische Maßnahmen einzuleiten bzw. spezifische Therapien zu veranlassen. Nur eine schnelle Diagnostik und Therapie kann die Prognose kritisch kranker Patienten verbessern. Um bei Intensivpatienten frühzeitig eine Aussage bezüglich der Prognose treffen zu können, wurden in der Vergangenheit zahlreiche Ansätze verfolgt. Einer dieser Ansätze stützt sich dabei auf die Konzentrationsmessung bestimmter Akutphasemarker im Plasma wie Interleukin-

6 (IL-6), Procalcitonin (PCT) und C-reaktives Protein (CRP), welche in zahlreichen Studien hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz untersucht wurden (2-11).

Bis heute stellt jedoch der Acute physiology and chronic health II Score (APACHE II Score), der bei der Aufnahme eines Patienten auf die Intensivstation erhoben wird, den prognostischen Goldstandard dar. Der APACHE II Score wurde entwickelt, um den Schweregrad einer Erkrankung und die damit verbundene Letalitätswahrscheinlichkeit vorhersagen zu können. Zu den verschiedenen Variablen, die den Wert des APACHE II Score bestimmen, zählen klinische sowie laborchemische Messgrößen. Auch das Alter und der Operations- und Gesundheitsstatus des Patienten werden mitberücksichtigt (12, 13). Als Alternative oder Ergänzung zum APACHE II Score wurde in jüngster Zeit speziell das PCT als Vorhersageparameter diskutiert (14). In der Vergangenheit wurde PCT weitgehend als ein diagnostisches Mittel zur Differenzierung zwischen SIRS und Sepsis (also zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Ursachen einer inflammatorischen Reaktion) untersucht.

Bereits 1993 entdeckten Assicot und Mitarbeiter erstmals bei septischen Neugeborenen mit bakterieller oder fungaler Infektion eine signifikante Erhöhung der PCT-Konzentration im Serum (6). Verschiedenen Studien konnten später zeigen, dass es bei Patienten mit schwerer Sepsis einen Zusammenhang zwischen einer gesteigerten Letalität und einer Erhöhung der PCT-Konzentration ( $> 2\text{ng/ml}$ ) gibt (10, 30, 39-41). Noch ist jedoch unklar, ob und ab welcher PCT-Konzentration eine Differenzierung zwischen SIRS und Sepsis möglich ist. So konnten auch bei nicht-septischen Polytraumapatienten oder bei Patienten mit Multiorgandysfunktionen sehr hohe PCT-Konzentrationen (größer oder gleich  $10\text{ ng/ml}$ ) beobachtet werden (21, 22). Besonders schwierig ist die Einstufung von PCT Werten zwischen  $0,5\text{-}2\text{ ng/ml}$ .



Hier müssen neben septischen Prozessen auch andere Ursachen für die Konzentrationserhöhung (Gewebsstrauma, Ischämie/ Reperfusionsschaden etc.) in Betracht gezogen werden. Andererseits schließen auch niedrige PCT-Konzentrationen eine Sepsis nicht sicher aus. Die Bedeutung von Serum-PCT-Konzentrationen als diagnostischer Test ist deswegen bis heute hochgradig umstritten (23, 24).

Eine alternative Verwendung der PCT-Konzentration (anstelle eines Diagnoseparameters) besteht im chirurgischen Fach möglicherweise im Rahmen der Patientenprognose. Unabhängig von der genauen Ursache (SIRS oder Sepsis) könnten Erhöhungen der PCT-Konzentration dazu genutzt werden, postoperative Komplikationen oder die Wahrscheinlichkeit des Versterbens eines Patienten vorherzusagen (25, 26).

Verschiedene Studien haben in der Vergangenheit untersucht, in wiefern es die Messung der PCT-Konzentration erlaubt, Morbidität oder Letalität nach Polytrauma (21, 27), nach kardiopulmonalen Bypass-Operationen (28), nach bauchchirurgischen Eingriffen (29), oder nach septischen Eingriffen (30, 31) vorherzusagen. Die Ergebnisse waren jedoch äußerst widersprüchlich und variierten mit der Art der Grunderkrankung, dem Zeitpunkt der PCT-Messung oder den untersuchten Zielgrößen. Zusätzlich ist bisher unklar, ob die prognostische Güte von PCT-Konzentrationen besser ist als die des APACHE II Scores oder des II-6-Konzentration.

## 2. Fragestellung

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

1. Erlaubt die unmittelbare postoperative PCT-Messung bei einem unselektierten chirurgischen Patientengut mit postoperativer Intensivpflichtigkeit die Früherkennung von Letalität, Morbidität und verlängerter Krankenhausverweildauer?
2. Übersteigt die prognostische Güte der PCT-Konzentration die des APACHE II Scores, oder der Il-6- und CRP- Konzentration?

### **3. Patientengut und Methodik**

#### **3.1 Patientengut und Rahmenbedingungen**

Die vorliegende Untersuchung wurden im Jahre 2005 auf der Chirurgischen Intensivstation und im Institut für Klinische Chemie des Klinikums der LMU München Campus Großhadern durchgeführt. Die unter chirurgischer Leitung stehende Station umfasst 12 Planbetten, die zum größten Teil mit postoperativen Patienten der Klinik belegt werden.

Zur stationären Qualitätskontrolle wurde auf der Chirurgischen Intensivstation bereits im Jahre 1993 eine, auf dem Computerprogramm Microsoft ACCESS beruhende, Datenbank etabliert. In dieser Datenbank wurden prospektiv neben demographischen Daten wie Alter, Geschlecht oder Aufnahmezustand des Patienten täglich eine große Anzahl physiologischer Parameter und durchgeführter Therapien während des gesamten Aufenthalts eines Patienten auf der Intensivstation dokumentiert. Auch wurde am ersten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation der APACHE II Score festgehalten. Routinemäßig erfolgte zu diesem Zeitpunkt auch die Bestimmung der IL-6 und CRP-Konzentrationen.

Im Jahr 2005 hatten wir zusätzlich die Gelegenheit, über einen Zeitraum von zehn Monaten routinemäßig PCT-Konzentrationsmessungen am ersten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation durchzuführen. Die entsprechenden Laborwerte wurden dabei in der Datenbank des Instituts für Klinische Chemie gespeichert. Für die retrospektive Auswertung der Daten wurden beide Datenbanken zusammengeführt. Zusätzliche Informationen wurden aus den Krankenakten erhoben.

Es wurden alle konsekutiven Patienten eingeschlossen, die während des 10-Monatszeitraums direkt postoperativ auf die chirurgische Intensivstation aufgenommen worden waren. Eine kleine Anzahl von Patienten, die aufgrund einer ausschließlich internistischen Grunderkrankung behandelt worden waren, wurde nicht für die Auswertung berücksichtigt. Gegen die retrospektive anonymisierte Analyse gab es keine Einwände von Seiten der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU.

### **3.2 Datenerhebung**

Von jedem Patienten wurden folgende Daten aus den Datenbanken extrahiert beziehungsweise aus den Krankenakten entnommen:

1. Alter
2. Geschlecht
3. Postoperative Krankenhausverweildauer
4. Status bei Krankenhausentlassung: verstorben oder lebend
5. Morbidität (komplizierte postoperative Verläufe) bis zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung
6. Art des chirurgischen Eingriffs
7. Primäre chirurgische Diagnose
8. Status bei Aufnahme auf die Intensivstation
9. APACHE II Score in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf Intensivstation
10. PCT-Konzentration am ersten postoperativen Tag
11. IL6-Konzentration am ersten postoperativen Tag
12. CRP-Konzentration am ersten postoperativen Tag

### **3.3 Definitionen der Variablen**

#### **3.3.1 Postoperative Krankenhausverweildauer**

Diese Variable wurde nur für die überlebenden Patienten berücksichtigt. Die Krankenhausverweildauer (in Tagen) wurde definiert als der Zeitraum, der zwischen dem Tag der postoperativen Aufnahme auf die chirurgische Intensivstation und dem Tag der Entlassung von der chirurgischen Normalstation vergangen war.

#### **3.3.2 Art des chirurgischen Eingriffs**

Hierzu wurden getrennt berücksichtigt:

- Eingriff bei gutartiger Grunderkrankung
- Kurativer Eingriff bei maligner Grunderkrankung (Karzinome, Sarkome)
- Palliativer Eingriff bei maligner Grunderkrankung

#### **3.3.3 Primäre chirurgische Diagnose**

Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer Eingriffsart klassifiziert:

- Abdominalchirurgischer Eingriff
- Thoraxchirurgischer Eingriff
- Gefäßchirurgischer Eingriff
- Unfallchirurgischer Eingriff

### **3.3.4 Aufnahmezustand**

Die Aufnahme auf die Intensivstation konnte auf zwei verschiedene Weisen erfolgen:

1. Aufnahme nach Elektiveingriffen. Hierbei wurden die Patienten zur geplanten postoperativen Überwachung auf die Intensivstation aufgenommen.
2. Notfallmäßig bedingte Aufnahme auf die Intensivstation. Hierzu zählten zum einen Patienten, die zunächst postoperativ auf die chirurgische Normalstation verlegt wurden, die jedoch im Verlauf wegen Komplikationen erneut operiert und anschließend akut postoperativ auf die Intensivstation verlegt wurden. Eine weitere notfallbedingte Aufnahme erfolgte bei Patienten, die primär (von außerhalb der Klinik kommend) wegen eines Notfalles operiert und anschließend auf die Intensivstation aufgenommen wurden. Zu diesen Patienten zählten auch solche, die bei unerwarteten intraoperativen Komplikationen unmittelbar postoperativ intensivpflichtig waren.

### **3.3.5 APACHE II Score**

Die Schwere der Erkrankung nach Aufnahme wurde durch den APACHE II Score (Acute physiology and chronic health evaluation II Score) abgebildet. Dieser Score wurde erstmals 1985 von W.A. Knaus vorgestellt (12). Er wurde primär als Aufnahme-Score entwickelt, kann aber auch täglich bestimmt und so zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden.

Der APACHE II Score setzt sich aus drei Bestandteilen zusammen:

1. Erfassung von 12 klinischen Parametern. Eingang in die Berechnung findet der in einem Zeitraum von 24 Stunden am weitesten von der Norm abweichende Messwert. Die einzelnen Werte werden mit 0-4 Punkten gewichtet (Acute physiology Score, APS (Tabelle 1))

2. Erfassung des Alters (Tabelle 2)
3. Erfassung chronischer Vorerkrankungen. Berücksichtigt werden schwere Organerkrankungen von Herz, Lunge, Niere, Leber und Immunsystem. Bei schwerer Organdysfunktion oder Immuninsuffizienz, die bereits vor Aufnahme vorliegen müssen, werden zusätzlich täglich Punkte gemäß der Chronic Health Evaluation (CHE, Tabelle 3) vergeben, wobei zwischen Notfall- und geplanter Aufnahme unterschieden wird (Tabelle 4).

Tabelle 1:

Acute Physiology Score (APS)

<b>Physiologische Parameter</b>	<b>+4</b>	<b>+3</b>	<b>+2</b>	<b>+1</b>	<b>0</b>	<b>+1</b>	<b>+2</b>	<b>+3</b>	<b>+4</b>
Temperatur (°C)	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Herzfrequenz	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Atemfrequenz	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
AapO2 (mmHg) wenn FIO2≥0,5	≥500	350-499	200-349		<200				
PaO2 (mmHg) wenn FIO2<0,5					<70	61-70		55-60	<55
Arterieller pH	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Serumbikarbonat* (mval/l)	≥52	41-51,9		32-40,9	23-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
Serumnatrium (mval/l)	≥180		160-179	155-159	150-154	130-149	120-129	111-119	≤110
Serumkalium (mval/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Serumkreatinin (mg/dl)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hämatokrit	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leukozyten (x1000/μl)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
15 minus Glasgow-Coma-Score									

\* falls keine arterielle Blutgasanalyse verfügbar ist



Tabelle 2:

Bewertung des Patientenalters für den APACHE II Score

Alter (Jahre)	Punkte
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

Tabelle 3:

Chronic Health Evaluation (CHE), Definition der schweren Organdysfunktion für den APACHE II Score

Leber	Biopsiegesicherte Leberzirrhose und portale Hypertension, vorausgegangenes Leberversagen/-koma/Enzephalopathie
Herz	Herzinsuffizienz NYHA IV
Lunge	COPD, chronische Hypoxie, Hyperkapnie oder pulmonale Hypertension
Niere	Chronische Dialysepflichtigkeit
Immunsystem	Immunsuppression durch Erkrankung oder Therapie

Tabelle 4: Bewertung nach Notfall- bzw geplanter Aufnahme für den APACHE II Score

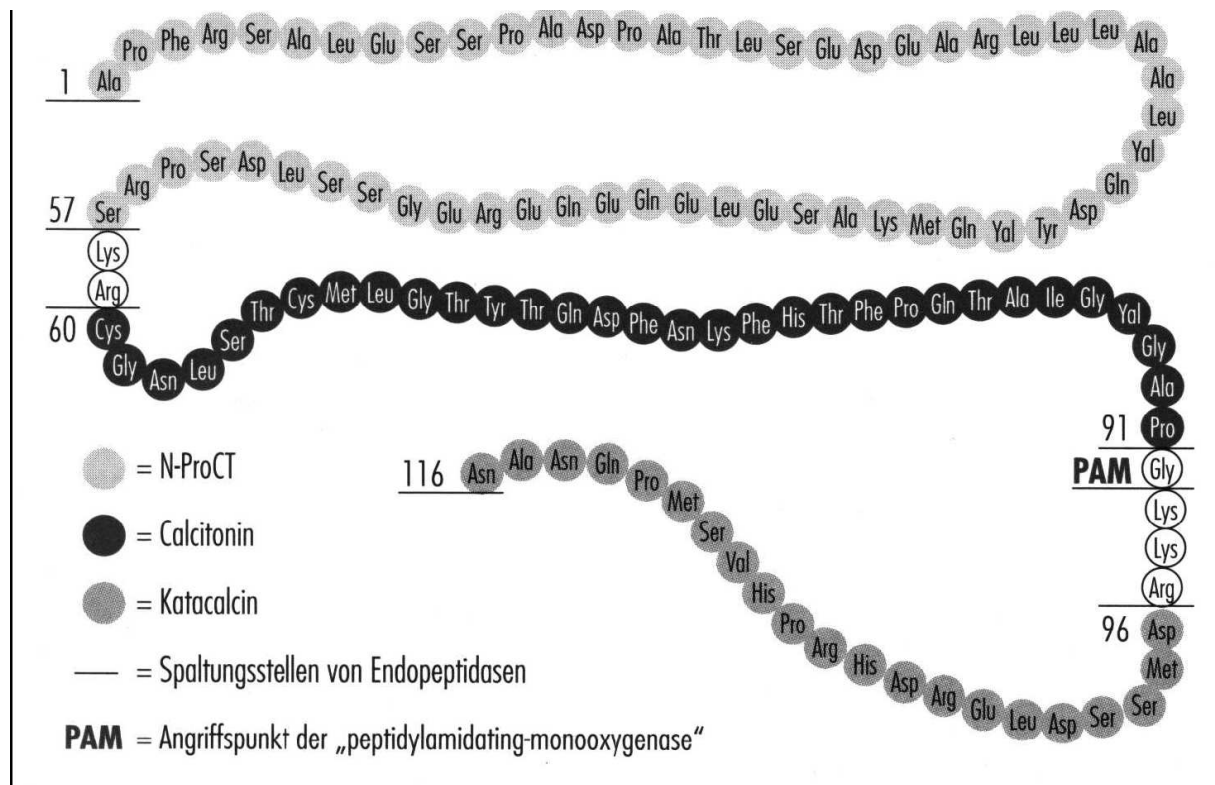
<b>Operativer Status</b>	<b>Gesundheitsstatus</b>	<b>Punkte</b>
Nicht operiert	Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche <sup>4)</sup>	+5
	Keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>und</i> Immunkompetent	+0
Postoperativer Patient nach Notfall-OP	Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche	+5
	Keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>und</i> Immunkompetent	+0
Postoperativer Patient nach Wahleingriff	Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche	+2
	Keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>und</i> Immunkompetent	+0

Die Summe aus APS, CHE und den Punkten für das Alter ergibt den APACHE II Score. Die maximal erreichbare Punktezahl beträgt 71. Für unsere Zwecke (Prognoseabschätzung) verwendeten wir nur den APACHE II Score, der für die ersten 24 Stunden nach Aufnahme bestimmt wurde.

### 3.3.6 Procalcitonin

PCT, die Vorstufe des Calcitonins, ist ein 14-kDA Protein, welches durch ein Calc-1-Gen (auf Chromosom 11 lokalisiert) verschlüsselt und physiologisch durch thyroideale C-Zellen synthetisiert wird. Das PCT Molekül besteht aus drei Anteilen: dem Amino-Terminus, auch Amino-PCT genannt, dem unreifen Calcitonin und dem Carboxyl-Terminus Peptid 1 (CCP-1), auch Katacalcin genannt (Abbildung 1).

Abbildung 1: Molekulare Struktur des Procalcitonins



Geringe Konzentrationen von PCT, gereiftem Calcitonin, CCP-1 und Calcitonin-CCP-1 wurden in der peripheren Zirkulation von gesunden Individuen gefunden (15-17). Allerdings zeigt allein das gereifte Calcitonin im menschlichen Organismus biochemische Aktivität. Nach Schockereignissen, Gewebeschädigung, sowie Infektion oder Sepsis wurde die Calc-1-Transkription und PCT-mRNA-Expression auch in humanen extrathyroidalen Zellen beobachtet, wie z.B. in Mono-, Hepato- oder Adipozyten (18, 19).

Das PCT wirkt nach Induktion (zum Beispiel nach Ausschüttung von bakteriellen Endotoxinen) wie ein Chemokin und lockt weitere Monozyten an. Nach Monozytenkontakt wirkt PCT wiederum hemmend auf die Monozyten und folglich auf die

Akutphaseantwort. Bei septischen Krankheitsbildern können nach Kontakt mit aktivierten Monozyten schließlich auch parenchymatöse Zellen, wie Adipozyten ihre PCT-Synthese steigern (37, 38). Da eine Monozytenaktivierung jedoch auch unabhängig von Mikroorganismen stattfinden kann (z.B. durch tote Zellen), ist eine gesteigerte PCT Synthese nicht notwendigerweise an infektiöse Krankheitsbilder gebunden.

Die Ausschüttung von PCT folgt in vivo einer spezifischen zeitlichen Dynamik. Man konnte in Experimenten mit menschlichen Probanden, denen man zuvor E. coli-Toxin injiziert hatte, zeigen, dass körperliche Symptome, wie Fieber und Gliederschmerzen nach ca. 1-3 Stunden auftraten. Ein Anstieg der PCT-Konzentration konnte nach 4 Stunden, der Peak nach 6 Stunden und die Plateauphase nach 8-24 Stunden beobachtet werden (20). Dabei erreichten die PCT-Konzentrationen deutlich später ihr Maximum als es bei IL-6 (3 Stunden) oder TNF- $\alpha$  (90 Min.) zu beobachten war. IL-6 und TNF- $\alpha$ -Konzentrationen hatten bereits nach 6 bzw. 8 Stunden wieder Normalwerte erreicht. Im Vergleich dazu stieg die CRP-Konzentration sogar erst nach 12-24 Stunden an, erreichte den Höhepunkt nach 20-72 Stunden und blieb noch nach 3-7 Tagen erhöht.

Man kann die systemische PCT-Ausschüttung somit einmal als Bestandteil einer Reaktion auf Entzündungsprozesse betrachten, aber auch als Indikator für ein SIRS ansehen (3, 15). Durch die zeitliche Dynamik kann die regelmäßige Messung der PCT-Konzentration auch zum Monitoring der therapeutischen Effizienz verwendet werden.

### **3.3.7 Interleukin-6**

IL-6 gehört zu den Interleukinen (bzw. umfassender zu den Zytokinen), welche die Entzündungsreaktion des Organismus regulieren. IL-6 wird auf dem Chromosomenabschnitt 7p21 kodiert, transkribiert wird ein inaktives Propeptid mit 212 Aminosäuren. Von dem Propeptid wird das 184 Aminosäuren lange aktive Interleukin-6 abgespalten. Das zirkulierende IL-6 wird über Leber und Nieren ausgeschieden (37).

Die Konzentration von IL-6 im Plasma ist bei Gesunden ca. 1 pg/ml und kann bei schweren systemischen Infektionen bis auf >10.000 pg/ml ansteigen. Weniger dramatische Anstiege finden sich bei lokal begrenzten entzündlichen und inflammatorischen Erkrankungen sowie bei Muskelanstrengungen. Insgesamt reagiert IL-6 sehr schnell, seine Halbwertszeit im Serum liegt im Minutenbereich. Diese Eigenschaften macht man sich in der Intensivmedizin zur raschen Beurteilung akuter septischer Krankheitsbilder zunutze.

### **3.3.8 C-reaktives Protein**

Das CRP ist ein fünfeckförmiges, kohlenhydratfreies Protein, das in der Leber gebildet und durch IL-6 am stärksten stimuliert wird. Gemeinsam mit Caeruloplasmin, Fibrinogen, Haptoglobin, Ferritin und Präalbumin und anderen gehört das CRP zu den Akut-Phase-Proteinen. Den stärksten Stimulus der Akut-Phase-Reaktion bilden dabei bakterielle Infektionen (38). Das gebundene CRP aktiviert das "Komplement", bindet an Makrophagen und setzt so humorale sowie zelluläre Effektormechanismen des unspezifischen Immunsystems in Gang.

Die CRP-Konzentration wird als unspezifischer Entzündungsparameter unter anderem zur Beurteilung des Schweregrades entzündlicher Erkrankungen herangezogen. Grundsätzlich „hinkt“ die CRP-Konzentration im Plasma der Krankheitsaktivität um 12-24 Stunden hinterher und ist somit eher zur Überwachung von chronisch entzündlichen Krankheitsverläufen geeignet.

### **3.3.9 Postoperative Morbidität**

Zusätzlich zur Letalität wurde als abhängige Variable die Morbidität (postoperative komplizierte Verläufe) erfasst. Eine postoperative Morbidität lag dann vor, wenn eine oder mehrere der folgenden Hauptkomplikationen eintraten:

1. Notwendigkeit einer (oder mehrerer) Re-Operationen
2. Intraabdominelle Infektionen (erkennbar z.B. durch enterokutane Fisteln, welche radiologisch diagnostiziert wurden, durch Abszesse, Anastomosenleckagen oder Peritonitis, welche entweder durch Laparotomie nachgewiesen, oder endoskopisch bzw. mittels Ultraschall/ CT-gesteuerter transkutaner Katheter/Drainageneinlage gesichert wurde)
3. Große Bauchwanddehiszenzen
4. Benötigung einer neuen zusätzlichen invasiven Organunterstützung (Gabe von Katecholaminen, künstliche Beatmung, mechanische Nierenersatztherapie) unabhängig von der Ursache
5. Schwere kardiopulmonale Ereignisse (akutes koronares Syndrom, Lungenembolie, respiratorische Insuffizienz) die zur invasiven Diagnostik oder Wiederaufnahme auf eine Intensivstation geführt hatten.

### **3.4 Statistische Analyse**

Kategoriale Variablen wurden in Prozenten, kontinuierliche Variablen als Mediane mit Spannweite angegeben. Univariate Vergleiche zwischen verschiedenen Patientengruppen bezüglich der Krankenhausverweildauer wurden mittels generalisierten Wilcoxon-Tests (Kaplan-Meier Plots) und bezüglich der biochemischen Marker-Konzentrationen mittels Mann-Whitney U-Tests durchgeführt.

#### **3.4.1 Regressionsmodelle hinsichtlich des Zeitpunktes der Entlassung (Krankenhausverweildauer)**

Es wurden nur überlebende Patienten berücksichtigt. Die Assoziation zwischen den oben beschriebenen Variablen und dem Hospitalisierungsrisiko an einem bestimmten postoperativen Tag wurde anhand von Cox-Risikomodellen untersucht.

Das Cox-Regressionsmodell, auch als proportionales Hazard-Modell bezeichnet, ist eine Regressionsmethode zur Analyse von Überlebens- oder (wie in unserem Fall) Aufenthaltszeiten. Analog zu anderen Regressionsverfahren, wie der multiplen logistischen Regression, wird das Cox-Modell eingesetzt, wenn der gleichzeitige Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable untersucht werden soll.

Bei den kontinuierlichen unabhängigen Kovariablen wurde untersucht, ob der Einfluss der Kovariablen auf die abhängige Variable (Hospitalisierungsrisiko an einem bestimmten postoperativen Tag) linear war. Dazu erfolgte eine Kategorialisierung der kontinuierlichen unabhängigen Kovariablen nach Quartilen oder Sixtilen.

Anschließend wurde die Assoziation dieser Design-Variablen mit der Krankenhausverweildauer überprüft. Im Falle einer nicht-linearen Assoziation wurde zusätzlich eine logarithmische, exponentielle, oder quadratische Transformation der Kovariablen untersucht. Wenn diese Transformationen keine lineare Assoziation ergaben, wurden die Kovariablen in zwei Kategorien entsprechend dem Median, Quartilen oder Sixtilen unterteilt. Dabei wurde die Einteilung gewählt, die mit dem maximalen Effekt verbunden war (32).

Um herauszufinden, ob bei einzelnen Variablen ein Verstoß gegen die Annahme eines proportionalen Risikos hinsichtlich der Hospitalisierung zu einem bestimmten Zeitpunkt vorlag, untersuchten wir Interaktionen zwischen den Vorhersagefaktoren und dem Logarithmus der Krankenhausaufenthaltsdauer (33). Mathematisch können diese Interaktionen als das Produkt zwischen einem bestimmten Wert der Prädiktorvariablen und des Logarithmus der zugehörigen Krankenhausverweildauer beschrieben werden. War die Interaktion relevant ( $p < 0,1$ ), wurde davon ausgegangen, dass die Vorhersagefaktoren mit einer nicht proportionalen Risikoveränderung während des Krankenhausaufenthaltes verbunden waren, also mit einem Risiko, dass zusätzlich noch von der Dauer der Hospitalisierung abhing.

Anschließend wurde ein multivariates, nicht-proportionales Risikomodell mit schrittweise rückwärtigem Ausschluss der Variablen angewandt, um die Konfounder adjustierten Auswirkungen auf die Krankenhausaufenthaltsdauer abzuschätzen (Hazard ratios mit zugehörigen 95% Konfidenzintervallen). Statistische Signifikanz wurde als  $p < 0,05$  definiert.



### **3.4.2 Regressionsmodelle hinsichtlich der Morbidität und Letalität**

Die Assoziation von Variablen mit Letalität und Morbidität wurden durch logistische Regressionsanalysen ermittelt. Dieses Verfahren kommt dann zum Einsatz, wenn der Einfluss auf eine binäre Zielvariable untersucht werden soll (in diesem Fall Morbidität und Letalität, die jeweils nur durch die Werte 1 und 0 für „Komplikation erlitten / nicht erlitten“ bzw. „verstorben / nicht verstorben“ definiert wurden).

Die Annahmen, dass der Einfluss der kontinuierlichen Variablen linear war, wurden durch Analyse der Auswirkung von geschätzten Design-Variablen (Quartilen oder Sixtiten der kovariaten Verteilung) getestet (34). Im Falle eines nicht-linearen Effekts wurde eine logarithmische, exponentielle oder quadratische Umwandlung der Variablen untersucht. Schlug diese Vorgehensweise fehl, wurden die kovariaten Variablen in zwei Gruppen geteilt, entsprechend Median, Quartile oder Sixtile (34). Dabei wurde die Form der Kategorialisierung gewählt, die mit dem größten Effekt verbunden war.

Die Variablen wurden dann in ein schrittweise multivariates Regressionsmodell integriert, um die adjustierten Odds Ratios und zugehörige 95% Konfidenzintervalle zu bestimmen. Statistische Signifikanz wurde als  $p < 0,05$  definiert. Die Modellgüte der logistischen Regression wurde mittels Hosmer-Lemeshow-Anpassungstest überprüft.

### **3.4.3 Receiver operating characteristic Kurven**

Um die Genauigkeit eines prognostischen Tests zu charakterisieren, benutzt man seine Sensitivität und Spezifität. Beides hängt von der Höhe eines bestimmten Cut-off Punktes ab. Übersteigt der Wert einer prognostischen Variablen diesen Punkt, so

kann mit einer bestimmten Sensitivität und Spezifität das Risiko vorausgesagt werden, dass ein bestimmtes Ereignis (in unserem Fall Versterben oder Erleiden einer Komplikation) auftritt. Die Receiver operating characteristic (ROC) Kurve ist eine akzeptierte Methode, um allgemein die prognostische Güte einer Variablen zu beurteilen. Ferner kann dadurch der optimale Cut-off Punkt (beste Sensitivität und Spezifität) für eine spezielle prognostische Variable ermittelt und schließlich die Genauigkeit verschiedener prognostischer Variablen miteinander verglichen werden (anhand der Fläche unter der ROC Kurve, auch bezeichnet als Area under the curve (AUC)) (42, 43).

Ein perfekter Test würde sowohl eine 100-prozentige Sensitivität, als auch eine 100-prozentige Spezifität aufweisen. In der ROC Kurve gibt die x-Achse die Werte für 1-(minus)-Spezifität wieder, während die y-Achse die Sensitivität abbildet. Die ROC Kurve für eine perfekte Vorhersage-Variable hätte Rechteckcharakter. Diese optimalste Kurve kann jedoch durch die Balance zwischen Sensitivität und Spezifität nicht erreicht werden. Man kann nur sagen, dass die Güte einer kontinuierlichen prognostischen Variable umso besser ist, je mehr sich die ROC Kurve der Rechteckkurve annähert (45).

Die AUC beschreibt, wie hoch die Fähigkeit einer prognostischen Variable ist, in der Gesamtheit aller möglichen Cut-off Punkte ein Ereignis vorherzusagen. Je höher der Wert (maximal 1, minimal 0,5), desto besser ist die Variable für die jeweilige Fragestellung geeignet. Bei einem AUC-Wert von 0,5 gilt der Test als unbrauchbar (46). Somit stellt der AUC-Wert das Gütemaß dar, mit welchem die Prognose-sicherheit einer kontinuierlichen Variablen festgelegt wird.

Statistische Vergleiche zwischen den AUC verschiedener Parameter wurden berechnet, indem ein Z-Test (35) benutzt wurde, bei dem ein Signifikanzlevel <5% angenommen wurde, falls  $Z > 1,65$  war. Der Z-Test sollte festlegen, ob die Differenz zwischen dem Mittelwert von Stichprobe und Gesamtmenge groß genug war, um statistisch signifikant zu sein. Optimale Cut-off Werte wurden dadurch identifiziert, dass der Mindestwert für die Größe  $(1 - \text{Sensitivität})^2 + (1 - \text{Spezifität})^2$  gesucht wurde (36). Die statistische Auswertung wurde mittels SPSS durchgeführt (SPSS Version 15.0.1, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Klinische Ergebnisse

Während des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums erfüllten 220 Patienten unsere Einschlusskriterien. Charakteristika, klinische Variablen und die Konzentration von prognostischen Markern sind in Tabelle 5 dargestellt.

38 Patienten (17.3%) hatten einen postoperativen komplizierten Verlauf infolge mindestens einer schwerwiegenden Komplikation. 11.8% des gesamten Patientenkollektivs verstarben im Krankenhaus aufgrund von Komplikationen. Die Krankenhausverweildauer betrug bei den Überlebenden im Mittel 13 Tage (Streuung 4-95 Tage).

Tabelle 5:

Basisdaten, klinische Variablen, und Konzentrationen der biochemischen Marker (Median und Spannweite)

Variable	
Anzahl der Patienten	n=220
Alter	65 (25-93)
Geschlecht männlich (%)	66,8 (n=147)
Geschlecht weiblich (%)	33,2 (n=73)
Palliative Operationen bei maligner Grunderkrankung (%)	19,1
Notfalloperationen (%)	28,2

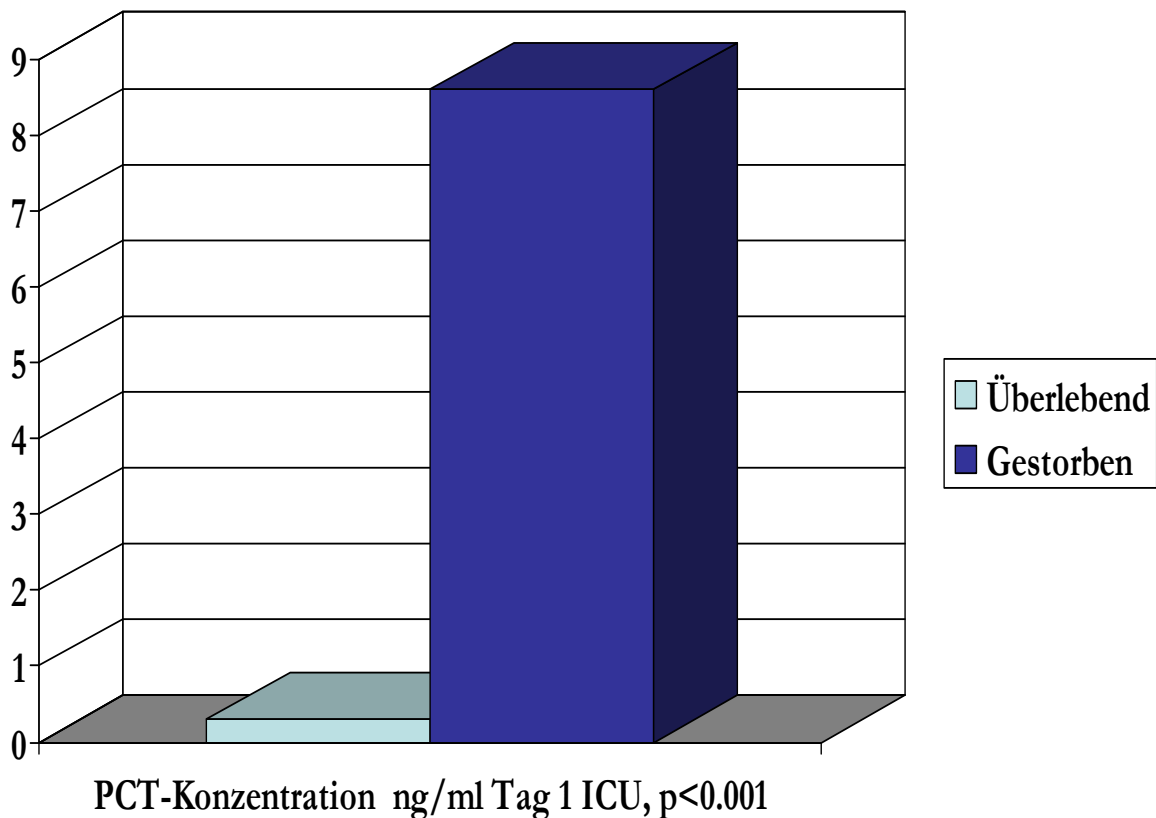
Art des chirurgischen Eingriffs	
- abdominalchirurgisch (%)	51,4
- thoraxchirurgisch (%)	15,5
- gefäßchirurgisch (%)	25,0
- unfallchirurgisch (%)	8,2
Variablen am Tag 1 nach Intensivaufnahme	
- APACHE II Score	11 (0-33)
- Procalcitonin-Konzentration (ng/ml)	0,35 (<0,1 – 227,0)
- C-reaktives Protein-Konzentration (mg/dl)	8,1 (0,4 – 40,1)
- Interleukin-6-Konzentration (pg/ml)	386 (2 – 166,000)
Verlauf	
- Krankenhausletalität (%)	11,8
- Letalität-Morbidität-Kombination (%)	17,3
- Krankenhausverweildauer bei Überlebenden (Tage)	13 (4 – 95)

#### **4.2 Assoziation von APACHE II Score und von CRP-, PCT- und IL-6-Konzentrationen mit der Letalität**

Am ersten postoperativen Tag zeigten im Verlauf verstorbene Patienten signifikant höhere PCT-Konzentrationen als Überlebende (Abbildung 2; Im Verlauf verstorbene Patienten: Median 8,6 ng/ml (Spannweite 0,1 – 227,0 ng/ml), überlebende Patienten: Median 0,3 ng/ml (Spannweite <0,1 – 227,0 ng/ml),  $p < 0,001$ ).

Abbildung 2:

PCT-Konzentrationen (Median) am ersten postoperativen Tag (erster Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation) bei im Verlauf verstorbenen und bei überlebenden Patienten

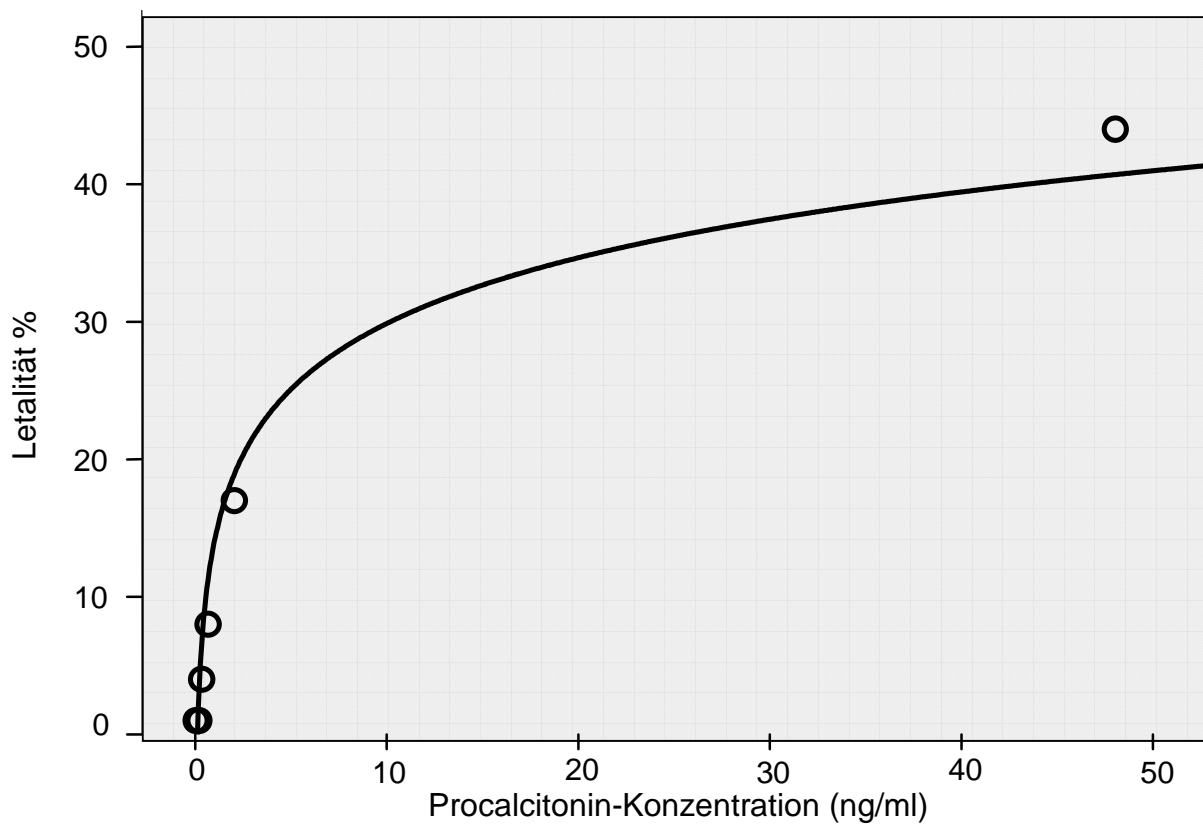


In unseren univariaten Analysen fanden wir eine logarithmische Assoziation zwischen der PCT-Konzentration und der Letalität (Abbildung 3). Die Kreise in dieser Graphik veranschaulichen die Mittelwerte der Patientengruppen bei Einteilung nach Sextilen: 0-16,7%, 16,7-33,3%, 33,3-50,0%, 50,0-66,7%, 66,7-83,3% und 83,3-100% der PCT-Konzentrationen (p=0,001).

Auch bei univariater logistischer Regression zeigte sich nach logarithmischer Transformation ein hochsignifikanter Zusammenhang (Odds ratio: 9220,510; 95% Konfidenzintervall 380,252– 223583,083;  $p < 0,001$ ).

Abbildung 3:

Univariater, logarithmischer Zusammenhang zwischen der PCT-Konzentration am ersten postoperativen Tag (erster Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation) und der Letalität. Dargestellt sind die mittleren PCT-Konzentrationen in Abhängigkeit von Sixtilen, abgebildet als Kreise ( $p=0,001$ )



Wir konnten in univariaten Analysen auch für die anderen Prognose-Variablen (APACHE II Score-Wert und IL-6-Wert am ersten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation) eine signifikante Assoziation mit der Letalität nachweisen (Abbildungen 4 und 5). Man kann hier den exponentiellen Zusammenhang von APACHE II Score-Wert und der Letalität erkennen, wohingegen ein logarithmischer Zusammenhang zwischen IL-6-Konzentration und Letalität in Abbildung 5 zu sehen ist. Die Kreise in dieser Graphik veranschaulichen die Mittelwerte der Patientengruppen bei Einteilung jeweils nach Quartilen: 0-25%, 25-50%, 50-75% und 75-100% der APACHE II Score-Punkte und der IL-6-Konzentrationen ( $p=0,023$  für APACHE II Score;  $p=0,020$  für IL-6). Die CRP-Konzentration zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit der Letalität.



Abbildung 4:

Univariater, exponentieller Zusammenhang zwischen APACHE II Score am ersten postoperativen Tag (erster Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation) und der Letalität. Dargestellt sind die mittleren Score Werte in Abhängigkeit von Quartilen, abgebildet als Kreise ( $p=0,023$ )

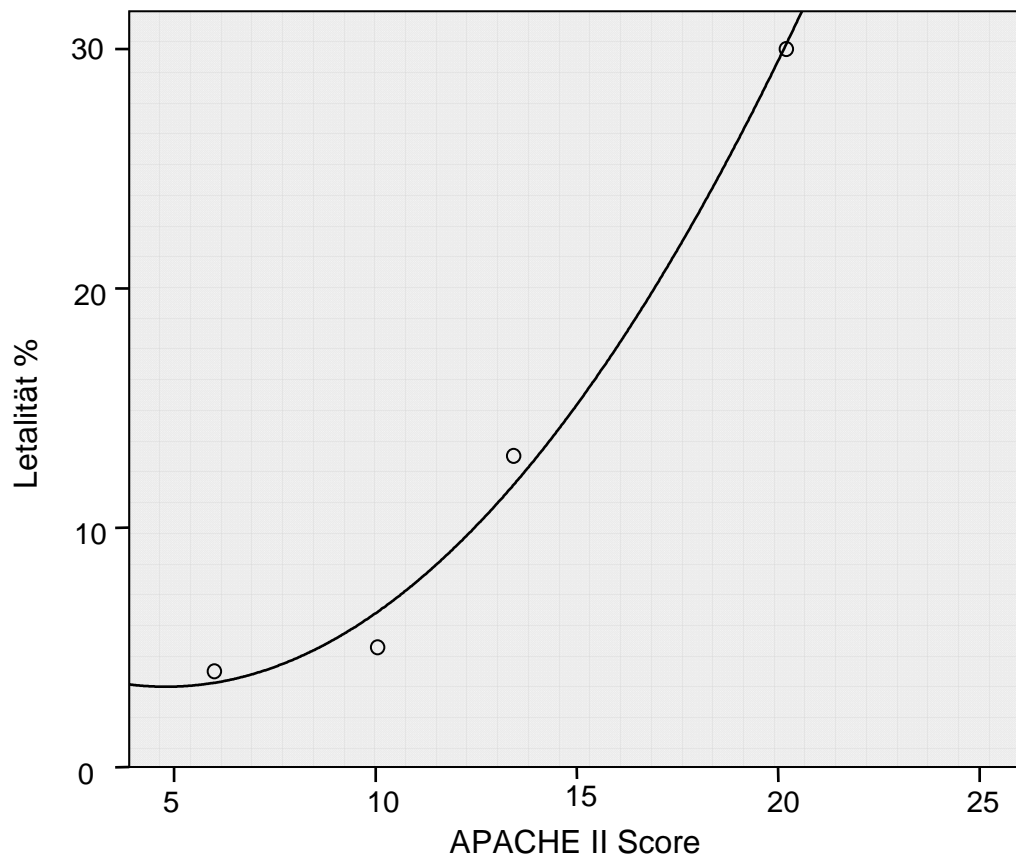
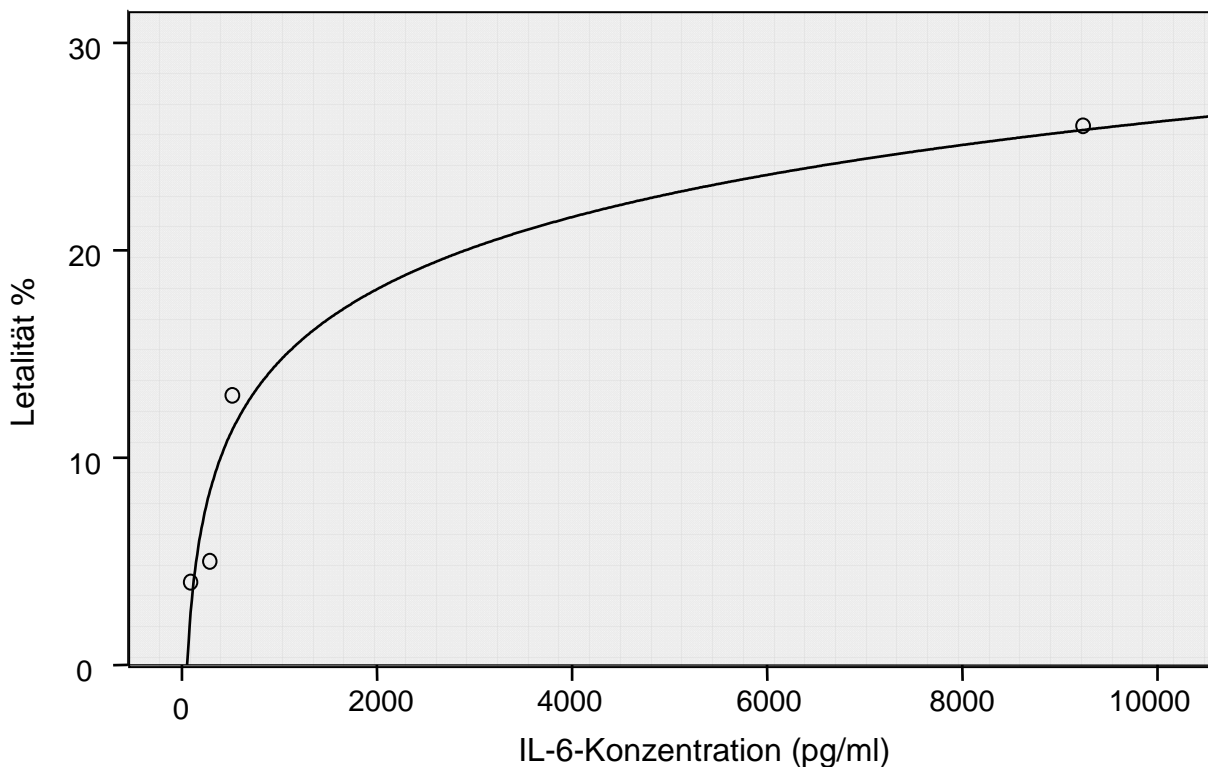


Abbildung 5:

Univariater, logarithmischer Zusammenhang zwischen IL-6-Konzentration am ersten postoperativen Tag (erster Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation) und der Letalität. Dargestellt sind die mittleren IL-6-Konzentrationen in Abhängigkeit von Quartilen, abgebildet als Kreise ( $p=0,020$ )



Um multivariat und unter Berücksichtigung zusätzlicher Konfounder (Aufnahmestatus, onkologischer Status, etc.) den Einfluss von APACHE II Score, IL-6- und PCT-Konzentration auf die Letalitätswahrscheinlichkeit zu bestimmen, wurde mit Hilfe von logistischen Regressionsanalysen ein prognostisches Modell entwickelt, in dem das Odds ratio als Maß für die Stärke des Zusammenhangs und der p-Wert zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit für diesen Zusammenhang bestimmt wurden.

Es zeigte sich, dass APACHE II Score, bzw. IL-6- und PCT-Konzentration am ersten Tag nach Aufnahme unabhängige Determinanten der Letalität waren (Tabelle 6).

Tabelle 6:

Unabhängige Risikofaktoren für die Letalität (Endmodell der logistischen Regression). p-Wert für die Hosmer-Lemeshow-Statistik war 0,671

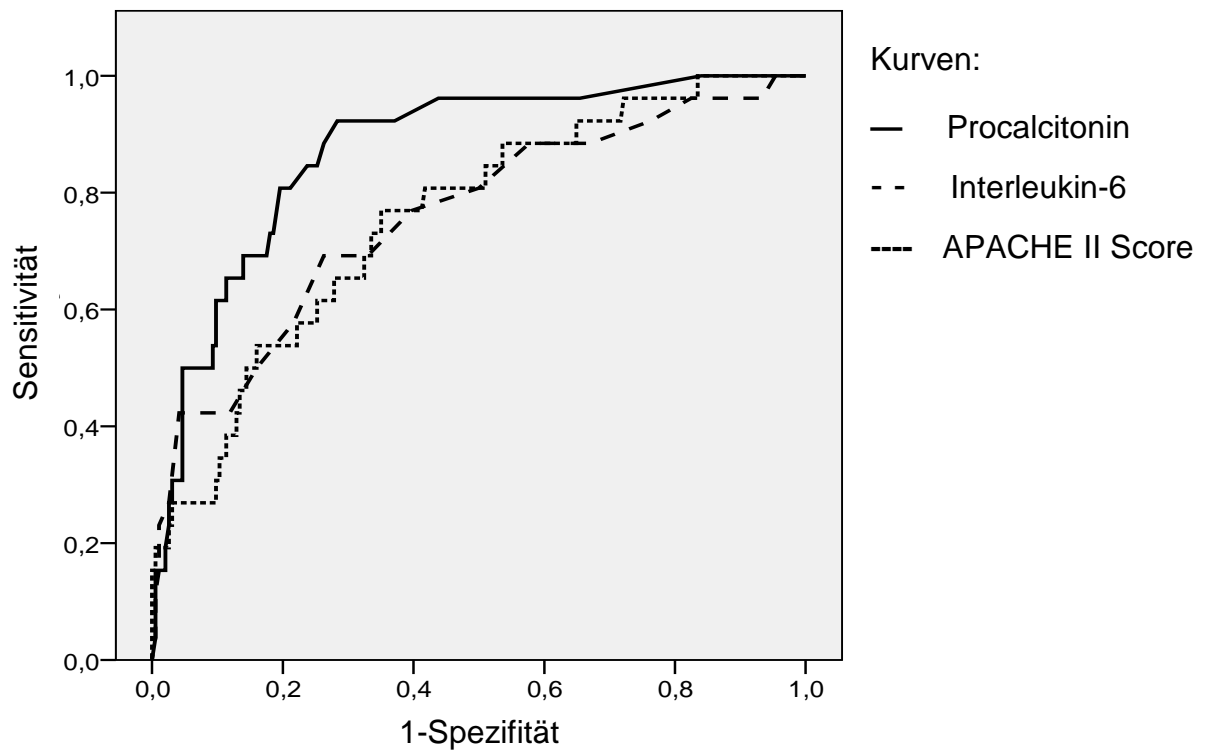
	p-Wert	Odds ratio	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Endpunkt	Oberer Endpunkt
PCT-Konzentration <sup>a)</sup>	,001	723,783	17,276	30322,971
APACHE II Score <sup>b)</sup>	,023	6,474	1,286	32,586
Interleukin-6-Konzentration <sup>a)</sup>	,020	5574,553	4,004	7761957,995

a) nach logarithmischer Transformation    b) nach exponentieller Transformation

In Abbildung 6 werden PCT-, IL-6- und APACHE II Score-Werte am ersten Tag nach Aufnahme in Bezug auf ihre prognostische Aussagekraft zur Letalität anhand von ROC Kurven gegenübergestellt. Der berechnete optimale Cut-off Punkt lag für PCT bei 1,44 ng/ml (Sensitivität 80,8%, Spezifität 80,4%).

Abbildung 6:

ROC Kurven für die unabhängigen prognostischen Variablen (Vorhersage der Krankenhausletalität)



Die AUC von APACHE II Score, PCT- und IL6-Konzentration waren alle signifikant unterschiedlich vom Wert 0,5. Der AUC-Wert der PCT-Konzentration war dabei signifikant größer als der des APACHE II Scores und der IL-6-Konzentration (Tabelle 7).

Tabelle 7:

AUC-Werte der ROC Kurven für die unabhängigen prognostischen Variablen (Vorhersage der Krankenhausletalität). Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich mit einer AUC von 0,5

	AUC	Standard fehler	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
				Unterer Endpunkt	Oberer Endpunkt
PCT-Konzentration	,871 <sup>a)</sup>	,034	<,001	,803	,938
APACHE II Score	,759	,055	<,001	,652	,866
Interleukin-6-Konzentration	,755	,049	<,001	,658	,852

a)  $p < 0,05$  gg. AUC von APACHE II Score und Interleukin-6

#### **4.3 Assoziation von APACHE II Score und von CRP-, PCT- und IL-6-Konzentrationen mit der Morbidität**

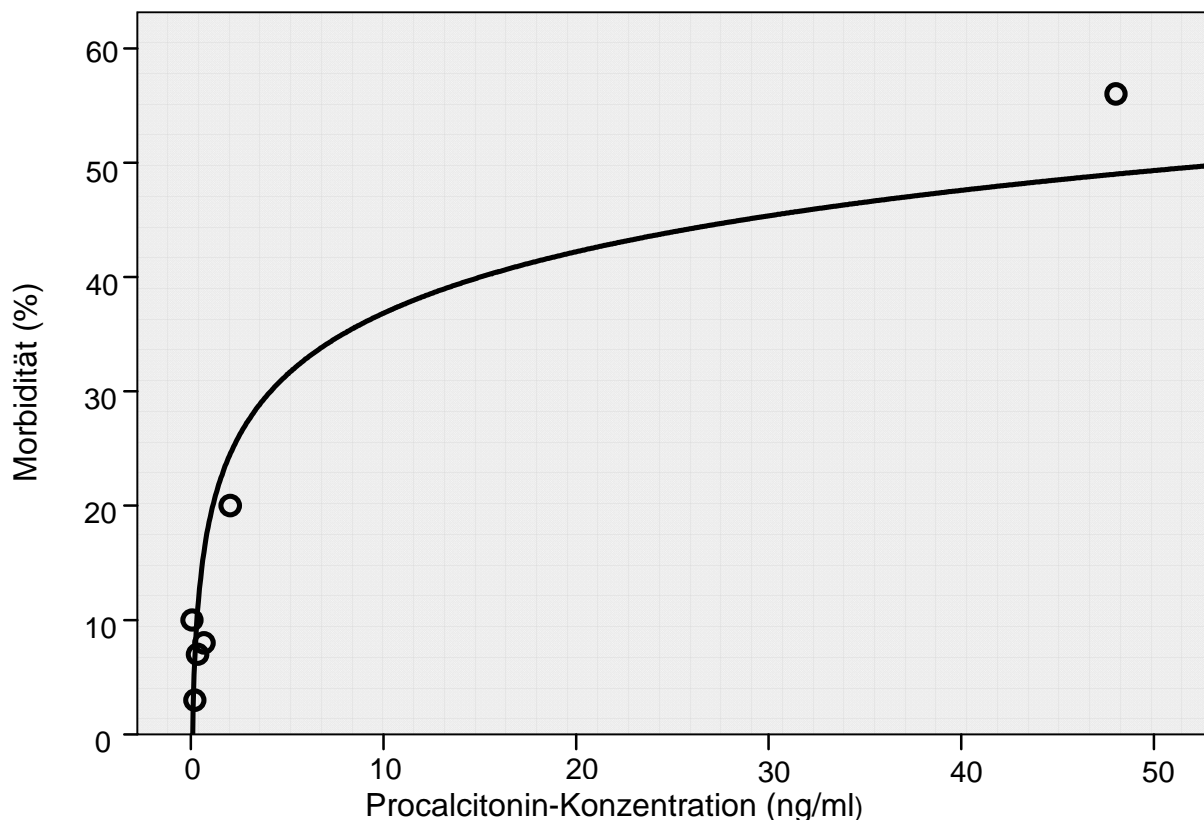
Patienten, welche im Verlauf schwerwiegende Komplikationen entwickelten, zeigten am ersten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation signifikant höhere PCT-Konzentrationen als Patienten ohne postoperative Komplikationen (Patienten mit Komplikationen: Median 4,3 ng/ml (Spannweite <0,1–227,0 ng/ml), Patienten ohne Komplikationen: Median: 0,3 ng/ml (Spannweite <0,1-227,0 ng/ml),  $p < 0,001$ ).

Ähnlich wie bei der Letalität zeigte sich auch hinsichtlich der Morbidität bei univariater Analyse ein nicht-linearer, logarithmischer Zusammenhang mit den PCT-Konzentrationen (Abbildung 7,  $p = 0,011$ ).

Die Kreise in dieser Graphik veranschaulichen die Mittelwerte der Patientengruppen bei Einteilung nach Sixtilen: 0-16,7%, 16,7-33,3%, 33,3-50,0%, 50,0-66,7%, 66,7-83,3% und 83,3-100% der PCT-Konzentrationen. Auch bei univariater logistischer Regression zeigte sich nach logarithmischer Transformation ein hochsignifikanter Zusammenhang (Odds ratio: 239,267; 95% Konfidenzintervall 28,440 – 2012,962;  $p < 0,001$ ).

Abbildung 7:

Univariater, logarithmischer Zusammenhang zwischen der PCT-Konzentration am ersten postoperativen Tag (erster Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation) und der Morbidität. Dargestellt sind die mittleren PCT-Konzentrationen in Abhängigkeit von Sixtilen, abgebildet als Kreise ( $p=0,011$ )



In Abbildung 8 und 9 wird univariat der signifikante Zusammenhang zwischen APACHE II Score-Wert bzw. IL-6-Konzentration (nach logarithmischer Transformation) am ersten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation und der Morbidität gezeigt ( $p=0,038$  für APACHE II Score;  $p=0,020$  für IL-6-Konzentration).

Die Kreise in diesen Graphiken veranschaulichen die Mittelwerte der Patientengruppen bei Einteilung nach Quartilen: 0-25%, 25-50%, 50-75% und 75-100% der APACHE II Score-Punkte und der IL-6-Konzentrationen. Die CRP-Konzentration zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit der Morbidität.

Abbildung 8:

Univariater Zusammenhang zwischen APACHE II Score am ersten postoperativen Tag (erster Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation) und Morbidität. Dargestellt sind die mittleren Score-Werte in Abhängigkeit von Quartilen ( $p=0,038$ )

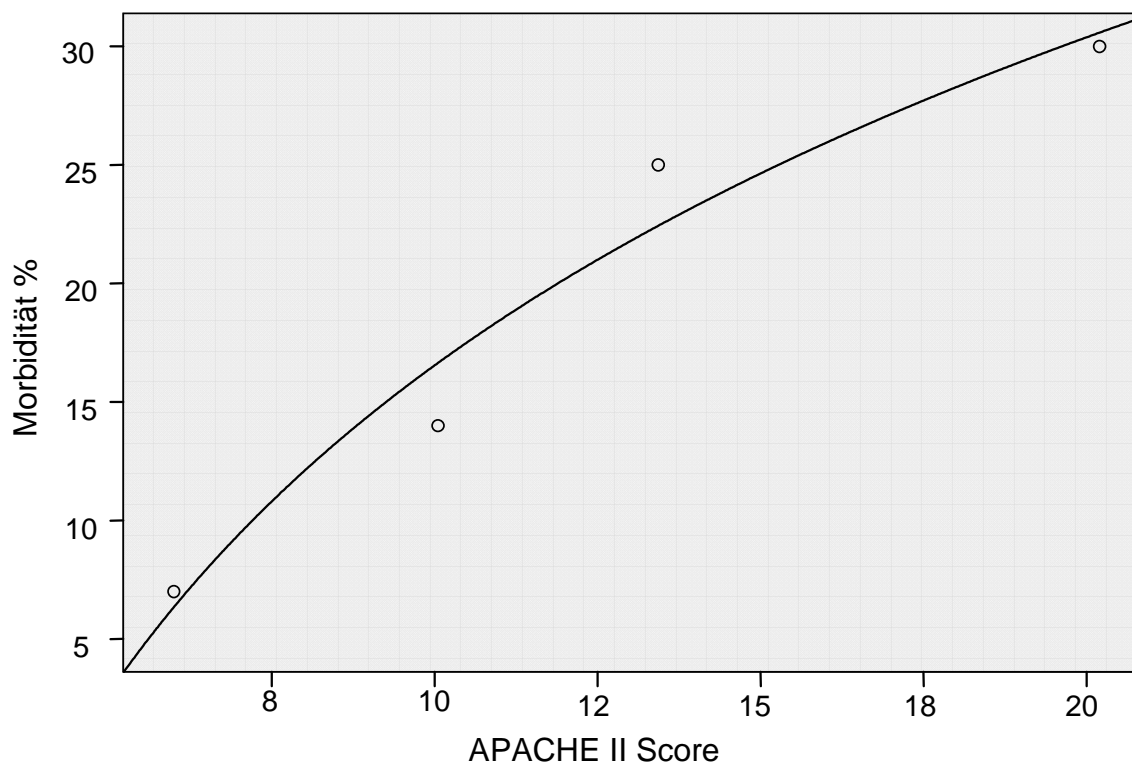
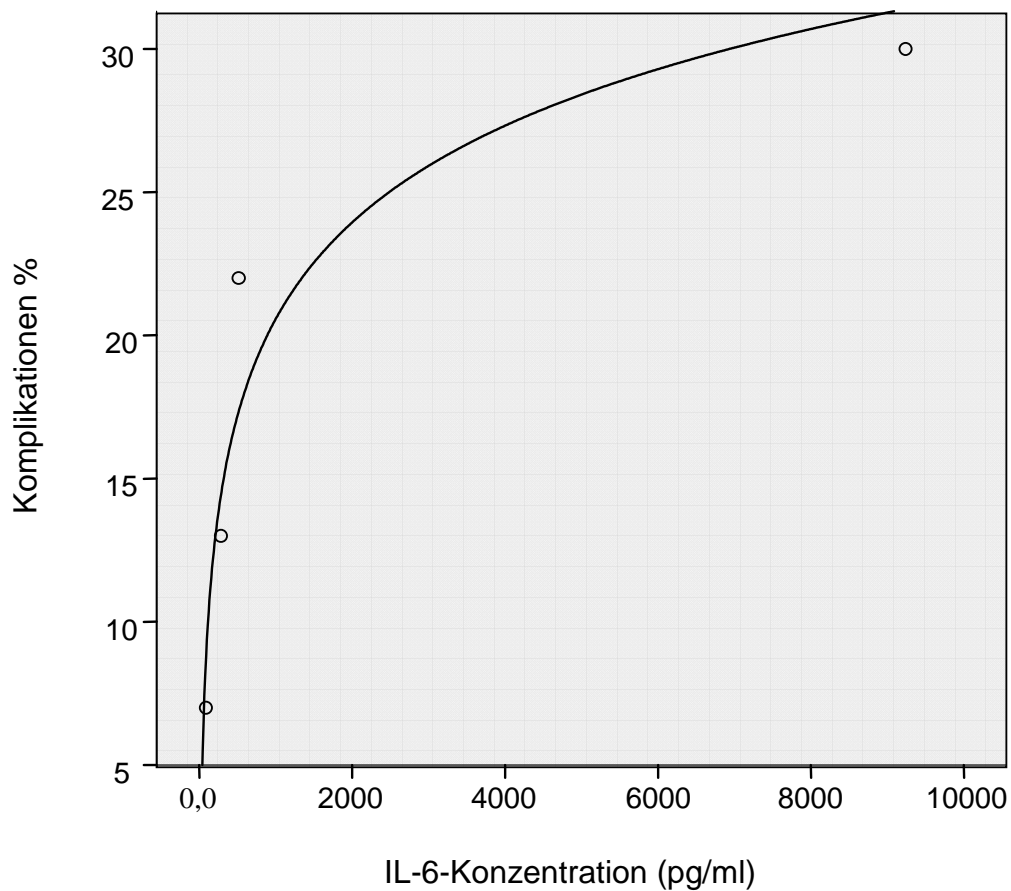


Abbildung 9:

Univariater, logarithmischer Zusammenhang zwischen IL-6-Konzentration am ersten postoperativen Tag (erster Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation) und der Morbidität. Dargestellt sind die mittleren Score-Werte in Abhängigkeit von Quartilen ( $p=0,020$ )



Um multivariat und unter Berücksichtigung zusätzlicher Konfounder den Einfluss von APACHE II Score, IL-6 und PCT auf die Morbiditätswahrscheinlichkeit zu bestimmen, wurde erneut eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Es zeigte sich, dass APACHE II Score, IL-6- und PCT-Konzentration am ersten Tag nach Aufnahme auch unabhängige Determinanten der Morbidität waren (Tabelle 8).



Tabelle 8:

Unabhängige Risikofaktoren für die Morbidität (Endmodell der logistischen Regression). p-Wert für die Hosmer-Lemeshow-Statistik war 0,208.

	p-Wert	Standard Fehler	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Endpunkt	Oberer Endpunkt
PCT-Konzentration <sup>a)</sup>	,009	26,896	2,288	316,109
APACHE II Score	,038	1,073	1,004	1,147
Interleukin-6-Konzentration <sup>a)</sup>	,020	1265,344	3,139	510064,221

a) Nach logarithmischer Transformation

In Abbildung 10 werden PCT-, IL-6- und APACHE II Score-Werte am ersten Tag nach Aufnahme in Bezug zu ihrer prognostischen Aussagekraft zur Morbidität anhand von ROC Kurven gegenübergestellt. Der berechnete optimale Cut-off Punkt lag für PCT bei 0,75 ng/ml (Sensitivität 74,4 %, Spezifität 72,4 %). Für jede prognostische Variable war die AUC signifikant von 0,5 verschieden. Die AUCs aller prognostischen Variablen waren dabei allerdings vergleichbar (Tabelle 9,  $p > 0,05$ ).

Abbildung 10:

ROC Kurven für die unabhängigen prognostischen Variablen (Vorhersage der Krankenhausmorbidity)

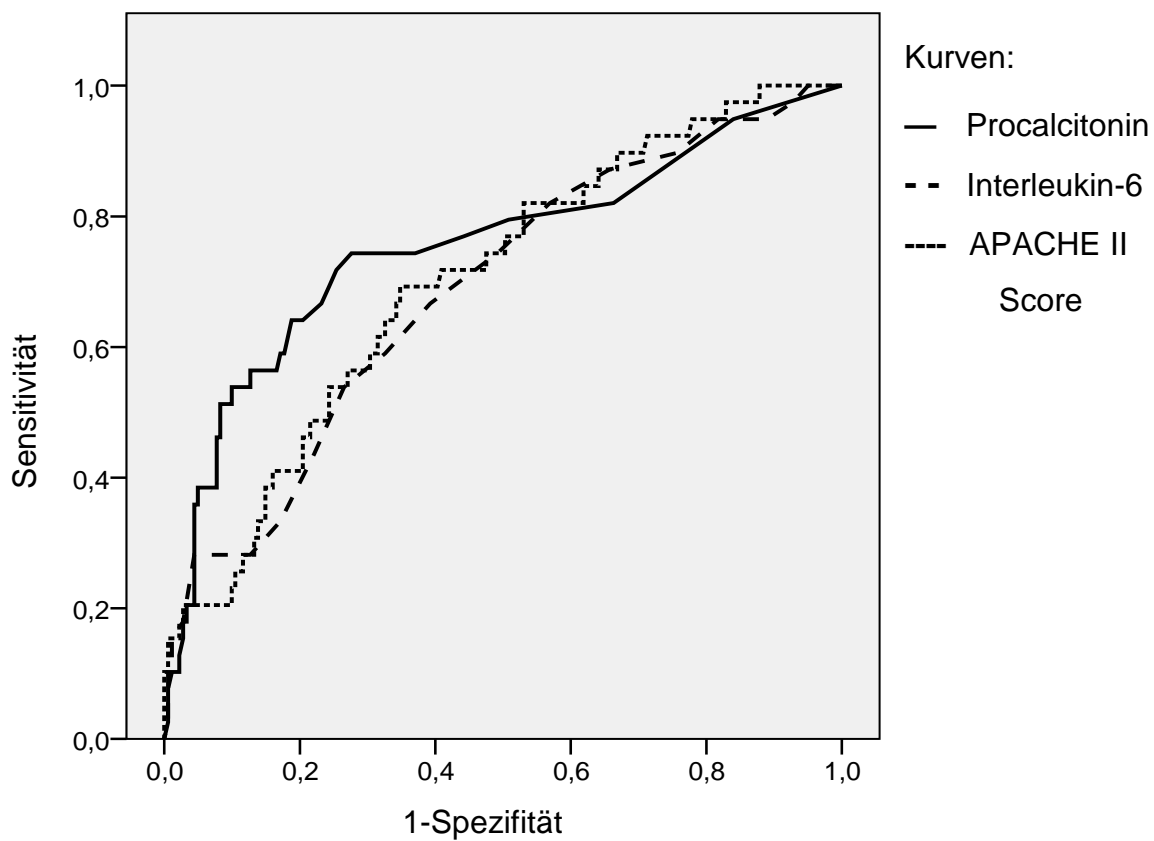


Tabelle 9:

AUC-Werte der ROC Kurven für die unabhängigen prognostischen Variablen (Vorhersage der Krankenhausmorbidity). Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich mit einer AUC von 0,5.

	AUC	Standard- fehler	p- Wert	95% Konfidenzintervall	
				Unterer Endpunkt	Oberer Endpunkt
PCT-Konzentration	,687	,047	<,001	,595	,780
APACHE II Score	,700	,045	<,001	,612	,789
Interleukin-6- Konzentration	,753	,049	<,001	,657	,849

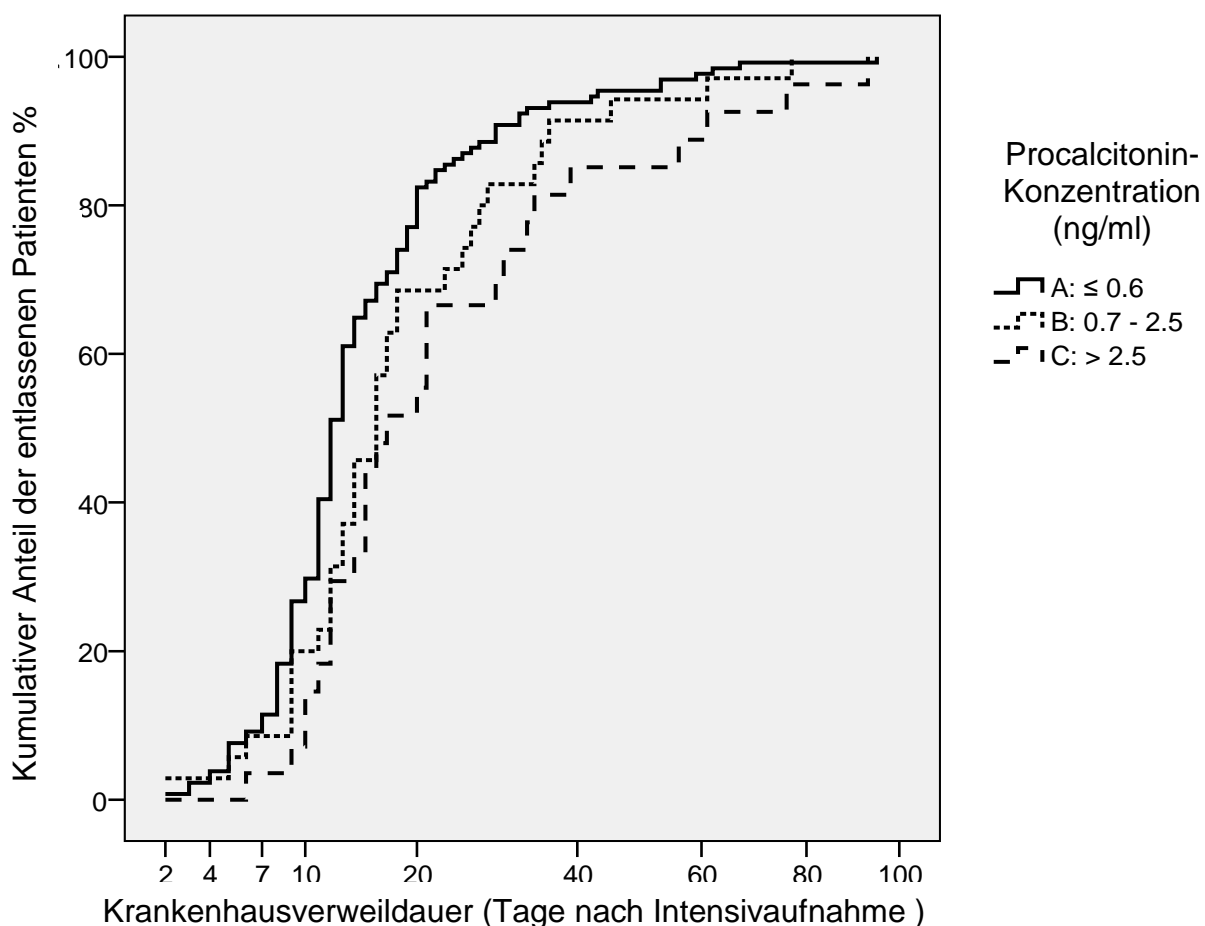
p> 0,05 für alle Vergleiche der AUC zwischen den Variablen

#### **4.4 Assoziation von APACHE II Score und von CRP-, PCT- und IL-6-Konzentrationen mit der postoperativen Krankenhausverweildauer**

Um die Morbidity unabhängig von der Letalität zu analysieren, untersuchten wir die Krankenhausverweildauer nur in der Gruppe der Überlebenden. Ähnlich wie bei der Letalität und Morbidity (unter Miteinbeziehung der an einer Komplikation verstorbenen Patienten) war bei univariater Analyse die Krankenhausverweildauer signifikant, aber nicht linear mit der PCT-Konzentration assoziiert (Abbildung 11).

Abbildung 11:

Univariater Zusammenhang zwischen der PCT-Konzentration am ersten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation (nur überlebende Patienten) und dem kumulativen Anteil der an einem bestimmten Tag entlassenen Patienten. Die Kurven repräsentieren die Mittelwerte der Patientengruppen eingeteilt nach 1.-4. Sextile (A), 5. Sextile (B) und 6. Sextile (C) der PCT-Konzentration. (Kaplan-Meier Kurven für überlebende Patienten,  $p=0.005$  basierend auf dem Wilcoxon-Test)



Auch bei der univariaten logistischen Regression fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der PCT-Konzentration und dem Hospitalisierungsrisiko an einem bestimmten postoperativen Tag. Wegen der nicht-linearen Assoziation wurden die Patienten für die Regressionsanalyse in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die Cut-off-Konzentration, welche bei der Morbiditätsanalyse gefunden worden war (0,75 ng/ml), als Trennwert benutzt wurde (Hazard ratio: 1,625, 95% Konfidenzintervall: 1,175–2,248,  $p=0.003$ ). Ein zeitvariierender Effekt konnte dabei nicht festgestellt werden.

Bei univariater Auswertung konnte auch für weitere Variablen eine signifikante, jedoch nicht-lineare Assoziation mit der Krankenhausverweildauer festgestellt werden. Es handelte sich dabei um den APACHE II Score am ersten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation (Abbildung 12), die CRP-Konzentration am ersten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation (Abbildung 13) und den unfallchirurgischen Eingriff (Abbildung 14). Auch hier zeigten sich keine zeitvariierenden Effekte.

Abbildung 12:

Univariater Zusammenhang zwischen dem APACHE II Score am ersten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation (nur überlebende Patienten) und dem kumulativen Anteil der an einem bestimmten Tag entlassenen Patienten. Die Kurven repräsentieren die Mittelwerte der Patientengruppen eingeteilt nach 1. und 2.-4. Quartile (Trennwert 8 Punkte). (Kaplan-Meier Kurven für überlebende Patienten,  $p < 0.001$  basierend auf dem Wilcoxon-Test)

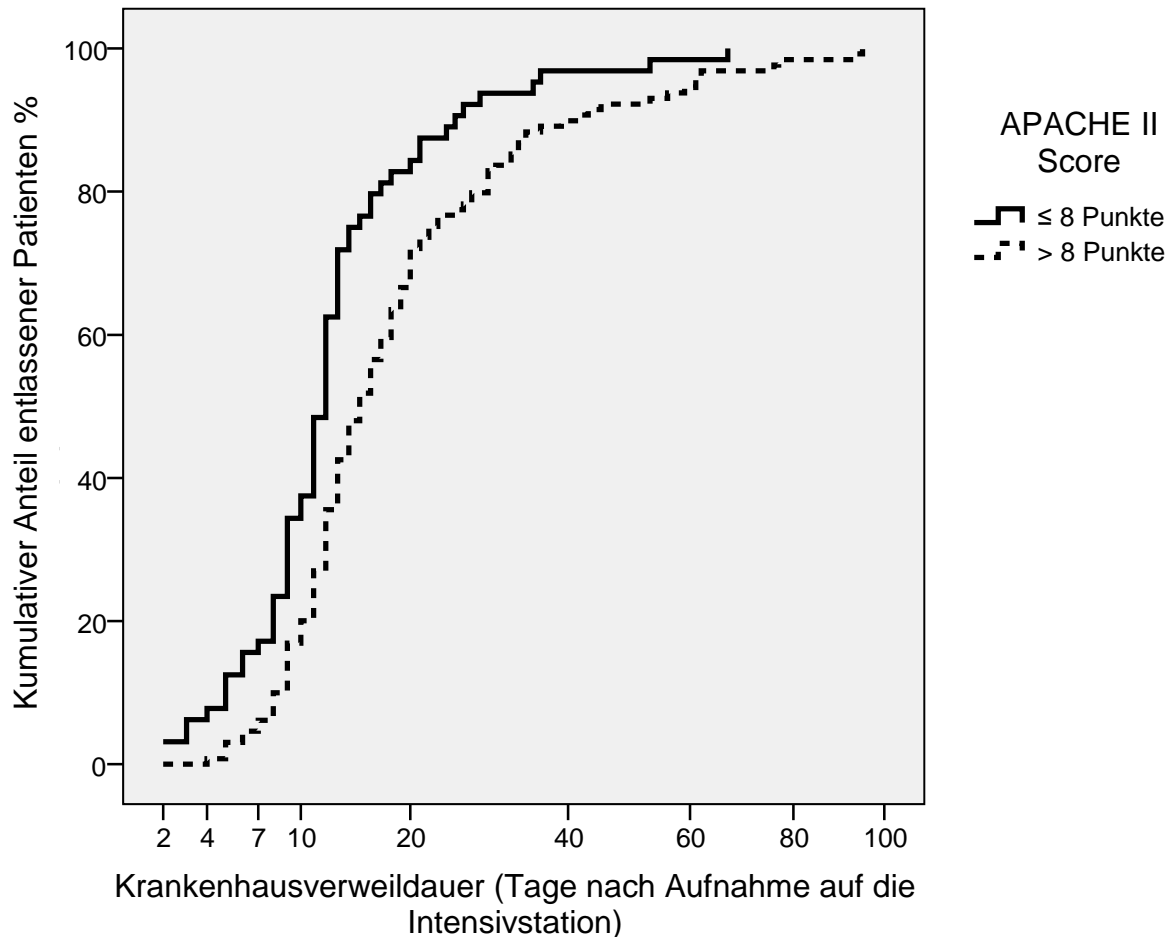


Abbildung 13:

Univariater Zusammenhang zwischen der CRP-Konzentration am ersten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation (nur überlebende Patienten) und dem kumulativen Anteil der an einem bestimmten Tag entlassenen Patienten. Die Kurven repräsentieren die Mittelwerte der Patientengruppen eingeteilt nach 1.-3. und 4. Quartile (Trennwert 11.4 mg/dl). (Kaplan-Meier Kurven für überlebende Patienten,  $p=0.002$  basierend auf dem Wilcoxon-Test)

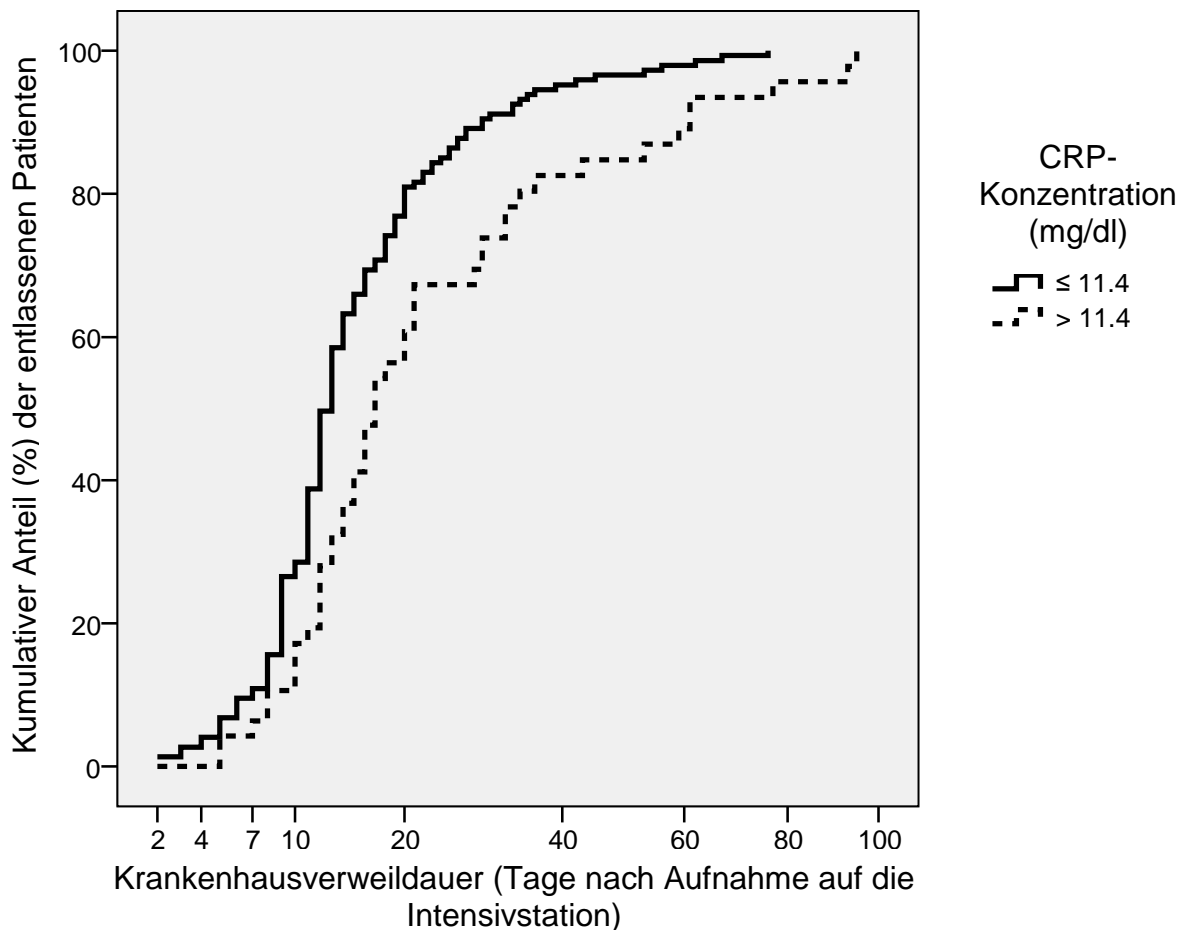
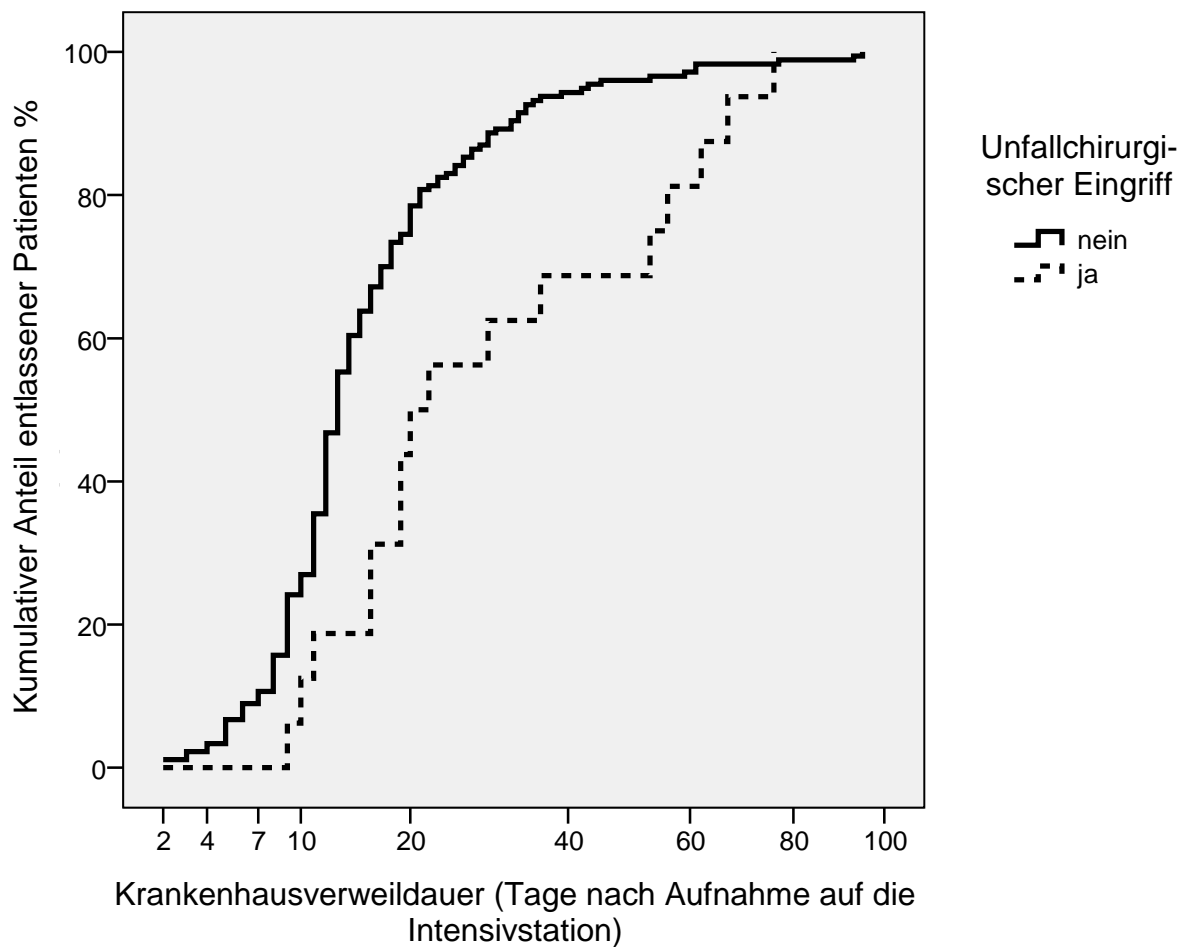


Abbildung 14:

Univariater Zusammenhang zwischen der Art des Eingriffes (unfallchirurgischer oder nicht-unfallchirurgischer Eingriff) und dem kumulativen Anteil der an einem bestimmten Tag entlassenen Patienten. (Kaplan-Meier Kurven für überlebende Patienten,  $p=0,004$  basierend auf dem Wilcoxon-Test)



Um multivariat und unter Berücksichtigung zusätzlicher Konfounder den Einfluss von APACHE II Score, CRP-, PCT-Konzentration und Art des Eingriffs auf die Krankenhausverweildauer zu bestimmen, wurde eine Cox-Analyse durchgeführt. Es zeigte sich, dass alle diese Variablen auch unabhängige Determinanten der Verweildauer waren (Tabelle 10).



Tabelle 10:

Unabhängige Risikofaktoren der verlängerten Krankenhausverweildauer (bei überlebenden Patienten). Die Tabelle zeigt die unabhängigen Variablen nach dem Cox Modell

	p-Wert	Hazard ratio	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Endpunkt	Oberer Endpunkt
APACHE II Score > 8 Punkte (= 1. Quartile)	,001	1,687	1,237	2,302
PCT > 0,75 ng/ml	,014	1,510	1,086	2,098
CRP > 11,4 mg/dl (= 3. Quartile)	<,001	2,108	1,458	3,048
Unfallchirurgischer Eingriff	<,001	3,025	1,730	5,289

## **5. Diskussion**

### **5.1 Das Ausmaß von Morbidität und Letalität**

In unserer Analyse untersuchten wir biochemische Vorhersageparameter für Letalität, Morbidität und Krankenhausverweildauer in einer Kohorte von 220 aufeinander folgenden, chirurgischen Intensivpatienten. Diese Patienten hatten sich verschiedenen Arten und Ausmaßen operativer Eingriffe unterzogen und benötigten alle postoperativ intensivmedizinische Betreuung oder Therapie. Die meisten Patienten (51%) litten an abdominellen Erkrankungen, bei einem Viertel erfolgte bei vaskulärer Erkrankung ein gefäßchirurgischer Eingriff. Nur zu einem geringen Teil waren Patienten mit thorakalen Eingriffen (15,5%) und unfallchirurgischen Operationen (8,2%) in der Studie enthalten. Ungefähr 17% der Patienten erlitten im postoperativen Verlauf Komplikationen und 11,8% verstarben während des Krankenhausaufenthaltes. Der Median der Krankenhausverweildauer lag bei knapp zwei Wochen (13 Tage; 4-95 Spannweite). Berücksichtigt man den Durchschnittswert des APACHE II Scores am Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation, so entsprach die von uns gefundene postoperative Letalität den Werten, die in großen Kohortenstudien beschrieben wurden (47).

Die untersuchten Patienten zeigten ein sehr uneinheitliches Risikoprofil, da annähernd ein Drittel der Patienten notfallmäßig auf die Intensivstation aufgenommen werden mussten und da bei ca. 20% der Fälle nur palliative Tumorsektionen möglich waren. Somit muss unser Patientengut im Bezug auf Morbidität und Letalität als eine heterogene Gruppe betrachtet werden.

Diese Heterogenität erwies sich bei unseren Auswertungen jedoch als sehr nützlich, da wir speziell bei den biochemischen Markern eine große Messbreite der Konzentrationen hinsichtlich der prognostischen Relevanz untersuchen konnten.

## **5.2 Die prognostische Bedeutung von PCT für die Letalität**

Die Frage, ob die postoperative PCT-Konzentration eine Prognose erlaubt, wird immer noch kontrovers diskutiert (48). Ein zentrales Ergebnis unserer Analyse war, dass (ohne Berücksichtigung von Konfoundern) die am ersten postoperativen Tag gemessene PCT-Konzentration nicht-linear mit der Prognose korrelierte, sondern einer logarithmischen Kurve folgte, und zwar unabhängig davon, ob Letalität oder Morbidität als abhängige Variable untersucht wurden (Abbildung 3 und 7).

Es fand sich ein ebenfalls nicht-linearer Zusammenhang zwischen der PCT-Konzentration und der Krankenhausverweildauer in der Gruppe der überlebenden Patienten (Abbildung 11). Eine ähnliche logarithmische Assoziation wurde bereits früher von Wanner et al (21) beobachtet, der die PCT-Konzentration nach Aufnahme mit der Häufigkeit eines Mehrfachorganversagens nach Polytrauma verglich. Darüber hinaus erwähnt keine andere uns bekannte Studie einen solchen nicht-linearen Zusammenhang zwischen PCT-Konzentration und Patientenprognose. Aufgrund der eindeutigen Nicht-Linearität ist diese Tatsache überraschend und es ist nicht auszuschließen, dass ein derartiger Zusammenhang in der Vergangenheit schlicht übersehen wurde.

Man muss allerdings festhalten, dass obige univariate Assoziationen unter Umständen nicht der Wirklichkeit entsprechen können, da eine Berücksichtigung von Konfounder-Variablen nicht stattfand. Diese Art von Bias findet sich auch in zahlreichen chirurgischen Publikationen zum gleichen Thema, die ebenfalls in ihrer Analyse nicht den potentiellen Einfluss von anderen Prognoseparametern berücksichtigten. Diese Nicht-Berücksichtigung ist durchaus relevant, da die beobachtete Assoziation zwischen PCT-Konzentration und Prognose in Wirklichkeit nur ein Epiphänomen sein kann. In Wirklichkeit bestimmen andere Variablen (zum Beispiel das Ausmaß des chirurgischen Eingriffs oder die Grunderkrankungen) die Prognose des Patienten. Diese können zwar mit der PCT-Konzentration korrelieren, der Einfluss dieser Variablen auf die Prognose kann jedoch deutlich stärker sein. Um derartige Epiphänomene auszuschließen und um Interaktionen mit anderen Variablen zu berücksichtigen, sind sogenannte multivariate Analysen erforderlich. Nur wenn die Assoziation der interessierenden Variablen (in unserem Fall die PCT-Konzentration) an die Einflüsse möglicher anderer Prädiktoren angepasst wird, ist ein objektives Ergebnis möglich.

Für unsere Auswertung berücksichtigten wir eine Reihe von etablierten Prädiktoren (z.B. Grunderkrankung und APACHE II Score). Unsere Ergebnisse zeigen eindeutig, dass die postoperative PCT-Konzentration (nach Aufnahme auf Intensivstation) im hohen Maße mit der Letalität assoziiert ist, auch wenn derartige Konfounder in die Regressionsanalyse mitaufgenommen werden.

Diese Ergebnisse stimmen mit jenen von Fritz et al (28), Wunder et al (30), Novotny et al (31) und Rothenburg et al (49) überein, die unabhängige Determinanten der Letalität bei Patienten nach kardialen Bypassoperationen oder mit schwerer postoperativer abdomineller Sepsis untersuchten.

Andererseits war ein unabhängiger Zusammenhang zwischen PCT-Konzentration und Letalität in zwei anderen Studien nicht nachweisbar. Diese Studien untersuchten polytraumatisierte Patienten bzw. elektiv chirurgische Patienten nach abdominalen Eingriffen (27, 29). In der ersten Studie von Henseler et al (27) war die Anzahl der verstorbenen Patienten vermutlich zu gering um eine Aussage über eine signifikante Assoziation zu erlauben. In der zweiten Studie von Szakmany et al (29) verwendeten die Autoren für ihre Analysen ausschließlich PCT-Konzentrationen, die unmittelbar postoperativ nach Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation gemessen wurden (im Gegensatz zu unseren Messungen am ersten Tag nach Aufnahme). Anhand dieser sehr frühen Messungen waren die Autoren (im Gegensatz zu uns) auch nicht in der Lage, zwischen den Patienten zu differenzieren, die später verstarben und denen, die überlebten. Die Kinetik der Trauma-induzierten PCT-Freisetzung legt es nahe, dass zu diesem frühen Messzeitpunkt die maximale, dem Trauma entsprechende PCT-Ausschüttung noch nicht erfolgt war, und somit noch keine Assoziation mit der Prognose möglich war.

Grundsätzlich muss festgestellt werden, dass keine der oben angeführten sechs Studien (27-31, 49) bei der Durchführung der Regressionsanalyse berücksichtigte, ob eine nicht-lineare Beziehung zwischen PCT-Konzentration und Letalität bestand. Per mathematischer Definition schließt eine mutmaßlich nicht-lineare Assoziation

zwischen einer unabhängigen und einer abhängigen Variablen die Untersuchung der unabhängigen Variable im Rahmen der klassischen Regressionsanalyse aus. Für diese klassischen Analysen müssen derartige nicht-lineare Variablen zuerst in einer Weise transformiert werden, dass eine lineare Beziehung entsteht. Nur dann kann diese transformierte Variable in ein multivariates klassisches Regressionsmodell aufgenommen werden (32).

Derartige analytische Fehler könnten die Ergebnisse zahlreicher anderer Studien beeinflussen haben, die die Assoziation zwischen PCT-Konzentration und Letalität bei internistischen oder internistisch/chirurgisch gemischten Intensivpatienten untersuchten. Diese Studien waren alle nicht in der Lage, PCT als unabhängigen Prognoseparameter zu identifizieren (7, 50-52). Eine alternative Erklärung für diese negativen Befunde könnte jedoch auch sein, dass diese Studien überwiegend internistische Patienten einschlossen. Bei Letzteren scheint die prognostische Bedeutung von PCT offensichtlich geringer zu sein (11, 53, 54).

Die Fähigkeit von PCT, die Patienten zu identifizieren, die im weiteren Verlauf versterben bzw. überleben, kann anhand der Fläche unter der ROC Kurve beurteilt werden (46). Diese Analytik umfasst den gesamten Bereich von möglichen Trennwerten (Cut-off-Werten) hinsichtlich der Unterscheidung zwischen tödlichem und nicht-tödlichem Verlauf. Die ROC-Statistik ist ferner unabhängig von der Prävalenz und der Qualität der mutmaßlichen Determinanten (abhängig oder unabhängig). Die Größe dieser Fläche (AUC, Area under the curve) zeigt die prognostische Leistungsfähigkeit der Variable an. Ein AUC-Wert  $> 0.7$  deutet auf eine akzeptable Genauigkeit hin (36, 55). Mehrere Studien an Patienten nach

kardialer Bypassoperation (28, 56), mit Peritonitis (31, 57) oder nach unselektierten septischen Operationen (9) konnten zeigen, dass die Letalität mit einer derartig akzeptablen Genauigkeit vorausgesagt werden kann, wenn PCT innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation gemessen wird. Nur solche chirurgischen Studien, in denen eine sehr geringe Anzahl an Todesfällen beobachtet wurde (zum Beispiel Studien an Patienten nach Polytrauma (27, 58, 59)), beschrieben eine unzureichende prognostische Genauigkeit von PCT.

In unserer Kohorte von unselektierten chirurgischen Intensivpatienten betrug der AUC-Wert bezüglich der PCT-Konzentration und Letalität am ersten postoperativen Tag 0,871 ng/ml, wobei sich ein optimaler Cut-off-Wert von 1,44 ng/ml ergab (Sensitivität 80,8 %, Spezifität 80,4%). Dieser Wert kann mit Werten aus der Literatur verglichen werden. So betrug der Cut-off-Wert für die Letalitätsprognose 2,5 ng/ml nach elektiver kardialer Bypassoperation (unter Benutzung von PCT-Konzentrationen am 2. postoperativen Tag) (28), 3,2 ng/ml nach unselektierten septischen Eingriffen (unter Benutzung von PCT-Konzentrationen am 5. postoperativen Tag) (9), und 16 ng/ml nach chirurgischen Eingriffen bei schwerer Peritonitis (unter Benutzung der Maximalkonzentration von PCT am 1./ 2. postoperativen Tag) (57).

Es liegt die Vermutung nahe, dass die Höhe des kohortenspezifischen Cut-off-Wertes für PCT mit der Häufigkeit schwerer abdomineller Infektionen korreliert. Cut-off-Werte könnten daher von der Zusammensetzung des Patientenkollektivs, aber auch vom Zeitpunkt der Messung (Abstand zur Operation) abhängen.

Die klinische Bedeutung einer neuen prognostischen Variablen hängt ganz wesentlich von ihrer Überlegenheit gegenüber anderen, bereits etablierten prognostischen Parametern ab. Vergleiche zwischen den prädiktiven Fähigkeiten einzelner Variablen können durch Vergleiche ihrer zugehörigen AUCs erfolgen. Es gibt nur wenige Studien, die in der Vergangenheit verschiedene Parameter miteinander verglichen, die alle für sich beanspruchten, die Letalität vorhersagen zu können. Entsprechende Vergleiche wurden bei Polytraumapatienten (27), bei Patienten mit Peritonitis (31), oder bei gemischt internistisch/ chirurgischen Patientenkohorten mit Sepsis (51) durchgeführt. Keine dieser Studien war in der Lage, die Überlegenheit von PCT gegenüber gängigen Vorhersageparametern, wie zum Beispiel dem Injury Severity Score (ISS), dem APACHE II Score oder der IL-6-Konzentration, aufzuzeigen.

Im Gegensatz dazu konnten wir bei unseren unselektierten, chirurgischen Intensivpatienten zeigen, dass die PCT-Messungen am ersten postoperativen Tag eine bessere Prognose erlauben, als der APACHE II Score oder die IL-6- bzw. CRP-Konzentration. Folglich könnte die Messung der PCT-Konzentration unter den Bedingungen unserer Studie durchaus eine nützliche Ergänzung, wenn nicht sogar eine Alternative zu den gängigen Prädiktoren darstellen. Zur Bestätigung dieser Hypothese sind aber sicher noch weitere, vor allem prospektive Untersuchungen erforderlich.



### **5.3 Die prognostische Bedeutung von Procalcitonin für die Morbidität und Krankenhausverweildauer**

Unsere multivariaten Analysen zeigten, dass die PCT-Konzentration am ersten postoperativen Tag auch ein unabhängiger Prädiktor für die postoperative Morbidität war. Ähnliche Ergebnisse erzielten Wanner et al (21) und Hensler et al (27) bei Polytraumapatienten, auch unter Berücksichtigung des Injury Severity Scores. Die Bedeutung von PCT für die Vorhersage der Morbidität zeigt sich auch bei der Analyse der Krankenhausverweildauer der überlebenden Patienten. Anhand der dafür durchgeführten multivariaten Cox-Analysen ergab sich, dass eine erhöhte PCT-Konzentration ein unabhängiger Prognoseparameter für einen längeren Krankenhausaufenthalt war (Abbildung 11).

Außer unserer Studie und den zwei oben angeführten Arbeiten verwendete keine weitere Studie multivariate Modelle, um die prognostische Bedeutung von PCT für die postoperative Morbidität zu analysieren. Andererseits führten verschiedene Autoren Genauigkeitstests auf der Basis von ROC-/AUC-Statistiken durch. Die postoperative PCT-Konzentration war dabei mehrfach ein verlässlicher Prädiktor für die Morbidität bei Patienten nach kardialen Bypassoperation (56, 60), mit Peritonitis (57), nach Lebertransplantationen (61), nach großen onkologischen Eingriffen (62) und nach Polytrauma (27, 58).

Im Gegensatz zur Vorhersage der Letalität waren wir, wie auch andere Autoren (21, 27, 62), jedoch nicht in der Lage, für chirurgische Intensivpatienten nachzuweisen, dass PCT im Vergleich zu etablierten Prädiktoren (Injury Severity Score, APACHE II

Score, IL-6-Konzentration) eine zuverlässigere Vorhersage der Morbidität erlaubt. Einzig im Vergleich zum CRP zeigte sich die Vorhersagekraft von PCT überlegen (9, 51, 57, 58, 60, 62).

Unsere ROC-Statistik ergab hinsichtlich der Vorhersage der Morbidität einen Cut-off-PCT-Wert von 0,75 ng/ml (Sensitivität 74,4%, Spezifität 72,4%). Diese PCT-Schwellenkonzentration ist niedriger als bisher in der Literatur berichtet. Entsprechende Cut-off-Werte für PCT sind für Patienten nach Polytrauma (1,0 g/ml) (58), nach großen onkologischen Eingriffen (1,1 ng/ml) (62), nach Lebertransplantationen (1,9 ng/ml) (61), nach kardialer Bypassoperation (2,0 ng/ml) (60) und bei Peritonitis (13 ng/ml) (57) bekannt.

Zu bemerken ist, dass diese auf die Morbidität bezogenen Cut-off-Werte (inklusive der von uns berechneten) niedriger sind, als die Cut-off-Werte, die bei der Vorhersage der Sterblichkeit gefunden wurden. Man könnte also annehmen, dass die Höhe der postoperativen PCT-Konzentration unmittelbar mit dem Schweregrad der zu erwartenden Komplikationen variiert.

Eine weitere Schlussfolgerung ergibt sich aus der Variation der Cut-off-Werte. Ähnlich wie bei der Vorhersage der Sterblichkeit scheint auch die Höhe des Schwellenwertes bei der Vorhersage der Morbidität im höchsten Maße spezifisch für die untersuchte Patientenkohorte zu sein. Folglich kann man die Cut-off-Werte für die PCT-Konzentration nur bezogen auf das spezifische Risikoprofil einer individuellen Patientengruppe interpretieren. Die Verwendung der PCT-Konzentration zur Abschätzung des postoperativen Risikos erfordert somit eine genaue Berücksichtigung der Patientencharakteristika, um eine sinnvolle Aussage machen zu können.

## 5.4 Limitierungen der Studie

Die Ergebnisse unserer Studie unterliegen einer Anzahl von Einschränkungen. Zuerst ist hier das Problem der Verallgemeinerung der Daten zu nennen, da diese aus einer einzigen Institution stammen, in der ein spezielles Patientengut behandelt wurde und in der spezifische Organisationsstrukturen und Richtlinien zur Patientenversorgung vorhanden waren. Ungewiss ist ebenfalls, ob PCT ein vergleichbar guter Prognoseparameter bei Patientenpopulationen mit signifikant höherem oder niedrigerem perioperativen Risiko wäre. Zusätzlich war es uns nicht möglich, Assoziationen zwischen der PCT-Konzentration und dem Risiko für geringfügigere Komplikationen zu untersuchen.

## 6. Zusammenfassung

In der Vergangenheit wurden zahlreiche Scores bzw. Biomarker hinsichtlich ihrer Fähigkeit untersucht, Morbidität und Letalität von Intensivpatienten vorherzusagen. Zu den etablierten, wenn auch bei weiten nicht perfekten Prädiktoren gehören der Apache II Score, die IL-6- und die CRP-Konzentration. In jüngerer Zeit wurde intensiv nach alternativen, besseren Biomarkern zur Präzisierung der Prognose gesucht. Einer dieser Marker ist das Protein Procalcitonin (PCT) welches nach Schockereignissen, Gewebeschädigung, sowie Infektion oder Sepsis von humanen extrathyroidalen Zellen, wie z.B. Mono-, Hepato- oder Adipozyten in vermehrtem Ausmaß ausgeschüttet wird, und dessen Serumkonzentration daraufhin ansteigt.

Mehrere Studien haben in letzter Zeit die prognostische Wertigkeit von PCT-Konzentrationen überprüft. Die zu diesem Thema durchgeführten klinischen Studien sind jedoch in ihren Ergebnissen widersprüchlich und weisen durchwegs spezifische Mängel auf. Hauptproblem ist, dass a) der mathematische Zusammenhang zwischen der PCT-Konzentration und der Prognose nicht immer exakt analysiert wurde (linear oder nicht-linear), dass b) nicht immer überprüft wurde, ob die PCT-Konzentration tatsächlich auch eine unabhängige prognostische Determinante darstellt (auch nach Berücksichtigung von Konfoundern), und dass c) nicht immer untersucht wurde, ob die prognostische Bedeutung der PCT-Konzentration tatsächlich größer ist als die der etablierten Prädiktoren. Unsere aktuelle Untersuchung soll diese Lücke schließen, da sie zum ersten Mal alle diese Aspekte am gleichen Patientenkollektiv mit auswertete.

Die vorliegende retrospektive Arbeit identifizierte über einen Zeitraum von zehn Monaten im Jahr 2005 anhand definierter Einschlusskriterien ein chirurgisches Hochrisikokollektiv, welches postoperativ geplant oder notfallmäßig auf einer chirurgischen Intensivstation überwacht bzw. therapiert werden musste. Benutzt wurde eine Datenbank der chirurgischen Intensivstation des Klinikums der LMU Campus Großhadern. Diese Befunde wurden mit einer Datenbank des Instituts für Klinische Chemie der LMU München abgeglichen. Die zu untersuchenden zentralen unabhängigen Variablen waren die PCT-Konzentration, die am Morgen des ersten Tages nach Aufnahme auf die Intensivstation gemessen worden war, der Apache II Score und die IL-6-Konzentrationen zum gleichen Zeitpunkt. Zahlreiche weitere unabhängige Parameter wurden registriert. Dazu gehörten neben den demographischen Daten wie Alter und Geschlecht auch die Art des Grundleidens und der Operation, bzw. kurativer vs. palliativer Ansatz eines onkologischen Eingriffs. Als abhängige Variablen wurde definiert a) das Auftreten von einer oder mehreren schweren postoperativen Komplikationen (Morbidity) b) die Krankenhausletalität und c) die Länge der Krankenhausverweildauer (nur überlebende Patienten). Logistische Regressionsanalysen und Cox-Modelle wurden verwendet, um unabhängige Prädiktoren hinsichtlich der abhängigen Variablen zu identifizieren. Die Prognosegüte der PCT-Konzentration wurde anhand von ROC/AUC Statistiken untersucht.

220 Patienten erfüllten alle Einschlusskriterien und konnten ausgewertet werden. 17.3 % entwickelten postoperativ zumindest eine schwere Komplikation und 11.8% verstarben. Ohne Berücksichtigung von Konfoundern zeigte sich zunächst, dass eine erhöhte PCT-Konzentration grundsätzlich mit einer schlechteren Prognose verbun-

den war. Dabei war jedoch hinsichtlich der Morbidität und Letalität ein nicht-linearer, logarithmischer Zusammenhang festzustellen. Auch nach Berücksichtigung der oben erwähnten Störgrößen/alternativen Prädiktoren war die PCT-Konzentration signifikant mit der Morbidität, Letalität und Krankenhausverweildauer assoziiert. Bei der Vorhersage der Morbidität und Letalität fanden wir für die PCT-Konzentration eine durchwegs gute Prognosegüte (AUC>0,7). Entsprechende Cut-off-Konzentrationen waren 0,75 ng/ml (Sensitivität 74,4%, Spezifität 72,4%), bzw. 1,44 ng/ml (Sensitivität 80,8%, Spezifität 80,4%). Allerdings war die Prognosegüte der PCT-Konzentration nur bei der Analyse der Letalität signifikant der der anderen etablierten Prädiktoren überlegen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die PCT-Konzentration in der postoperative Akutphase grundsätzlich von prognostischer Relevanz ist. Ob bei bestimmten Patientenkollektiven bzw. Zielgrößen tatsächlich eine Überlegenheit gegenüber den etablierten Prädiktoren besteht, und ob klinisch deswegen eine routinemäßige Bestimmung zu empfehlen ist, muss jedoch in prospektiven Studien geklärt werden.

## 7. Anhang

### 7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Acute Physiology Score (APS)	13
Tabelle 2: Bewertung des Patientenalters für den APACHE II Score	14
Tabelle 3: Chronic Health Evaluation (CHE), Definition der schweren Organdysfunktion für den APACHE II Score	14
Tabelle 4: Bewertung nach Notfall- und geplanter Aufnahme für den APACHE II Score	15
Tabelle 5: Basisdaten, klinische Variablen, und Konzentrationen der biochemischen Marker	25
Tabelle 6: Unabhängige Risikofaktoren für die Letalität	32
Tabelle 7: AUC-Werte der ROC Kurven für die unabhängigen prognostischen Variablen (Vorhersage der Krankenhausletalität)	34
Tabelle 8: Unabhängige Risikofaktoren für die Morbidität	38
Tabelle 9: AUC-Werte der ROC Kurven für die unabhängigen prognostischen Variablen (Vorhersage der Krankenhausmorbidität)	40
Tabelle 10: Unabhängige Risikofaktoren der verlängerten Krankenhausverweildauer (bei überlebenden Patienten)	46

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Molekulare Struktur des Procalcitonins	16
Abbildung 2:	PCT-Konzentrationen (Median) am ersten postoperativen Tag (erster Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation) bei im Verlauf verstorbenen und bei überlebenden Patienten	27
Abbildung 3:	Univariater, logarithmischer Zusammenhang zwischen der PCT-Konzentration am ersten postoperativen Tag (erster Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation) und der Letalität	28
Abbildung 4:	Univariater, exponentieller Zusammenhang zwischen APACHE II Score am ersten postoperativen Tag (erster Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation) und der Letalität	30
Abbildung 5:	Univariater, logarithmischer Zusammenhang zwischen IL-6-Konzentration am ersten postoperativen Tag (erster Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation) und der Letalität	31
Abbildung 6:	ROC Kurven für die unabhängigen prognostischen Variablen (Vorhersage der Krankenhausletalität)	33
Abbildung 7:	Univariater, logarithmischer Zusammenhang zwischen der PCT-Konzentration am ersten postoperativen Tag (erster Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation) und der Morbidität	35
Abbildung 8:	Univariater Zusammenhang zwischen APACHE II Score am ersten postoperativen Tag (erster Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation) und Morbidität	37



Abbildung 9: Univariater, logarithmischer Zusammenhang zwischen IL-6-Konzentration am ersten postoperativen Tag (erster Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation) und der Morbidität	37
Abbildung 10: ROC Kurven für die unabhängigen prognostischen Variablen (Vorhersage der Krankenhausmorbidity)	39
Abbildung 11: Univariater Zusammenhang zwischen PCT- Konzentration am ersten Tag nach Aufnahme auf Intensivstation und kumulativen Anteil an einem bestimmten Tag entlassenen Patienten	41
Abbildung 12: Univariater Zusammenhang zwischen APACH II Score am ersten Tag nach Aufnahme auf Intensivstation und kumulativen Anteil der an einem bestimmten Tag entlassenen Patienten	43
Abbildung 13: Univariater Zusammenhang zwischen CRP- Konzentration am ersten Tag nach Aufnahme auf Intensivstation und kumulativen Anteil der an einem bestimmten Tag entlassenen Patienten	44
Abbildung 14: Univariater Zusammenhang zwischen Art des Eingriffs und kumulativen Anteil der an einem bestimmten Tag entlassenen Patienten	45

## 8. Literaturverzeichnis

1. Rocker G, Cook D, Sjøkvist P, et al. Clinician predictions of intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2004; 32:1149-54.
2. Simon L, Gauvin F, Amre D, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *CID* 2004 July; 39: 206-17.
3. Whicher J, Biennu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem.* 2001 Sep; 38(Pt 5):483-93.
4. Fassbender K, Pargger H, Müller W, Zimmerli W. Interleukin-6 and acute-phase protein concentrations in surgical intensive care unit patients: diagnostic signs in nosocomial infection. *Crit Care Med* 1993; 21:1175–80.
5. Flores JM, Jimenez PI, Rincon D, et al. C reactive protein as marker of infection among patients with severe closed trauma. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:61–5.
6. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515–8.
7. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:396–402.

8. Claeys R, Vinken S, Spapen H, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30:757–62.
9. Dahaba AA, Hagara B, Fall A, Rehak PH, List WF, Metzler H. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth.* 2006 Oct; 97(4):503-8.
10. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 1999; 3: 45–50.
11. Fraunberger P, Wang Y, Holler E, Parhofer K, Nagel D, Walli A, Seidel D. Prognostic value of Interleukin 6, Procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever. *Shock* 2006 Jul; 26(1):10-2.
12. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818 –29.
13. Bosscha K, Reijnders K, Hulstaert PF, Algra A, van der Werken C. Prognostic scoring systems to predict outcome in peritonitis and intra-abdominal sepsis. *British Journal of Surgery* 1997, 84, 1532-1534.
14. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:473–80.

15. Wunder C, Eichelbrönner O, Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm Res.* 2004 Apr; 53 (4):158-63.
16. Herrmann W, Ecker D, Quast S, Klieben M, Rose S, Marzi I. Comparison of procalcitonin, sCD14 and interleukin-6 values in septic patients. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 41–6.
17. Adamik B, Kuebler-Kielb J, Golebiowska B, Gamian A, Kuebler A. Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1259–67.
18. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, Bremer F, Schywalsky M, Schuettler J. Coincidence of pro- and antiinflammatory responses in the early phase of severe sepsis: longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 1015–23.
19. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R and Ertel W. (Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients.. *Crit Care Med* 2000: 28, 950-957.
20. Delevaux I, Andre M and Colombier M. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003; 62, 337-340.

21. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007 Mar; 7 (3):210-7.
22. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006 Jul; 34(7):1996-2003.
23. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care.* 2006; 10(5):R145.
24. Ten Boekel E, Vroonhof K, Huisman A, van Kampen C, de Kieviet W. Clinical laboratory findings associated with in-hospital mortality. *Clin Chim Acta.* 2006 Oct; 372(1-2):1-13.
25. Hensler T, Sauerland S, Lefering R, Nagelschmidt M, Bouillon B, Andermahr J, Neugebauer EA. The clinical value of procalcitonin and neopterin in predicting sepsis and organ failure after major trauma. *Shock.* 2003 Nov; 20(5):420-6.
26. Fritz HG, Brandes H, Bredle DL, Bitterlich A, Vollandt R, Specht M, Franke UF, Wahlers T, Meier-Hellmann A. Post-operative hypoalbuminaemia and procalcitonin elevation for prediction of outcome in cardiopulmonary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003 Nov; 47(10):1276-83.
27. Szakmany T, Molnar Z. Procalcitonin levels do not predict mortality following major abdominal surgery. *Can J Anaesth.* 2003 Dec; 50(10):1082-3.

28. Novotny A, Emmanuel K, Matevossian E, Kriner M, Ulm K, Bartels H, Holzmann B, Weighardt H, Siewert JR. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis. *Am J Surg.* 2007 Jul; 194(1):35-9.
29. Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory a review. *Pathology.* 2007 Aug; 39 (4) 383-90.
30. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B and Snider RH Jr. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89, 1512-1525.
31. Müller B and Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001; 131, 595-602.
32. Linscheid P, Seboek D and Nylén ES. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003; 144, 5578-5584.
33. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005; 351, 17-29.
34. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF: Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol. Metab.* 2001, 86: 396-404.
35. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B: Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent

- monocytes and macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med* 2004, 32:1715-1721.
36. Dandona P, Nix D and Wilson MF. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79, 1605-1608.
  37. Jones SA. Directing Transition from Innate to Acquired Immunity: Defining a Role for IL-6 *J Immunol* 2005; 175:3463-8.
  38. Phylogenetic Perspectives in Innate Immunity Jules A.Hoffmann, Fotis C. Kafatos, Charles A. Janeway Jr., R. A. B. Ezekowitz, *Science* 1999; 284. no. 5418, 1313-1318.
  39. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied survival analysis*. Wiley, New York, 1999, pp 158.
  40. Klein JP, Moeschberger ML. *Survival analysis. Techniques for censored and truncated data*. Springer, New York, 2003, pp 295.
  41. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. Wiley, New York, 1989, pp 84.
  42. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ* 1994; 309: 188.
  43. Obuchowski NA, Lieber ML, Wians FH. ROC Curves in clinical chemistry: uses, misuses, and possible solutions. *Clin Chem* 2004; 50: 1118–25.
  44. Crichton N. Information point: receiver operating characteristic (ROC) curves. *J Cin Nurs* 2002; 11: 136.

45. Fischer JE, Bachman LM, Jaeschke R. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1043–51.
46. Fogarty J, Baker RS and Hudson SE. Case Studies in the use of ROC Curve Analysis for Sensor-Based Estimates in Human Computer Interaction. *Proceedings of Graphics Interface GI 2005*, pp. 129-136.
47. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr.* 2007 May; 96(5): 644-7.
48. Wong DT, Crofts SL, Gomez M, McGuire GP, Byrick RJ. Evaluation of predictive ability of APACHE II system and hospital outcome in Canadian intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1995 Jul;23 (7):1177-83.
49. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care.* 2007 Oct; 13(5): 578-85.
50. Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbach HG, Marohl K, Kuhlmann WD, Weinhold C: Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 1999, 37:275-279.
51. Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP, Moldawer LL. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock.* 2005 Jun; 23(6):488-93.



52. Pettilä V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med.* 2002 Sep;28(9):1220-5.
53. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M: Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med.* 2006 Oct; 34(10): 2596-602.
54. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, Tamm M, Struck J, Bergmann A, Müller B. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care.* 2006; 10(3): R96.
55. Schuetz P, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Bergmann A, Müller B. Circulating precursor levels of endothelin-1 and adrenomedullin, two endothelium-derived, counteracting substances, in sepsis. *Endothelium* 2007 Nov-Dec; 14(6): 345-51.
56. Lemeshow S, Le Gall JR. Modeling the severity of illness of ICU patients. A systems update. *JAMA* 1994 Oct 5; 272(13): 1049-55.
57. Dörge H, Schöndube FA, Dörge P, Seipelt R, Voss M, Messmer BJ. Procalcitonin is a valuable prognostic marker in cardiac surgery but not specific for infection. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Dec; 51(6): 322-6.
58. Rau BM, Frigerio I, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA, Beger HG, Schilling MK. Evaluation of procalcitonin for predicting septic

multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study. *Arch Surg.* 2007 Feb; 142(2): 134-42.

59. Meisner M, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care.* 2006 Feb; 10(1): R1.
60. Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L, Cupa M, Cohen Y. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jan; 34(1): 102-7.
61. Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, Feyrer R, Cesnjevar R, Bredle D, Tschaikowsky K. Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med.* 2002 Aug; 28(8): 1094-102.
62. Prieto B, Llorente E, González-Pinto I, Alvarez FV. Plasma procalcitonin measured by time-resolved amplified cryptate emission (TRACE) in liver transplant patients. A prognosis marker of early infectious and non-infectious postoperative complications. *Clin Chem Lab Med.* 2008 Mar; 46(5):660-6.
63. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, Moutardier V, Blache JL. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth.* 2005 Jun; 94(6): 767-73.

## 9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Wolfgang H. Hartl, zum einen für die Aufgabenstellung und zum anderen für seine außerordentlich engagierte Betreuung. Ohne seine einmalige Unterstützung wäre die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Besonders danken möchte ich auch Herrn Dr. med. Christian Schneider und Herrn Prof. Dr. M. Vogeser für die außergewöhnlich gute und konstruktive Zusammenarbeit bei der Erhebung der Daten.

Dem Direktor der Chirurgischen Klinik der LMU, Campus Großhadern, Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. K.-W. Jauch, danke ich für die Überlassung des Themas und für die Annahme der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Küchenhoff und seinem Team vom Institut für Statistik der LMU München danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung unserer Daten.

## 10. CURRICULUM VITAE

Yesim Yilmaz

geboren: 28.09.1975 in München

Eltern: Bilgi und Kemal Yilmaz

Familienstand: ledig

Sept. 1982 – Juli 1986: Grundschule Blumenau in München

Sept. 1986 – Juni 1995: Elsa-Brändström-Gymnasium in München mit  
Abschluss Abitur

Sept. 1995 – April 1996: Freiwilliges Soziales Jahr als Altenpflegerin im Altenheim  
Jesenwang Kreiskrankenhaus Fürstfeldbruck

Mai 1996 – April 2003: Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-  
Universität, München

Jan. 2004 – Juni 2005: Ärztin Im Praktikum/Assistenzärztin Abteilung  
Allgemeinchirurgie im Kreiskrankenhaus München – Pasing

Feb. 2006 – Nov. 2007: Weiterbildung in der Abteilung Unfallchirurgie,  
Kreiskrankenhaus Aichach - Kliniken an der Paar

Dez. 2007 – Nov. 2008: Weiterbildung Intensivstation, Chirurgische Klinik und  
Poliklinik, Klinikum Großhadern

Seit Dezember 2008: Weiterbildung in der Abteilung Viszeralchirurgie,  
Kreiskrankenhaus Friedberg – Kliniken an der Paar