

**Aus der Klinik und Poliklinik für Klinik und Poliklinik für**

**Thorax-, Herz-, und Thorakale Gefäßchirurgie**

**der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Rainer Leyh**



**Stellenwert des Procalcitonin beim  
Intensivpatienten nach kardiochirurgischem  
Eingriff. Eine Beobachtungsstudie.**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Philipp Maas**

**aus Paderborn**

**Würzburg, Juni 2017**

**Referent/Referentin: Prof. Dr. med. Rainer G. Leyh**

**Koreferent/Koreferentin: Priv.-Doz. Dr. med. Markus Kredel**

**Dekan: Prof. Dr. med Matthias Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.2018**

**Der Promovend ist Arzt**

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>4</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>6</b>
<b>2. PATIENTEN UND METHODIK .....</b>	<b>9</b>
2.1 PATIENTEN.....	9
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	9
2.1.2 Primärer Endpunkt.....	10
2.2 METHODIK .....	10
2.2.1 Zeitplan .....	11
2.2.2 Gruppeneinteilung .....	11
2.2.3 Der Erhebungsbogen.....	12
2.2.4 Definition klinisch relevanter Parameter .....	14
2.3 ETHIKVOTUM UND UNTERSTÜTZUNG DURCH DRITTE.....	24
2.4 STATISTISCHE METHODEN.....	24
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>28</b>
3.1 DESKRIPTIVE STATISTIK.....	28
3.1.1 Alter .....	29
3.1.2 Vorerkrankungen .....	30
3.1.5 Herz-Lungen-Maschine .....	31
3.1.6 Beatmungsdauer.....	32
3.1.7 Andere Parameter.....	32
3.2 ROC-KURVEN.....	33
3.2.1 ROC-Kurven für alle Infektionen.....	33
3.2.2 Nosokomiale Pneumonie.....	41
3.2.3 Harnwegsinfekt .....	46
3.2.4 Oberflächliche Wundheilungsstörungen (Sternum) .....	49
3.2.5 Übersicht.....	54
3.3 CHRONOLOGISCHER VERLAUF SPEZIELLER PARAMETER.....	56
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>60</b>
4.1 RISIKOFAKTOREN NOSOKOMIALER INFEKTIONEN.....	60
4.2 INFEKTIONSPARAMETER .....	61
4.2.1 PCT.....	61
4.2.2 Vorerkrankungen .....	65
4.2.3 Harnwegsinfektion.....	66
4.2.4 Infektionsmonitoring .....	66
4.2.5 C-reaktives Protein.....	66
4.3 LIMITATIONEN DER STUDIE.....	67
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>69</b>
<b>6. LITERATUR.....</b>	<b>70</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACVB	Aorto-coronarvenöser Bypass
ALV	Akutes Leberversagen
ANA	Antineutrophilen Antikörper
ANOVA	Analysis of Variance
ANV	Akutes Nierenversagen
AUC	Area under the Curve
CC	Cystein-Cystein (Chemokine)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CXC	Cystein-Aminosäure-Cystein (Chemokine)
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DIC	Disseminated intravascular coagulation
EKG	Elektrokardiogramm
Fc	Fragment, cristallizable
Fib.	Fibrinogen
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	Glasgow coma scale
HAP	Hospital acquired pneumonia
Hk	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IgG	Immunglobulin G
IQR	Inter-Quartil-Range
ITS	Intensivtherapiestation
kD	Kilo Dalton
Leu.	Leukozyten
MAD	Mittlerer Arterieller Druck
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NPV	Negative predictive value
PaO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck in mmHg
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCT	Procalcitonin
POD	Postoperative Day
PRD	Predicted (predicted Probability)
qSOFA	Quick-SOFA
ROC	Receiver Operating Characteristics
SOFA	Sequential organ failure assessment score (auch: Sepsis-related organ failure assessment score)
ScvO <sub>2</sub>	Zentralvenöse O <sub>2</sub> -Sättigung
SPSS	Statistical package for the social sciences
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
Thr.	Thrombozyten
WBC	White Bloodcell Count

Zn	Zustand nach
ZVD	Zentralvenöser Druck



## 1. Einleitung

Die Herzchirurgie sieht sich wie fast jede andere Fachrichtung der Medizin mit dem Problem konfrontiert, adäquat auf Patienten mit Infektionen zu reagieren. Insbesondere in chirurgischen Fächern spielen Wundheilungsstörungen [1] und nosokomiale Infektionen eine zentrale Rolle. Eine nosokomiale Infektion ist definiert als eine durch Mikroorganismen verursachte Infektion, die in kausalem Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt steht. Dabei spielt es keine Rolle, ob Krankheitssymptome bestehen [2]. Dies erhöht die Morbidität und Mortalität dieser Patienten [3]. So konnten Mortalitäten von 35% [4] bis 79% [5] in verschiedenen Studien festgestellt werden [6,7].

### *Nosokomiale Infektion*

Das Spektrum nosokomialer Infektionen in der Kardiochirurgie ist dem anderer chirurgischer Fächer nicht unähnlich, es gibt jedoch auch einige fachrichtungsspezifische Infektionen. Die Inzidenz von Wundinfektionen nach medianer Sternotomie im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen liegt je nach Studie zwischen ca. 0,15% [8] und 8% [9,10]. Für postoperative Pneumonien liegt die Inzidenz bei ca. 3,5% [11]. Bei Harnwegsinfektionen liegt die Rate nach kardiochirurgischen Eingriffen bei bis zu 40,5% [12], was unter anderem an den vielen möglichen Risikofaktoren liegt, denen kardiochirurgisch Patienten unterliegen, wie dem Diabetes mellitus [13, 14]. Andere Risikofaktoren sind ein fortgeschrittenes Alter, das metabolische Syndrom, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, sowie iatrogene Ursachen wie das Vorhandensein von transurethralen Blasenkathetern oder lange Beatmungszeiten. Viele dieser Risikofaktoren bieten das Potential systemische Komplikationen zu verursachen. Insbesondere wenn Keime beteiligt sind, die durch unterschiedliche Eintrittspforten die Barrieren [15] und Schutzmechanismen des Körpers umgehen, besteht das Risiko einer systemischen Infektion.

Die schwerste Form der Infektion stellt die Sepsis dar. Die aktuelle Sepsis 3 Definition [29] definiert eine Sepsis über das Vorhandensein einer Organdysfunktion. Relevant für die Diagnose ist der SOFA-Score, welcher laborchemische Werte und das Organversagen in den Mittelpunkt stellt. Sobald eine Infektion als Ursache zu Grunde liegt werden die Kriterien einer Sepsis erfüllt. Eine Übersicht über die Diagnosekriterien einer Sepsis findet sich später (s. Kapitel 2.2.4). Es konnte gezeigt werden, dass eine zeitnahe und leitliniengerechte Antibiotikatherapie wesentlich mit einer reduzierten Mortalität assoziiert sind, und dass eine frühe zielorientierte Therapie bei einer Sepsis die Mortalität von 46,5% auf 30,5% senken konnte [16, 17], weshalb ein langer Beobachtungszeitraum [18] sowie eine effiziente Diagnosestellung vonnöten waren. Die Therapie in der genannten Studie unterschied sich dabei vor allem im Monitoring von den Kreislaufparametern, sowie der Stabilisierung dieser Parameter [19] vor der eigentlichen stationären Aufnahme.

### *Infektionsmonitoring*

Die Herausforderung solcher postoperativen Komplikationen ist es, diese rechtzeitig zu diagnostizieren und suffizient zu behandeln. Eine zeitnahe Behandlung senkt nicht nur die Letalität und die Kosten, sondern auch die chronischen Schäden die durch die verschiedenen Organmanifestationen hervorgerufen werden können [20].

Unter Infektionsmonitoring versteht man unterschiedliche Methoden, wie nosokomiale Infektionen überwacht werden können. Es gibt verschiedene Methoden, die alle Ihre Vor- und Nachteile haben [21]. Im klinischen Alltag können einerseits Vitalitätsparameter kontrolliert werden (EKG, Blutgasanalysen, Blutdruckmessung etc.), andererseits laborchemische Parameter.

Diese Laborwerte können in spezifische und unspezifische Parameter aufgeteilt werden [22]. Spezifische Parameter werden beispielsweise bei der Diagnose und zur Verlaufskontrolle von Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis

verwendet, bei denen Entzündungsreaktionen gegen körpereigene Gewebe gerichtet werden. Zu diesen zählen die ANAs (Anti Neutrophilen Antikörper), welche bei rheumatoider Arthritis oder dem systemischen Lupus erythematodes erhöht sein können [23], oder der Rheumafaktor, welcher gegen den Fc-Teil des IgG Moleküls gerichtet ist und als diagnostischer Parameter, sowie auch als Verlaufsparemeter bei chronischer Polyarthrits [24] Verwendung findet.

Zu den unspezifischen Entzündungsparemetern gehören Werte, deren nachgewiesene Erhöhung verschiedene Ursachen haben können. Diese Paremeter werden auch als Akut-Phase Proteine bezeichnet [25]. Zu diesen Werten zählen das C-reaktive Protein, das Fibrinogen und das Procalcitonin.

Kernbestandteil dieser Arbeit ist das Infektmonitoring durch die Verwendung des Procalcitonins. Das Procalcitonin ist ein Paremeter, der sich in anderen Fragestellungen bereits etabliert hat. Diese Studie stellt sich der Frage, welchen Stellenwert das Procalcitonin zur Früherkennung von Komplikationen infektiöser Genese beim kardiochirurgischen Intensivpatienten hat. Kardiochirurgische Eingriffe bedeuten ein großes Trauma für den Patienten, welche Wundheilungsstörungen bedingen können. Die Kombination dieser beiden Faktoren macht es zu einer besonderen Herausforderung, ansteigende Entzündungsparemeter korrekt zu deuten, da allein schon das Operationstrauma letztere ansteigen lassen kann.

Andere Entzündungsparemeter welche sich als Vergleichsparemeter eignen sind das C-reaktive Protein, Leukozyten und Thrombozyten im Serum sowie das Fibrinogen, da sie zum einen kostengünstig zu erheben sind, zum anderen bereits etabliert sind.

Durch diese retrospektive Vergleichsanalyse unspezifischer Entzündungsparemeter mit dem Procalcitonin wird untersucht, welchen Stellenwert dieser Paremeter für das Infektmonitoring bei kardiochirurgischen Intensivpatienten hat. Ein Ziel ist das Festlegen eines Schwellenwertes, ab welchem eine Aussage mit hohem prädiktivem Wert getroffen werden kann, ob ein Patient postoperativ unter einer nosokomialen Infektion leiden wird.

## 2. Patienten und Methodik

### 2.1 Patienten

An der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz-, und Thorakale Gefäßchirurgie der Universität Würzburg wurden im Zeitraum vom Mai 2012 bis Juli 2013, bei 687 konsekutiv behandelten kardiochirurgischen Patienten, folgende Entzündungsparameter prä- und postoperativ nach dem Studienprotokoll (siehe Tabelle 1) erhoben:

- Procalcitonin
- C-reaktives Protein
- Leukozyten
- Fibrinogen
- Thrombozyten

#### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die folgende Studie wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

- Vollendetes 18. Lebensjahr
- Männer und Frauen
- Patienten bei denen eine der folgenden Operationen durchgeführt wurde:
  - ACVB (Aorto-Coronarer-Venen-Bypass) ± HLM
  - Angeborene Klappenvitien
  - Erworbene Klappenvitien (Ausnahmen siehe Ausschlusskriterien)
  - Kombinierte Eingriffe

Ferner galten folgende Ausschlusskriterien:

- Nicht vollendetes 18. Lebensjahr
- Patienten bei Z.n. Herztransplantation

- Patienten mit vorbestehenden Infekten (z.B. septische Patienten, oder Patienten mit bestehender Endokarditis)
- Präoperatives PCT nicht vorhanden
- Notfallmäßige Eingriffe

### 2.1.2 Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt dieser Studie war die Entstehung einer nosokomialen Infektion. Zu diesen gehören folgende Entitäten:

- Oberflächliche Wundheilungsstörung (Sternum)
- Wundinfektion Beinwunde
- Katheter assoziierte Bakteriämie
- Pneumonie
- Tiefe Wundheilungsstörung (Mediastinum)
- Kardiale Dekompensation
- Reintubationspflichtigkeit
- Harnwegsinfektion

Eine kardiale Dekompensation und die Notwendigkeit der Reintubation sind zwar nicht obligat mit einer nosokomialen Infektion assoziiert, jedoch wurden diese Komplikationen an dieser Stelle dokumentiert, um komplizierte Verläufe zu identifizieren.

## 2.2 Methodik

Für die Messung des PCT-Wertes ist eine Blutentnahme erforderlich. Die Messung des PCT-Wertes erfolgte im Rahmen dieser Studie über das Messsystem der Firma Thermo Fisher Scientific. Der verwendete Test (B·R·A·H·M·S PCT™ sensitive KRYPTOR™) ermittelt die Konzentration vom Procalcitonin im humanen Serum immunchromatographisch. Die Testsysteme wurden von der Firma Thermo Fisher Scientific für diese Studie kostenlos zur Verfügung gestellt.

### 2.2.1 Zeitplan

Bei jedem Patienten erfolgte eine Kontrollmessung im Rahmen der regulären prästationären Blutentnahme. Die Blutentnahmen erfolgten nach folgendem Schema (s. Tabelle 1).

	Prästat.	1. POD	3. POD	5. POD	7. POD	9. POD
PCT						
CRP						
Leukozyten						
Fibrinogen						
Thrombozyten						

Tabelle 1 Beispielhafte Liste der relevanten Messungen und an welchen Tagen diese abgenommen werden.

### 2.2.2 Gruppeneinteilung

Es wurden fünf Gruppen definiert, welche den Zweck hatten die spätere Datenanalyse zu vereinfachen. Patienten die früh auf Normalstation verlegt werden konnten haben weniger Vergleichswerte. Patienten mit sehr langen ITS Liegedauern haben dagegen sehr viele Werte, welche sich jedoch nicht mit dem restlichen Kollektiv vergleichen lassen.

- Gruppe 0: beinhaltet alle Patienten bei denen der PCT-Wert präoperativ abgenommen wurde, jedoch im weiteren Verlauf nicht weiter bestimmt wurde. Dies lag in den meisten Fällen daran, dass diese Patienten bereits am ersten postoperativen Tag auf Normalstation verlegt werden konnten. Patienten bei denen präoperativ kein PCT vorlag, werden nicht berücksichtigt, da dann keine Vergleichswerte vorliegen.
- Gruppe 1: beinhaltet alle Patienten bei denen PCT-Werte bis maximal zum ersten postoperativen Tag vorliegen.

- Gruppe 2: beinhaltet alle Patienten bei denen PCT-Werte bis maximal zum dritten postoperativen Tag vorliegen.
- Gruppe 3: beinhaltet die Patienten, die länger als den dritten postoperativen Tag PCT-Werte haben.
- Gruppe 4: Patienten, die über den neunten postoperativen Tag hinaus PCT-Werte verzeichneten sind in der Gruppe 4 zusammengefasst (siehe Tabelle 2).

Das PCT wurde nur bei Intensivpatienten abgenommen. Die Gruppeneinteilung beruht demnach auf der Liegedauer auf der Intensivstation.

Gruppe	0	1	2	3	4
Kriterium für Einschluss	Nur prä-OP	Bis max. 1. POD*	Bis max. 3. POD	Bis max. 8. POD	Länger als 9. POD

Tabelle 2 \*POD=Post-operative day. Auffächerung der Patienten in Subgruppen nach Aufenthaltsdauer auf Intensivstation.

### 2.2.3 Der Erhebungsbogen

Für die Evaluierung der Patienten wurde ein Erhebungsbogen mit 22 demographischen und perioperativen Parametern entworfen. Davon sind 6 auf den Patienten und seine Vorerkrankungen bezogen. Intraoperativ wurden ebenfalls 6 Parameter erhoben, postoperativ weitere 10 Parameter (siehe Tabelle 3).

Um den Ansprüchen des Datenschutzes zu entsprechen und die Anonymität der Patienten zu gewährleisten wurde jedem Patienten eine anonymisierende Nummer zugewiesen.



**Allgemeine Patienteninfos:**

Pat. Code*:						
Alter:	BMI:	Relevante Nebenerkrankungen:				
OP-Datum:	Geschlecht:	COPD	<input type="checkbox"/> pAVK	<input type="checkbox"/> Niereninsuff.	<input type="checkbox"/> Immunsuppression	
		Diabetes M.	<input type="checkbox"/> Hypertonie	<input type="checkbox"/> NOTFALL	<input type="checkbox"/> Hyperlipidämie	

**Labor**

PCT	Prästationär	1. POD	3. POD	5. POD	7. POD	9. POD
CRP	Prästationär	1. POD	3. POD	5. POD	7. POD	9. POD
Leukozyten	Prästationär	1. POD	3. POD	5. POD	7. POD	9. POD
Fibrinogen	Prästationär	1. POD	3. POD	5. POD	7. POD	9. POD
Thrombozyten	Prästationär	1. POD	3. POD	5. POD	7. POD	9. POD

**Operation**

Herz-Lungen-Maschine?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> Nein ; Dauer:	Dauer der OP:	Drainage:
Durchgeführter Eingriff:			
Intraoperative Komplikationen:	Transfusionen:		

**Postoperativer Verlauf**

Zeit beatmet:						
Antibiotikagabe perioperativ:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Mediastinitis <input type="checkbox"/> kardiale Dekompensation <input type="checkbox"/> Reintubationspflicht <input type="checkbox"/> Harnwegsinfekt			
Infekt [wenn ja, dann★]	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Wundinfekt Sternum <input type="checkbox"/> Wundinfekt Bein <input type="checkbox"/> Kath.-assoz. Sepsis <input type="checkbox"/> Pneumonie			
Postoperativer Verlauf :						

Tabelle 3 Erhebungsbogen

#### 2.2.4 Definition klinisch relevanter Parameter

Es folgt eine Definition der in dieser Studie verwendeten Parameter.

##### *Infektion*

Als Infektion wurden alle ärztlich gestellten Diagnosen gewertet. Ein Keimnachweis ist dabei obligatorische Grundvoraussetzung. Fistelnde Wunden und gerötete Wundränder die keine therapeutischen Konsequenzen nach sich zogen, wurden nicht als Infektion gewertet und entsprechend nicht erfasst.

In dieser Studie wurde nach Lokalisation der Infektionen differenziert. Kein Unterschied wurde dabei in Hinblick auf das Keimspektrum gemacht. Infektionen wurden durch Laborparameter und mikrobiologischen Nachweis festgestellt und im Verlauf kontrolliert. Zu den klinischen Zeichen einer Infektion zählen die 5 klassischen Zeichen einer Entzündung: *tumor* (Schwellung), *rubor* (Rötung), *calor* (Überwärmung), *dolor* (Schmerzen), *functio laesa* (beeinträchtigte Funktion). Darüber hinaus fanden Laborparameter Verwendung, welche auch Grundlage dieser Studie sind (Procalcitonin, C-reaktives Protein, Leukozyten, Thrombozyten, Ferritin, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Fibrinogen u. a.) [26].

##### *Nosokomiale Infektion*

Für die vorliegende Arbeit wurden die Richtlinien des Robert-Koch-Instituts zur Definition von nosokomialen Infektionen herangezogen [27, 28].

Eine Wundinfektion muss innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff stattfinden, um als nosokomial erfasst zu werden. Bei Vorliegen eines Implantates (Def.: Nicht menschlicher Fremdkörper, der dauerhaft in den Körper eingebracht wurde, und der nicht routinemäßig zu therapeutischen und diagnostischen Zwecken manipuliert wird) wird dieser Zeitraum auf ein ganzes Jahr ausgeweitet.

Darüber hinaus muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt werden, damit von einer nosokomialen Wundinfektion (Kategorie A1 und A2) die Rede sein kann:

- Eitrige Sekretion aus der oberflächlichen oder tiefen Inzision. Nicht jedoch aus der Organhöhle, dies würde dann bereits eine Infektion der Kategorie A3 darstellen.
- Spontane Eröffnung oder Inzision durch den Chirurgen bei Fieber ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) oder Berührungsempfindlichkeit, jedoch nicht bei vorliegender negativer mikrobiologischer Kultur aus der Tiefe der Inzision.
- Abszess oder sonstige Zeichen einer Infektion sind bei erneuter Operation oder klinischer Untersuchung ersichtlich.
- Diagnose durch den behandelnden Arzt.

### *Sepsis*

Der Begriff Sepsis beschreibt nach der jüngsten Definition (Sepsis 3 [29]) eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, welche durch eine dysregulierte Reaktion des Wirtes auf eine Infektion verursacht wird. Von der früher verwendeten Einteilung in verschiedene Schweregrade wurde Abstand genommen, zugunsten einer Definition welche den SOFA-Score und das Organversagen in den Mittelpunkt stellt.

Die aktuelle Definition wurde dahingehend angepasst, dass die Diagnose im klinischen Alltag leichter zu stellen ist. Relevant sind jetzt der SOFA Score (Sequential-Organ-Failure-Assessment Score) und der QuickSOFA Score. Der qSOFA ist dabei bereits am Patientenbett und ohne zeitaufwendige laborchemische Methoden durchzuführen.

### *qSOFA und SOFA-Score*

Die Sepsis 3 Definition beinhaltet sowohl den qSOFA für das initiale Assessment, als auch den SOFA-Score um eine Sepsis zu diagnostizieren. Der qSOFA Score setzt

sich dabei aus Atemfrequenz ( $\geq 22/\text{min}$ ), grobneurologischem Status ( $\text{GCS} < 15$ ) und der systolische Blutdruck ( $\leq 100\text{mmHg}$ ) zusammen. Der qSOFA unterscheidet sich dabei vom SOFA insofern, dass keine laborchemischen Tests notwendig sind und er deshalb ohne Zeitaufwand bereits am Patientenbett einen guten Überblick über den Zustand des Patienten ermöglicht. Der Score ermöglicht maximal 3 Punkte, bereits ab 2 Punkten ist mit einer höheren Mortalität oder prolongiertem Aufenthalt auf der Intensivstation zu rechnen. Der Score soll verwendet werden um Risikopatienten zu identifizieren [30].

Um den Krankheitsverlauf und die Diagnose festzulegen wird von der Third International Sepsis Consensus Definitions Task Force der SOFA Score genutzt, welcher folgende Parameter beinhaltet.

System	Beobachteter Parameter
Respiratorisches System	PaO <sub>2</sub> und FiO <sub>2</sub>
Zentralnervöses System	Glasgow-Coma-Scale[31].
Cardiovaskuläres System	MAD <i>oder</i> Bedarf an Vasopressoren
Hepatisches System	Bilirubin
Gerinnungs System	Thrombozytenzahl
Renales System	Kreatinin

**Tabelle 4 SOFA-Score**

Der Vorteil des oben aufgeführten Systems liegt in der einfachen Handhabung in Kombination mit der umfassenden Stuserhebung des Patienten. Sämtliche benötigten Parameter werden routinemäßig auf Intensivstationen erhoben. In jeder der Kategorien werden bis maximal 4 Punkte vergeben, wobei eine höhere Punktzahl mit einem schlechteren Status einhergeht [32]. Eine Veränderung von  $>2$  Punkten innerhalb der ersten 24-48h geht mit einem Anstieg der Mortalität von 50-95% einher [33].

### **Nosokomiale Pneumonie**

Eine nosokomiale Pneumonie ist eine Entzündungsreaktion des Körpers auf einen bakteriellen, viralen oder mykotischen Reiz. Sie kann sowohl den Alveolarraum,

als auch das Interstitium betreffen. Weltweit steht die Pneumonie in der Todesursachenstatistik an 3. Stelle [34]. In Deutschland sind Lungenentzündungen noch verantwortlich für 2,1% aller Verstorbenen [35].

In der Herzchirurgie unterscheidet sich der Schwerpunkt der behandelten Pneumonien deutlich, da hier nosokomiale Infektionen eine Rolle spielen. Während man bei Pneumonien, die bis zum 5. Tag der Hospitalisation noch dasselbe Keimspektrum erwartet wie bei der ambulant erworbenen Pneumonie, muss man bei später auftretenden Symptomen, ab dem 5. Tag der Hospitalisation, zunehmend gramnegative Keime berücksichtigen. Bei HAP (Hospital acquired pneumonia) mit Risikofaktoren, wie zum Beispiel die Beatmung des Patienten, sind die 5 häufigsten Keime unabhängig vom Beginn der Symptomatik *S. aureus*, *P. aeruginosa*, Klebsiellen, Enterobacteriaceae und *E. coli* [36].

Zur Diagnose der Pneumonie müssen das obligate Haupt- sowie zwei fakultative Nebenkriterien zutreffen. Diese Kriterien sind:

Hauptkriterium:

- Neu aufgetretenes Infiltrat im Thorax-Röntgen in 2 Ebenen.

Nebenkriterien:

- Fieber oder Hypothermie (Körperkerntemperatur  $<36,5^{\circ}\text{C}$  oder  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ )
- Purulenter Auswurf
- Leukozytose ( $>10.000/\mu\text{l}$ ) oder Leukopenie ( $<4.000/\mu\text{l}$ )
- Physikalische Zeichen einer Infiltration (Bronchialatmen, positive Bronchophonie, feinblasige Rasselgeräusche, positiver Stimmfrenitus)
- Nachweis einer infektiösen Genese der Pneumonie (Erregernachweis im Sputum, Blut oder Lungengewebe, oder der Nachweis von Antikörpern in der serologischen Diagnostik)

Bei der Therapie der nosokomialen Pneumonie muss die Möglichkeit einer MRSA-Infektion berücksichtigt werden. Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft schlägt hierbei eine

kalkulierte Antibiotikatherapie vor, welche das Risikoprofil des einzelnen Patienten berücksichtigt. Hierbei wird eine Punkteskala empfohlen:

Risikofaktoren	Punkte
Alter > 65 Jahre	1
Strukturelle Lungenerkrankungen	2
Antibiotika-Vorbehandlung	2
Late Onset (ab 5. Tag des Krankenhausaufenthaltes)	3
Schwere resp. Insuffizienz mit oder ohne Beatmung	3
Extrapulmonales Organversagen (Schock, DIC, ANV, ALV)	4

Tabelle 5 Risikofaktoren der nosokomialen Pneumonie nach Paul-Ehrlich-Gesellschaft [37]

### **Harnwegsinfekt**

Der Harnwegsinfekt gehört zu den 3 häufigsten nosokomialen Infektionen (gefolgt von Wundinfektionen und Pneumonien) [38]. Es gibt verschiedene Faktoren die prädisponierend für einen Harnwegsinfekt sind. Dies sind zum Beispiel anatomische Gegebenheiten, wie Harnklappen [39] bei männlichen Neugeborenen, oder die kürzere Harnröhre von Frauen im Vergleich zu Männern. Es werden auch immunologische Abnormitäten und interindividuelle Infektanfälligkeiten immer stärker gewertet [40]. In der Chirurgie im allgemeinen und der Herzchirurgie im speziellen, liegt der Ursachenfokus auf iatrogen zugeführten Harnwegskathetern. Die Rate von Harnwegsinfekten bei Patienten mit einem Blasenkatheter liegt bei 4% pro Tag [41]. Blasenkatheter sind dabei genau wie Intubationsschläuche kausal an der Entstehung von Infektionen beteiligt, da sich auf den Kunststoffoberflächen Biofilme bilden, in denen Keime vor Antibiotika und der körpereigenen Immunabwehr geschützt sind [42].

Diagnostische Möglichkeiten sind die Keimzahl im Urin, der Nachweis von Nitrit mittels Urinteststreifen, der Nachweis einer Leukozyturie sowie der Keimnachweis mittels Urinkulturen. Die entsprechende S-3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) schlägt als Goldstandard zur Diagnose den Keimnachweis zusammen mit klinischen Beschwerden vor [43].

### *Procalcitonin (PCT)*

Das Procalcitonin wurde bereits von *Assicot et al.* 1993 bei septischen Neugeborenen beschrieben, welche an bakteriellen und fungalen Infektionen erkrankten [44].

Procalcitonin ist eine Vorstufe des Hormons Calcitonin, welches hauptsächlich in den C-Zellen der Schilddrüse synthetisiert wird [45, 46, 47]. Das Procalcitonin ist ein Polypeptid, welches aus 116 Aminosäuren besteht und ein Molekulargewicht von 13 kD aufweist. Dem Procalcitonin wurde früher eine herausragende Rolle im Knochenstoffwechsel beigemessen [48], eine Funktion die inzwischen in Frage gestellt wird. PCT nimmt trotzdem eine immer wichtigere Rolle im klinischen Alltag ein. Im Verlauf eines entzündlichen Prozesses verändern sich die Blutspiegel vieler Substanzen. Viele dieser Substanzen können als Parameter herangezogen werden um den Verlauf, den Schweregrad und das Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen zu evaluieren. Das Procalcitonin ist ein solcher Entzündungsmarker.

Von diesem Polypeptid werden 84 Aminosäuren proteolytisch abgetrennt, um das stoffwechselaktive Hormon Calcitonin zu synthetisieren. Das Procalcitonin wird hauptsächlich von neuroendokrinen Zellen in der Schilddrüse sowie im Lungengewebe und der Bauchspeicheldrüse synthetisiert. Dadurch ergibt sich auch der entsprechend starke Anstieg desselbigen bei Infektionen des Lungengewebes.

Heute hat das Procalcitonin einen besonderen Stellenwert im klinischen Alltag als Sepsismarker [49, 50]. Das Procalcitonin steigt nach einem infektiösen Reiz im Blut früh an und kann auch als Verlaufsparemeter genutzt werden, um den Schweregrad einer Infektion und das Ansprechen einer Therapie zu kontrollieren [51].

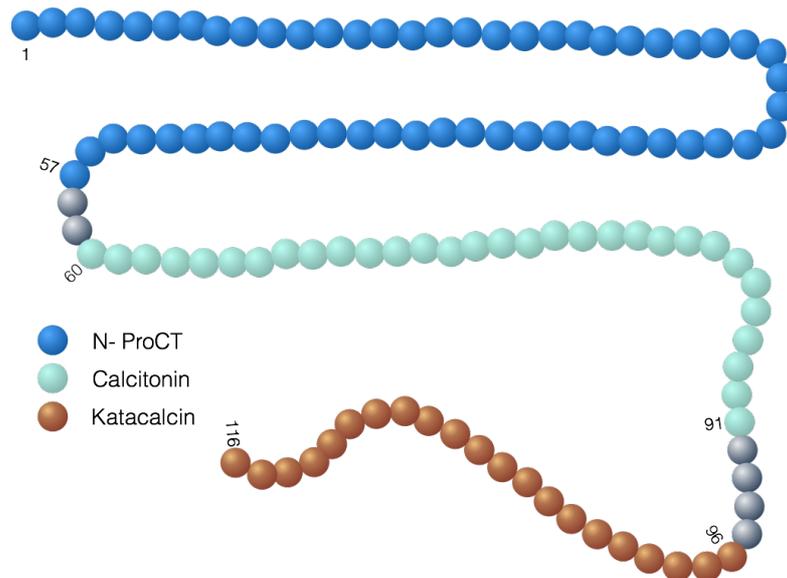


Abbildung 1 Molekularstruktur des Procalcitonins, modifiziert nach [52], mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Bei der Kinetik des PCT ist zu beachten, dass es besonders auf bakterielle, jedoch nicht so stark auf virale oder mykotische Reize reagiert. Das PCT steigt früher an als das C-reaktive Protein [53], ist dabei aber spezifischer was die Genese dieses Anstieges betrifft. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Sepsis und der Höhe des Procalcitonins besteht (bei  $PCT > 2 \text{ ng/ml}$ ) [54, 55].

Das unterschiedliche Ansprechen auf den Ursprung (bakteriell oder viral) [56], oder das Ausbleiben eines Anstiegs nach einem traumatischen Ereignis [57] unterscheiden das Procalcitonin von anderen Entzündungsmarkern. Viele Arbeiten haben sich bereits mit der Frage beschäftigt, auf welche Reize der Procalcitoninspiegel, im Vergleich zum CRP, im Blut reagiert und einige Arbeiten erwähnen auch den Einsatz in operativen Fächern [58]. Nach Stand der Wissenschaft reagiert PCT sowohl auf bakterielle, wie auch auf mykotische Infektionen [59]. Es besteht eine Korrelation mit dem Schweregrad, die bei anderen Entzündungsmarkern nicht gegeben ist [60].

Das PCT steigt aber nicht nur durch infektiöse Reize an. Auch sterile Wunden, wie zum Beispiel Brandwunden [61], und größere operative Eingriffe, wie Hüftgelenksendoprothesen [62] zeigen, dass das Procalcitonin durch unterschiedliche

Reize stimuliert werden kann. Das Procalcitonin reagiert aber auch bei nicht infektiösen Reizen früher als das CRP.

### *C-reaktives Protein (CRP)*

Das C-reaktive Protein gehört zu den am häufigsten gemessenen Parametern der klinischen Chemie. Die bereits 1930 von William S. Tillet beschriebene Substanz ist Teil der unspezifischen humoralen Immunabwehr. Das CRP bindet an Phosphocholin, welches als Oberflächenstruktur von absterbenden Zellen und Bakterien frei wird. Das so gebundene CRP aktiviert das Komplementsystem, aktiviert Fresszellen und setzt so die unspezifische Immunantwort in Gang [63]. Die Tatsache, dass Oberflächenstrukturen von absterbenden Bakterien erkannt werden, erklärt auch die Tatsache, dass eine virale Infektion keinen so starken Anstieg des CRP hervorruft [64].

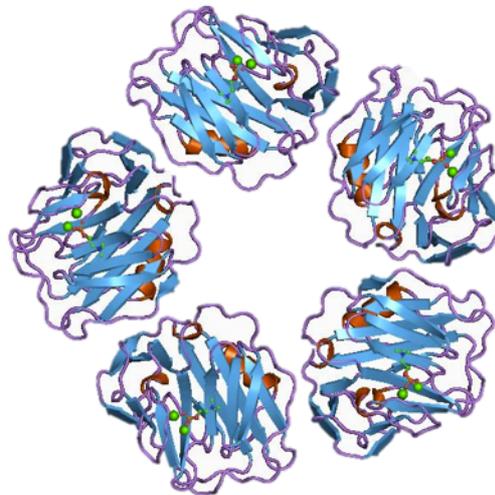


Abbildung 2 C-reaktives Protein, Molekülstruktur [65]. Public domain.

Das C-reaktive Protein ist ein sogenanntes Akute Phase Protein. Diese Proteine sind Teil der unspezifischen Immunabwehr. Die unspezifische Immunabwehr reagiert schneller auf den Einfluss pathogener Reize, als die spezifische Immunabwehr, die erst nach einiger Zeit den Pathogenitätsfaktor bekämpft [66]. Das CRP ein sogenanntes Opsonin, welches das Komplementsystem aktivieren kann (Opsonisierung) [67]. Die Expression des CRP wird in der Leber durch

Interleukin-6 induziert. Der Grenzwert für das C-reaktive Protein ist beim Erwachsenen unter 10 mg/l festgelegt. Eine mäßiggradige (10-40 mg/l) Erhöhung findet sich bei Virusinfekten geringgradigen Entzündungen und physiologisch in der Schwangerschaft. Ein CRP-Wert von bis zu 200 mg/l ist stark hinweisend auf ein aktives Entzündungsgeschehen oder eine bakterielle Infektion. Werte über 200 mg/l wurden bei schweren septischen Zuständen und großflächigen Verbrennungen beobachtet [68].

### **Leukozyten**

Leukozyten (*Leukos* „weiß“, altgriechisch) sind sowohl Teil der spezifischen als auch der unspezifischen Immunabwehr. Sie entstehen im Knochenmark aus den Myelozyten. Die Differenzierung derselben bedarf eines Differentialblutbildes. Im Rahmen dieser Arbeit wurden jedoch nur die gesammelten Leukozyten im kleinen Blutbild erfasst.

Leukozyten machen im Körper vorhandene Erreger wie Pilze, Bakterien und Viren auf unterschiedlichste Art und Weise zunichte. Neutrophile Granulozyten sind als Teil der unspezifischen Immunabwehr in der Lage hochreaktive Sauerstoffverbindungen herzustellen und Bakterien zu phagozytieren. Dem gegenüber stehen die B-Lymphozyten als Teil der spezifischen Immunabwehr. Nach einem Reifeprozess im Thymus sind diese in der Lage spezifische Antikörper gegen Erreger zu produzieren und so Teil des immunologischen Gedächtnisses zu werden [69]. Bei entzündlichen Reizen sind deshalb auch erhöhte Serumkonzentrationen an Leukozyten messbar.

Die Normwerte für Leukozyten im Serum liegen zwischen 3,8 und 15 Tsd./ $\mu$ l. Die Referenzwerte sind für Männer und Frauen gleich [70].

### **Fibrinogen**

Das Fibrinogen ist, wie das CRP, ein Akute-Phase-Protein. Fibrinogen ist ein Glykoprotein, welches in der Leber synthetisiert wird. Fibrinogen ist ein essentieller Bestandteil der Blutgerinnung. Sobald ein Gerinnungsreiz vorliegt,

wird das Fibrinogen durch Thrombin und Calcium in Fibrin umgewandelt. In diesem aktivierten Zustand ist Fibrin nun in der Lage sich zu vernetzen und aus der wässrigen Lösung auszufällen. In Verbindung mit den Thrombozyten bildet sich nun ein Thrombus, der die Blutung zu stillen vermag [71].

Im Rahmen einer entzündlichen Reaktion wird gleichzeitig die Gerinnungskaskade aktiviert. Dies erklärt auch, warum das Fibrinogen bei einem entzündlichen Reiz in höherer Serumkonzentration vorliegt [72]. Die Pathophysiologie hinter diesem Vorgang hängt mit der engen Vernetzung zum Komplementsystem zusammen.

### *Thrombozyten*

Thrombozyten gehören zu den zellulären Bestandteilen des Blutes, was darauf zurückzuführen ist, dass sie von einer Plasmamembran umgeben sind.

Die Rolle der Thrombozyten ist insbesondere bei der Blutgerinnung wichtig. Zusammen mit dem Fibrinmaschenwerk aus der Gerinnungskaskade bilden sie den Thrombus, der die Blutung stillt. Darüber hinaus spielen Thrombozyten eine wichtige Rolle im Kampf gegen Infektionen. Sie sind Teil der angeborenen Immunität, und sind in der Lage aktiv gegen inflammatorische Reize zu agieren. Ihnen kommen dabei verschiedene Rollen zu. Diese reichen vom Sezernieren von Chemokinen (CC und CXC Chemokine, welche die Diapedese von Leukozyten und die Angiogenese in entzündete Gebiete fördern) bis hin zum Sezernieren von bakteriziden Substanzen, welche zur unspezifischen Immunabwehr gehören [73].

Thrombozyten steigen bei entzündlichen Reizen in der laborchemischen Analyse zunächst einmal an. Durch den Entzündungsreiz besteht auch eine erhöhte Gerinnungsneigung. Bei septischen Patienten kann es daher im Verlauf auch zu einem dramatischen Verbrauch der Thrombozyten kommen. Diesen Vorgang nennt man auch disseminierte intravasale Koagulopathie (Engl.: DIC). Bei septischen Patienten werden Gerinnungsfaktoren verbraucht, zu welchen in diesem Falle auch die Thrombozyten zählen, welche durch ihre Aktivierung ebenfalls „verbraucht“ werden [74].

### 2.3 Ethikvotum und Unterstützung durch Dritte

Die Ethikkommission wurde über den Umfang der erhobenen Daten, die datenschutztechnischen Anonymisierungsverfahren, sowie über die Verwahrungsform der Erhebungsbögen informiert.

Die Ethikkommission bestätigte uns in einem Schreiben vom 11.06.2012, dass diese Studie in dieser Form durchgeführt werden kann.

Diese Studie wäre ohne die Hilfe der Firma Thermo-Fisher-Scientific nicht möglich gewesen. Es wurden dankenswerterweise 1000 PCT-Testsysteme zur Verfügung gestellt. Durch diese Tests konnten die präoperativen Messungen erfolgen, die nicht im regulären Klinikalltag geplant waren.

### 2.4 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden anonymisiert und digitalisiert. Die Bearbeitung erfolgte nach einer Schulung am Lehrstuhl für Mathematik VIII der Universität Würzburg. Zur Analyse der erhobenen Daten wurde SPSS 23 verwendet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden mit folgenden statistische Methoden ausgewertet. Für signifikante Ergebnisse wurde ein p-Wert  $< 0,05$  vorausgesetzt.

#### *Chi-Quadrat-Test*

Der Chi-Quadrat-Test ist eine Untersuchung, bei der mithilfe einer Kreuztabelle versucht wird eine Null-Hypothese zurückzuweisen. Dieser Test eignet sich, um kategoriale Variablen zu vergleichen.

### *ANOVA (Analysis of variance)*

Beim Vergleich verschiedener Gruppen auf ein bestimmtes Kriterium (z.B. Die Beatmungsdauer von Patienten der Gruppen 1 bis 4) empfiehlt es sich eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchzuführen [75].

### *ROC-Kurven*

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit verschiedenen Methoden, je nachdem welche Fragestellung betrachtet wurde. Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven stellen die zurzeit beste Methode dar um die Güte von diagnostischen Untersuchungen zu benennen. ROC-Kurven gestatten es einen Cut-off Wert zu definieren, und die Sensitivität und Spezifität für diesen Wert zu berechnen. Das bedeutet, dass für jeden Punkt auf der ROC-Kurve eine unterschiedliche Sensitivität und Spezifität möglich ist.

Eine ROC-Kurve entsteht, wenn man die richtig-positiv-Rate gegen die falsch-positiv-Rate aufträgt. Werte nahe der Diagonalen sind das Ergebnis einer zufälligen Trefferquote und bedeuten eine Gleichheit zwischen richtig- und falsch-positiven Werten [76].

Die Sensitivität und Spezifität eines Tests verhalten sich gegenläufig zueinander. Ziel dieser Arbeit ist es deshalb Cut-off Werte festzulegen, bei denen sich Sensitivität und Spezifität in einem ähnlich großen Wert befanden. Eine Kurve die eine besonders hohe Sensitivität und Spezifität zugleich ermöglicht ist in Abbildung 3 als blaue Kurve zu sehen.

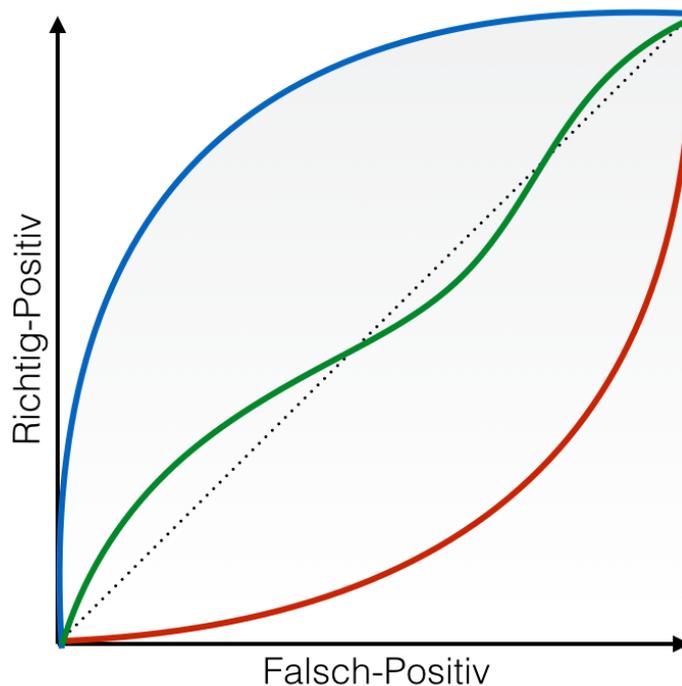


Abbildung 3 Beispiele für mögliche ROC-Kurven

Die Kurve zeigt bei niedrig falsch positive Werten bereits eine hohe Quote an richtig positive Werten an. Dem gegenüber steht die grüne Kurve, welche nah an der Diagonalen verläuft. Hier liegt bei einer bestimmten richtig-positiv-Quote eine fast gleiche Anzahl falsch positiver Ergebnisse vor. Das Ergebnis würde einen zufälligen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen widerspiegeln. Als letztes Beispiel für eine ROC-Kurve ist in der obigen Graphik noch eine rote Kurve eingezeichnet. Diese Kurve steht für zwei mögliche Fälle. Entweder es besteht der gegenteilige Zusammenhang von dem was vermutet wurde (Beispielsweise wäre ein hohes Procalcitonin gleichbedeutend mit "keine Infekte"), oder aber es liegt ein grundlegender Fehler zwischen Datenerhebung und Datenverarbeitung vor.

Als Gütekriterium der ROC-Kurven wird die Fläche unter der Kurve ("Area under the Curve"=AUC, *grau schraffierte Fläche in Abbildung 3*) gesehen. Die Fläche unter der Kurve ist das Integral derselben und kann Werte von 0,5 bis 1 annehmen. Je höher der Wert, desto sensibler und spezifischer ist der Test.

### ***Box-Plots***

Box-Plots stellen eine Möglichkeit dar, Durchschnittswerte im zeitlichen Verlauf visuell darzustellen. Die für diese Analyse verwendeten Box-Plots sind lediglich ein Abbildungstest. Für die Bewertung, wie aussagekräftig der Test im Vergleich zu anderen Tests war, werden in dieser Studie ROC-Kurven verwendet (s. Kap. 3.3). Die Durchschnittswerte wurden mithilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) verglichen und auf Signifikanz untersucht.

### ***Sensitivität und Spezifität***

Die Sensitivität eines Tests beschreibt die „Richtig-positiv-Rate“ eines Tests. Das entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass ein positiver Test auch tatsächlich einen Krankheitsfall bedeutet. Die Spezifität eines Tests beschreibt die „Richtig-negativ-Rate“ eines Tests. Dies entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass ein negativer Test auch wirklich negativ ist.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik

Bei dieser Arbeit wurde eine Gesamtzahl von 687 Patienten im Zeitraum von Mai 2012 bis Juli 2013 untersucht. Von diesen Patienten wurden 219 von der Auswertung ausgeschlossen. Der Ausschluss erfolgte weil diese Patienten keine präoperativen Laborwerte hatten, keine postoperativen Werte über den ersten POD hinaus oder in eines der anderen Ausschlusskriterien erfüllten. Ein Patient wurde wegen unvollständiger Datensätze ausgeschlossen. Von den 468 Patienten die in die finale Analyse übernommen wurden waren 346 männlichen und 122 weiblichen Geschlechts.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht aller Patienten, sortiert nach Gruppenzugehörigkeit. Die Einteilung erfolgte lediglich nach der Anzahl postoperativer Tage in intensivmedizinischer Betreuung. Teilnehmende Patienten wurden einer einzigen Gruppe zugeordnet und erscheinen nicht in einer anderen Gruppe. Die Patienten der Gruppen 1-4 wurden für weitere Analysen verwendet. Gruppe 0 wurde von der weiteren Analyse ausgeschlossen, da nach der Operation keine weiteren Daten erhoben wurden. Tabelle 6 zeigt, dass die Gruppenzugehörigkeit signifikant ( $p < 0,00001$ ) mit dem Auftreten von Infektionen korreliert. Patienten die durch einen längeren Aufenthalt auf Intensivstation in eine höhere Gruppe eingeteilt werden erleiden auch deutlich häufiger Infektionen. Insgesamt erlitten 85 Patienten eine Infektion, die Summe aller Infektionen liegt bei 97 Infektionen. Es gibt also Patienten mit mehr als einer Infektion.

Gruppe	Gesamtpatienten	Infekte	%
0	219	-	-
1	294	18	6,12 %
2	72	10	13,89 %
3	71	31	43,66 %
4	31	26	83,87 %

Tabelle 6 Gruppeneinteilung und Infektionsrate

Tabelle 7 zeigt die Inzidenzen verschiedener Infektionen in absoluten und relativen Zahlen.

Infekt	Inzidenz (Anzahl an Patienten(n=468))	Inzidenz (Prozent)
Pneumonie	36	7,7%
Harnwegsinfekt	21	4,5%
Oberflächl. Wundheilungsstörung	19	4,1%
Katheterassoziierte Bakteriämie	11	2,4%
Tiefe Wundheilungsstörung	8	1,7%
Infizierte Beinwunde	2	0,4%

Tabelle 7 Inzidenz von Infekten bei Patienten dieser Studie

Im Folgenden werden die prä- und perioperativ erhobenen Parameter verglichen.

### 3.1.1 Alter

ALTER (Jahre)	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gesamt
Mittelwert	67,7	68,5	69,7	70,8	69,1

Tabelle 8 Durchschnittsalter der Patienten nach Gruppe.

Tabelle 8 zeigt, dass mit steigendem Alter eine Zugehörigkeit in einer Gruppe mit mehr Infektionen wahrscheinlicher wird. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,297$ ).

### 3.1.2 Vorerkrankungen

Es wurden bestimmte Vorerkrankungen untersucht. Es folgt eine deskriptive Statistik zu den häufigsten Vorerkrankungen und Komorbiditäten. Die häufigste Vorerkrankung die ein kardiochirurgischer Patient (unabhängig von der durchzuführenden Operation) hat, ist ein arterieller Hypertonus, der bei 338 von insgesamt 468 registrierten Patienten vorlag. Dies entspricht 72,2% aller Patienten. Ebenfalls führend sind andere Erkrankungen des metabolischen Syndroms wie die Hyperlipidämie (63,6%) und die gestörte Glukosetoleranz (23,6%).

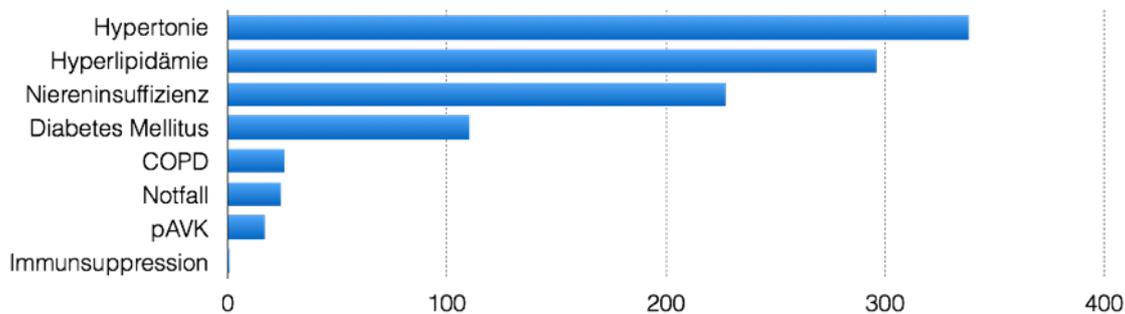


Diagramm 1 Häufigkeiten der Inzidenzen von Komorbiditäten.

Erkrankungen, die nicht direkt mit dem metabolischen Syndrom assoziiert werden, sind nicht so häufig in dem Patientenkollektiv anzutreffen. Unabhängig davon ist eine Vorbelastung mit mehr als einer der erfassten Vorerkrankungen tendenziell eher mit einer infektiösen Komplikation assoziiert. Dieser Zusammenhang ist allerdings nicht signifikant. Tabelle 9 illustriert die steigende Tendenz der nosokomialen Infektionen in Abhängigkeit von der Anzahl an Vorerkrankungen.

Vorerkrankungen	1	2	3	4	5	6
Infekt	11(2,6%)	20(4,8%)	29(7%)	9(2,2%)	3(0,7%)	1(0,2%)
Kein Infekt	65(15,6%)	119(28,6%)	108(26%)	44(10,6%)	7(1,7%)	0

Tabelle 9 Summe an Vorerkrankungen und der Anteil dieser Patienten, die einen Infekt hatten.  $p=0,162$  ( $n=416$ )

Die folgenden Kreuztabellen (Tab 10-14) betrachten die absoluten Fälle bestimmter Vorerkrankungen und deren Zusammenhang mit im Verlauf aufgetretenen Infekten.

	Infekt	Kein Infekt
Diabetiker	20 (4,2%)	88 (18,8%)
Nichtdiabetiker	65 (13,9%)	295 (63%)

Tabelle 10 Kreuztabelle, welche den Zusammenhang zwischen Diabetikern und postoperativen Infekten darstellt.  $p=0,888$   $n=468$

	Infekt	Kein Infekt
pAVK	6 (1,3%)	11 (2,3%)
Non-pAVK	79 (16,9%)	372 (79,5%)

Tabelle 11 Kreuztabelle, welche den Zusammenhang zwischen Patienten mit einer pAVK und postoperativen Infekten darstellt.  $p=0,099$   $n=468$

	Infekt	Kein Infekt
Hypertonie	55 (11,8%)	281 (60%)
Non-Hypertonie	30 (6,4%)	102 (21,8%)

Tabelle 12 Kreuztabelle, welche den Zusammenhang zwischen Patienten mit arterieller Hypertonie und postoperativen Infekten darstellt.  $p=0,112$   $n=468$

	Infekt	Kein Infekt
Männer	62 (13,2%)	284 (60,7%)
Frauen	23 (4,9%)	99 (21,2%)

Tabelle 13 Kreuztabelle, welche den Zusammenhang zwischen den Geschlechtern und postoperativen Infekten darstellt.  $p=0,891$   $n=468$

	Infekt	Kein Infekt
Nephropathie	51 (10,9%)	174 (37,2%)
Keine Nephrop.	33 (7%)	210 (44,9%)

Tabelle 14 Kreuztabelle, welche den Zusammenhang zwischen niereninsuffizienten Patienten und postoperativen Infekten darstellt.  $p=0,008$   $n=468$

### 3.1.5 Herz-Lungen-Maschine

Patienten die länger an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) perfundiert werden, sind mit einer höheren Gruppenzugehörigkeit (=längerer Aufenthalt auf der Intensivstation) assoziiert. Um diese Hypothese zu stützen wird eine

Varianzanalyse durchgeführt, welche bestätigt, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen besteht, ohne zu offenbaren, zwischen welchen Gruppen der Unterschied signifikant ist. Um festzustellen, zwischen welchen Gruppen die Unterschiede signifikant sind, wird ein Post-Hoc-Test (Mehrfachvergleich nach Bonferroni) durchgeführt. Lediglich Gruppe 4 weist signifikant längere HLM-Zeiten auf. Das bedeutet, dass ein Patient der eine Verweildauer von über 9 postoperativen Tagen auf der ITS hat, während der Operation signifikant länger an der Herzlungenmaschine perfundiert wurde.

### **3.1.6 Beatmungsdauer**

Die Beatmungsdauer der Patienten hängt mit der Zugehörigkeit zu einer der Gruppen zusammen. Die Analyse setzt eine Varianzanalyse voraus, bei der die Mittelwerte miteinander verglichen werden. Das Ergebnis dieser Varianzanalyse sagt aus, dass die Unterschiede in der Beatmungsdauer zwischen den Gruppen signifikant sind. Um festzustellen zwischen welchen Gruppen die Unterschiede signifikant sind wurden Post-Hoc-Tests (Mehrfachvergleich nach Bonferroni) durchgeführt. Signifikant in der Beatmungsdauer unterschied sich lediglich Gruppe 4 von den restlichen Gruppen. Das bedeutet, dass ein Patient in Gruppe 4 signifikant länger beatmet wird als ein Patient in den Gruppen 1,2 oder 3.

### **3.1.7 Andere Parameter**

Im Rahmen dieser Studie wurden noch weitere Daten erhoben. Darunter die Drainagemenge, wie viele Transfusionen verabreicht wurden und die Art der Operation. Diese Daten waren jedoch unspezifisch und nicht verwertbar, weshalb sie an dieser Stelle nicht aufgeführt werden.

## 3.2 ROC-Kurven

Ziel dieser Studie ist es, einen Cut-off Wert für die Vorhersage einer Infektion zu bestimmen. Ein Problem entsteht dadurch, dass das PCT bei kardiochirurgischen Eingriffen allein schon durch das Operationstrauma erhöht ist. Ein über die Norm erhöhtes PCT alleine reicht also noch nicht aus, um eine Infektion beim herzchirurgischen Patienten zu diagnostizieren. Um dieses Problem zu lösen werden ROC-Kurven verwendet. Dabei werden die berechneten Vorhersagewerte der etablierten Entzündungsmarker (CRP, Leukozyten, Fibrinogen, Thrombozyten) verglichen. Entscheidend für die Beurteilung der ROC-Analyse ist die "Area under the Curve" (AUC), ein Parameter der eng mit der Bestimmung von Sensitivität und Spezifität zusammenhängt.

Im Folgenden sind die ROC-Kurven für alle Patienten (n=143) aufgeführt, die eine Infektion erlitten haben (41; 28,67%). Im Anschluss sind die ROC-Kurven für die drei häufigsten Infektionen aufgeführt. Ausgewertet wurden dabei ausschließlich Daten von Patienten der Gruppen 2 und 3. Patienten der Gruppe 4 (Liegedauer > 9 Tage) wurden hierbei ausgeschlossen, weil diese Gruppe Patienten zusammenfasst, welche sehr lange Liegedauern aufweisen. Lange Liegedauern lassen sich schlecht vergleichen, weil das Procalcitonin über einen sehr langen Zeitraum nicht sicher einer einzigen Infektion zugeordnet werden kann und Schwankungen unterworfen ist.

### 3.2.1 ROC-Kurven für alle Infektionen

Im Folgenden sind die ROC-Kurven für die präoperative Untersuchung, sowie für den 1., 3. und 5. POD aufgeführt. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten der Gruppen 2 und 3.

#### 3.2.1.1 Präoperativ

Die größte "Area under the Curve" (AUC) eines Infektionsparameters für die Gesamtheit aller analysierten Patienten hat bei der präoperativen Untersuchung

das C-reaktive Protein ( $AUC_{CRP}=0,621$ ). Dabei wird als Endpunkt das Auftreten einer Infektion gesehen (unabhängig davon welchen Ursprungs). Das Procalcitonin weist einen Wert von  $AUC_{PCT}=0,553$  auf. Die Patienten wurden hier zu einem Zeitpunkt analysiert, wo noch keine iatrogenen Maßnahmen (Dauerkatheter, Magensonde, zentralvenöser Katheter oder Beatmungstubus) vorgenommen worden waren. Die Graphik spiegelt also ein Patientenkollektiv wider, wo keine Infektion zu vermuten war.

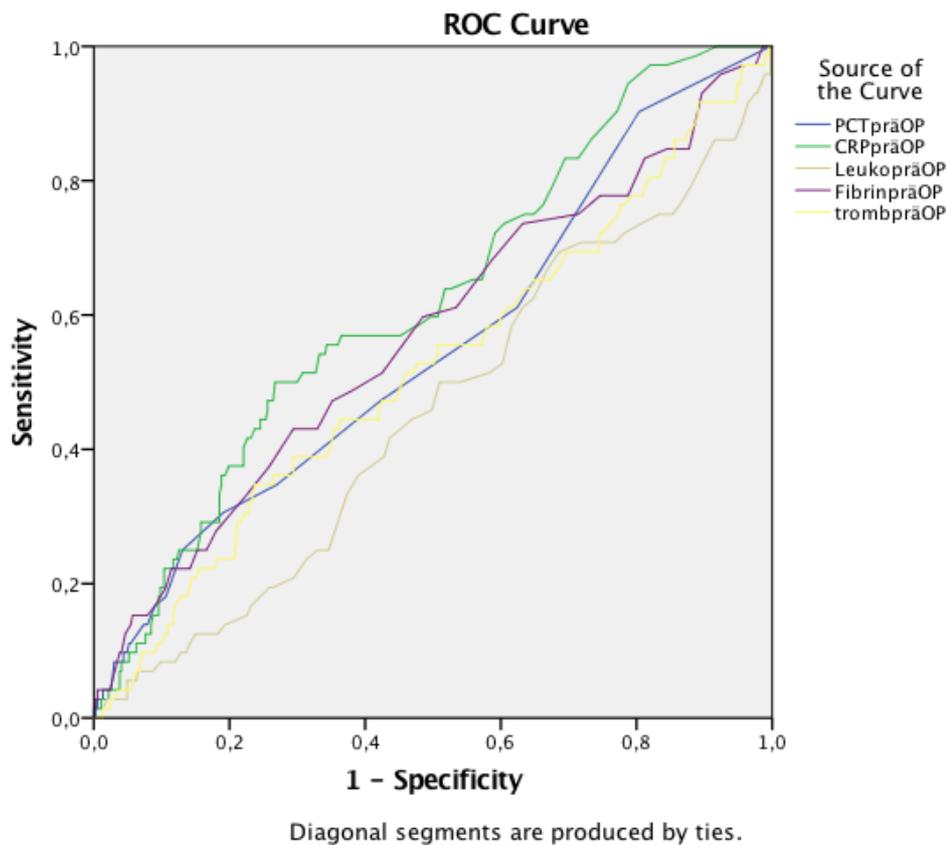


Diagramm 2 Kurven der Infektparameter für präoperative Untersuchung.

Messwerte präoperativ	AUC
PCT	0,553
CRP	0,621
Leukozyten	0,455
Fibrinogen	0,570
Thrombozyten	0,520

Tabelle 15 "Area under the Curve" für alle Infektionen bei der präoperativen Untersuchung.

### 3.2.1.2 Erster postoperativer Tag

Diagramm 3 und Tabelle 16 zeigen die "Area under the Curve" (AUC) für den ersten postoperativen Tag. Das Procalcitonin hat eine höhere AUC ( $AUC_{PCT}=0,631$ ) als alle anderen Parameter. Das Procalcitonin ist der einzige Laborparameter der eine  $AUC > 0,5$  aufweist. Der Parameter mit der zweithöchsten AUC ist das C-reaktive Protein, welches mit einer  $AUC_{CRP}=0,478$  jedoch nicht als diagnostischer Parameter geeignet erscheint. Auffällig ist hier der große Unterschied zwischen der AUC des Procalcitonins und den anderen untersuchten Parametern.

Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Ergebnissen der Box-Plots (s. Kapitel 3.3), welche dem PCT einen Anstieg in den ersten 24 Stunden bescheinigen, während die anderen Parameter entweder noch nicht reagieren, oder grundsätzlich schwächer reagieren.

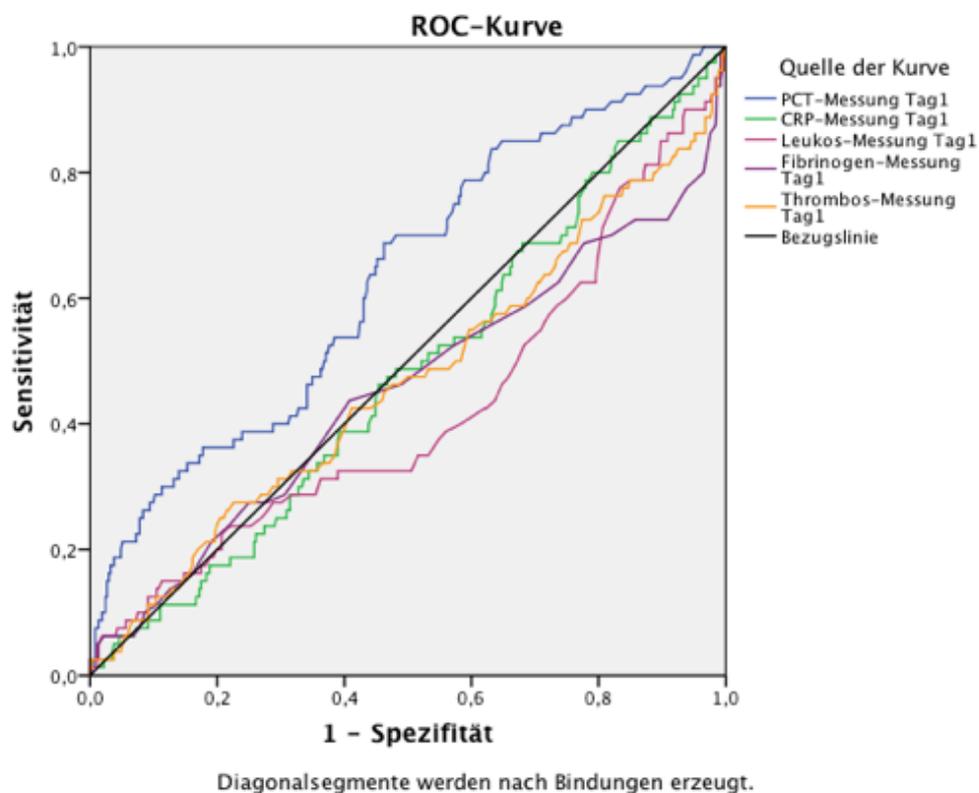


Diagramm 3 ROC-Kurven der Infektparameter für den ersten POD.

Die "Area under the Curve" (AUC) für die obigen Kurven liegen bei:

Messwert am 1. POD	AUC
PCT	0,631
CRP	0,478
Leukozyten	0,422
Fibrinogen	0,454
Thrombozyten	0,467

Tabelle 16 "Area under the Curve" für alle Infektionen am ersten POD.

Diagramm 4 fokussiert die unspezifischen Parameter PCT, CRP und WBC nach binärer Regression in einer vierten Variable (predicted probability). Diese vorhergesagte Wahrscheinlichkeit wird in Form einer theoretischen ROC-Kurve dargestellt. Die predicted probability macht eine Aussage darüber, wie gut diese drei Parameter in Kombination wären um eine Infektion vorherzusagen. Die AUC dieser vorhergesagten Wahrscheinlichkeit liegt bei  $AUC_{PRD}=0,645$ .

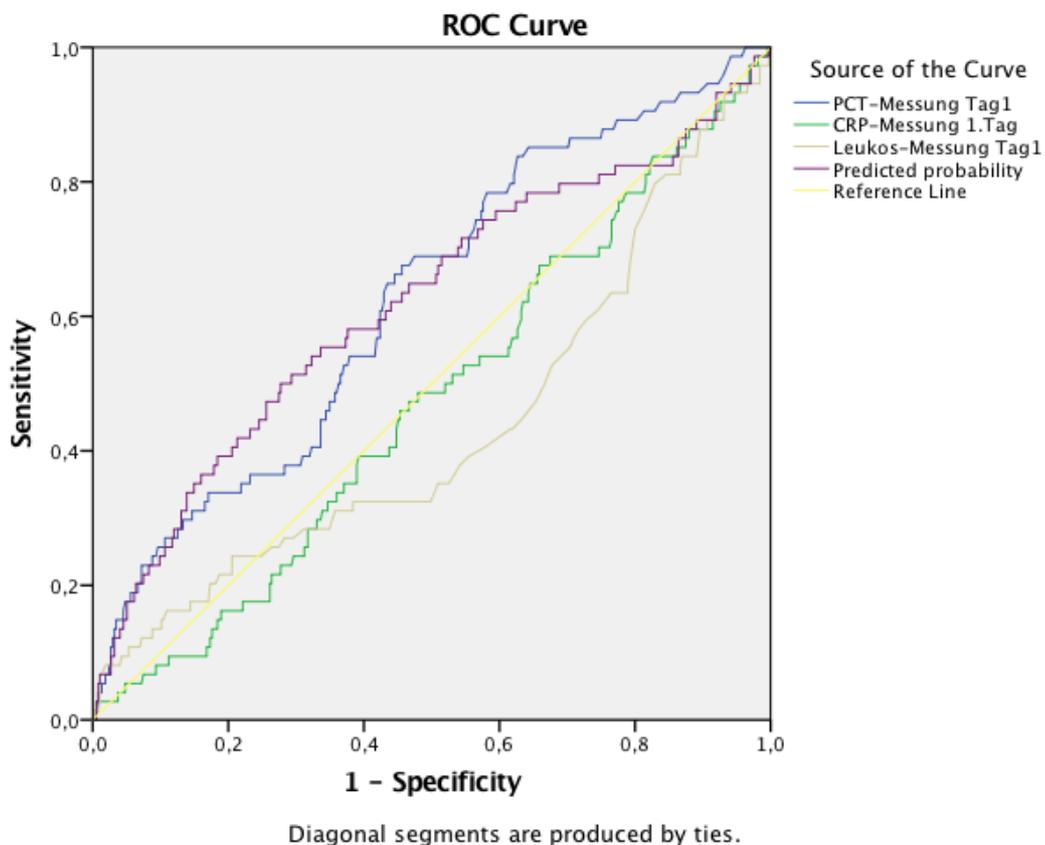


Diagramm 4 ROC-Kurven der Infektparameter PCT, CRP, WBC und PP für den ersten POD.

Messwert am 3. POD	AUC
PCT	0,638
CRP	0,479
Leukozyten	0,437
Predicted Probability	0,645

**Tabelle 17** "Area under the Curve" für alle Infektionen am ersten POD, mit predicted probability.

### **3.2.1.3 Dritter postoperativer Tag**

Am dritten postoperativen Tag ist zu beobachten, dass das Procalcitonin weiterhin der beste Parameter zu sein scheint um eine Infektion zu diagnostizieren ( $AUC_{PCT}=0,652$ ), während das CRP ebenfalls einen höheren Stellenwert innehat ( $AUC_{CRP}=0,575$ ). Erkennbar ist an diesen ROC-Kurven, dass die analysierte Fallzahl deutlich abgenommen hat, was sich in der geringeren Auflösung der Kurven äußert. Mit abnehmender Fallzahl nimmt die Qualität der Kurve ab. Dieses Phänomen ist an späteren Tagen ebenfalls zu beobachten.

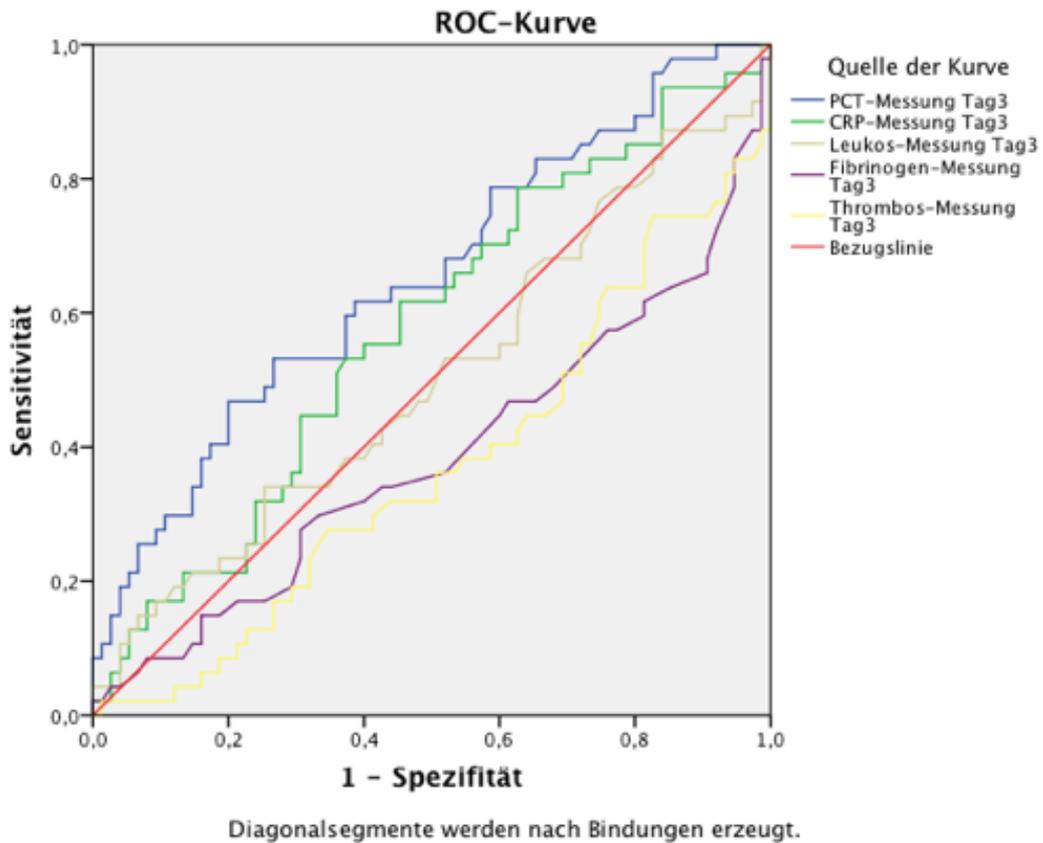


Diagramm 5 ROC-Kurven der Infektparameter für den dritten POD.

Die "Area under the Curve" (AUC) für die obigen Kurven liegen bei:

Messwert am 3. POD	AUC
PCT	0,652
CRP	0,575
Leukozyten	0,505
Fibrinogen	0,386
Thrombozyten	0,371

Tabelle 18 "Area under the Curve" für alle Infektionen am dritten POD.

### 3.2.1.4 Fünfter postoperativer Tag

Am fünften postoperativen Tag hat in der Analyse aller Patienten unabhängig der Genese der Infektion das Procalcitonin am besten abgeschnitten ( $AUC_{PCT}=0,650$ ). Das CRP ( $AUC_{CRP}=0,595$ ) und die Leukozyten ( $AUC_{LEU}=0,575$ ) sind nach wie vor die

Parameter mit der rechnerisch zweitgrößten AUC. Auffallend sind an dieser Stelle die Thrombozytenwerte ( $AUC_{THR}=0,340$ ).

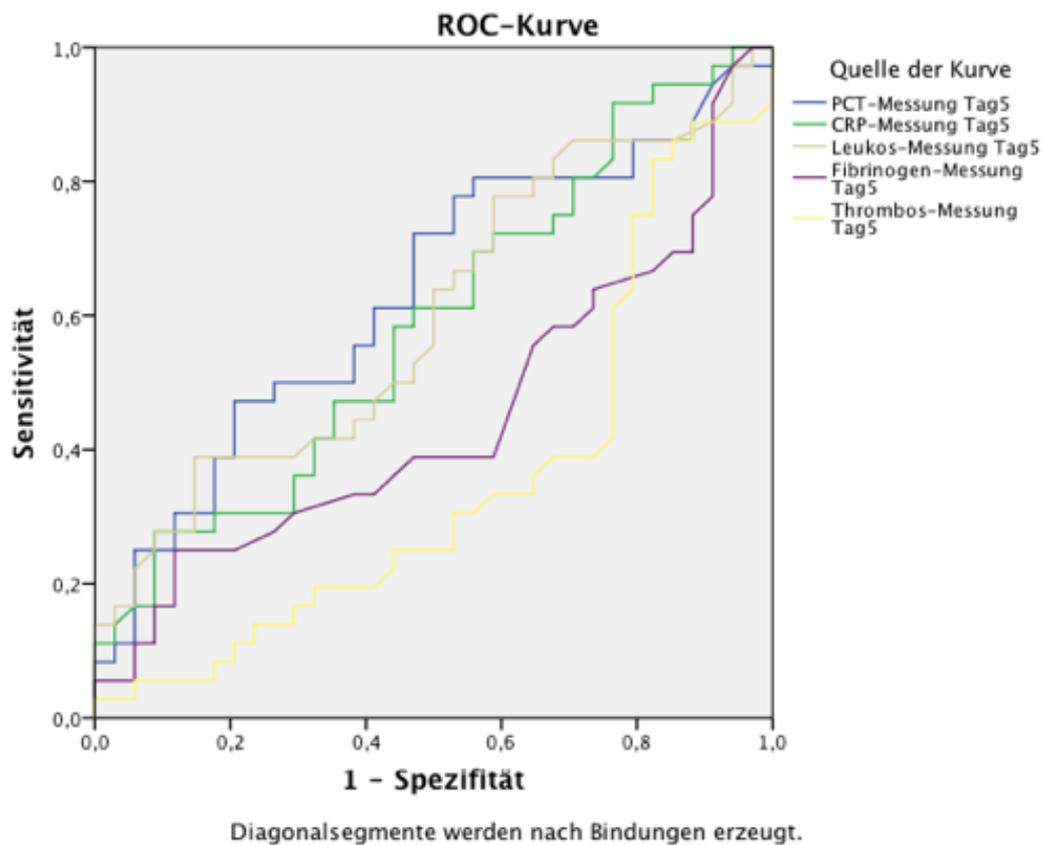


Diagramm 6 Kurven der Infektparameter für den 5. postoperativen Tag.

Messwerte 5. POD	AUC
PCT	0,650
CRP	0,595
Leukozyten	0,575
Fibrinogen	0,419
Thrombozyten	0,340

Tabelle 19 "Area under the Curve" für alle Infektionen am fünften POD.

### 3.2.1.5 Siebter postoperativer Tag

Für den 7. postoperativen Tag waren nicht genug Patientendaten vorhanden um eine verwertbare ROC-Kurve zu generieren. Für die Kurven für den siebten postoperativen Tag sind insgesamt noch 36 Patienten ausgewertet worden (29 mit

klinisch bestätigter Infektion, 7 ohne klinisch bestätigte Infektion). Die Kurve wirkt entsprechend gering aufgelöst und stufig.

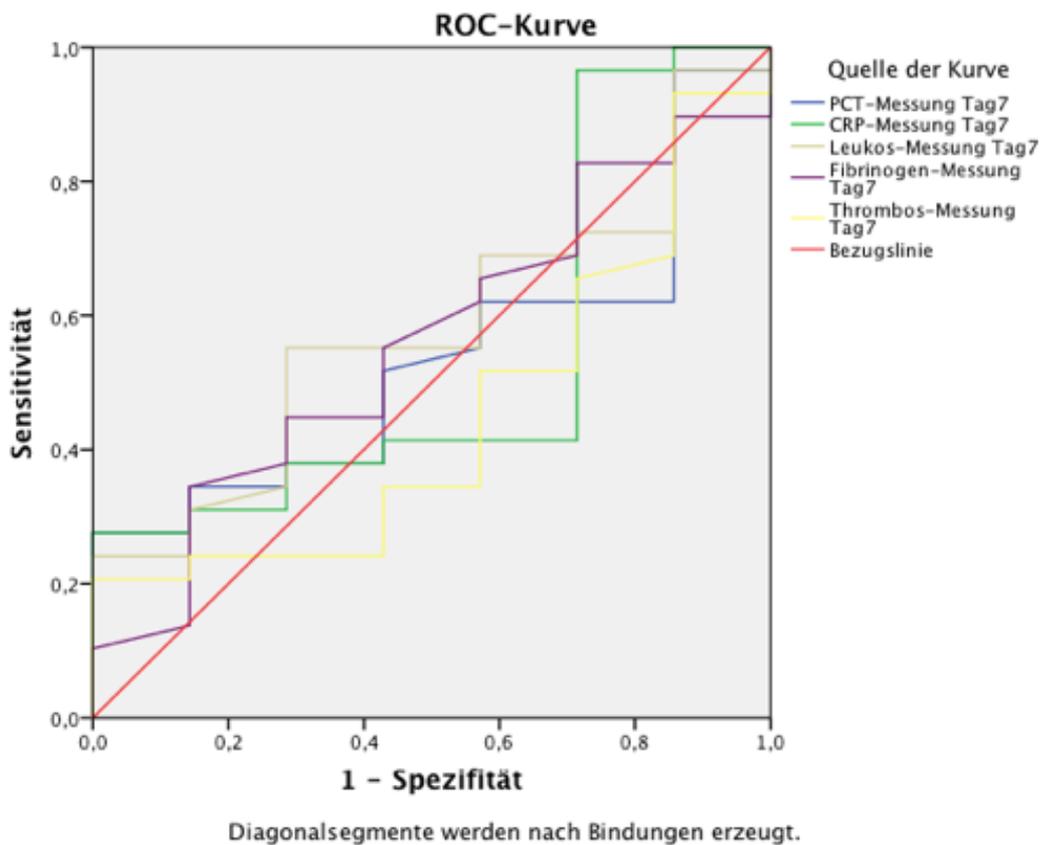


Diagramm 7 ROC-Kurven der Infektparameter für den siebten POD, keine Unterscheidung zwischen Genese der Infektion.

Die "Area under the Curve" (AUC) für die obigen Kurven liegen bei:

Messwert am 7. POD	AUC
PCT	0,534
CRP	0,537
Leukozyten	0,579
Fibrinogen	0,559
Thrombozyten	0,451

Tabelle 20 "Area under the Curve" für alle Infektionen am siebten POD.

Im Folgenden werden die ROC-Kurven für die drei häufigsten Infektionen aufgeführt. Wie auch bei der überblickenden Analyse werden erst eine

präoperative und anschliessend die postoperativen Analysen folgen für den ersten, dritten und fünften postoperativen Tag.

### **3.2.2 Nosokomiale Pneumonie**

Die nosokomiale Pneumonie ist die häufigste Komplikation die im Rahmen dieser Studie aufgetreten ist. 36 der 97 registrierten Infektionen gehen auf nosokomiale Pneumonien zurück.

#### **3.2.2.1 Präoperativ**

In Kapitel 3.2.1.1 war zu erkennen, dass präoperativ die Kurven recht nah beieinander liegen. Bei der separaten Analyse der einzelnen Infektionen (hier Pneumonien) sieht man, dass bei diesen Patienten das Procalcitonin und das C-reaktive Protein vergleichsweise hohe AUC's aufweisen (0,638 und 0,636 respektive). Thrombozytenwerte (Gelbe Kurve) liegen mit einer AUC=0,514 fast auf der Bezugslinie, was bedeutet, dass diese Werte präoperativ zufällig einer Pneumonie zugeordnet werden können.

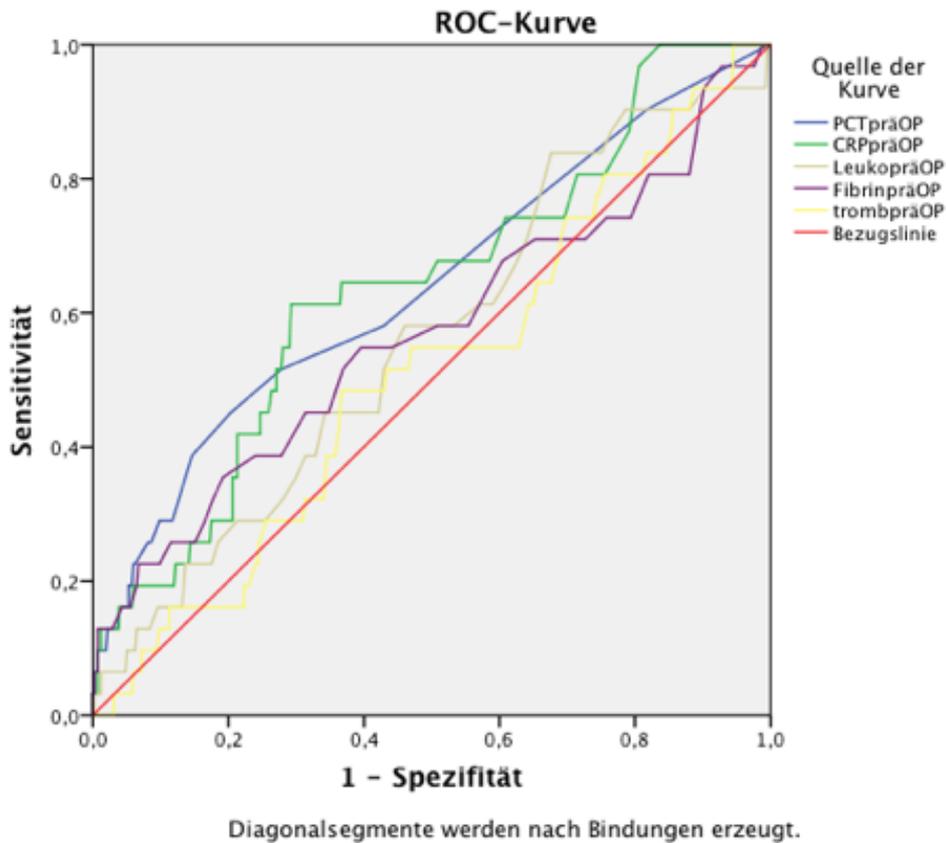


Diagramm 8 ROC-Kurven der Infektparameter für die präoperative Untersuchung. Daten spiegeln alle Patienten wider die eine Pneumonie erlitten haben.

Die oben beschriebenen Kurven haben folgende Flächen:

Messwerte präoperativ (Pneumonie)	AUC
PCT	0,638
CRP	0,636
Leukozyten	0,562
Fibrinogen	0,569
Thrombozyten	0,514

Tabelle 21 "Area under the Curve" für Pneumoniepatienten bei der präoperativen Untersuchung.

### 3.2.2.2 Erster postoperativer Tag

Am ersten postoperativen Tag (s. Diagramm 9) wird deutlich, dass die AUC für das C-reaktive Protein, sowie der anderen analysierten Parameter, nicht größer als  $AUC_{PCT}=0,503$  ist. Lediglich das Procalcitonin stellt hier eine Ausnahme dar. Eine

$AUC_{PCT}=0,655$  ist größer als bei den Vergleichsparametern.

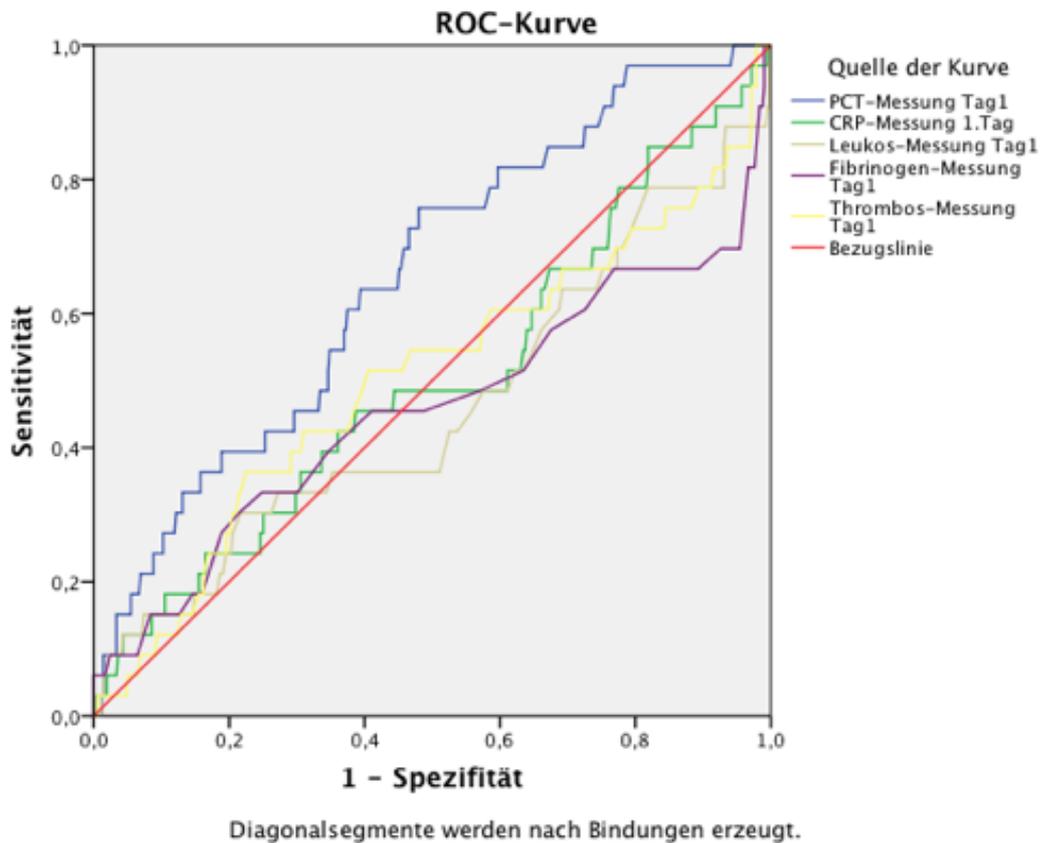


Diagramm 9 Kurven der Infektparameter für den ersten POD. Daten spiegeln Patienten wider die eine Pneumonie erlitten haben.

Die oben beschriebenen Kurven haben folgende Flächen:

Messwert am 1. PostOP Tag (Pneumonie)	AUC
PCT	0,655
CRP	0,500
Leukozyten	0,459
Fibrinogen	0,456
Thrombozyten	0,503

Tabelle 22 "Area under the Curve" für Pneumoniepationen bei der ersten postoperativen Untersuchung.

### 3.2.2.3 Dritter postoperativer Tag

Am dritten postoperativen Tag wird ein ähnliches Phänomen wie bei der Gesamtanalyse am dritten POD deutlich. Das CRP hat eine dem PCT ähnlich hohe AUC. Im Vergleich mit den Box Plots aus Kapitel 3.4 wird erkennbar, dass dies möglicherweise der Kinetik des CRPs geschuldet ist, welche langsamer ist, als die des PCTs.

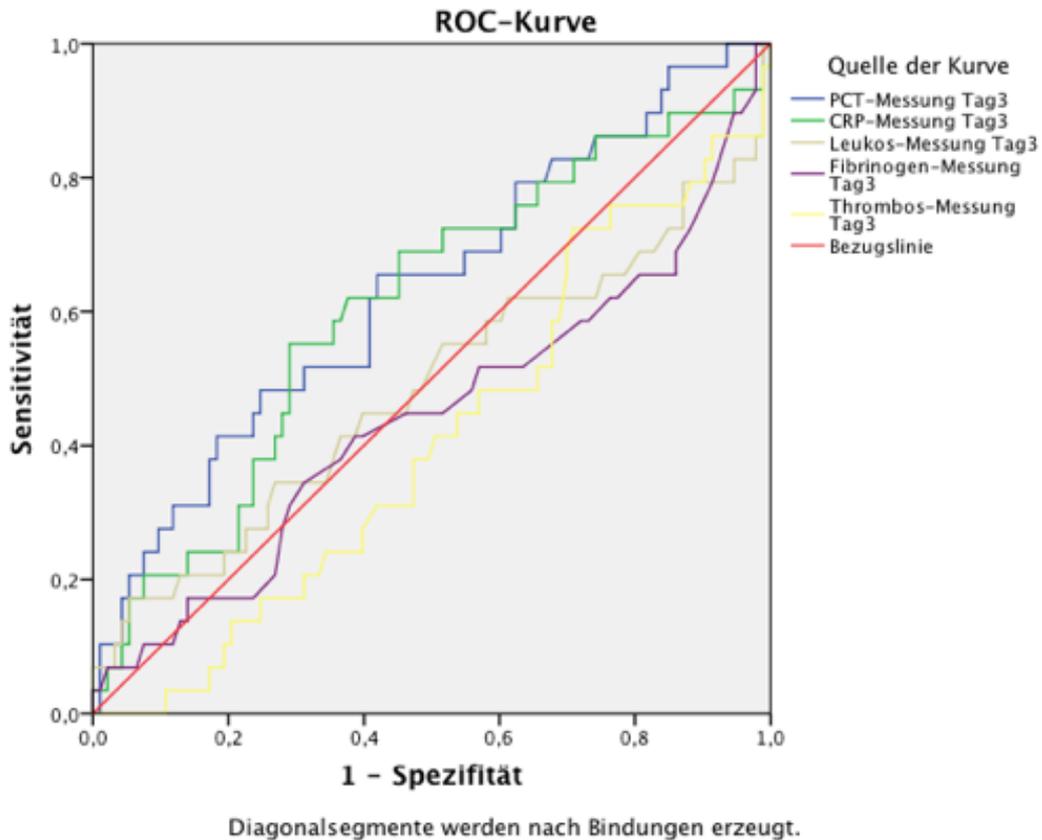


Diagramm 10 Kurven der Infektparameter für den dritten POD. Daten spiegeln Patienten wider die eine Pneumonie erlitten haben.

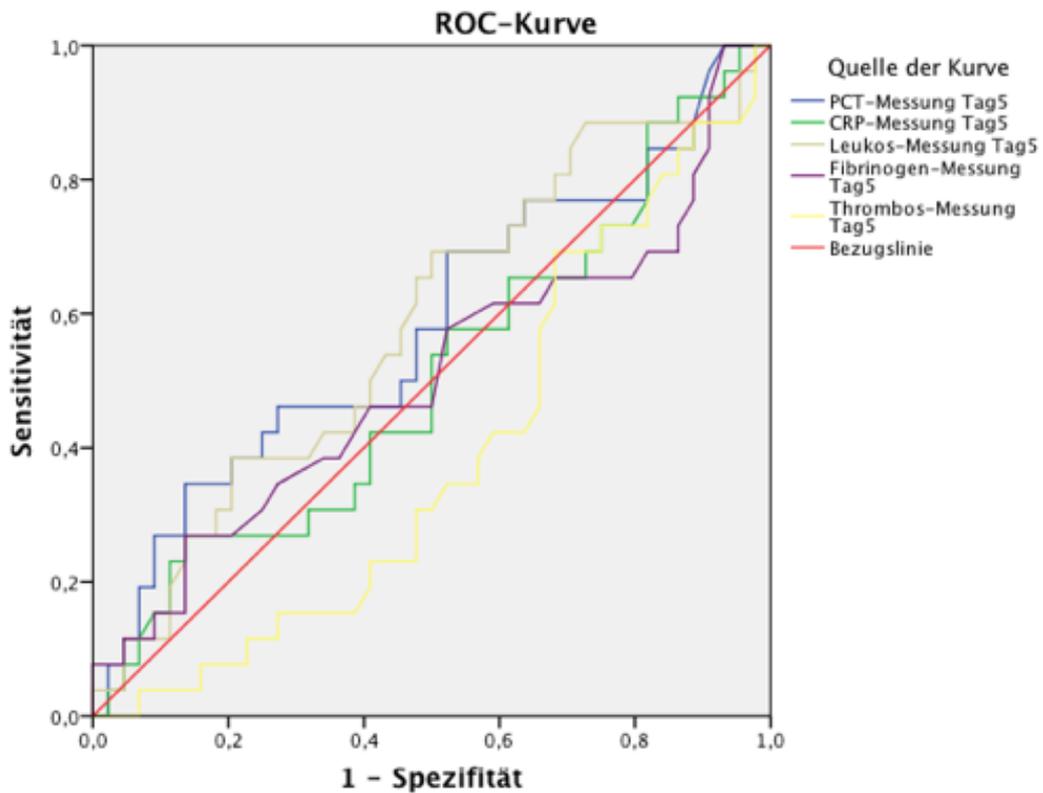
Die oben beschriebenen Kurven haben folgende Flächen:

Messwert am 3. PostOP Tag (Pneumonie)	AUC
PCT	0,632
CRP	0,608
Leukozyten	0,484
Fibrinogen	0,444
Thrombozyten	0,408

Tabelle 23 AUC für Pneumoniepatienten bei der zweiten postoperativen Untersuchung.

### 3.2.2.4 Fünfter postoperativer Tag

Am fünften postoperativen Tag wird deutlich, dass die Auflösung der einzelnen Kurven immer gröber wird, je weiter der operative Eingriff zurückliegt. Die statistische Verwertbarkeit leidet unter den immer niedrigeren Fallzahlen zu diesem Zeitpunkt. Eine Bearbeitung des 7. Tages hat keine weiteren Erkenntnisse zur Folge und wird deshalb nicht hier aufgeführt. Am fünften POD haben die Leukozyten und das Procalcitonin die größte Area under the Curve ( $AUC_{LEU}=0,583$  und  $AUC_{PCT}=0,582$ ).



Diagonalsegmente werden nach Bindungen erzeugt.

Diagramm 11 Kurven der Infektparameter für den fünften POD. Daten spiegeln Patienten wider die eine Pneumonie erlitten haben.

Die oben beschriebenen Kurven haben folgende Flächen:

Messwert am 5. PostOP Tag (Pneumonie)	AUC
PCT	0,582
CRP	0,506
Leukozyten	0,583
Fibrinogen	0,505
Thrombozyten	0,389

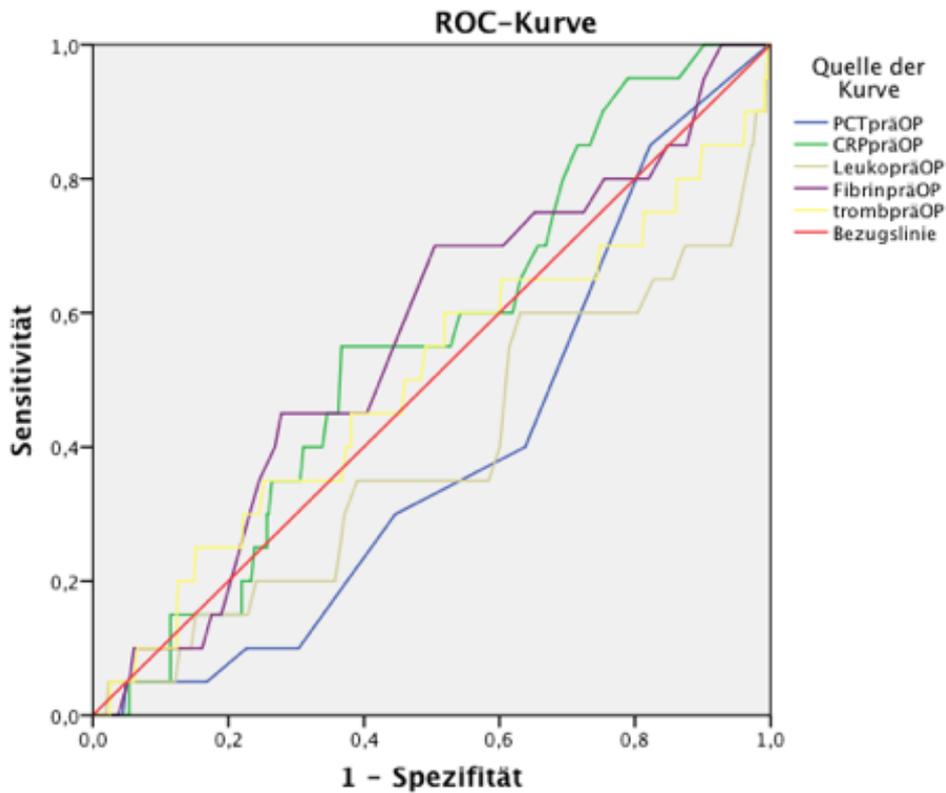
**Tabelle 24 AUC für Pneumoniepatienten bei der dritten postoperativen Untersuchung.**

### **3.2.3 Harnwegsinfekt**

In dieser Studie wurden 21 Patienten mit Harnwegsinfekten registriert. Da alle Patienten präoperativ einen transurethralen Blasenkatheter erhalten, wurde davon ausgegangen, dass diese Komplikation stärker repräsentiert werden würde.

#### **3.2.3.1 Präoperativ**

In der präoperativen Untersuchung hatte das Procalcitonin eine  $AUC_{PCT}=0,394$ . Die höchste „Area under the Curve“ hat bei dieser Untersuchung das Fibrinogen und das C-reaktive Protein ( $AUC_{FIB}=0,558$  und  $AUC_{CRP}=0,555$ ). Die präoperativen Werte sind vermutlich aufgrund des zum Zeitpunkt der Blutentnahme noch nicht vorhandenen Blasenkatheters niedrig, oder die Kurve ist wegen der niedrigen Fallzahl nicht aussagekräftig.



Diagonalsegmente werden nach Bindungen erzeugt.

Diagramm 12 Kurven der Infektparameter für die präoperative Untersuchung. Daten spiegeln Patienten wider die einen Harnwegsinfekt erlitten haben.

Präoperativ (Harnwegsinfekt)	AUC
PCT	0,394
CRP	0,555
Leukozyten	0,390
Fibrinogen	0,558
Thrombozyten	0,498

Tabelle 25 "Area under the Curve" für alle Patienten mit Harnwegsinfekt bei der präoperativen Untersuchung.

### 3.2.3.2 Erster postoperativer Tag

Am ersten postoperativen Tag ist das Vorhersehen eines Harnwegsinfektes mit den Parametern Procalcitonin (AUC=0,582) und C-reaktivem Protein (AUC=0,506) schwierig. Jedoch kann beobachtet werden, dass erhöhte Thrombozytenwerte (AUC<sub>THR</sub>=0,389) möglicherweise mit einer niedrigeren Inzidenz an Harnwegsinfekten assoziiert sind.

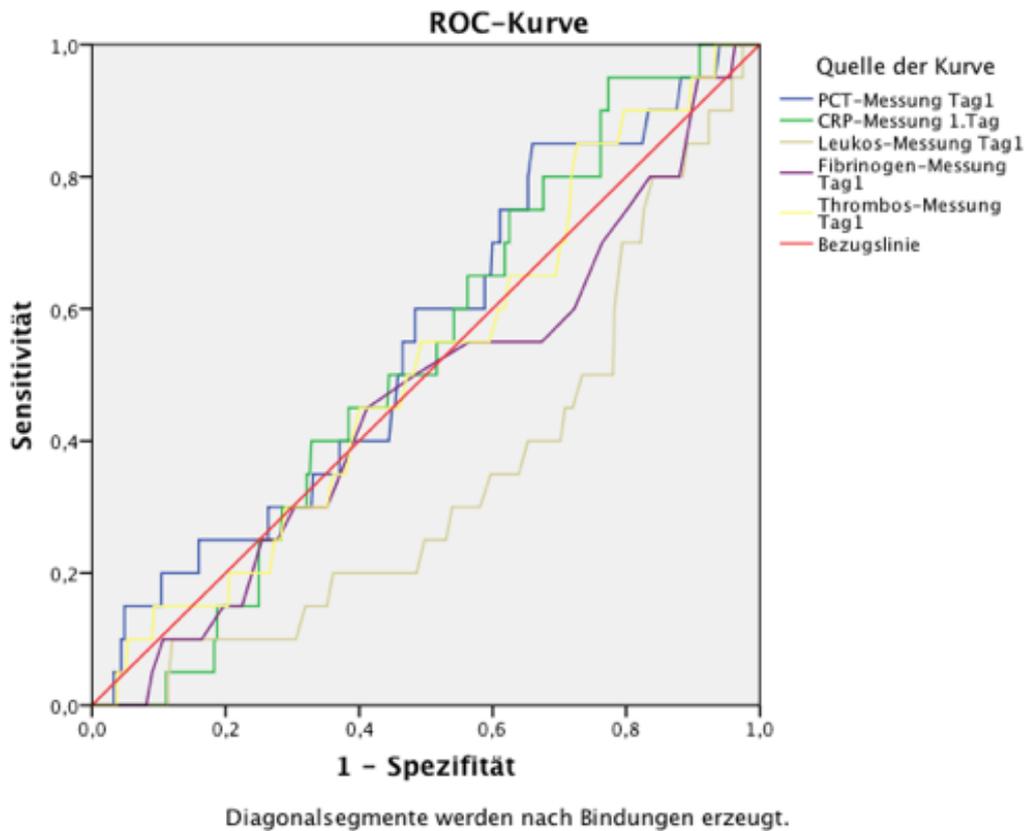


Diagramm 13 Kurven der Infektparameter für den ersten POD. Daten spiegeln Patienten wider die einen Harnwegsinfekt erlitten haben.

Messwert am 1. PostOP Tag (Harnwegsinfekt)	AUC
PCT	0,582
CRP	0,506
Leukozyten	0,583
Fibrinogen	0,505
Thrombozyten	0,389

Tabelle 26 "Area under the Curve" für Patienten mit Harnwegsinfekt bei der ersten postoperativen Untersuchung.

### 3.2.3.3 Dritter postoperativer Tag

Am dritten postoperativen Tag sind nicht mehr ausreichend Messergebnisse vorhanden, um Aussagekräftige Daten zu generieren.

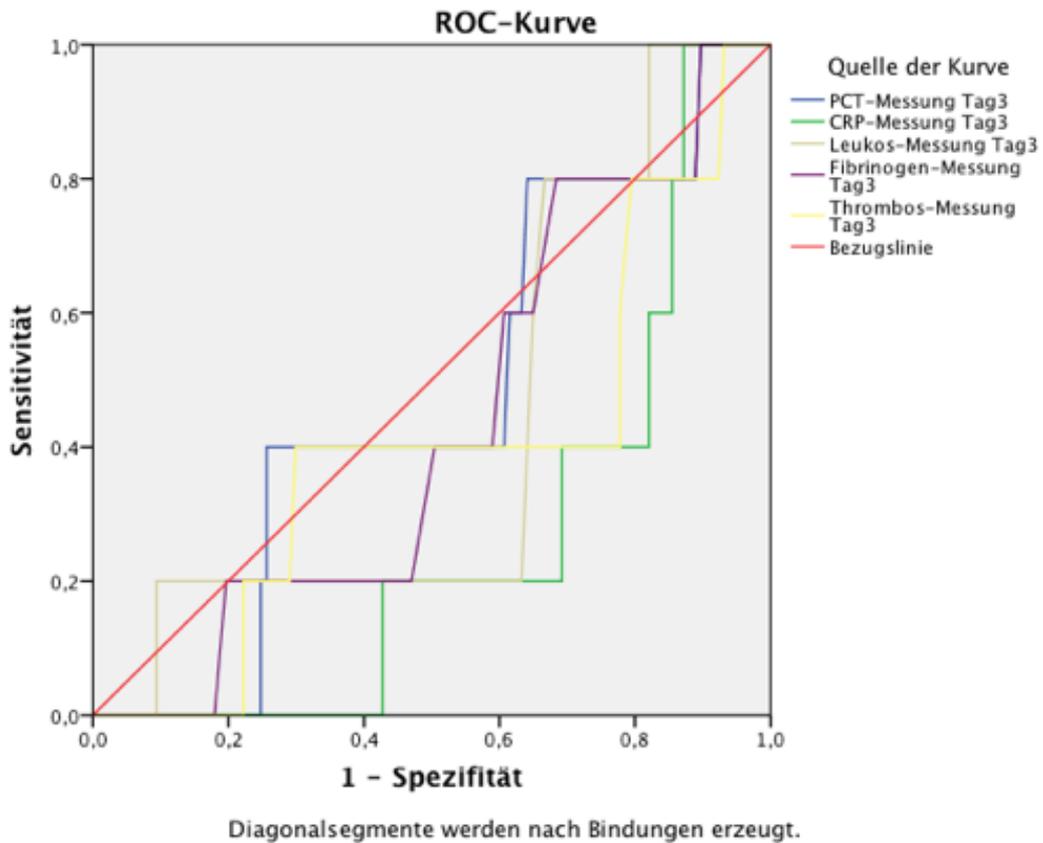


Diagramm 14 Kurven der Infektparameter für den dritten POD. Daten spiegeln Patienten wider die einen Harnwegsinfekt erlitten haben.

Messwert am 3. POD (Harnwegsinfekt)	AUC
PCT	0,471
CRP	0,267
Leukozyten	0,429
Fibrinogen	0,433
Thrombozyten	0,398

Tabelle 27 "Area under the Curve" für alle Patienten mit Harnwegsinfekt bei der zweiten postoperativen Untersuchung.

### 3.2.4 Oberflächliche Wundheilungsstörungen (Sternum)

Infizierte Sternotomiewunden gehören zu den gefürchtetsten Infektionen in der Kardiochirurgie, was nicht zuletzt an der möglichen Mediastinitis mit septischen Verläufen liegt. 19 der 97 Infektionen sind auf oberflächliche Wundheilungsstörungen zurückzuführen.

#### **3.2.4.1 Präoperativ**

Diagramm 15 zeigt die ROC-Kurven der Patienten welche eine oberflächliche Wundheilungsstörung erlitten haben, und ihrer respektiven Laborparameter. Wie bereits in den vorhergehenden Kapiteln 3.3.1.1 und 3.3.2.1 sowie 3.3.3.1 beschrieben, sind die Kurven für die meisten Parameter präoperativ nahe der roten Bezugslinie. Dies ist hinweisend auf einen zufälligen Zusammenhang zwischen Laborwert und einer im weiteren Verlauf auftretenden Infektion. Zusätzlich weist diese Beobachtung darauf hin, dass präoperativ tatsächlich keine Patienten eine infizierte Sternotomiewunde haben.

Auffallend ist die deutlich niedrigere AUC der Leukozyten ( $AUC_{LEU}=0,382$ ) (beige). Eine mögliche Interpretation die dieser Kurve wäre: Niedrige Leukozytenwerte prädisponieren für Wundinfektionen bei Sternotomien.

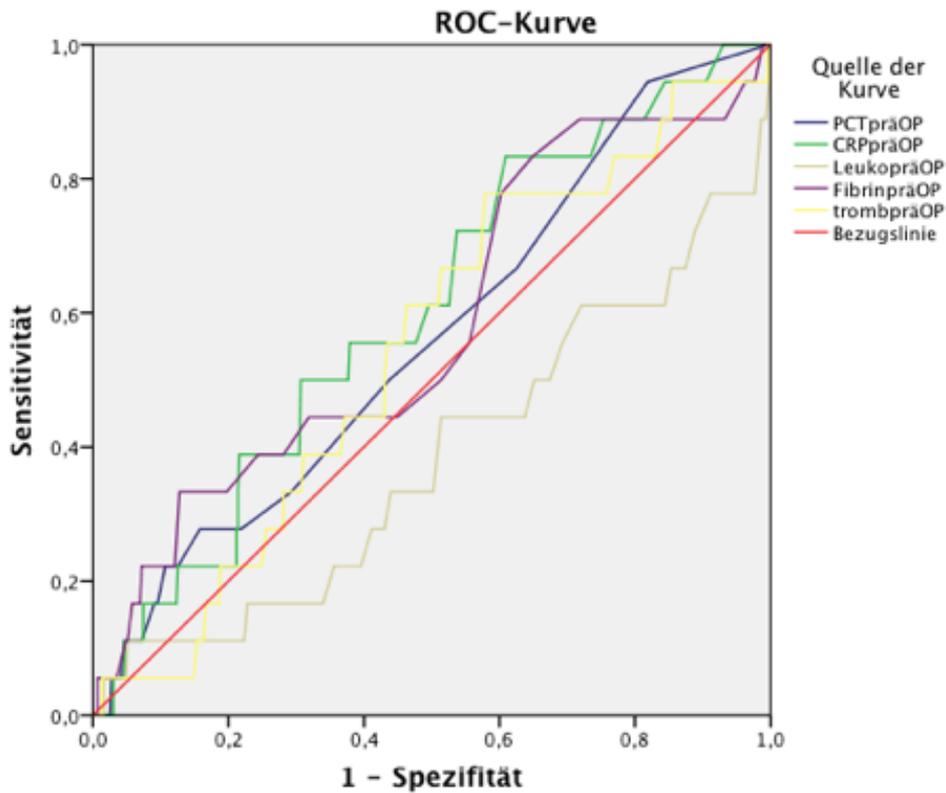


Diagramm 15 Kurven der Infektparameter für die präoperative Untersuchung. Daten spiegeln Patienten wider die eine oberflächliche Wundheilungsstörung des Sternums erlitten haben.

Messwert präoperativ(oberflächliche Wundheilungsstörung)	AUC
PCT	0,563
CRP	0,603
Leukozyten	0,382
Fibrinogen	0,582
Thrombozyten	0,547

Tabelle 28 AUC für alle Patienten mit infizierten Sternotomiewunden bei der präoperativen Untersuchung.

### 3.2.4.2 Erster postoperativer Tag

Diagramm 16 unterscheidet sich in mehreren Punkten von vorherigen ROC-Kurven:

1. Das Procalcitonin ist nicht der Parameter mit der höchsten AUC ( $AUC_{PCT}=0,565$ ;  $AUC_{FIB}=0,577$ ). Es ist ein kleiner Unterschied, aber ein relevanter, wenn berücksichtigt wird, dass das Procalcitonin insbesondere am ersten postoperativen Tag in anderen Vergleichen mit größeren AUCs aufgefallen ist.
2. Die AUC für die Leukozytenwerte ist im Vergleich wieder niedriger als bei anderen Kurven ( $AUC_{LEU}=0,375$ ).
3. Keine der analysierten Kurven hat eine  $AUC > 0,6$ .

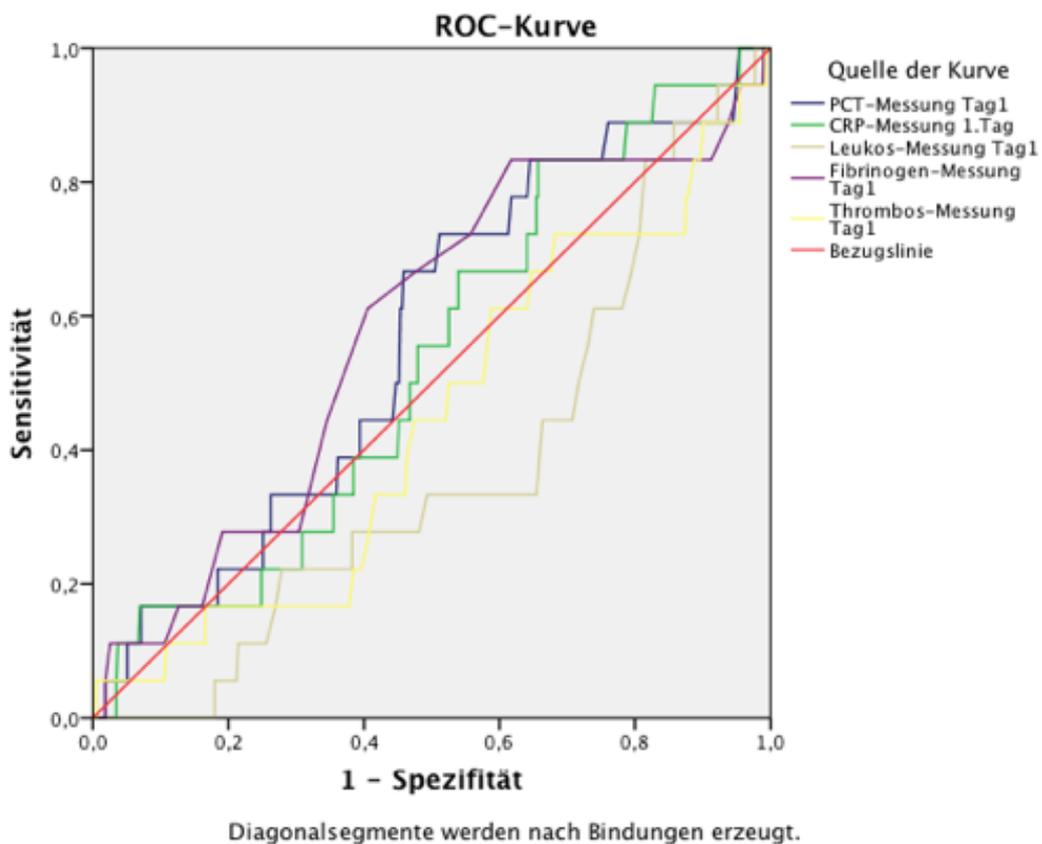


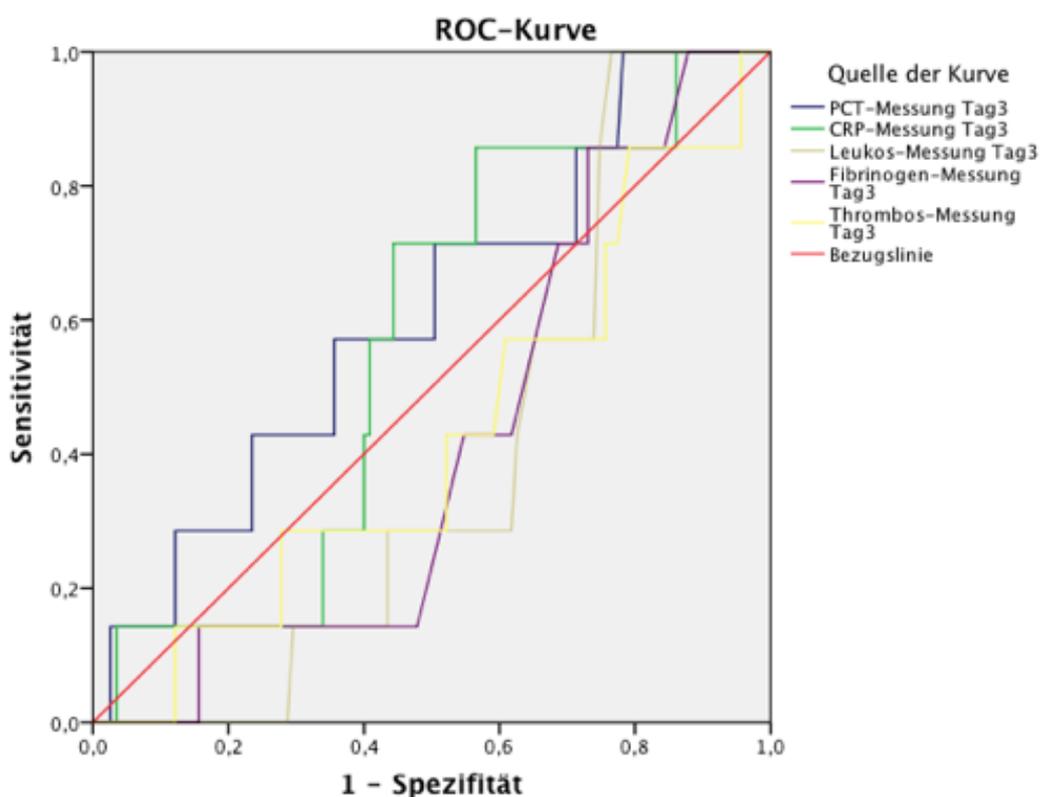
Diagramm 16 Kurven der Infektparameter für den ersten POD. Daten spiegeln Patienten wider die eine infizierte Sternotomiewunde erlitten haben.

Messwert 1. POD(oberflächliche Wundheilungsstörung)	AUC
PCT	0,565
CRP	0,532
Leukozyten	0,375
Fibrinogen	0,577
Thrombozyten	0,444

Tabelle 29 AUC für alle Patienten mit infizierten Sternotomiewunden bei der ersten postoperativen Untersuchung.

### 3.2.4.3 Dritter postoperativer Tag

Am dritten postoperativen Tag sind nicht mehr ausreichend Messwerte vorhanden, um aussagekräftige Daten zu generieren.



Diagonalsegmente werden nach Bindungen erzeugt.

Diagramm 17 Kurven der Infektparameter für den dritten POD. Daten spiegeln Patienten wider die eine infizierte Sternotomiewunde erlitten haben.

Messwert 3. POD(oberflächliche Wundheilungsstörung)	AUC
PCT	0,609
CRP	0,564
Leukozyten	0,396
Fibrinogen	0,417
Thrombozyten	0,426

**Tabelle 30 "Area under the Curve" für alle Patienten mit oberflächliche Wundheilungsstörung des Sternums bei der präoperativen Untersuchung.**

Analysiert wurden hier nur die Infektionen, welche die höchsten Fallzahlen hatten. Dies waren nosokomiale Pneumonien, Harnwegsinfekte und infizierte Sternotomiewunden.

### 3.2.5 Übersicht

Auf der folgenden Seite findet sich eine Übersichtstabelle (Tabelle 31) mit den AUC's aller ROC-Kurven des vorherigen Kapitels.

Gesamt	Präop	1. POD	3. POD	5. POD	7. POD
PCT	0,553	0,631	0,652	0,650	0,534
CRP	0,621	0,478	0,575	0,595	0,537
WBC	0,455	0,422	0,505	0,575	0,579
Fib.	0,570	0,454	0,386	0,419	0,559
Thr.	0,520	0,467	0,371	0,340	0,451
<b>Pneumonie</b>	<b>Präop</b>	<b>1. POD</b>	<b>3. POD</b>	<b>5. POD</b>	<b>7. POD</b>
PCT	0,638	0,655	0,632	0,582	
CRP	0,636	0,500	0,608	0,506	
WBC	0,562	0,459	0,484	0,583	
Fib.	0,569	0,456	0,444	0,505	
Thr.	0,514	0,503	0,408	0,389	
<b>HWI</b>	<b>Präop</b>	<b>1. POD</b>	<b>3. POD</b>	<b>5. POD</b>	<b>7. POD</b>
PCT	0,394	0,582	0,471		
CRP	0,555	0,506	0,267		
WBC	0,390	0,583	0,429		
Fib.	0,558	0,505	0,433		
Thr.	0,498	0,389	0,398		
<b>Inf. Stern.</b>	<b>Präop</b>	<b>1. POD</b>	<b>3. POD</b>	<b>5. POD</b>	<b>7. POD</b>
PCT	0,563	0,565	0,609		
CRP	0,603	0,532	0,564		
WBC	0,382	0,375	0,396		
Fib.	0,582	0,577	0,417		
Thr.	0,547	0,444	0,426		

Tabelle 31 Übersicht über alle errechneten AUC's.

### 3.3 Chronologischer Verlauf spezieller Parameter

Der letzte Schritt der Datenanalyse befasst sich mit der chronologischen Entwicklung der Entzündungsparameter. Die folgenden Graphiken zeigen vergleichend den chronologischen Verlauf der Procalcitoninwerte zwischen Patienten mit und Patienten ohne Infektionen im Verlauf.

Diagramm 18 zeigt die Entwicklung der Procalcitoninwerte in Form von Box-Plots. Die Patienten, die einen unauffälligen Verlauf hatten sind auf der linken Seite aufgeführt, während Patienten die eine Infektion entwickelten (unabhängig der Genese) rechts aufgeführt sind. Deutlich sichtbar ist der Anstieg in beiden Gruppen bereits am 1. postoperativen Tag. Ebenfalls sichtbar ist der stärkere Anstieg der Procalcitonin Werte in der Gruppe mit Infektion. Hierbei wird nicht unterschieden zwischen der Art der Infektion. Der Durchschnittswert des Procalcitonins am ersten Tag liegt bei 3,77 ng/ml in der Gruppe ohne Infektion, während bei der infektiösen Gruppe der Durchschnittswert auf 6,42 ng/ml steigt. Dieser Wert ist fast doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe, und stellt eine fast 100-fache Steigerung des Durchschnittswertes der präoperativen Messung dar (Kontrolle: 0,054ng/ml; Infektion: 0,067ng/ml).

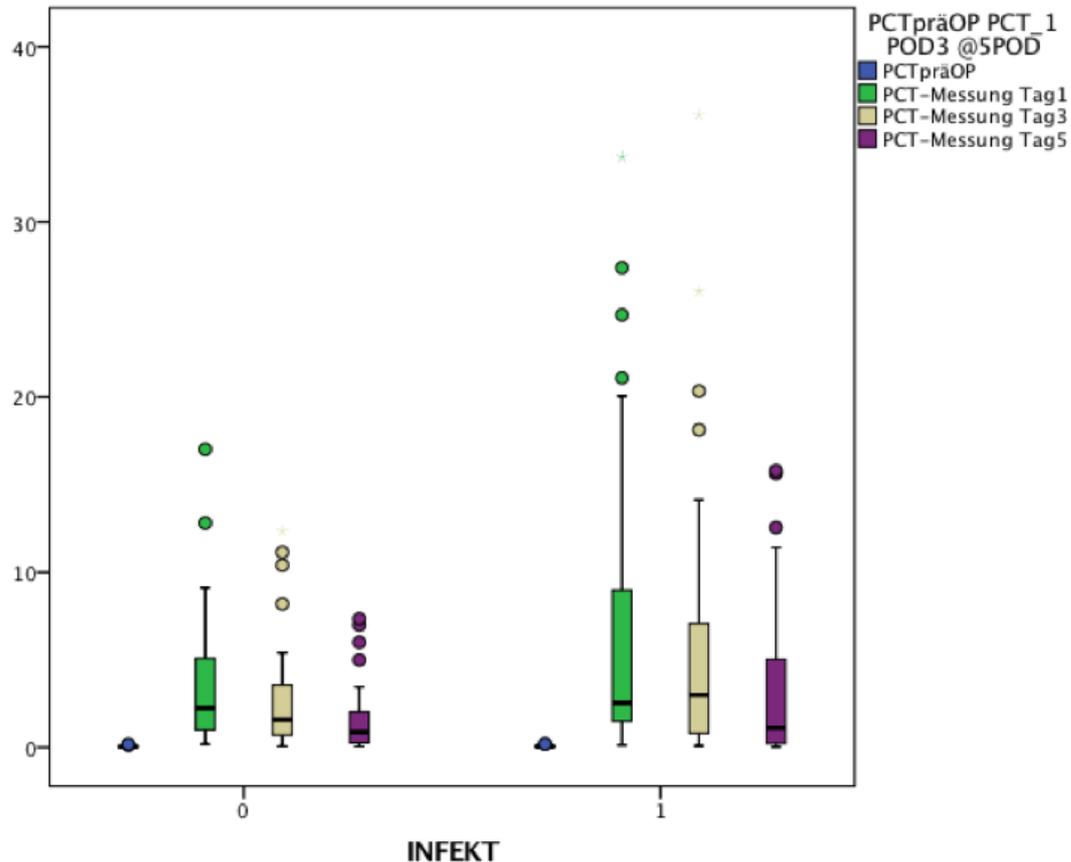


Diagramm 18 Box-plot. Procalcitonin Spiegel, präoperativ, 1. POD, 3. POD, 5. POD. Patienten ohne Infektion links, Patienten mit Infektion rechts. Anmerkung: 2 Patienten wurden als Ausreißer aus dieser Graphik entfernt, um diese leserlicher zu gestalten. Die Box eines Box-plot repräsentiert 50% der Daten zwischen dem 1. und dem 4. Quartil (Interquartilsbereich=IQR). Der Strich in der Box entspricht dem Median. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (1,5-IQR) nach oben, sowie dem 1,5-IQR nach unten. Werte die außerhalb des 1,5-IQR liegen werden als Punkte dargestellt.

Diagramm 19 zeigt den zeitlichen Verlauf der CRP-Spiegel bei den analysierten Patienten. Neben einem möglicherweise durch das OP Trauma bedingten Anstieg der CRP Spiegel, welche bereits am ersten postoperativen Tag beobachtet werden können, erreichen die Werte das Maximum erst am 3. postoperativen Tag. Das ist später als bei den Messungen des Procalcitonins. Ebenfalls erkennbar ist eine diskret stärkere Steigerung des C-reaktiven Proteins bei Patienten die im späteren Verlauf eine Infektion hatten. In der präoperativen Analyse war in der Gruppe ohne Infektion das durchschnitts-CRP bei 0,81 mg/dl, während in der Gruppe mit Infektion der Durchschnittswert bereits bei 1,41 mg/dl lag ( $p=0,003$ ). In der

Gruppe ohne Infekt erfolgte auf den 1. postoperativen Tag eine etwa zehnfache Steigerung auf 7,54 mg/dl, während in der Infektions-Gruppe lediglich eine etwa vierfache Steigerung auf einen durchschnittlichen Wert von 6,89 mg/dl erfolgte ( $p=0,962$ ). Die Ergebnisse am dritten Tag weisen eine stärkere Steigerung bei der Infektionsgruppe auf ( $\bar{c}$ CRP mit Infektion 17,6 mg/dl vs. 15,2 mg/dl ohne Infektion) ( $p=0,06$ ).

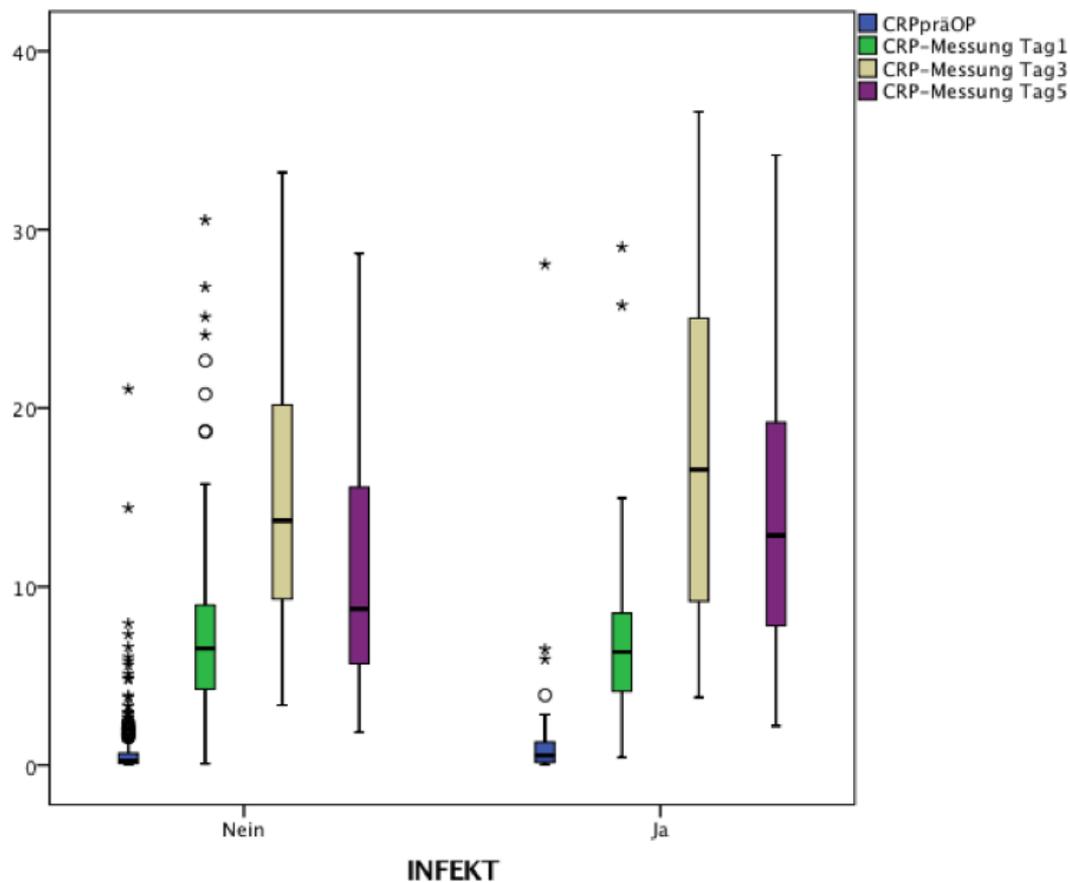


Diagramm 19 Box-plot. C-reaktives Protein Spiegel, präoperativ, 1. POD, 3. POD, 5. POD. Patienten ohne Infektion links, Patienten mit Infektion rechts. Die Box eines Box-plot repräsentiert 50% der Daten zwischen dem 1. und dem 4. Quartil (Interquartilsbereich=IQR). Der Strich in der Box entspricht dem Median. Die Whisker entsprechen dem 1,5-IQR nach oben, sowie dem 1,5-IQR nach unten. Werte die außerhalb des 1,5-IQR liegen werden als Punkte dargestellt.

Die Leukozytenwerte sind in Diagramm 20 zu sehen. Ebenfalls zu sehen ist ein Anstieg nach der OP, mit einem Maximum am 1. postoperativen Tag. Es ist jedoch kein optischer Unterschied zwischen den beiden Kategorien Infektion vs. keine-Infektion festzustellen. In der ebenfalls durchgeführten ANOVA konnten keine

signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppendurchschnitten festgestellt werden.

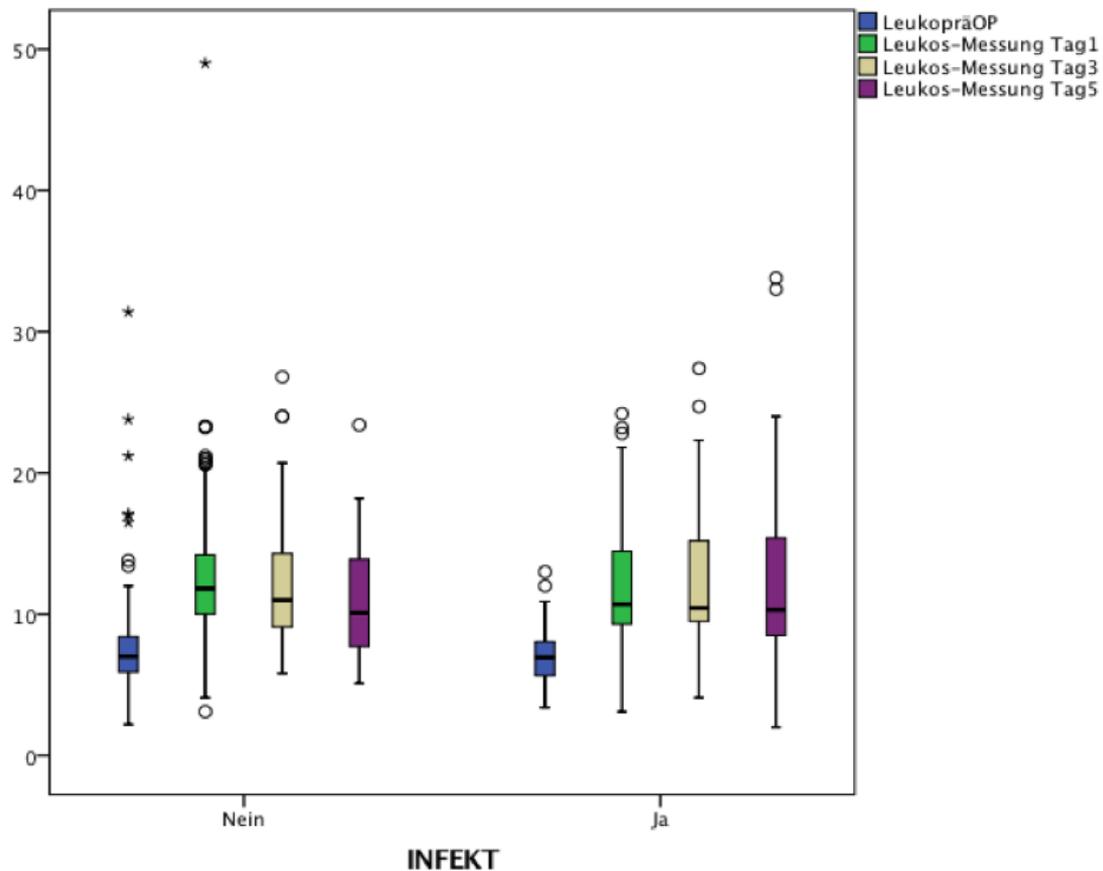


Diagramm 20 Box-plot. Leukozyten Spiegel, präoperativ, 1. POD, 3. POD, 5. POD. Patienten ohne Infektion links, Patienten mit Infektion rechts. Die Box eines Box-plot repräsentiert 50% der Daten zwischen dem 1. und dem 4. Quartil (Interquartilsbereich=IQR). Der Strich in der Box entspricht dem Median. Die Whisker entsprechen dem 1,5-IQR nach oben, sowie dem 1,5-IQR nach unten. Werte die außerhalb des 1,5-IQR liegen werden als Punkte dargestellt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Procalcitonin eine schnellere Kinetik aufweist als das CRP, sowie einen stärkeren Anstieg zeigt als der direkte Vergleich mit den Leukozyten. Bei einer Sensitivität und Spezifität von annähernd 60% wird in dieser Studie folgender Cut-off-Wert vorgeschlagen:

PCT	1. POD	3. POD	5. POD
Cut-off Wert	1,48ng/ml	1,67ng/ml	1,17ng/ml
Sensitivität	60%	61,7%	61,1%
Spezifität	57%	61,3%	58,8%

Tabelle 32 Cut-off Werte für das Procalcitonin mit Sensitivität und Spezifität am 1. POD, 3. POD und 5. POD

## 4. Diskussion

Es folgt die Diskussion der analysierten Daten. Begonnen wird mit einer kritischen Auseinandersetzung der Risikofaktoren nosokomialer Infektionen. Darauf folgt der Vergleich der erhobenen Infektionsparameter mit der derzeitigen Studienlage. In der vorliegenden Studie wurden 688 Patienten registriert. Von diesen wurden 468 in die finale Analyse übernommen. Diese Arbeit ist damit eine der größten bis dato durchgeführten prospektiven Studien in einem chirurgischen Patientenkollektiv.

### 4.1 Risikofaktoren nosokomialer Infektionen

Bei der Analyse der operierten Patienten wurden Daten zu den Vorerkrankungen dieser Patienten erhoben. Dabei konnten zwei Punkte festgehalten werden. Auf der einen Seite leiden viele dieser Patienten an einer arteriellen Hypertonie (72,7%), einem Diabetes mellitus (23,6%), einer Dyslipidämie (63,6%) oder einer Niereninsuffizienz (48,8%). Diese vier Vorerkrankungen stellten die mit Abstand häufigsten Vorerkrankungen des untersuchten Patientenkollektivs dar. Diese Erkrankungen sind Bestandteil des metabolischen Syndroms, einem Kreis verschiedener Erkrankungen, die mit einer erhöhten Inzidenz von kardialen Ereignissen assoziiert werden [77]. Die Niereninsuffizienz ist laut WHO Kriterien dabei nicht direkt Diagnosekriterium, kann aber nach *Sharma et al.* durch einen Diabetes mellitus bedingt sein, welcher obligate Voraussetzung für die Diagnose eines metabolischen Syndroms ist [78,79]. In dieser Studie war das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung signifikant mit dem Auftreten von postoperativen Infektionen assoziiert ( $p=0,008$ ). Vorerkrankungen die andere Organsysteme betreffen wie die chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) (5,6%), und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) (3,9%) sind deutlich seltener unter den Vorerkrankungen des untersuchten Patientenkollektivs anzutreffen.

Der zweite Schluss, der aus den präoperativ erhobenen Daten gezogen werden kann ist, dass Patienten mit mehr Vorerkrankungen eher in eine Gruppe eingeteilt wurden die länger einer intensivmedizinischen Betreuung bedurften. *Muhm et al.* und *Donegan et al.* konnten feststellen, dass die Multimorbidität von Patienten in anderen chirurgischen Fachrichtung mit erhöhter postoperativer Morbidität assoziiert [80, 81].

Die in dieser Studie durchgeführte Gruppeneinteilung führt dazu, dass die Gruppen 2 und 3 eine relativ hohe Fallzahl haben. In der Gruppe 4 sind viele Patienten, deren Liegedauer auf Intensivstation so lang war (>9 Tage), dass diese statistisch nicht verwertbar sind. Eine Einteilung in Gruppe 4 wirkt also wie ein Filter, der Ausreißer ausblendet. Es gibt kaum Vergleichspatienten, die ebenfalls so lange Liegedauern haben. Durch die verwendete Gruppeneinteilung gelang es diese schwer vergleichbaren Patienten aus dem Kollektiv zu isolieren und von der Auswertung auszuschließen. Das hat insbesondere für die Erstellung der ROC-Kurven zum Vergleich der Entzündungsparameter die Konsequenz, dass Kurven mit höheren Fallzahlen generiert werden konnten, welche wiederum besser vergleichbar waren. Leider können deshalb für quantitativ seltener auftretende Infektionen wie infizierte Beinwunden keine Vergleiche gemacht werden.

## 4.2 Infektionsparameter

Im Folgenden werden die untersuchten Infektionsparameter diskutiert. Besonderes Augenmerk liegt auf dem Vergleich zwischen dem C-reaktivem Protein und dem Procalcitonin.

### 4.2.1 PCT

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 1464 PCT Tests für Patienten verwendet, welche es auch in die endgültige Auswertung der Studie geschafft haben. Von diesen Tests fielen insgesamt 931 (63,6%) auf die ersten 2 Tage

(Präoperative Untersuchung sowie erster postoperativer Tag). Ein einziger Patient hatte Procalcitoninwerte bis zum 49. postoperativen Tag aufgezeichnet bekommen.

Die Auswertung der ROC-Kurven für das PCT erlaubt den Schluss, dass das PCT besonders am 3. Tag nach der Operation eine höhere Aussagekraft als die anderen verglichenen Parameter hat. Die Fläche unter der receiver operating characteristic Kurve war an diesem Tag  $AUC_{PCT}=0,652$ . Da sich Sensitivität und Spezifität gegenläufig verhalten ist das Ziel bei etwa gleicher Sensitivität und Spezifität einen Cut-off Wert zu bestimmen. Bei einem PCT von 1,62ng/ml am 3. Tag kann dementsprechend mit einer Sensitivität von 61,7% und einer Spezifität von 60% gesagt werden, dass eine Infektion vorliegt (unabhängig von der Genese). Bei einem Cut-off-Wert von 1,62ng/ml hat das PCT einen negativ prädiktiven Wert von 88,83% um eine Infektion auszuschliessen. Der positiv prädiktive Wert liegt bei 48,2%. Dies steht in Einklang mit den Erkenntnissen aus der Literatur, dass das Procalcitonin gut geeignet ist eine nosokomiale Infektion auszuschliessen. *Rodriguez et al.* konnte bei einem intensiv-medizinischen Patientenkollektiv mit nachgewiesener Influenzavirusinfektion (H1N1) feststellen, dass das PCT einen negativ prädiktiven Wert von 94% hat, und damit gut geeignet ist um bei Influenzainfizierten Patienten eine bakterielle Superinfektion auszuschliessen, dass die Kinetik des C-reaktiven Proteins langsamer ist und erst am 3.POD das Maximum erreicht, und dass das PCT geeignet ist um ein Fieber unklarer Genese zu diagnostizieren [85]. *Dominguez-Comesaña et al.* beobachteten, dass das Procalcitonin einen hohen negativ-prädiktiven Wert hat, was mit den Erkenntnissen dieser Arbeit in Einklang steht. *Dominguez-Comesaña et al.* kamen dabei wie in dieser Studie zum Schluss, dass das Procalcitonin eine niedrige Sensitivität und positiv-prädiktiven Wert besitzt, jedoch gut zum Ausschluss von postoperativen intraabdominalen Infektionen geeignet ist [82].

Für das CRP kann am selben Tag bei einem Cut-off Wert von 15,52 mg/dl eine Sensitivität von 53,2% und eine Spezifität von 54,7% festgehalten werden. Bei den Leukozyten ist ein Wert von 11.050/ $\mu$ l mit einer Sensitivität von 53,2% und einer Spezifität von 48% mit einer Infektion assoziiert. Diese Werte liegen in einem Bereich der den Kriterien eines „guten“ Tests nicht entspricht. Eine Sensitivität

und Spezifität von rund 50% ist nicht mehr als Zufall. Ein Trend ist jedoch erkennbar und das bessere Ergebnis des Procalcitonins deckt sich mit den derzeitigen Erkenntnissen der vorhandenen Literatur. So konnte *Chung et al.* bei einem neurochirurgischen Patientenkollektiv feststellen, dass die Kinetik des C-reaktiven Proteins langsamer ist und erst am 3. POD das Maximum erreicht, und dass das PCT geeignet ist um ein Fieber unklarer Genese zu diagnostizieren [83] und *Wacker et al.* bestätigte in einer Metaanalyse den diagnostischen Nutzen dieses Wertes in der frühen Phase einer Sepsis, weist aber darauf hin, dass die Interpretation des PCT Wertes stets in Kombination mit dem klinischen und mikrobiologischen Befund erfolgen muss [93].

Diese Studie ist jedoch nicht die einzige, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen diesen Entzündungsparametern in einer chirurgischen Fragestellung feststellen konnte. *Cousin et al.* konnten beispielsweise in einer abdominalchirurgischen Studie, bei der Frage, ob das Procalcitonin dem C-reaktiven Protein bei der Diagnose von intraabdominalen Infektionen überlegen sei, keinen signifikanten Unterschied feststellen [84], wenngleich ein PCT-Wert unter dem etablierten Cut-off Wert einen hohen negativ prädiktiven Wert hat [85] und eine Infektion unwahrscheinlich macht. Auch in dieser Studie hat das PCT einen hohen negativ prädiktiven Wert gehabt, was dafür spricht, dass das operative Trauma den Wert zwar ansteigen lässt, aber eine Infektion trotzdem mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann solange der Wert unter dem vorgeschlagenen Cut-off Wert von 1,62ng/ml ist (NPV=88,83%).

Das Procalcitonin ist ein etablierter Sepsismarker [86], welcher sich vielfach in anderen Fachrichtungen behauptet hat [87, 88]. Diese Studie hat diesen Stellenwert nicht unterstützen können, aber der direkte Vergleich mit anderen etablierten entzündungsrelevanten Parametern konnte das schnellere, sensitivere und spezifischere Ansprechen auf infektiöse Reize unterstreichen. Jedoch ist das Procalcitonin in seiner Dynamik und Kinetik teilweise so schnell, dass es nicht unbedingt in jeder Fragestellung sinnvoll einzusetzen ist. *Brechót et al.* konnte auf einer internistischen Intensivstation feststellen, dass der Anstieg des PCT bereits in einem subklinischen Stadium des Krankheitsverlaufs stattgefunden haben kann,

so dass der eigentliche Beginn der Infektion nicht erfasst wurde [89]. Dem gegenüber stehen chirurgische Studien, die feststellen konnten, dass ein Anstieg unabhängig von dem weiteren klinischen Verlauf festgehalten werden konnte. Dieser Anstieg wird oft auch dem chirurgischen Trauma zugeschrieben (Inflammation).

Ein Anstieg, der auf das operative Trauma zurück zu führen ist, kann beim PCT auch in dieser Studie festgestellt werden. Die vorliegende Studie kann die überlegene Kinetik des Procalcitonins gegenüber dem C-reaktiven Protein belegen. Der Anstieg des Procalcitonins ist bereits 24 Stunden nach dem operativen Eingriff nachweisbar, und erreichte dabei auch das Maximum. Ein Anstieg des C-reaktiven Proteins war ebenfalls am ersten postoperativen Tag nachweisbar. Das Maximum wird jedoch erst am zweiten postoperativen Tag erreicht. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit der aktuellen Literatur, welche einen schnelleren Anstieg des Procalcitonins festhalten kann. Es wird jedoch nahegelegt, dass es dabei nicht auf die absoluten Werte ankommt, vielmehr ist die Anstiegsgeschwindigkeit der relevante Parameter [90] ( $\Delta$ PCT).

Bei einer Metaanalyse der vorhandenen Literatur werden bei chirurgischen Studien (unabhängig vom Studiendesign) postoperative PCT-Werte von 0,958ng/ml [91] bis >7ng/ml [92] als Cut-off Wert vorgeschlagen, um Risikopatienten frühzeitig zu erkennen. Dieser Wert ist deutlich höher angesiedelt als die 1,62ng/ml die in dieser Studie als Cut-off Wert festgelegt werden. *Wacker et al.* [93] kam in einer Metaanalyse, die 30 Studien mit insgesamt 3244 Patienten umfasst, zu dem Schluss, dass kein Konsens in der Literatur besteht, wo ein Cut-off Wert anzusiedeln ist. Während *Meynaar et al.* [94] beispielsweise einen Cut-off bei 2ng/ml vorschlägt und dabei eine Sensitivität von 97% sowie eine Spezifität von 80% erreicht, kann *Castelli et al.* [95] dies bei demselben Cut-off von 2ng/ml nicht erreichen, und errechnet eine Sensitivität von 62% bei einer Spezifität von 87% vor. *Castelli et al.* nutzte dabei im Jahr 2004, ähnlich wie in dieser Arbeit, nicht den SOFA Score für die Diagnose der Infektion, sondern berief sich auf die Sepsiskriterien, welche 1992 vom American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine festgehalten wurden. *Meynaar et al.* nutzte als

Diagnosekriterium für ein SIRS klinische Parameter (Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz), und für die Diagnose der Sepsis einen positiven mikrobiologischen Nachweis in der Blutkultur.

*Meisner et al.* [96] hat das Procalcitonin mit dem CRP verglichen, und dabei den SOFA Score genutzt, um die Ergebnisse zu vergleichen. Die vorliegende Studie baut auf ärztlich gestellten Diagnosen auf. Dies ist ein möglicher Schwachpunkt dieser Arbeit, da hier nicht der SOFA Score im Vordergrund steht, und eine subjektive Meinung eines einzelnen Arztes nicht ausgeschlossen werden kann.

In der vorliegenden Studie wurden 688 Patienten registriert. Von diesen wurden 468 in die finale Analyse übernommen. Diese Arbeit ist damit eine der größten bis dato durchgeführten prospektiven Studien in einem chirurgischen sowie internistischen Setting. *Tsalik et al.* [97] untersuchte 336 Patienten und verglich dabei Procalcitonin mit den Markern C-reaktives Protein sowie Interleukin-6. Ein Cut-off Wert von 0,5ng/ml wird mit einer Spezifität von 69,5% und einer Sensitivität von 72,6% beschrieben. *Tsalik et al.* nutzte ein ähnliches Studiendesign wie in dieser Arbeit was die Erkennung von septischen Patienten betrifft, sowie ähnliche Ausschlusskriterien. Die vergleichbaren Ergebnisse untermauern den Stellenwert dieser Arbeit.

#### 4.2.2 Vorerkrankungen

Bei der Analyse der Vorerkrankungen stehen die Ergebnisse dieser Studie nicht in Einklang mit der vorhandenen Literatur. Beispielsweise konnte *Heredia-Rodriguez et al.* feststellen, dass Patienten mit einer akuten Nierenschädigung ein höheres präoperatives Procalcitonin aufweisen [98], dementsprechend sei eine Unterscheidung zwischen Infektion und nicht-Infektion nicht möglich gewesen. Das ist insofern relevant, als das 48,8% der in dieser Studie aufgenommenen Patienten eine anamnestische Nierenerkrankung hatte. In der vorliegenden Arbeit wurde dabei nicht nach Schweregrad differenziert. Trotzdem war eine anamnestische Nierenerkrankung signifikant mit dem Auftreten einer Infektion assoziiert ( $p=0,008$ ).

#### 4.2.3 Harnwegsinfektion

Eine weitere Beobachtung konnte auch bei der Komplikation Harnwegsinfektion gemacht werden. Es hat sich gezeigt, dass die "Area under the Curve" vom Procalcitonin präoperativ bei  $AUC_{PCT}=0,394$  liegt. Dieser Wert ist also nicht mehr zufällig mit Harnwegsinfekten assoziiert. Die Vermutung liegt nahe, dass ein erhöhter Procalcitoninwert mit einer geringeren Inzidenz von Harnwegsinfekten assoziiert ist, möglicherweise sogar einen protektiven Effekt hat. Diese Theorie ist spekulativ, und nicht in Einklang mit der Literatur zu bringen. Zhang et al. beschreibt, dass ein erhöhtes Serumprocalcitonin signifikant mit einer dem Auftreten einer Bakteriämie korreliert, und misst dem Procalcitonin bei Harnwegsinfekten einen diagnostischen Wert [99] bei.

#### 4.2.4 Infektionsmonitoring

*Schuetz at al.* konnte nachweisen, dass das Infektmonitoring mit dem PCT eine frühe Deeskalation einer Antibiotikatherapie erlaubt ohne die Mortalität zu beeinflussen [100]. Ein Ansprechen der Antibiose in den ersten 24 Stunden nach Beginn der Therapie kann anhand eines sinkenden Procalcitoninspiegels bewertet werden [101]. Die Testergebnisse der verwendeten PCT-Tests wurden in dieser Studie zur Therapieplanung eingesetzt. Eine Datenerhebung, ob Antibiotika dadurch früher abgesetzt werden konnten, erfolgte jedoch nicht. Um diesen Punkt zu evaluieren sind weitere Studien nötig.

#### 4.2.5 C-reaktives Protein.

Die Auswertung der Daten bezüglich des C-reaktiven Proteins erfolgte auf demselben Weg wie beim Procalcitonin anhand von Receiver operating Characteristics Kurven (ROC), einfaktorieller Varianzanalysen (ANOVA) und Box-Plot-Graphiken. Das CRP schnitt dabei vergleichbar mit anderen Studien ab ( $AUC=0,478$  am 1. POD für alle Infektionen vs.  $AUC=0,477$  [102]). Ebenfalls vergleichbar mit anderen Studien war die Anstiegskinetik, welche ein Maximum nach 72 Stunden vorhersagen (3. POD) und anschliessend einen Abfall bis zum 7.

POD, ohne jedoch die vorherige Grundlinie zu erreichen [103]. In dieser Studie waren die höchsten Werte für das C-reaktive Protein ebenfalls am dritten postoperativen Tag für die Pneumonie (AUC=0,608) festzuhalten. Die Werte erreichten ein Durchschnittswert von 17,6 mg/dl. Wenn die AUC als Vergleichsmaßstab herangezogen wird, so war das CRP dem Procalcitonin in spezifischen Fragestellungen auch überlegen gewesen, jedoch sind die Unterschiede nicht statistisch signifikant.

Andere Studien zeigten am Beispiel von nosokomialen Pneumonien, dass das PCT dem CRP gegenüber einen Vorteil in der Anstiegskinetik hat [104]. Dieses Phänomen kann in dieser Studie auch nachgewiesen werden. Die Anstiegskinetik des C-reaktiven Proteins ist langsamer als die des Procalcitonins, und das Maximum des Anstiegs wird später beobachtet (in dieser Studie 72 Stunden postoperativ). Dieses Phänomen wurde auch in anderen Studien beobachtet, welche das CRP mit dem PCT verglichen, auch wenn andere Endpunkte analysiert wurden [91, 105]. Zudem ist in der vorliegenden Arbeit die Unterscheidung zwischen Patienten die eine Infektion hatten, und denen die keine hatten nicht so auffällig wie beim PCT.

### 4.3 Limitationen der Studie

Bei der Erhebung der Daten wurden einige mögliche Fehlerquellen identifiziert. Bei Fehlern die dazu führten, dass Patienten nicht erfasst wurden, kann zwischen prä- und postoperativen Ursachen unterschieden werden. Zu präoperativen Fehlerquellen zählen Notfälle, welche generell nicht erfasst wurden. Es war nicht möglich die PCT-Messung in den Algorithmus der präoperativen Blutentnahme einzupflegen. Die Vermutung liegt nahe, dass diese Patienten aufgrund des vielleicht kritischeren Gesundheitszustandes interessante Daten beigetragen hätten. Ein weiteres präoperatives Problem stellten Patienten dar, die von anderen Stationen innerhalb der Klinik übernommen wurden. Diese Patienten hatten ein präoperatives Labor zwar erhalten, aber es beinhaltet die Routinewerte von einer anderen Station.

Postoperativ war es aufgrund des Wechsels auf Normalstation ebenfalls nicht möglich stets eine konsequente Nachverfolgung sicherzustellen. Deshalb konnte eine lückenlose Procalcitoninmessung nicht sichergestellt werden. Patienten die elektiv zu einer zweiten Operation innerhalb des Studienzeitraumes in dieser Klinik aufgenommen wurden, wurden als zwei verschiedene Patienten gehandhabt.

An dieser Stelle ist eine kritische Auseinandersetzung mit dem Studiendesign notwendig. Die Ergebnisse waren zwar alle kohärent, jedoch nur selten signifikant.

## 5. Zusammenfassung

An der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz-, und Thorakale Gefäßchirurgie der Universität Würzburg wurden im Zeitraum vom Mai 2012 bis Juli 2013, bei 688 konsekutiv behandelten kardiochirurgischen Patienten, klinisch relevante Entzündungsparameter prä- und postoperativ nach dem Studienprotokoll erhoben (Procalcitonin, C-reaktives Protein, Leukozyten, Fibrinogen und Thrombozytenanzahl). Primärer Endpunkt war die Entwicklung einer postoperativen noskomialen Infektion.

Dabei werden folgende Ergebnisse festgehalten:

1. Die Anzahl der Vorerkrankungen die ein Patient vor dem chirurgischen Eingriff hat ist nicht signifikant mit dem Auftreten von postoperativen Infektionen assoziiert ( $p=0,162$ ). Es ist jedoch ein Trend erkennbar, der sich mit den Erkenntnissen der Literatur deckt.
2. Diese Studie bestätigt die Kinetik des Procalcitonins und des C-reaktiven Proteins. Ein Anstieg auf das Maximum erfolgt beim PCT bereits 24 Stunden nach dem operativen Eingriff und beim CRP bis zum 3. postoperativen Tag. Die Kinetik des Anstiegs war schneller bei Patienten, die im weiteren Verlauf eine nosokomiale Infektion entwickelten.
3. Als Cut-off Wert für die Diagnose einer Infektion wird am 3. POD ein PCT-Werte ab 1,67ng/ml gewertet. Der 3. postoperative Tag ist der Tag, an dem das Procalcitonin die höchste Sensitivität (61,7%) und Spezifität (60%) erreicht.
4. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass der hohe Stellenwert, den das Procalcitonin heute genießt nicht ungerechtfertigt ist, die Anwendung jedoch nur im Zusammenhang mit einem klinischen Assessment des Patienten sinnvoll ist, zum Beispiel mithilfe des SOFA-Scores
5. Das Procalcitonin hat in dieser Studie einen Negativ-prädiktiven Wert von 88,8% bei einem Cut-off Wert von 1,62ng/ml. Das Procalcitonin eignet sich zum Ausschluss von Infektionen.

## 6. Literatur

---

- <sup>1</sup> Kleeff, J., Erkan, M., Jäger, C., Menacher, M., Gebhardt, F., Hartel, M. (2015). Umbilical Microflora, Antiseptic Skin Preparation and Surgical Site Infection in Abdominal Surgery, *Surg Infect (Larchmt)*. 3(4), 450-4. doi:10.1089/sur.2014.163
- <sup>2</sup> Schumpelick, V., Bleese, N., Mommsen, U. *Kurzlehrbuch Chirurgie*. 8. Auflage. Stuttgart, Deutschland: Thieme S. 218
- <sup>3</sup> Fowler, V.G. Jr., O'Brien, S.M., Muhlbaier, L.H, Corey, G.R., Ferguson, T.B., Peterson, E.D. (2005). Clinical Predictors of Major Infections After Cardiac Surgery. *Circulation*, 112(9), 358-365 doi: 10.1161/circulationaha.104.525790
- <sup>4</sup> Kaukonen, K.M., Bailey, M., Suzuki, S., Pilcher, D., Bellomo, R. (2014) Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 311(13), 1308-16. doi: 10.1001/jama.2014.2637.
- <sup>5</sup> Oliveira, D.C., Oliveira Filho, J.B., Silva, R.F., Moura, S.S., Silva, D.J., Egito, E.S., Martins, S.K., Souza, L.C., Jatene, A.D., Piegas, L.S. (2010) Sepsis in the postoperative period of cardiac surgery: problem description. *Arq Bras Cardiol*. 94(3):332-6, 352-6. pmid: 20730262
- <sup>6</sup> Santana, R.S., Viana, A.C., Santiago, J.S., Menezes, M.S., Lobo, I.M., Marcellini, P.S. (2014) The cost of excessive postoperative use of antimicrobials: the context of a public hospital. *Rev Col Bras Cir*. 41(3):149-54. pmid: 25140644
- <sup>7</sup> Caldeira, L., Teixeira, I., Vieira, I., Batel Marques, F., Santiago, LM., Rodrigues, V. (2006) Monitoring antibiotic consumption in the surgery and orthopaedics. *Acta Med Port*. 19(1):55-66. pmid: 16987444.
- <sup>8</sup> Blanchard, A., Hurni, M., Ruchat, P., Stumpe, F., Fischer, A., Sadeghi, H. (1995) Incidence of deep and superficial sternal infection after open heart surgery (a ten year retrospective study 1981 to 1991). *Eur J Cardiothorac Surg*. 9(3), 153-157 pmid: 7786533
- <sup>9</sup> Culliford, A.T., Cunningham, J.N., Zeff, R.H. (1976) Sternal and costochondral infections following open-heart surgery(a review of 2,594 cases). In: *J Thorac Cardiovasc Surg*. 72(5), 714-726 pmid:1086408
- <sup>10</sup> Baskett, R.J., MacDougall, C.E., Ross, D.B. (1999) Is mediastinitis a

---

preventable complication? A 10-year review. *The Annals of Thoracic Surgery*. 67(2),462-465. doi:10.1016/S0003-4975(98)01195-3.

<sup>11</sup> Allou, N., Allyn, J., Snauwaert, A., Welsch, C., Lucet, J.C., Kortbaoui, R., Desmard, M., Augustin, P., Montravers, P. (2015) Postoperative pneumonia following cardiac surgery in non-ventilated patients versus mechanically ventilated patients: is there any difference? *Critical Care* 11(19),116 doi:10.1186/s13054-015-0845-5

<sup>12</sup> Fabrellas, I.H., Pavón, M.R., Canals, M.P., Cabezas, M.B. (2015) Incidence of urinary tract infections after cardiac surgery: comparative study according to catheterization device. *Enferm Intensiva*. 26 (2): 54-62. doi: 10.1016/j.enfi.2014.10.004.

<sup>13</sup> Gimdt, M., Wandel, E., Köhler, H., Lehnert, H., Werdan, K., (2006) *Innere Medizin – essentials*. (4.) Stuttgart, Deutschland: Thieme

<sup>14</sup> Lola, I., Levidiotou, S., Petrou, A., Arnaoutoglou, H., Apostolakis, E., Papadopoulos, G.S. (2011) Are there independent predisposing factors for postoperative infections following open heart surgery? *Journal Of Cardiothoracic Surgery*. 14(6),151 doi:10.1186/1749-8090-6-151

<sup>15</sup> Fabrellas, I.H., Pavón, M.R., Canals, M.P., Cabezas, M.B. (2015) Incidence of urinary tract infections after cardiac surgery: comparative study according to catheterization device. *Enferm Intensiva*. 26 (2): 54-62. doi: 10.1016/j.enfi.2014.10.004.

<sup>16</sup> Galeski, D.F., Mikkelsen, M.E., Band, R.A., Pines, J.M., Massone, R., Furia, F.F., Shofer, F.S., Goyal, M., (2010). Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med*. 38(4),1045-53 doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cc4824

<sup>17</sup> Ryoo S.M., Kim, W.Y., Sohn, C.H., Seo, D.W., Koh, J.W., Oh, B.J., Lim, K.S., (2015), Prognostic Value of Timing of Antibiotic Administration in Patients With Septic Shock Treated With Early Quantitative Resuscitation in Emergency Departments. *Am J Med Sci*. 349(4)328-33 doi: 10.1097/MAJ.0000000000000423

<sup>18</sup> Sponholz, C., Sakr, Y., Reinhart, K., Brunkhorst, F. (2006). Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic

---

review of the literature. *Critical Care* 10(5),145 doi: 10.1186/cc5067

<sup>19</sup> Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E., Tomlanovich, M., (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock *N Engl J Med*, 345(19),1368-77 doi: 10.1056/NEJMMoa010307

<sup>20</sup> De Jonghe, B., Sharshar, T., Lefaucheur, J., Authier, F.J., Durand-Zaleski, I., Boussarsar, M., Cerf, C., Renaud, E., Mesrati, F., Carlet, J., Raphaël, J.C., Outin, H., Bastuji-Garin, S. (2002) Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 288(22),2859-67 doi:10.1001/jama.288.22.2859

<sup>21</sup> Mocanu, V., Buth, K.J., Johnston, L.B., Davis, I., Hirsch, G.M., Légaré, J.F. (2015) The Importance of Continued Quality Improvement Efforts in Monitoring Hospital-Acquired Infection Rates: A Cardiac Surgery Experience. *Ann Thorac Surg.* 99(6),2061-9 doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.12.075

<sup>22</sup> Labormedizin: Blutuntersuchungen – Entzündung. (2016) Abgerufen am 12.10.2016 von [https://de.wikibooks.org/wiki/Labormedizin:\\_Blut-\\_Untersuchungen\\_-\\_Entz%C3%BCndung#Unspezifische\\_Entz.C3.BCndungsparameter](https://de.wikibooks.org/wiki/Labormedizin:_Blut-_Untersuchungen_-_Entz%C3%BCndung#Unspezifische_Entz.C3.BCndungsparameter)

<sup>23</sup> Laborlexikon – ANA (2016). Abgerufen am 13. Oktober 2016 von <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/a/ANA.htm>

<sup>24</sup> Laborlexikon – Rheumafaktor (2016). Abgerufen am 13. Oktober 2016 von <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/r/Rheuma-Faktor.htm>

<sup>25</sup> Laborlexikon – Akut-Phase-Proteine (2016). Abgerufen am 13.10.2016 von <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/a/Akut-Phase-Proteine.htm>

<sup>26</sup> Verboon-Maciolek, M.A., Thijsen, S.F., Hemels, M.A., Menses, M., van Loon, A.M., Krediet, T.G., Gerards, L.J., Fleer, A., Vorrbij, H.A., Rijkers, G.T. (2006) Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. *Pediatr Res.* 59(3),457-61 doi: 10.1203/01.pdr.0000200808.35368.57

<sup>27</sup> Kriterienkatalog der Deutschen Sepsisgesellschaft. (2014) Abgerufen am 10.01.2015 von <http://www.sepsis-gesellschaft.de/DSG/Deutsch/Krankheitsbild+Sepsis/Informationen+fuer+Mediziner/Kriterienkatalog+DSG?sid=15tmA5FZUSKXK64SDwfhg&iid=2>

- 
- <sup>28</sup> Definitionen nosokomialer Infektionen – Robert-Koch-Institut (2013) [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Nosokomiale\\_Infektionen/nosok\\_infekt\\_pdf2.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Nosokomiale_Infektionen/nosok_infekt_pdf2.pdf?__blob=publicationFile) (10.01.2015)
- <sup>29</sup> Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G.R., Chiche, J.D., Coopersmith, C.M., Hotchkiss, R.S., Levy, M.M., Marshall, J.C., Martin, G.S., Opal, S.M., Rubenfeld, G.D., van der Poll, T., Vincent, J.L., Angus, D.C. (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 315(8):801-10 doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- <sup>30</sup> Seymour, C.W., Liu, V., Iwashyna, T., Brunkhorst, F., Rea, T.D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J.M., Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C.S., Escobar, G.J., Angus, D.C., What is qSOFA? Abgerufen am 19.08.2016 von <http://www.qsofa.org/what.php>
- <sup>31</sup> Iankova, A. (2006) The Glasgow Coma Scale: Clinical application in emergency departments. *Emergency Nurse* 14(8),30-5 doi: 10.7748/en2006.12.14.8.30.c4221.
- <sup>32</sup> Vincent, J.L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C.K., Suter, P.M., Thijs, L.G. (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22(7):707-10 doi: 10.1007/BF01709751
- <sup>33</sup> DocCheck Medical Services GmbH. Sequential Organ Failure Assessment-Score (SOFA-Score) (o.D.) Abgerufen am 23. April 2015 von <http://www.doccheck.com/de/document/4678-sequential-organ-failure-assessment-score-sofa-score>
- <sup>34</sup> World Health Organization. (o.D). The top 10 causes of death. Abgerufen am 23. März 2015 von <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
- <sup>35</sup> Statistisches Bundesamt (o.D.). Die 10 häufigsten Todesursachen. Abgerufen am 23. März 2015 von <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>
- <sup>36</sup> Herold, G. (2011) *Innere Medizin 2012*. Köln, Deutschland: Gerd Herold.
- <sup>37</sup> Dalhoff, K., Abele-Horn, M., Andreas, S., Bauer, T., von Baum, H., Deja, M., Ewig, S., Gastmeier, P., Gatermann, S., Gerlac, H., Grabein, B., Höffken, G., Kern, W.V., Kramme, E., Lange, C., Lorenz, J., Mayer, K., Nachtigall, I., Pletz, M., Rohde, G.,

---

Rosseau, S., Schaaf, B., Schaumann, R., Schreiter, D., Schütte, H., Seifert, H., Sitter, H., Spies, C. & Welte, T. (2012) Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. *Pneumologie* 66(12): 707-765 doi: 10.1055/s-0032-1325924

<sup>38</sup> Gastmeier, P., Kampf, G., Wischnewski, N., Hauer, T., Schulgen, G., Schumacher, M., Daschner, F. & Rüden, H. (1998) Prevalence of nosocomial infections in representative German hospitals. *J Hosp Infect.* 38(1),37-49 doi: 10.1016/so195-6701(98)90173-6

<sup>39</sup> Harnröhrenklappen (o.D.) Abgerufen am 26. März 2015 von <http://kinderchirurgie.charite.de/patienten/krankheitsbilder/harnroehrenklappen>

<sup>40</sup> Hautmann, R., Huland, H., (2006) *Urologie* (3.) Heidelberg, Deutschland: Springer

<sup>41</sup> Herold, G. (2011) *Innere Medizin 2012*. Köln, Deutschland: Gerd Herold.

<sup>42</sup> Hall-Stoodley, L., Costerton, J.W. & Stoodley, P., (2004) Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology.* 2(2),95-108 doi: 10.1036/mmicro821

<sup>43</sup> Schmiemann, G., Kniehl, E., Gebhardt, K., Matejczyk, M.M. & Hummers-Pradier, E. (2010) Diagnose des Harnwegsinfekts: Eine systematische Übersicht. *Dtsch Arztebl Int* 107(21),361-7 doi: 10.3238/arztebl.2010.0361

<sup>44</sup> Assicot, M., Gendrel, D., Carsin, H., Raymond, J., Guilbaud, J. & Bohuon, C. (1993) High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8 doi: 10.1016/0140-6736(93)90277-N

<sup>45</sup> Christ-Crain, M., Stolz, D., Bingisser, R., Müller, C., Miedinger, D., Huber, P.R., Zimmerli, W., Harbarth, S., Tamm, M. & Müller, B., (2006) Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 174(1),84-93 doi:10.1164/rccm.200512-1922OC

<sup>46</sup> Siegel, J.H., Rivkind, A.I., Dalal, S., Goodarzi, S., (1990) Early physiological predictors of injury severity and death in multiple trauma *Arch Surg* 125(4),498-508 doi:10.1001/archsurg.1990.01410160084019

<sup>47</sup> Tang, B.M., Eslick, G.D., Craig, J.C. & McLean, A.S. (2007) Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and

---

meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 7(3),210–217 doi:10.1016/S1473-3099(07)70052-X.

<sup>48</sup> Mueller, C., Huber, P., Laifer, G., Mueller, B. & Perruchoud, A.P. (2004) Procalcitonin and the Early Diagnosis of Infective Endocarditis. *Circulation*, 109(14),1707-10 doi:10.1161/01.cir.0000126281.52345.52

<sup>49</sup> Vazzalwar, R., Pina-Rodrigues, E., Puppala, B.L., Angst, D.B. &Schweig, L. (2005) Procalcitonin as a screening test for late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *J Perinatol*. 25(6):397-402 doi:10.1038/sj.jp.7211296

<sup>50</sup> Tang, B.M., Eslick, G.D., Craig, J.C. & McLean, A.S. (2007) Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 7(3),210–217 doi:10.1016/S1473-3099(07)70052-X.

<sup>51</sup> Uzzan, B., Cohen, R., Nicolas, P., Cucherat, M., & Perret, G.Y. (2006) 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*. 34(7)1996-2003

<sup>52</sup> Le Moullec, J.A., Chenais, J., Lasmoles, F., Guliana, J.M., Milhaud, G. & Moukhtar, M.S. (1984) The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Leters*. 167(1),93-7 doi: 10.1016/0014-5793(84)8039-X (Lizenznummer: 4241460093981)

<sup>53</sup> Simon, L., Gauvin, F., Amre, D.K., Saint-Louis, P. & Lacroix, J., (2004) Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 39(2),206–217 doi: 10.1086/421997

<sup>54</sup> Meisner, M., Tschaikowsky, K., Palmaers, T. & Schmidt, J. (1999) Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 3(1),45–50 doi: 10.1186/cc306

<sup>55</sup> Becker, K.L., Nysten, E.S., White, J.C., Müller, B. & Snider, R.H. Jr. (2004). 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* 89(4),1512-25. Doi: 10.1210/jc.2002-021444

- 
- <sup>56</sup> Brunkhorst, F.M., Wegscheider, K., Forycki, Z.F. & Brunkhorst, R., (2000). Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 26(2),148-152 doi: 10.1007/bf02900728
- <sup>57</sup> Reith, B., Mittelkötter, U., Debus, E.S., Küssner, C. & Thiede, A., (1998). Procalcitonin in Early Detection of Postoperative Complications. *Digestive Surgery* 15(3)260-5 doi: 10.1159/00018625
- <sup>58</sup> Mueller, C., Huber, P., Laifer, G., Mueller, B. & Perruchoud, A.P. (2004). Procalcitonin and the Early Diagnosis of Infective Endocarditis. *Circulation*, 109(14),1707-10 doi: 10.1161/01.cir.0000126281.52345.52
- <sup>59</sup> Leli, C., Ferranti, M., Moretti, A., Al Dhahab, Z.S., Cenci, E. & Mencacci, A. (2015). Procalcitonin Levels in Gram-Positive, Gram-Negative, and Fungal Bloodstream Infections *Disease Markers*, 2015(2015),1-8 doi:10.1155/2015/701480
- <sup>60</sup> Cheval, C., Timsit, J.F., Garrouste-Orgeas, M., Assicot, M., De Jonghe, B., Misset, B., Ohoun, C. & Carlet, J., (2000). Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 26(2),153-158 doi: 10.1007/bf02900729
- <sup>61</sup> Pilanci, O., Ergin, S., Sirekbasan, S., Ersin, I., Habip, Z., Yuksel, P., Kuvat, N., Aslan, M., Dinc, O., Saribas, S. & Kocazeybek, B., Serum Neopterin and Procalcitonin Levels in Relationship with Pediatric Burn Wound Infections. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 63(1),47-56 doi: 10.1556/030.63.2016.1.3
- <sup>62</sup> Battistelli, S., Fortina, M., Carta, S., Guerranti, R., Nobile, F. & Ferrata, P. (2014). Serum C-reactive protein and procalcitonin kinetics in patients undergoing elective total hip arthroplasty. *Biomed Res Int.* 2014;2014:565080 doi: 10.1155/2014/565080
- <sup>63</sup> Hoffmann, J.A., Kafatos, F.C., Janeway, C.A. & Ezekowitz, R.A. (1999) Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science.* 284(5418),1313-18 doi: 10.1126/science.284.5418.1313
- <sup>64</sup> Clyne, B. & Olshaker, J.S. (1999) The C-reactive protein. *J. Emerg. Med.* 17(6),1019-25 doi: 10.1016/s0736-4679(99)00135-3
- <sup>65</sup> Swaminathan, J., (2009) C-reaktives Protein (Bilddatei). Abgerufen am 19. Februar 2016) von <http://www.ebi.ac.uk/> (Abbildung ist public domain)

- 
- <sup>66</sup> Pearson, T.A., Mensah, G.A., Alexander, R.W., Anderson, J.L., Cannon, R.O., Crigul, M., Fadl, Y.Y., Fortmann, S.P., Hong, Y., Myers, G.L., Rofal, N., Smith, S.C.Jr., Taubert, K., Tracy, R.P. & Winicor, F., (2003) Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 107(3),499–511 doi: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45
- <sup>67</sup> Loeffler, G., Petrides, P.E. & Heinrich, P.C. (2006) *Biochemie und Pathobiochemie* (8.) Berlin, Deutschland: Springer
- <sup>68</sup> Clyne, B. & Olshaker, J.S. (1999) The C-reactive protein. *J. Emerg. Med.* 17(6),1019–25 doi: 10.1016/s0736-4679(99)00135-3
- <sup>69</sup> Loeffler, G., Petrides, P.E. & Heinrich, P.C. (2006) *Biochemie und Pathobiochemie* (8.) Berlin, Deutschland: Springer
- <sup>70</sup> Onmeda-Redaktion (2015) Kleines Blutbild. Abgerufen am 18. August 2015 von [http://www.onmeda.de/behandlung/kleines\\_blutbild.html](http://www.onmeda.de/behandlung/kleines_blutbild.html)
- <sup>71</sup> Everse, S.J., Spraggon, G., Veerapandian, L., Riley, M. & Doolittle, R.F. (1998). Crystal structure of fragment double-D from human fibrin with two different bound ligands. *Biochemistry*. 37(24),8637–42 doi: 10.1021/bi9804129
- <sup>72</sup> Lang, T., Johanning, K., Metzler, H., Piepenbrock, S., Solomon, C., Rahe-Meyer, N. & Tanaka, K.A. (2009) The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesth Analg*. 108(3),751-8 doi: 10.1213/ane.0b013e3181966675
- <sup>73</sup> Klinger, M.H. & Jelkmann, W. (2002) Role of blood platelets in infection and inflammation. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 22(9),913-22 doi:10.1089/10799900260286623
- <sup>74</sup> Hoffman, R., Benz, E.J. Jr. & Silberstein, L.E. (2012) *Hematology: Basic Principles and Practice*. (6.) Philadelphia, USA: Churchill Livingstone.
- <sup>75</sup> Keller, D., (2014). Die einfaktorielle Varianzanalyse in SPSS: Output, Darstellung, Interpretation. Abgerufen am 24. Oktober 2015, von <http://www.statistik-und-beratung.de/2014/09/die-einfaktorielle-varianzanalyse-in-spss-output-darstellung-interpretation>

- 
- <sup>76</sup> Fawcett, T. (2003). ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Data Mining Researchers. Abgerufen am 20. Oktober 2015, von <http://www.hpl.hp.com/techreports/2003/HPL-2003-4.pdf>
- <sup>77</sup> Eckel, R.H., Alberti, K.G., Grundy, S.M. & Zimmet, P.Z. (2010) The metabolic syndrome. *Lancet*. 375(9710),1415–28 doi: 10.1016/s0140-6736(09)61794-3
- <sup>78</sup> Sharma, D., Bhattacharya, P., Kalia, K. & Tiwari, V. (2017) Diabetic nephropathy: New insights into established therapeutic paradigms and novel molecular targets. *Diabetes ResClinPract*. 128:91-108 doi:10.1016/j.diabres. 2017.04.010.
- <sup>79</sup> Alberti, K.G. & Zimmet, P.Z. (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 15(7),539–53 doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S
- <sup>80</sup> Muhm, M., Hillenbrand, H., Danko, T., Weiss, C., Ruffing, T. & Winkler, H. (2015) Frühkomplikationsrate bei hüftgelenknahen Frakturen. *Der Unfallchirurg*; 118(4),336-46 doi: 10.1007/s00113-013-2502-2
- <sup>81</sup> Donegan, D.J., Gay, A.N., Baldwin, K., Morales, E.E. Esterhal, J.L. Jr. & Mehta, S. (2010). Use of medical comorbidities to predict complications after hip fracture surgery in the elderly. *J Bone Joint Surg Am* 92(4),807–13 doi: 10.2106/jbjs.i.00571
- <sup>82</sup> Domínguez-Comesaña, E., López-Gómez, V., Estevez-Fernández, S.M., Mariño Padín, E., Ballinas-Miranda, J., Carrera-Dacosta, E., Piñon-Cimadevilla, M.Á. & Barreiro-Morandeira, F. (2014) Procalcitonin and C-reactive protein as early indicators of postoperative intra-abdominal infection after surgery for gastrointestinal cancer. *Cir Esp*. 92(4):240-6. doi: 10.1016/j.ciresp.2013.09.015.
- <sup>83</sup> Chung, Y. G., Won, Y.S., Kwon, Y.J., Shin, H.C., Choi, C.S. & Yeom, J.S., (2011). Comparison of Serum CRP and Procalcitonin in Patients after Spine Surgery. *J Korean Neurosurg Soc* 49(1)43-48 doi: 10.3340/jkns.2011.49.1.43
- <sup>84</sup> Cousin, F., Ortega-Deballon, P., Bourredjem, A., Doussot, A., Giaccaglia, V. & Fournel, I. (2016) Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-reactive Protein for the Early Diagnosis of Intra-abdominal Infection After Elective Colorectal Surgery: A Meta-analysis. *Ann Surg*. 264(2)252-6 doi: 10.1097/sla.0000000000001545

- 
- <sup>85</sup> Rodríguez, A.H., Avilés-Jurado, F.X., Díaz, E., Schuetz, P., Trefier, S.I., Solé-Violán, J., Cordero, L., Estella, Á., Pozo Laderas, J.C., Socias, L., Vergara, J.C., Zaragoza, R., Bonastre, J., Guerrero, J.E., Suberviola, B., Cilioniz, C., Restrepo, M.I., Martín, Loeches, I., (2016) Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAID decision-tree analysis. *J Infect.* 72(2),143-51 doi: 10.1016/j.jinf.2015.11.007
- <sup>86</sup> Pieralli, F., Vannucchi, V., Mancini, A., Antonielli, E., Luise, F., Sanniceli, L., Turchi, V., Para, O., bacci, F. & Nozzoli, C. (2015) Procalcitonin Kinetics in the First 72 Hours Predicts 30-Day Mortality in Severely Ill Septic Patients Admitted to an Intermediate Care Unit. *J Clin Med Res.* 7(9),706-13 doi: 10.14740/jocmr2251w
- <sup>87</sup> Giardino, A., Spolverato, G., Regi, P., Frigerio, I., Scopelliti, F., Girelli, R., Pawlik, Z., Pederzoli, P., Bassi, C. & Butturini, G. (2016) C-Reactive Protein and Procalcitonin as Predictors of Postoperative Inflammatory Complications After Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg.* 20(8),1482-92 doi: 10.1007/s11605-016-3171-6
- <sup>88</sup> Wang, L., Yang, B., Yin, B., Zhang, Z., Zhang, L., Tang, L. & Lou, A.J. (2015) Clinical significance of PCT, CRP, ESR, WBC count as predictors in postoperative early infectious complications with fever after posterior lumbar internal fixation. *Zhongguo Gu Shang.* 28(1),66-70 PMID: 25823137
- <sup>89</sup> Bréchet, N., Hékimian, G., Chastre, J. & Luyt, C.E. (2015) Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU. *Int J Antimicrob Agents.* 46(1),19-24 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.012
- <sup>90</sup> Lipińska-Gediga, M., Mierzchała-Pasierb, M., Durek, G. (2016). Procalcitonin kinetics - prognostic and diagnostic significance in septic patients. *Arch Med Sci.* 12(1),112-9 doi: 10.5114/aoms.2016.57587
- <sup>91</sup> Kallel, S., Abid, M., Jarraya, A., Abdenadher, M., Mnif, E., Frikha, I., Ayadi, F. & Karoui, A. (2012) Kinetics, diagnostic and prognostic value of procalcitonin after cardiac surgery *Ann Biol Clin.* 70(5).567-80. doi: 10.1684/abc.2012.0745.
- <sup>92</sup> Sharma, P., Patel, K., Baria, K., Lakhia, K., Malhotra, A., Shah, K. & Patel, S. (2016) Procalcitonin level for prediction of postoperative infection in cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 24(4),344-9 doi 10.1177/0218492316640953
- <sup>93</sup> Wacker, C., Prkno, A., Brunkhorst, F.M. & Schlattmann, P. (2013) Procalcitonin as

---

a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 13(5),426-35 doi: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7.

<sup>94</sup> Meynaar, I.A., Droog, W., Batstra, M., Vreede, R. & Herbrink, P. (2011) In critically ill patients, serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, Il-6, or LBP. *Crit Care Res Pract* 2011,594645 doi: 10.1155/2011/594645

<sup>95</sup> Castelli, G.P., Pognani, C., Meisner, M., Stuani, A., Bellomi, D. & Sgarbi, L. (2004) Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care.* 8(4),234-42 doi: 10.1186/cc2877

<sup>96</sup> Meisner, M., Tschaikowsky, K., Palmaers, T. & Schmidt, J. (1999) Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS *Crit Care* 3(1),45–50 doi: 10.1186/cc306

<sup>97</sup> Tsalik, E.L., Jagers, L.B., Glickman, S.W., Langley, R.J., van Velkinburg, J.C., Fowler, V.G., Cairns, C.B., Kingsmore, S.F. & Woods, C.W. (2012) Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *J Emerg Med.* 43(1),97-106 doi: 10.1016/j.jemermed.2011.05.072

<sup>98</sup> Heredia-Rodríguez, M., Bustamante-Munguira, J., Fierro, I., Lorenzo, M., Jorg-Monjas, P., Gómez-Sánchez, E., Álvarez, F.J., Bergese, S.D., Eiros, J.M., Bernejo-Martin, J.F., Gómez-Herreras, J.I. & Tamayo, E., (2016) Procalcitonin cannot be used as a biomarker of infection in heart surgery patients with acute kidney injury. *J Crit Care.* 33,233-9 doi: 10.1016/j.jcrc.2016.01.015

<sup>99</sup> Zhang, C., Wang, Y., Huan, J., Shi, W., Han, S., Wang, Z., Guo, W. & Jia, Y. (2015) Diagnostic value of serum procalcitonin in urinary tract infection. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 95(44),3614-6 pmid: 26813376

<sup>100</sup> Schuetz, P., Chiappa, V., Briel, M. & Greenwald, J.L. (2011) Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms *Arch. Intern. Med.*, 171(15),1322–31 doi: 10.1001/archinternmed.2011.318

<sup>101</sup> Trásy, D., Tánzos, K., Németh, M., Hankovszky, P., Lovas, A., Mikor, A., László, I.,

---

Hajdú, E., Osztrólcuzki, A., Fazakas, J. & Molnár, Z. (2016) Early procalcitonin kinetics and appropriateness of empirical antimicrobial therapy in critically ill patients: A prospective observational study. *J Crit Care.* 34,50-5. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.04.007

<sup>102</sup> Saeed, K., Dale, A.P., Leung, E., Cusack, T., Mohamed, F., Lockyer, G., Arnaudov, S., Wade, A., Moran, B., Lewis, G., Dryden, M., Cecil, T. & Cepeda, J.A. (2016) Procalcitonin levels predict infectious complications and response to treatment in patients undergoing cytoreductive surgery for peritoneal malignancy *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 42(2),234–43 doi: 10.1016/j.ejso.2015.10.004

<sup>103</sup> Santonocito, C., De Loecker, I., Donadello, K., Moussa, M.D., Markowicz, S., Gullo, A. & Vincent, J.L. (2014) C-Reactive Protein Kinetics after Major Surgery *Anesth Analg.* 119(3),624-9 doi:10.1213/ANE.0000000000000263.

<sup>104</sup> Jiao, J., Wang, M., Zhang, J., Shen, K., Liao, X. & Zhou, X. (2015) Procalcitonin as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia in cardiac surgery patients *Exp Ther Med.* 9(3),1051-7 doi: 10.3892/etm.2015.2175

<sup>105</sup> Davidson, J., Tong, S., Hauck, A., Lawson, D.S., da Cruz, E. & Kaufman, J. (2013) Kinetics of procalcitonin and C-reactive protein and the relationship to postoperative infection in young infants undergoing cardiovascular surgery. *Pediatr Res.* 74(4),413-9 doi: 10.1038/pr.2013.124

## Danksagungen

Ich danke allen die mir im Rahmen dieser Arbeit unterstützend zur Seite gestanden haben. Zuallererst natürlich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Christoph Schimmer, welcher mir auch auf langen Durststrecken tatkräftig und motivierend zur Seite gestanden hat, sowie dem Direktor der Klinik Prof. Dr. med. Rainer Leyh.

Die Firma Thermo-Fisher-Scientific stellte dankenswerterweise 1000 PCT-Testsysteme zur Verfügung. Durch diese Tests konnten die präoperativen Messungen erfolgen, die nicht im regulären Klinikalltag geplant waren.

Dr. Johannes Hain vom Lehrstuhl für Mathematik VIII der Universität Würzburg arbeitete mich in den Umgang mit SPSS 22/23 ein. Dies ermöglichte erst die Auswertung der Daten, so wie sie nun vorliegen.

Die Station O11 und O12 hat mich viele Nachmittage in ihrem Verbandszimmer den Computer nutzen lassen, damit ich die hier verarbeiteten Daten erheben konnte. Für diese Hilfe bin ich sehr dankbar.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei der Praxis van Gelder, insbesondere Christian, Steffen und Philipp van Gelder. Ohne die flexible Assistenzarztstelle wäre ich noch lange nicht fertig mit dieser Arbeit. Bedanken möchte ich mich auch bei Tatjana Tribelgorn, welche mich stets daran erinnert hat, dass es auch noch Medizin jenseits der Chirurgie gibt.

Ich möchte mich bei meinen Eltern, Dipl.-Ing. Robert J. Maas und Dipl.-Ing. Marianne C. Maas, sowie meinem Bruder Justus Maas bedanken, welche mir in beratender und motivierender Funktion stets zur Seite gestanden haben, sowie mit ihrer Großzügigkeit den Traum der Medizin überhaupt erst möglich gemacht haben.

Ein herzliches *dziękuję bardzo* geht an Monika A. Szczot, welche diese Arbeit bereits kennt, seit diese in den Kinderschuhen steckt.



# Curriculum Vitae

## 1. Persönliche Daten:

Name :  
Philipp Maas

Adresse :  
Huttenstr. 3  
97241 - Bergtheim  
Deutschland

Telefon :  
01525 5248391

E-mail :  
philipp.maas@gmail.com

Familienstand:  
ledig

Beruf :  
Arzt

Alter :  
27 Jahre, geboren am 21/08/1990 in Paderborn, Deutschland

Sprachen :  
Deutsch : Muttersprache  
Englisch : Fließend



Portugiesisch: Fließend  
Italienisch : Gut  
Spanisch : Fließend  
Latein : 2 Jahre (Grundwissen)

Hobbies :  
Sport (Laufsport, Mountainbike, Rennrad)  
Musik (Fagott, Solo und Orchester)  
Photographie (künstlerische Photographie mit Bildbearbeitung)

## 2. Ausbildung:

Schule:

1996 -1997 : Portugal

1998- 1999 : Brasilien

2000 – 2003 : Mexiko

2004 : Italien

2005 – 2009 : Brasilien

2009 : Freiwillige Facharbeit mit dem Thema: „Bestimmung der Flugzeiteffizienz anhand des Flugplans am Beispiel der Lufthansa“ (Bewertung: 15 Punkte)

12.11.2008 : Abitur an der “Colégio Visconde de Porto Seguro“, São Paulo, Brasilien

Hochschule:

- 2009-2015 : Studium der Humanmedizin an der JMU-Würzburg  
2015-2017 : Studium der Zahnmedizin an der JMU-Würzburg

Sprachexamina:

- 2005: FCE: First Certificate of English Cambridge  
2006: CAE: Certificate of advanced English Cambridge  
2007: DELE: Diploma de español como Lengua Extranjera Intermediario  
2007: SPD I: Sprachdiplom (deutsch)  
2007: SPD II: Sprachdiplom (deutsch)  
2007: TOEFL: Test of English as a Foreign Language

### 3. Weitere Kenntnisse:

Langjährige Auslandsaufenthalte in Portugal, Brasilien, Mexiko und Italien.

- 16.03.09-14.04.09 Pflegepraktikum Geras Seniorenpflegeheim mit Schwerpunkt für Demenz- und Korsakowkranke in Berlin, Deutschland
- 15.09.09-15.10.09 Pflegepraktikum am Universitätsklinikum auf der Viszeralchirurgie
- 13.02.10-14.03.10 Pflegepraktikum am Universitätsklinikum auf der Herz-Thorax-Chirurgie
- 12.09.11-13.10.11 Famulatur an der Helios-Klinik in Bleicherode, Deutschland, Fachkrankenhaus für Orthopädie
- 05.03.12-04.04.12 Famulatur an der Julius Maximilian Universität Würzburg,

## Kardiologische Ambulanz

- 25.02.13-26.03.13 Famulatur am Landeskrankenhaus Voitsberg, Österreich,  
Allgemein- und Handchirurgische Klinik
- 01.11.11-01.08.12 Studentenjob in der Onkologisch-Hämatologischen  
Gemeinschaftspraxis Dr. Schlag und Dr. Schöttker als  
Dokumentar
- 01.05.13-30.04.15 Hilfwissenschaftler für das Institut für Biochemie. Tutorium  
der Biochemie
- 27.-29.09.2012 Teilnahme an der 21. Jahrestagung der Deutschen  
Gesellschaft für Thoraxchirurgie in Karlsruhe.  
Postervorstellung „Unifokale Langerhans-Zell-Histiozytose als  
seltene Ursache einer Rippen-Pseudoarthrose“
- 2012-2013 Hilfwissenschaftler am Lehrstuhl für Thorax-, Herz- und  
Thorakale Gefäßchirurgie. Überarbeitung der  
Internetdarstellung der ESTS im Auftrag von Prof. Dr. Walles  
Entwurf des Studienlogos der WOPP-Studie  
(Preis für „Bestes Studienlogo Deutschlands“)
- 01.09.15-Heute Tätig als Weiterbildungsassistent an der Allgemein-  
medizinischen Mainbogen Praxis, Sennfeld



Philipp Maas

Würzburg, den 11.12.2017