

Aus der Neurologischen Klinik
der Universität Würzburg
Direktor/Vorstand: Prof. Dr. Klaus Toyka

Procalcitonin in der Frühdiagnose der bakteriellen Meningitis

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Ute Cholewa
aus Köthen

Würzburg, Mai 2005

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Müllges

Koreferent: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Dekan: Prof. Dr. med. Georg Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2005

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung und Hintergrund der Arbeit.....	1
II	Meningitis.....	3
1	Krankheitsbild	3
1.1	Eitrige Meningitis	4
1.1.1	Symptomatik.....	4
1.1.2	Technische Diagnostik	5
1.2	Nicht-eitrige Meningitis	6
1.2.1	Symptomatik.....	6
1.2.2	Technische Diagnostik	7
2	Epidemiologie der Meningitis	8
2.1	Bakterielle Meningitiden	8
2.2	Virale Meningitiden	10
3	Diagnostisches Problem der Meningitis-Akutbehandlung.....	11
III	Procalcitonin (PCT).....	12
1	Chemische Struktur von PCT	12
2	Stimulation der PCT-Bildung.....	13
3	Syntheseort des PCT.....	14
4	Elimination von PCT	15
5	Pathophysiologische Rolle des PCT.....	16
6	PCT als Infektionsparameter	17
6.1	Erhöhte PCT-Spiegel.....	17
6.2	PCT im Normbereich	19
6.3	PCT als Verlaufs- und Prognoseparameter.....	20
6.4	Erhöhte PCT-Werte ohne Vorliegen einer systemischen Inflamationsreaktion	22
6.5	PCT bei Säuglingen und Kindern	24
7	PCT bei Meningitis.....	25
IV	Fragestellung	27
V	Material und Methoden	28
1	Patienten.....	28
2	Spezifische Diagnosen	29

3	Laborwerte.....	32
4	Beschreibung der PCT-Messung.....	33
4.1	LUMItest®	33
4.2	BRAHMS PCT®-Q Test	34
4.3	LIAISON® BRAHMS PCT®.....	35
4.4	BRAHMS PCT KRYPTOR.....	35
5	Statistik	36
VI	Ergebnisse.....	38
1	Korrelation des BRAHMS PCT®-Q Schnelltests mit LUMItest®.....	38
2	Konventionelle Laborparameter und PCT in der Meningitisdiagnostik...	39
2.1	Liquorzellzahl	40
2.2	Liquoreiweiß	41
2.3	Liquor/Serum-Glucosequotient.....	43
2.4	BSG.....	45
2.5	Serumleukozytenzahl	47
2.6	CRP	49
2.7	PCT	51
3	Konventionelle Laborparameter und PCT in der Differenzierung bakterieller versus abakterieller Meningitis	52
3.1	Liquorzellzahl	53
3.2	Liquoreiweiß	54
3.3	Liquor/Serum-Glucosequotient.....	55
3.4	BSG.....	57
3.5	Serumleukozytenzahl	58
3.6	CRP	59
3.7	PCT	60
4	Spezifität, Sensitivität und prädiktiver Wert der herkömmlichen Laborparameter und PCT	61
5	PCT-Spiegel von antibiotisch anbehandelten und nicht anbehandelten Patienten.....	63
6	PCT-Werte bei spezifischen bakteriellen Erregern	65
VII	Diskussion	67

1	Übereinstimmung zwischen Schnelltest und LUMItest®.....	67
2	Spezifität und Sensitivität von PCT bezüglich verschiedener „cut-offs“ .	68
3	Stellenwert der PCT-Bestimmung im Vergleich mit anderen Laborparametern	73
4	Einfluss einer Antibiotikatherapie auf den PCT-Spiegel.....	77
5	PCT bei unterschiedlichen bakteriellen Erregern	78
6	PCT bei immunkompromittierten Meningitis-Patienten	80
7	Kasusitiken der Patienten mit falsch negativem PCT-Ergebnis	82
8	Kasuistiken der Patienten mit falsch positivem PCT-Ergebnis.....	85
VIII	Zusammenfassung	87
IX	Tabellenverzeichnis	90
X	Abbildungsverzeichnis	94
XI	Abkürzungsverzeichnis	96
1	Maßeinheiten	96
2	weitere Abkürzungen	96
3	Patientengruppen	98
4	Bakterielle Erreger	98
5	Viren	98
XII	Literatur.....	99

I Einleitung und Hintergrund der Arbeit

Meningoencephalitiden sind gefährliche Krankheiten, die mit hoher Letalität und bei Überlebenden oft mit sehr ernsten Folgeschäden, v. a. neurologischer und psychopathologischer Art, einhergehen. Jährlich erkranken weltweit –laut Schätzungen der WHO- ca. 1,2 Millionen Menschen an einer bakteriellen Meningitis [1]. Auch bei adäquater antibiotischer Behandlung und trotz verbesserter intensivmedizinischer Pflege hat die bakterielle Meningitis auch heute noch eine erregerabhängige Letalität von insgesamt ca. 25 % [1]. Die Angabe über neurologische Folgeschäden schwankt zwischen 10 % und 40 % [2-6]. Verlaufsuntersuchungen bis zu 20 Jahren nach bakterieller Meningitis zeigen, dass bis sieben Prozent der Patienten langfristig post-meningoenzephalitischen Epilepsie leiden [3, 7].

Abb. 1 zeigt die Letalitätsrate für bakterielle Meningitiden ausgenommen der Meningokokken-Meningitis aus den neuen Bundesländern und Berlin von 1992 bis 1999 [8]. Ergänzend wird in Tab. 1 die Anzahl und Letalität invasiver Meningokokken-Erkrankungen aller gemeldeten Fälle Deutschlands von 2001-2003 dargestellt [9-11].

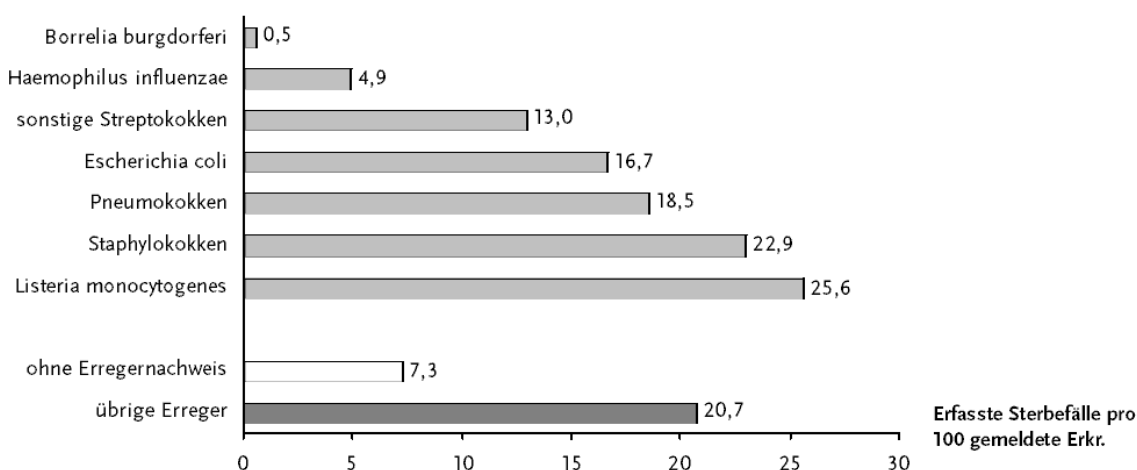


Abb. 1: Erregerspezifische Letalitätsrate gemeldeter bakterieller Meningitiden, ausgenommen der Meningokokken-Meningitiden, neue Bundesländer und Berlin 1992-2000 (n=316) [8]

Tab. 1: Anzahl und Letalität der gemeldeten Meningokokken-Fälle, Deutschland, 2001-2003 [9, 10] [11]

Jahr	Anzahl der Erkrankten	Letalität
2001	782	7,3 %
2002	734	9,4 %
2003	773	8,7 %

Auch wenn virale Meningitiden/Meningoencephalitiden im Vergleich zu den bakteriellen in der Regel einen klinisch blanderen Verlauf nehmen, sind Viren nicht generell als harmloser einzustufen. V. a. bei der Frühsommer-Meningoencephalitis (FSME) und der durch Herpesviren verursachten Meningoencephalitis sind schwere Verlaufsformen bekannt [8]. Von den 1.665 erregergesicherten viralen Meningoencephalitiden in Deutschland im Jahr 2000 wurden 15 Sterbefälle bekannt [8].

Für alle Meningoencephalitisformen gilt grundsätzlich, dass die Prognose durch eine dem Erreger angemessene und möglichst frühzeitig eingeleitete Therapie verbessert wird. Daher ist ein möglichst rasch und einfach zu bestimmender Parameter zur Differenzierung bakterielle versus abakterielle Meningitis wünschenswert. Procalcitonin (PCT) wurde neu eingeführt in die Entzündungsdiagnostik und liegt inzwischen auch als Schnelltest am Krankenbett vor. Diese Arbeit soll den Nutzen von PCT und PCT-Schnelltest für die Beantwortung der skizzierten Frage klären.

II Meningitis

Eine Meningitis ist definiert als Ansammlung eines entzündlichen Infiltrats im Subarachnoidalraum. Greift diese auf das Hirnparenchym über, was fast regelhaft der Fall ist, spricht man von einer Meningoencephalitis [12].

1 Krankheitsbild

Das Krankheitsbild der Meningitis wird klinisch eingeteilt in die Gruppe der bakteriellen Meningitiden, diese wiederum in eitrige und nicht-eitrige Meningitiden (z. B. tuberkulöse Meningitis), und in die Gruppe der abakteriellen Meningitiden.

Besondere Bedeutung hat dabei die akute eitrige bakterielle Meningitis, da sie eine akut-lebensbedrohliche Erkrankung darstellt. Auch nicht-eitrige Meningitiden können tödlich enden, aber seltener und meist weniger akut. Als Auslöser kommen neben Bakterien auch Viren, Pilze und Protozoen in Frage. Seltene abzugrenzende Sonderfälle sind Meningitiden durch chemische oder physikalische Reizung der Hirnhäute (siehe Tab. 2).

Die verschiedenen Meningitisformen differieren nicht nur hinsichtlich der Schwere des Krankheitsverlaufes und damit ihrer Letalität und Folgeschäden, sondern sind auch erregergerecht unterschiedlich zu therapieren.

Tab. 2: Einteilung der Meningitiden, nach [13]

bakterielle Meningitis	abakterielle Meningitis
eitrige Meningitis, z. B. Streptococcus pneumoniae	virale Meningitis, z. B. Coxsackie-Viren
nichteitrige Meningitis, z. B. Meningitis tuberculosa, Meningitis luetica	Meningitis durch Protozoen, z. B. Toxoplasma gondii
	Meningitis durch Pilze, z. B. Cryptococcus neoformans
	Meningitis durch physikalisch- chemische Einwirkung, z. B. Strahlenexposition

1.1 Eitrige Meningitis

1.1.1 Symptomatik

Nach einem Stunden dauerndem Prodromalstadium mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Kopf-, Gliederschmerzen und Übelkeit kommt es in der Regel zu rascher Temperaturerhöhung auf über 39 °C. Die Kopfschmerzen werden heftiger, Nackensteife, bei Kindern meist mit Opisthotonus, entwickelt sich. Auf Sinnesreize wie Licht und Geräusch reagieren die Patienten hyperpathisch. Neben Nackensteife werden auch andere meningeale Dehnungszeichen (Lasegue, Kernig und Brudzinski) positiv. Epileptische Anfälle können auftreten. Fokale neurologische Ausfallerscheinungen des Großhirns können sich einstellen, auch basale Hirnnerven können geschädigt werden. Im weiteren Verlauf trübt das Bewusstsein ein, die Patienten werden verwirrt oder delirant, in schweren Fällen werden die Betroffenen komatös. Im Falle einer Meningokokken-Sepsis können früh charakteristische Petechien auftreten. Für diese spezielle septische Meningitis sind auch

Nebennierenrinden-Nekrosen (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom) charakteristisch, deren Auswirkung den Krankheitsverlauf bestimmen können. Tab. 3 gibt einen Überblick über die Symptomatik bei invasiver Meningokokken-Erkrankungen [10].

Tab. 3: Angegebene Symptome bei übermittelten Fällen invasiver Meningokokken-Erkrankungen, Deutschland 2003 (n=752), * Mehrfachnennungen möglich [10]

Symptom	Anzahl Fälle*	Prozent Fälle
Bewusstseinsstörung	276	36,7 %
Erbrechen	277	36,8 %
Fieber	671	89,1 %
Fontanelle aufgetrieben	13	1,7 %
Hautausschlag, makulopapulös	87	11,6 %
Herz-/Kreislaufversagen	42	5,6 %
Kopfschmerzen	271	36,0 %
Nackensteifigkeit	215	28,6 %
Petechien, Ekchymosen oder Purpura	289	38,4 %

Diese charakteristische Symptomatik kann bei Neugeborenen und Kleinkindern sowie bei Älteren, Diabetikern und immunsupprimierten Patienten so schwach ausgeprägt sein, dass die ursächlich korrekte Verdachtsdiagnose für einen Patienten mit „unklarem Koma“ unter Umständen erst verzögert gestellt wird [14].

1.1.2 Technische Diagnostik

Das Blutbild zeigt eine erhebliche Leukozytose mit Linksverschiebung, die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein sind erhöht. Bei der

diagnostisch entscheidenden Liquorpunktion ist ein stark erhöhter Liquordruck messbar.

Der Liquor ist trüb und weist eine starke Pleozytose auf. Anfangs sind 3.000 bis 20.000 Leukozyten nicht ungewöhnlich [14]. Das Zellbild wird überwiegend (> 80 %) von Granulozyten bestimmt [13].

Da die Bakterien Glucose zu Laktat verstoffwechseln, sinkt der Zuckergehalt des Liquors unter ein Drittel des Serumglukosewertes, der Laktatspiegel steigt. Aufgrund der entzündlich veränderten Blut-Hirnschranke (Liquor-/Serum-Albumin-Quotient $> 20 \times 10^{-3}$) liegt die Proteinkonzentration im Liquor typischerweise $> 120 \text{ mg/dl}$ [13].

Die Erregeridentifikation im Liquor kann mikroskopisch, mittels Antigennachweis mit der Latexagglutinationsmethode, kulturell oder mit Hilfe von PCR (Polymerase Chain Reaction) erfolgen. Der Erregernachweis aus Blutkulturen ist bei etwa der Hälfte der Patienten mit bakterieller Meningitis im Fieberanstieg positiv und sollte, wie auch Mund-, Nasen- und Rachenabstriche, möglichst vor Antibiotikagabe sichergestellt werden [13].

Bei Verdacht auf ein bereits bestehendes Hirnödem (Bewusstseinsstrübung) sowie bei neurologischen Ausfällen muss vor der Lumbalpunktion ein CT durchgeführt werden, um die Gefahr einer durch eine Lumbalpunktion induzierte transtentorielle Einklemmung zu vermeiden und Komplikationen wie beispielsweise Abszess oder Empyem zu erkennen.

1.2 Nicht-eitrige Meningitis

1.2.1 Symptomatik

Eine Virusmeningitis verläuft in der Regel blander als die eitrige. Im leichtesten Fall handelt es sich um „grippale Infekte“ mit Kopfschmerzen. In schwereren Verläufen treten Bewusstseinsstrübung, Nackensteife und hohes Fieber hinzu. Es gibt auch sehr schwer verlaufende virale Encephalitiden mit sehr hoher Letalität, wie beispielsweise die östliche Pferdeencephalitis [15].

Eine ZNS-Toxoplasmose verläuft klinisch typischerweise subakut (1-2 Wochen) und macht sich v. a. durch fokalneurologische Defizite, Kopfschmerzen und ein Verwirrtheits-Syndrom sowie Fieber bemerkbar [13]. Eine besondere Bedeutung kommt der Toxoplasma-Encephalitis als Komplikation Immunsupprimierter zu (HIV-Kranke, pränatale Toxoplasmose bei Erstinfektion der Mutter in der Schwangerschaft).

Klinisch relevante Pilzinfektionen des ZNS werden als endogene Infektion durch *Candida* spp. oder exogen durch *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans* und Schimmelpilze der Ordnung Mukorales (Gattungen *Rhizopus*, *Absidia*, *Mortierella*, *Mucor*) hervorgerufen. Als opportunistische Systemmykosen betreffen sie weit überwiegend abwehrgeschwächte Patienten [13].

Von einer tuberkulösen Meningitis sind jährlich weltweit ca. 70 000 Menschen betroffen [13]. Klinisch kann der Krankheitsverlauf in drei Stadien eingeteilt werden: Stadium 1 ist durch unspezifische Allgemeinsymptome wie Kopfschmerzen, Fieber und Nachtschweiß gekennzeichnet. Im 2. Stadium treten neurologische Defizite, wie z. B. Hirnnervenpareesen hinzu, die sich im Stadium 3 verstärken (z. B. Hemiplegie) und die Patienten werden soporös oder komatös [13].

1.2.2 Technische Diagnostik

Der typische Liquorbefund einer viralen Meningitis weist ein lymphozytäre Pleozytose unter 1000 Zellen/ μ l auf. Anfangs bestimmen Granulozyten die gemischtzellige Zytologie. Zucker- und Eiweißgehalt des Liquors liegen meist noch im Normbereich, selten wird ein Eiweißanstieg bis zu 1 g beobachtet [14]. Die Virusidentifikation erfolgt mit ELISA oder PCR im Liquor. Auch eine Virus-spezifische IgM-Ak-synthese oder ein markanter IgG-Anstieg im Serum in Verbindung mit einer intrathekalen IgG-Produktion kann die Diagnose sichern. In der Praxis wird die Diagnose jedoch meist nur klinisch gestellt, da der Erregernachweis erst mit Verzögerung oder oft auch gar nicht gelingt.

Bei einer Pilzmeningitis findet sich im Liquor ebenfalls eine lymphozytäre Pleozytose, die Zellzahl liegt meist unter 100 Zellen/ μ l. Im Rahmen einer Aspergillose und Mukormykose ist auch ein überwiegend granulozytäres Zellbild möglich. Die Eiweißkonzentration des Liquors ist erhöht, die Liquorglucose hingegen erniedrigt [13].

Im Falle einer tuberkulösen Meningitis prägen ebenso Lymphozyten und zunächst viele Granulozyten mit einer Anzahl von 25-500 Zellen/ μ l das Liquorzellbild, der Liquoreiweißgehalt ist erheblich über 100 mg/dl und zum Teil über 1 g/dl erhöht, die Liquorglucose ist erniedrigt [13]. Der direkte Erregernachweis im Liquor mittels Mikroskopie, Kultur oder PCR ist diagnostisch beweisend [13].

2 Epidemiologie der Meningitis

2.1 Bakterielle Meningitiden

Im Jahr 2000 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 756 Erkrankungsfälle einer gesicherten Meningokokken-Meningitis den Gesundheitsämtern gemeldet. Im selben Jahr wurden 1.195 weitere, nicht durch Meningokokken verursachte bakterielle Meningitisfälle berichtet [8]. Abb. 2 stellt die Inzidenz der bakteriellen Meningitiden in Deutschland von 1980 bis 2000 dar.

Detaillierte Angaben zu den verschiedenen Erregern der bakteriellen Meningitis sind in den letzten Jahren nur aus den neuen Bundesländern und Berlin bekannt und in Abb. 3 dargestellt. Es ist anzunehmen, dass sich diese Daten auf die übrigen Bundesländer übertragen lassen [8].

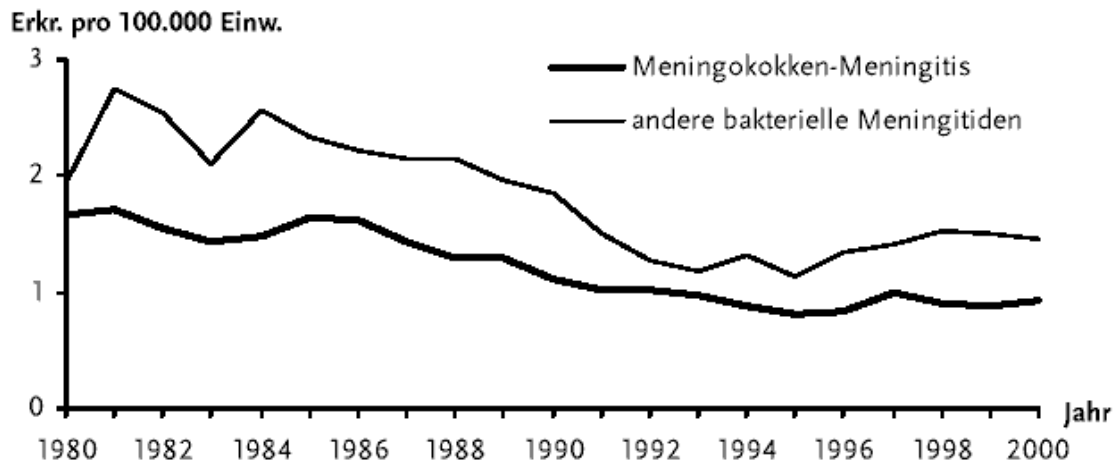


Abb. 2: Gemeldete bakterielle Meningitiden, Deutschland 1980-2000: Inzidenz über die Jahre 1980-2000; übernommen aus [8]

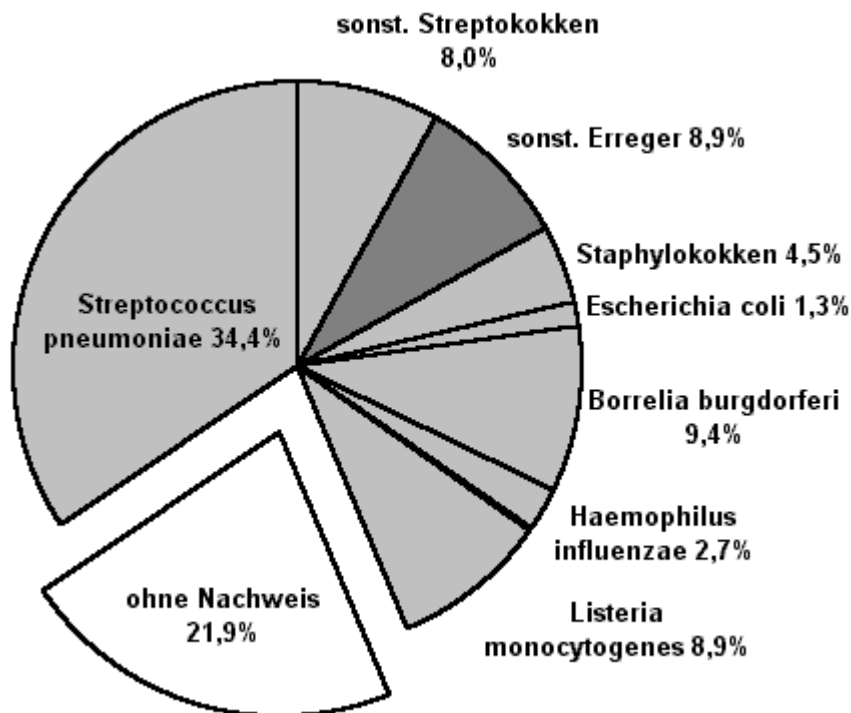


Abb. 3: Gemeldete bakterielle Meningitiden (außer Meningokokken-Meningitiden) in den neuen Bundesländern und Berlin 2000 (n=224): Prozentualer Anteil der verschiedenen Erreger; modifiziert nach [8]

2.2 Virale Meningitiden

Virusmeningitiden sind nicht nur häufiger als bakterielle, sondern stellen sogar die häufigste entzündliche Erkrankung des Nervensystems dar [14]. Betroffen sind meist Jugendliche und junge Erwachsene. Das Erregerspektrum lässt sich in primär neurotrope und nicht primär neurotrope Viren gliedern (Tab. 4).

Tab. 4: primär neurotrope und nicht primär neurotrope Viren, die Ursache einer Meningitis sein können, modifiziert nach [14]

nicht primär neurotrop	primär neurotrop
ECHO-Viren	Zosterviren
Coxsackie-Viren (A, B)	Arboviren
Mumpsvirus	LCM-Virus
VZV	
Morbillivirus	
Epstein-Barr-Virus	
Adenoviren	

Im Jahr 2000 sind deutschlandweit 1.665 Virus-Meningoencephalitiden (davon 15 Sterbefälle) gemeldet worden [8]. Weitere 908 „übrige Formen der Meningoencephalitis“ wurden bekannt (davon 12 Sterbefälle) [8]. Unter den „übrigen Formen“ sind die Fälle der serösen Meningitiden zusammengefasst, bei denen kein Erregernachweis gelang, die aber von den Behandlern als viral eingeschätzt worden sind, sowie durch Pilze und Protozoen verursachte Meningoencephalitiden.

Die viralen Meningoencephalitiden und die „übrigen Formen der Meningoencephalitiden“ zeigen eine saisonale Verteilung mit einem Gipfel im III. Quartal. Dies entspricht dem Zeitraum der Enterovirenzirkulation [8]. Für das Jahr 2000 konnte nur für 177 Krankheitsfälle ein sicherer Erreger- bzw. Infektionsnachweis erbracht werden, der sich wie in Tab. 5 dargestellt verteilte.

Tab. 5: Anteile der wichtigsten identifizierten ursächlichen Viren bei im Jahr 200 gemeldeten 177 viralen Meningoencephalitiden [8]

Herpes-Gruppe 42 % (n=75)	Enteroviren 37 % (n=65)
31 HSV (davon 22 HSV-1) (= 41 %)	21 ECHO-Viren (= 32 %)
29 VZV (= 39 %)	5 Coxsackie-Viren (= 8 %)
15 CMV (= 20 %)	39 nicht näher bezeichnet (= 60 %)

3 Diagnostisches Problem der Meningitis-Akutbehandlung

Die Letalität der bakteriellen Meningitis beträgt trotz Verfügbarkeit von Antibiotika und verbesserter intensivmedizinischer Pflege etwa 25 % [16]. Somit stellt die akute eitrige Meningitis einen lebensbedrohlichen Notfall dar, der einer raschen Behandlung bedarf. Je unklarer die Diagnose, desto polypragmatischer muss gehandelt werden. Polypragmasie ist jedoch grundsätzlich mit einer überproportionalen Vermehrung potentieller unerwünschter Teilwirkungen verbunden.

Zwar ist die klinische Diagnose einer Meningitis meist rasch gestellt, die Differenzierung zwischen bakterieller und abakterieller Genese aber oft nicht gesichert, da Liquorzellbild und –zahl im Frühstadium unspezifisch pathologisch erhöht sein können. Ein Erregernachweis gelingt oft erst nach Tagen oder auch gar nicht. Als besonders problematisch erweist sich die atypische Präsentation der Meningitissymptomatik bei Immunsuppression.

Es gibt bislang keinen Laborparameter, der zuverlässig zwischen bakterieller und viraler Ursache einer meningealen Reizung unterscheiden kann. Da eine frühe treffsichere Diagnose und damit optimierte Therapie wesentlich dazu beitragen kann, die Letalität dieser Erkrankung zu senken und Spätschäden zu verringern, ist es von großer Bedeutung, einen neuen Parameter zu finden, der frühzeitig und zuverlässig zwischen bakterieller und abakterieller Meningitis differenzieren kann.

III Procalcitonin (PCT)

1 Chemische Struktur von PCT

PCT stellt mit 116 Aminosäuren das Prohormon von Calcitonin (32 Aminosäuren) dar. Das Enzym Prohormonconvertase setzt an den basischen Aminosäuresequenzen, welche die Calcitoninsequenz flankieren, an und zerlegt PCT in N-PCT, Calcitonin und Katalcalcin (Abb. 4). Dies geschieht unter physiologischen Bedingungen in den C-Zellen der Schilddrüse [17]. Bei gesunden Probanden liegt dabei der Plasmaspiegel von intaktem PCT mit weniger als 0,1 ng/ml unter der Nachweisgrenze des üblicherweise verwendeten LUMItests®.

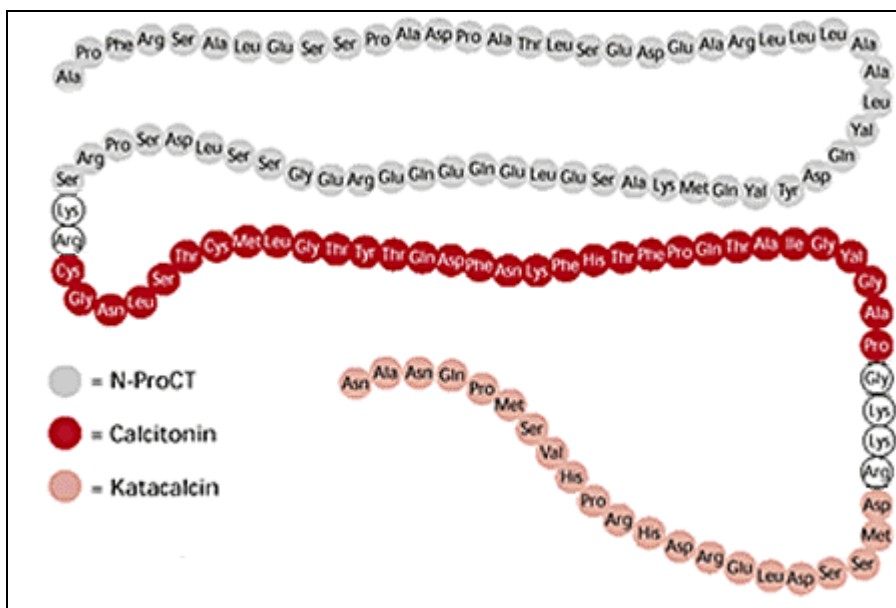


Abb. 4: Schematische Darstellung der Aminosäuresequenz von PCT; modifiziert nach [17]

2 Stimulation der PCT-Bildung

Soweit bekannt, ist der Hauptstimulus für eine PCT-Produktion die systemische Wirkung bakterieller Endotoxine (LPS). Schon geringe Mengen intravenös injizierten bakteriellen Endotoxins löste in Probanden einen PCT-Anstieg aus [18]. Bestätigt wurde dieses Ergebnis durch eine Patientin, der akzidentell eine mit *Acinetobacter baumannii* kontaminierte Infusionslösung appliziert wurde. Drei Stunden später zeigte sie einen Serum-PCT-Anstieg bis zu 50 ng/ml [19]. Dornbusch et al. [20] zeigten in ihrer Studie einen signifikanten PCT-Anstieg nach Gabe von T-Zell-Ak. Demzufolge kann PCT bei Patienten, die mit T-Zell-Ak behandelt werden, nicht als Diagnoseparameter herangezogen werden. Auch durch Pilze und Parasiten verursachte Erkrankungen (z. B. systemische Mykosen, Malaria) induzieren einen PCT-Anstieg, wenngleich in geringerem Ausmaß [21].

In *in vitro*-Modellen konnten auch Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), verschiedenen Interleukine und Phytohemagglutinin (PHA) als PCT-Induktoren nachgewiesen werden [22]. Nicht nur Oberhoffer et al. [23] konnten eine enge Korrelation zwischen PCT und den Zytokinen TNF- α und IL-6 bestätigen, auch andere klinische Untersuchungen gaben Hinweise auf eine durch TNF- α , IL-6 und IL-2 induzierte PCT-Freisetzung [24, 25].

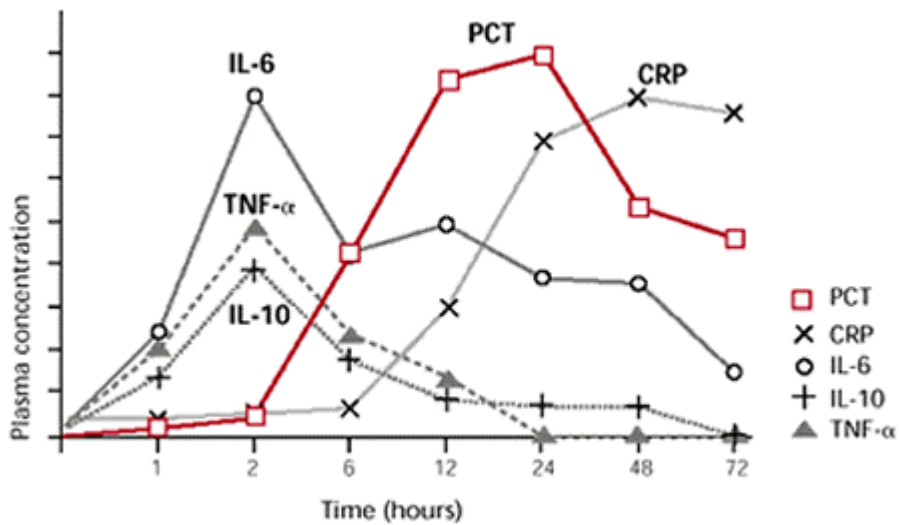


Abb. 5: Zeitlicher Verlauf der Plasmakonzentrationen von PCT, CRP und den Zytokinen IL-6, IL-10 und TNF- α nach einem operativem Trauma; übernommen aus [26]

Abb. 5 macht den engen zeitlichen Zusammenhang des Auftretens von PCT und den Zytokinen TNF- α , IL-6 und IL-10 im Plasma deutlich.

Darüberhinaus zeigt sie, dass IL-6, TNF- α wie auch das anti-inflammatorische IL-10 früher als PCT induziert werden. Dies wirft die Frage auf, ob PCT in bestimmten Konstellationen als Gegengewicht zu den pro-inflammatorischen Zytokinen ausgeschüttet wird. Nach entsprechender Stimulation steigt PCT früher an als CRP, ab etwa 2-6 Stunden wird PCT im Serum meßbar. Die Halbwertszeit liegt bei 20-24 Stunden *in vivo*. 48 bis 72 Stunden später fallen die Werte wieder [27].

3 Syntheseort des PCT

Die Studie an dem Tiermodell von Müller et al. [28] zeigte, dass im Rahmen einer Sepsis jedes Körpergewebe zur PCT-Synthese befähigt ist. In dieser Studie wurde die CT-mRNA-Expression (Calcitonin messenger

Ribonukleinsäure) von septischen Hamstern mit der CT-mRNA-Expression gesunder Kontrolltiere mittels RT-PCR (Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction) verglichen. Die Kontrolltiere exprimierten CT-mRNA nur im Schilddrüsengewebe und in den neuroendokrinen Zellen der Lunge. In der Sepsisgruppe dagegen konnte die CT-mRNA im gesamten untersuchten Körpergewebe gleichmäßig verteilt aufgefunden werden. Ein sehr hoher Anstieg wurde in den klassischen Zellen und Organen des Immunsystems wie z. B. Milz und peritoneale Makrophagen beobachtet. Weniger deutliche, aber noch signifikante Anstiege wurden in allen anderen untersuchten Gewebeproben, wie beispielsweise Fett, Hoden und Gehirn, beobachtet [28]. Unterstützt wird dieses Ergebnis durch das Primatenmodell von Morgenthaler et al. [29]: nach Injektion von LPS in Paviane wurden in folgenden Geweben bzw. Organen die höchsten PCT-Spiegel gefunden: Leber, Niere, Aorta, Fett, Ovar, Blase und Nebennierenrinde; CT-mRNA wurde in Leber, Lunge, Niere, Nebenniere, Kolon, Haut, Milz, ZNS und Pankreas exprimiert. Vorgegangene Studien konnten mRNA von Calcitonin-Vorläufer-Molekülen in gesunder menschlicher Leber nachweisen [30]. Auch Meisner et al. [31] schrieben der Leber aufgrund der Ergebnisse ihres Tiermodells mit Pavianen eine entscheidende Rolle in der PCT-Produktion während eines Endotoxinschocks zu. Oberhoffer et al. gelang es, PCT-mRNA in humanen monozytären Zellen des Blutes nachzuweisen [32] [22] [33].

4 Elimination von PCT

Der Eliminationsweg von PCT ist noch nicht geklärt. Man geht davon aus, dass PCT, wie andere Plasmaproteine, durch Proteolyse abgebaut wird [34]. Der renale Ausscheidungsweg von intaktem PCT spielt mit einer Plasma-Clearance unter 1 ml/min eine untergeordnete Rolle [34]. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigten keine nennenswert erhöhte Retention von PCT im Plasma im Vergleich zu nierengesunden Probanden [34]. Dahaba et al. [35]

fanden in urämischen Patienten ohne Vorliegen einer systemischen Entzündungsreaktion einen durchschnittlichen PCT-Level von 1,5 ng/ml, der stetig mit der Anzahl der Dialysen sank. Auf den CRP-Spiegel hingegen hatte die Dialyse keinen Einfluss, woraus sich der Vorschlag ergab, bei Dialysepatienten CRP als Sepsisparameter einzusetzen. Alter und Geschlecht haben keinen Einfluss auf die Elimination von PCT [36].

5 Pathophysiologische Rolle des PCT

Über die biologische Bedeutung der gesteigerten PCT-Ausschüttung im Krankheitsfall sind noch keine gesicherten Erkenntnisse vorhanden. Eine Studie mit Zellkulturen deutet auf einen möglichen Zusammenhang zwischen PCT-Anstieg und Expression des iNOS-Gens (inducible nitric-oxide-synthase) hin: Die proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IFN- γ wie auch LPS sind starke Induktoren des NO-Synthase-Gens; PCT-Konzentrationen bis zu 100 ng/ml mindern diesen Effekt [37]. Sind diese *in vitro* Beobachtungen auch *in vivo* nachvollziehbar, lässt sich die Hypothese über einen anti-inflammatorischen Effekt von PCT aufstellen. Gestützt wird diese Annahme durch Schmidt et al. [38], die einen inhibitorischen Effekt von PCT auf TNF- α und IL-6 beobachteten.

Dass PCT eine Bedeutung bei der Immunabwehr zukommt, zeigte auch die tierexperimentelle Untersuchung von Nylen et al. [39]: Septischen Hamstern wurden spezifische Antikörper gegen PCT verabreicht, was eine signifikant geringere Letalität im Vergleich zur Kontrollgruppe bewirkte. Umgekehrt erhöhte die Gabe von PCT in diesem Sepsis-Modell die Letalität.

Es liegen auch Studien vor, in denen eine mögliche hormonelle Wirkung von PCT gesucht wurde. Bei septischen Hamstern fiel die Serum-Calcium-Konzentration und stieg der Phosphatspiegel parallel zum PCT-Anstieg [27]. Nylen et al. [40] hingegen konnten bei Patienten mit Pneumonie eine

Hyperphosphatämie, nicht aber eine Hypocalciämie bestätigen. Sowohl Phosphat- als auch Calcium-Spiegel waren angestiegen. Aufgrund des analgetischen Effekts von Calcitonin, kann die Hypothese aufgestellt werden, dass PCT auch ein biologisches Analgetikum ist. *In vitro* wurde ein Thromboxan-B2-Abfall nach Zugabe von Calcitonin oder PCT im Medium beobachtet, der wahrscheinlich über die Hemmung der Cyclooxygenase und damit der Prostaglandinsynthese zustande kommt [41].

6 PCT als Infektionsparameter

PCT ist ein Infektionsparameter, der für die Diagnose und Verlaufskontrolle entzündlicher Erkrankungen seit 1993 vor allem bei chirurgischen Krankheitsbildern untersucht wurde.

6.1 Erhöhte PCT-Spiegel

Mittlerweile liegen eine Vielzahl von Studien über die diagnostische und prognostische Wertigkeit des Serum-PCT-Spiegels bei verschiedenen Krankheiten vor. Tab. 6 gibt einen Auszug möglicher Anwendungsgebiete von PCT. U. a. wiesen Oberhoffer et al. [42] bei Patienten mit systemischen bakteriellen Infektionen, Sepsis oder Schock einen erhöhten Serum-PCT-Spiegel nach, der mit der Schwere der Erkrankung korrelierte. Sowohl Kocazeybek et al. [43] als auch Mueller et al. [44] kamen in ihrer Studie mit Endokarditispatienten auf den Schluss, dass PCT ein wertvoller Parameter in der Diagnose der bakteriellen Endokarditis darstellen könnte: zwischen dem Patientenkollektiv mit bakterieller Endokarditis und der gesunden Vergleichsgruppe bestand bezüglich der PCT-Werte ein signifikanter Unterschied von $p < 0,001$ [43]. Endokarditispatienten wiesen signifikant höhere

PCT-Spiegel (Median 6,56 ng/ml) auf als Patienten mit einer anderen Diagnose (Median 0,44 ng/ml) [44].

Untersuchungen von Geppert et al. [45] und Hensler et al. [46] zeigten, dass Patienten mit Multiorganversagen ein Erhöhung des PCT-Wertes aufwiesen: von 44 Patienten mit kardiogenem Schock, die in die Arbeit von Geppert et al. [45] eingingen, wurde bei den Patienten mit MOV ein PCT-Spiegel von >2 ng/ml nachgewiesen.

Gegenläufige Ergebnisse erbrachte allerdings die Studie von Munoz et al. [47]: 103 fiebrige Patienten wurden anhand des PCT-Spiegels den Gruppen „Bakteriämie“, „erwiesenen bakterielle Infektion“ und „Sepsis“ zugewiesen. Die Sensitivität und Spezifität des PCT-Tests war mit 54 % und 70 % vergleichsweise schlecht. Laut dieser Studie eignet sich PCT nicht als Diagnostikum für hospitalisierte Patienten mit Fieber.

Bender et al. [48] untersuchten den PCT-Gehalt des Serums und des Liquors von einem Patienten mit Meningitis als Komplikation der Myelographie und stellten ihn dem PCT-Gehalt von sieben Patienten mit erwiesener bakterieller Meningitis gegenüber: im ersten Fall blieb der PCT-Spiegel im Normbereich. Simon et al. [49] untersuchten während einer Meningokokkenepidemie 183 Patienten mit unklarem Fieber oder Zeichen einer Meningokokkenerkrankung. Bei nur neun der 183 Patienten konnte eine Meningokokkenerkrankung mittels PCR nachgewiesen werden, vier davon erkrankten an einer Meningitis. Alle neun Patienten wiesen PCT-Werte über 0,5 ng/ml auf. Von den 174 Patienten ohne Nachweis einer Meningokokkenerkrankung wurde bei 19 ein erhöhter PCT-Wert gemessen, aber nur bei einem Patient konnte dieses Ergebnis ätiologisch durch Nachweis einer Streptokokken-Bakteriämie geklärt werden. Bei drei Patienten wurde eine virale Meningitis kulturell gesichert, alle drei Betroffenen zeigten PCT-Spiegel unter 0,5 ng/ml. Mit einem „cut-off“ von 0,5 ng/ml zeigte PCT in dieser Arbeit bezüglich der Diagnostik von Meningokokkenmenigitiden eine Sensitivität und Spezifität von 100 % bzw. 89 %; einen positiven und negativen prädiktiven Wert von 32 % und 100 %.

6.2 PCT im Normbereich

Bei einer viralen oder lokal begrenzten bakteriellen Infektion, sowie bei Neoplasien oder Autoimmunerkrankungen bleiben die PCT-Werte in der Regel im physiologischem Bereich und somit unter der Nachweisgrenze. Tab. 6 zeigt einige Beispiele für Erkrankungen, die mit physiologischem PCT-Spiegel einhergehen. Auch bei Patienten mit Morbus Behçet liegt laut der Studie von Adam et al. [50] der PCT-Spiegel im Normbereich. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist noch nicht genau bekannt. Da Immunsuppressiva therapeutisch wirksam sind, wird eine autoimmunologische Genese vermutet.

Eine Studie von Manegold et al. [51] ergab, dass ein Drittel ihres Patientenkollektivs (Gesamtzahl: 37) mit tertiärer Malaria einen PCT-Anstieg zwischen 4,8 bis 47 ng/ml zeigte, bei der Mehrzahl der Patienten jedoch physiologische Werte oder ein nur leicht erhöhter (unter 2,5 ng/ml) Anstieg zu verzeichnen war. Dieses Ergebniss steht im Gegensatz zu einer älteren Studie von Al-Nawas et al. [52], in die 17 Patienten mit nachgewiesener Malariainfektion eingingen (*Plasmodium vivax* und *Plasmodium falciparum*): zu Beginn der Erkrankung zeigte sich ein PCT-Maximum von 5,3 ng/ml; die Vergleichsgruppe ohne Malaria wies einen maximalen PCT-Wert von 0,43 ng/ml auf. Ab dem zweiten Krankheitstag fiel der PCT-Spiegel in Korrelation zur Besserung der Symptomatik.

Konträre Ergebnisse erbrachte auch die Studie von Ciaccio et al. [53] an 54 hämatoonkologischen Patienten: von neun Patienten mit nachgewiesener viraler Infektion (Erregernachweis) wiesen acht einen PCT-Wert über 0,5 ng/ml auf. Dieser Studie zu Folge ist eine Differenzierung von viraler versus bakterieller Infektion mittels PCT bei hämatoonkologischen Patienten nicht möglich.

Tab. 6: PCT-Spiegel bei verschiedenen Erkrankungen (Erwachsene)

physiologischer PCT-Spiegel	pathologisch erhöhter PCT-Spiegel
lokal begrenzte bakterielle Infektionen, Abszesse, oberflächliche Keimbeseidlung [54]	bakterielle Infektionen mit systemischer Entzündungsreaktion [42] [55]
virale Infektionen	systemische Mykosen [21] [56]
SIRS [57] [58] [59] [60] [61]	Sepsis [57] [62] [58] [59] [60] [61]
SIRS [63] [55]	SIRS mit Bakteriämie/Septikämie [63]
kardiogener Schock [64] [45]	septischer Schock [64] [45] [55]
Autoimmunerkrankungen (z. B SLE) [65]	MOV [42] [46] [45]
nichtinfektiöse ARDS [66]	ARDS, bakterielle Genese [66]
sterile Nekrose bei akuter Pankreatitis [67]	infizierte Nekrose bei akuter Pankreatitis [67] [68]
Pankreatitis, toxische Ätiologie [69]	Pankreatitis, biliäre Ätiologie [69]

6.3 PCT als Verlaufs- und Prognoseparameter

Insbesondere auf Intensivstationen gehören PCT-Messungen nicht nur zur Sepsisdiagnostik, sondern auch als Verlaufs- und Prognoseparameter inzwischen zur Routine.

In einer Studie von Tugrul et al. [70] wurden 18 Patienten mit schwerer Sepsis mittels herkömmlicher Therapie behandelt, 21 Patienten erhielten zusätzlich das Immunglobulinpräparat Pentaglobin. Obwohl ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des PCT-Abfalls zwischen beiden Gruppen zu verzeichnen war, unterschieden sie sich dennoch nicht in ihrer Prognose. Infekte des unteren Respirationstraktes sind ein typischer Anlass für eine ex-juvantibus Antibiotikatherapie. Christ-Crain et al. [71] zeigten in ihrer Studie an

243 Patienten, dass durch Messung des PCT im Therapieverlauf die Gesamtmenge von Antibiotika reduziert werden konnte.

In einer prospektiven Studie an 63 Intensivstationspatienten mit Beatmungspneumonie zeigten Luyt et al. [72], dass Patienten der Gruppe mit ungünstiger Prognose gleichbleibend hohe PCT-Spiegel aufwiesen, Patienten mit besserer Prognose hingegen einen PCT-Abfall zeigten. Auch Christofilopoulou et al. [56] schrieben aufgrund ihrer Studie an Patienten, die an einer systemischen Mykose litten, PCT einen möglichen prognostischen Wert zu: die Patientengruppe mit ungünstiger Prognose zeigte pathologische PCT-Werte (0,5-1,0 ng/ml am dritten Tag nach Symptombeginn und $\geq 1,11$ ng/ml am zehnten Tag); Patienten mit restitio ad integrum hingegen wiesen bereits am dritten Erkrankungstag wieder physiologische PCT-Werte auf.

Bei Patienten mit Z. n. ambulantem Herzstillstand könnten hohe PCT-Werte einen wertvollen Hinweis auf neurologische Folgeschäden und somit der Prognose liefern [73]. Ebenso kündigte ein hoher PCT-Spiegel bei Patienten nach Kardiopulmonaler-Bypass-OP eine erhöhte Mortalität, eine Infektion oder eine ernsthafte Komplikation frühzeitig an; eine Differenzierung zwischen infektiöser und nicht-infektiöser Genese war allerdings nicht zu treffen [74] [75]. Der Zusammenhang zwischen Höhe des PCT-Wertes und Schwere der Erkrankung wurde auch in der Studie von Yi-Ling et al. [55] aufgezeigt: PCT-Werte über 2,6 ng/ml korrelierten mit der Entwicklung eines septischen Schocks (Sensitivität und Spezifität von 72,7 % und 91,5 %).

PCT zeigte sich in der Studie von Hensler et al. [46] als Prognoseparameter hinsichtlich der Entwicklung eines Multiorganversagens (MOV) bei traumatisierten Patienten: bereits am Unfalltag zeigten Patienten mit späterem MOV höhere PCT-Werte als Patienten ohne Entwicklung eines MOV (0,6 ng/ml versus 0,15 ng/ml). Ein Zusammenhang zwischen hohen PCT-Spiegeln und Sepsis konnte jedoch nicht gefunden werden. Castelli et al. [61] fanden in ihrer Studie ebenfalls eine Korrelation zwischen PCT-Anstieg und Verlauf bei traumatisierten Patienten: Traumapatienten, die septische Komplikationen entwickelten, zeigten einen schnellen und frühen PCT-Anstieg; der

durchschnittliche PCT-Wert stieg vom Aufnahmetag bis hin zur Entwicklung von septischen Komplikationen von 0,85 ng/ml auf 2,1 ng/ml.

Erten et al. [76] schrieben aufgrund ihrer Studie mit 36 neutropenischen Patienten, die Fieber entwickelten, PCT eine gute prognostische Aussagekraft zu: der mittlere Serum-PCT-Gehalt in der Gruppe der mildereren neutropenischen Fieberattacken betrug 0.37 ± 0.23 ng/ml, in der Gruppe der ernsthafter verlaufenden neutropenischen Fieberattacken 0.93 ± 1.33 ng/ml.

Laut der Studie von Clec'h et al. [64] gab es zwischen Patienten, die einen septischen Schock überlebten oder daran verstarben einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der PCT-Werte. Dies wurde in einer Studie von Giamarellos-Bourboulis et al. [77] bestätigt. Allerdings zeigte sich PCT zur Differenzierung von SIRS und Sepsis in dieser Arbeit als ungeeignet, jedoch als sehr guter Indikator zur Sepsisdiagnostik bei Werten über 1,1 ng/ml [77].

Potapov et al. [78] konnten in ihrer Studie eine erhöhte Sensitivität für die Früherkennung der Transplantatabstoßung nach Herzverpflanzung erreichen, wenn kardiales Troponin T und PCT gemeinsam bestimmt wurden.

Allerdings konnten Chauveau et al. [79] in ihrer Studie mit 58 Hämodialysepatienten die Bedeutung von PCT als Prognoseparameter nicht bestätigen: pathologische CRP-, jedoch nicht PCT-Werte standen im Zusammenhang mit der Letalität dieser Erkrankung.

6.4 Erhöhte PCT-Werte ohne Vorliegen einer systemischen Inflammationsreaktion

Die Wertigkeit von PCT-Messungen ist bei vielen Krankheitsbildern noch nicht ausreichend geprüft. Besondere Aufmerksamkeit gilt den Krankheitsfällen, die ohne Vorliegen einer systemischen Inflammationsreaktion PCT induzieren.

Hierbei handelt es sich zum einem um Patienten in der postoperativen Phase, v. a. nach größeren abdominalen und retroperitonealen Eingriffen, aber auch nach Herz- und Thoraxchirurgie [80]. Zum anderen können polytraumatisierte Patienten innerhalb den ersten 24 Stunden erhöhte PCT-Werte aufweisen [81].

Genauere Angaben bezüglich des posttraumatischen PCT-Spiegels liefert die Studie von Sauerland et al. [82]: die 98 Patienten, die in die Studie eingingen wurden in drei Gruppen aufgeteilt: 24 Patienten mit ausschliesslicher posttraumatischer ZNS-Beteiligung, 39 Patienten mit extrakraniellen Verletzungen und 35 Patienten mit kombinierten Verletzungen (intra- und extrakraniell). In der Gruppe der extrakraniell Verletzten konnte 24 Stunden nach dem Trauma ein deutlicher PCT-Anstieg gemessen werden (Median: 3 ng/ml), bezüglich der Abdominal- und Extremitätentraumata zeigte PCT das Ausmaß der Verletzung an, was für kraniale oder Thoraxverletzungen jedoch nicht zutraf.

Auch bei einem Teil der Patienten mit akuten Verbrennungen und Inhalationstrauma ohne Zusammenhang mit einer bakteriellen Infektion sowie bei Patienten mit einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung wurden erhöhte PCT-Werte (über 0,5 ng/ml) gemessen [83]. Teilweise zeigen Neugeborene auch bei Abwesenheit einer bakteriellen Infektion in den ersten beiden Lebensstagen erhöhte PCT-Spiegel [84]. Patienten mit dekompensierter portaler Hypertension oder schwerer Leberzirrhose (Stadium Child C) können erhöhte PCT-Spiegel aufweisen [27]. Ein nichtinfektiös bedingter PCT-Anstieg wurde zudem für Patienten mit kleinzelligem Bronchialcarcinom und medullärem Schilddrüsenkarzinom nachgewiesen [85] [86]. Bolko et al. [87] verglichen in ihrer Studie mit 24 strumektomierten Patienten (aufgrund eines medullären Schilddrüsenkarzinoms) die Werte des Tumormarkers Calcitonin mit seinem Vorläuferprotein PCT: der Fischertest zeigte mit $p=0,04$ eine enge Korrelation zwischen den beiden Parametern. Der Einsatz von PCT vor allem bei Fällen mit unklarer Calcitoninkonzentration bei strumektomierten Patienten mit C-Zell-Carcinom ist in weiteren Studien zu überprüfen.

Für viele Patienten mit einem Carcinoid-Tumor und gelegentlich auch bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (Phäochromozytom) konnten pathologisch erhöhte PCT-Werte trotz fehlender bakterieller Infektion nachgewiesen werden [85].

6.5 PCT bei Säuglingen und Kindern

Ebenso wurde der Einsatzbereich von PCT bei Neugeborenen und Kindern in einer Vielzahl von Studien überprüft. Tab. 7 gibt einen Überblick über mögliche Anwendungsbereiche von PCT bei Säuglingen und Kindern.

Tab. 7: PCT-Spiegel bei verschiedenen pädiatrischen Erkrankungen

physiologischer PCT-Spiegel	erhöhter PCT-Spiegel
virale Infektion [88] [89]	bakterielle Infektion mit systemischer Entzündungsreaktion [88] [90] [91] [89]
virale Infektion des unteren Respirationstraktes [92]	bakterielle Infektion des unteren Respirationstraktes [92]
Autoimmunerkrankungen [88]	Kawasaki-Syndrom [88]
gesunde Neugeborene [93]	early-onset Sepsis [93] [94]

Die Studie von Sauer et al. [95] untersuchte den PCT-Spiegel von 47 Kindern nach einer Knochenmarkstransplantation: 22 Kinder mit problemlosem Verlauf zeigten den niedrigsten durchschnittlichen PCT-Wert von 1,3 ng/ml.

17 Patienten entwickelten eine Sepsis und zeigten einen PCT-Durchschnittswert von 15,2 ng/ml. Acht Kinder verstarben am MOV infolge eines septischen Schocks, der Median von PCT lag in dieser Gruppe bei 102,8 ng/ml. Ein Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung und Höhe des PCT-Spiegels konnte nachgewiesen werden: der durchschnittliche PCT-Wert lag bei 8,2 ng/ml in der Gruppe der Sepsispatienten und bei 22,3 ng/ml bei Kindern mit schwerer Sepsis. Auch van Rossum et al. [90] bestätigte in seiner Studie den Zusammenhang zwischen Höhe des PCT-Wertes und Schwere der Erkrankung bei Kindern.

Dies wurde gleichermaßen in der Studie von van der Kaay et al. [96] beobachtet: der Median von PCT von neun Kindern mit Meningokokkensepsis lag bei 64,4 ng/ml und somit deutlich niedriger als in der Gruppe von 55 Kindern

mit septischem Schock im Rahmen einer Meningokokkeninfektion, bei der PCT mit durchschnittlich 270 ng/ml detektiert wurde. Dennoch konnte anhand der PCT-Werte keine Aussage über die Überlebenswahrscheinlichkeit getroffen werden.

Laut der Studie von Neely et al. [97] war PCT als Indikator einer Sepsis bei 20 Kindern mit Verbrennungen mit einer Sensitivität von 42 %, einer Spezifität von 67 % und einer Effizienz von 57 % nicht geeignet.

Auch Korppi et al. [57] erbrachten in ihrer Studie mit 190 Kindern, die an einer ambulant erworbenen Pneumonie erkrankten, gegenläufige Ergebnisse: mittels PCT konnte weder eine Differenzierung in bakteriell versus viral, noch eine Aussage hinsichtlich der Schwere der Erkrankung getroffen werden. Auch die Folgestudie mit 38 nachgewiesenen viralen und 41 erregergesicherten bakteriellen ambulanten Pneumonien erbrachte -auch in Kombination mit den herkömmlichen Diagnoseparametern- keine ausreichende diagnostische Sensitivität oder Spezifität für PCT [98].

Hinsichtlich des Einsatzes von PCT zur Therapieüberwachung wurde in einer Studie von Engle et al. [99] PCT keine Bedeutung zugeschrieben: 14 Kinder mit V. a. Pneumonie sind zwei Tage mit Antibiotika behandelt worden, 12 Kinder wurden vier Tage antibiotisch therapiert; trotz unterschiedlichen Krankheitsverlaufes beider Gruppen (drei der Kinder, die nur zwei Tage Antibiotika erhielten, zeigten respiratorische Symptome; die Kinder mit längerer Antibiotikabehandlung hingegen entwickelten keinerlei Symptome) zeigten die PCT-Spiegel der Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

7 PCT bei Meningitis

Der diagnostische Wert von PCT zur Differenzierung zwischen bakterieller und abakterieller Meningitis ist in mehreren Studien bereits geprüft worden (siehe Tab. 8).

Tab. 8: vorliegende Studien, die PCT hinsichtlich der Differenzierung bakterielle/abakterielle Meningitis überprüft haben; Err.nachw.: Erregernachweis

Studie (Erscheinungsjahr)	Anzahl der bakteriellen Meningitiden	Anzahl der viralen Meningitiden	Gesamt- zahl der Patienten
Gendrel et al. [100] (1997)	18 (Err.nachw.)	26 (Err.nachw.) 15 (kein Err.nachw.)	59
Viallon et al. [101] (1999)	21 (Err.nachw.) 2 (kein Err.nachw.)	19 (Err.nachw.) 38 (kein Err.nachw.)	80
Schwarz et al. [102] (2000)	11 (Err.nachw.) 5 (kein Err.nachw.)	7 (Err.nachw.) 7 (kein Err.nachw.)	30
Hoffmann et al. [103](2001)	12 (Err.nachw.)		12
Jereb et al. [104] (2001)	20 (Err.nachw.)	25 (Err.nachw.)	45
Shimetani et al. [105](2001)	7 (Err.nachw.) 3 Pilzmeningitiden	20 (Err.nachw.)	30

Die Studie von Gendrel et al. ist an Kindern (ein Monat bis 13 Jahre alt) durchgeführt worden. Die restlichen Untersuchungen beziehen sich auf Erwachsene. Die Resultate der Studien sind widersprüchlich und werden unter VII2. (S. 68) und VII3. (S. 73) ausführlich dargestellt und diskutiert.

IV Fragestellung

Diese Arbeit soll retrospektiv überprüfen, ob bei Erwachsenen mit Meningitissymptomatik, die in der Neurologischen Universitäts-Klinik Würzburg behandelt wurden, durch Messung des PCT-Spiegels eine frühzeitige Differenzierung in bakterielle oder abakterielle Genese gelungen wäre. Dazu wurde zunächst geprüft, ob die PCT-Messung mit dem neu eingeführten BRAHMS PCT®-Q Schnelltest dem aufwendigerem LUMItest® vergleichbare Ergebnisse liefert. Dann soll beantwortet werden, ob die Bestimmung des PCT-Serumgehaltes eine höhere diagnostische Spezifität und Sensitivität zeigt als die bisher übliche Klassifikation gemäß Liquorzellzahl, Liquoreiweiß, Liquor/Serum-Glucosequotient und Messung von BSG, Serumleukozytenzahl oder CRP. Desweiteren sollen mögliche Einflussfaktoren auf die PCT-Synthese ermittelt werden. Hierzu wird die bereits mit Antibiotika anbehandelte Patientengruppe mit der nicht anbehandelten Gruppe verglichen. Ein möglicher Einfluss einer Immunsuppression auf den PCT-Gehalt wird untersucht. Ein vermuteter Zusammenhang zwischen Höhe des PCT-Gehalt und speziellen bakteriellen Erregern soll dargestellt werden.

V Material und Methoden

1 Patienten

Die neurologische Klinik der Universität Würzburg verfügt über Liquor- und Serumasservate ab dem Jahr 1992. Die Proben werden in entsprechenden Banken bei -20°C gelagert.

Anhand der Tagebücher des Liquorlabors wurden die Patienten ermittelt, die im Zeitraum von 1992 bis 2001 unter dem Verdacht auf eine Meningitis lumbal punktiert wurden, und deren Liquor eine Zellzahl von über fünf Zellen/ μ l aufwies. Aus den zugehörigen Krankenblättern wurden klinische Informationen und Laborwerte entnommen. Die Fallselektion für diese Arbeit ist in Tab. 9 dargestellt.

Es wurden insgesamt 665 Patienten ermittelt. Bei 350 wurde der primäre Verdacht auf eine Meningitis im Laufe der weiteren Behandlung verworfen und eine andere Diagnose gestellt. 37 Patientenakten waren nicht auffindbar.

Weitere 33 Patienten entfielen, da die entsprechenden Seren der Serumbank bereits zu anderen Untersuchungszwecken entnommen waren. Schließlich konnten 104 Patienten nicht in die Studie eingehen, da die vorhandene Serumprobe erst 48 Stunden nach Aufnahme entnommen wurde. Insgesamt konnten daher 141 Patienten in dieser Arbeit evaluiert werden.

56 der Patienten waren weiblich, mit einem Durchschnittsalter von 39,9 Jahren.

87 der Patienten waren Männer mit einem Durchschnittsalter von 42,9 Jahren.

Die Altersgrenzen beider Geschlechter lagen zwischen 15 und 90 Jahren.

Tab. 9: Fallselektion für das Patientengut dieser Arbeit; h=Stunden

Ein-, bzw. Ausschlusskriterium	Patientenanzahl
V. a. Meningitis und Liquorzellzahl > 5	n=665
Schlussdiagnose: keine Meningitis	n=350
Akte nicht auffindbar	n=37
keine Serumprobe vorhanden	n=33
PCT-Messung erst > 48 h nach Aufnahme	n=104
<u>Stichprobe gesamt</u>	<u>n=141</u>

2 Spezifische Diagnosen

Nach Durchsicht der Krankenakten wurden die Patienten den in Tab. 10 aufgezeigten Diagnose-Gruppen zugeordnet. Durch Borrelien und Mycobakterien verursachte Meningitiden werden eigens dargestellt, da diesen Erregern eine Sonderstellung unter den Bakterien zukommt.

Tab. 10: Patientengruppen mit den zugehörigen Einschlusskriterien

Patientengruppen	Einschlusskriterien
BE: bakterielle Meningitiden mit gesichertem Erreger n=20	Primärmikroskopie, Antigennachweis, DNA-Nachweis mittels PCR, Erregernachweis in Kultur oder Färbung
BO: bakterielle Meningitiden ohne Erregernachweis n=8	von den behandelnden Ärzten als bakterielle Meningitis eingestuft (Arztbrief)
V: virale Meningitiden mit Erregernachweis n=40	spezifische Antikörper im Liquor, RNA-, bzw. DNA-Nachweis
N: gesicherte Neuroborreliosen n=7	intrathekale Antikörpersynthese
TBC: tuberkulöse Meningitiden n=3	Erregernachweis LCR
A: autoimmune Encephalomyelitiden n=5	zentralnervöse demyelinisierende Entzündungsreaktion im MR belegt
S: sonstige Meningitiden n=58	Meningitiden unklarer Ätiologie, (beinhaltet u. a. auch chronische Meningitiden; ausgenommen sind Meningitiden mit V. a. bakterielle Genese)

In die Gruppe der bakteriellen Meningitiden mit Erregernachweis (BE) konnten 20 Patienten eingehen. Die Erreger sind Tab. 11 zu entnehmen.

Zu den bakteriellen Meningitiden ohne Erregernachweis (BO) zählen 8 Patienten. Gesicherte virale Meningitiden (V) konnten bei 40 Patienten festgestellt werden, deren zu Grunde liegende Erreger in Tab. 12 dargestellt sind.

Sieben Neuroborreliosen (N) konnten als gesichert in die Studie eingehen sowie drei tuberkulöse Meningitiden (TBC), von denen zwei durch *Mycobacterium tuberculosis* und eine durch *Mycobacterium bovis* verursacht wurden. Außerdem wurden fünf autoimmune Meningoencephalitiden/Enzephalomyelitiden (A) in diese Untersuchung aufgenommen.

Unter die Gruppe der sonstigen (S) fallen 58 Erkrankte.

Tab. 11: Zuordnung der Erreger zu den 20 Patienten mit gesicherter bakterieller Meningitis (ohne *Mycobakterien* und *Borrelien*)

Erreger	Patientenanzahl
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9
<i>Neisseria meningitidis</i>	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>Listeria monocytogenes</i>	1
Streptokokken der Gruppe A	1
gemischt (grampositive Kokken, gramnegative Stäbchen, <i>Streptococcus pneumoniae</i>)	1
grampositive Stäbchen (konnte nicht weiter differenziert werden)	1

Tab. 12: Zuordnung der Erreger zu den 40 Patienten mit viraler Meningitis

Erreger	Patienten- anzahl
Enteroviren	20
VZV	9
HSV	4
Flaviviren (FSME)	4
Morbillivirus (Masern)	1
Paramyxovirus (Mumps)	1
CMV	1

3 Laborwerte

In einer elektronischen Datenbank (Microsoft Excel 2000) wurden folgende Parameter erfasst: Aufnahme- und Punktionsdatum, Liquorzellzahl, -eiweiß, -glucose sowie Leukozytenzahl und Glucosegehalt des Serums, CRP und BSG. Waren diese Daten nicht von dem Tag der Liquorpunktion verfügbar, wurden die Werte für Liquor- und Serumglucose im Zeitraum von plus/minus einem Tag arbiträr herangezogen. Bei der BSG und Serumleukozytenzahl wurde ein Intervall von \pm zwei Tagen eingeräumt, und für den Eiweißgehalt im Liquor von \pm drei Tagen. Der CRP-Wert wurde für jede Probe aktuell bestimmt. Es wurden nur Patienten in diese Studie aufgenommen, deren Serumentnahme, aus welcher der PCT-Gehalt bestimmt wurde, spätestens 48 Stunden nach Aufnahme erfolgt war.

Für die Berechnung von Spezifität, Sensitivität, positivem und negativem prädiktivem Wert der einzelnen Parameter wurde als Grenzwert zur

Differenzierung zwischen bakterieller und abakterieller Genese die in Tab. 13 aufgezeigten Werte festgesetzt.

Tab. 13: Grenzwerte der Laborparameter zur Differenzierung zwischen bakterieller/abakterieller Meningitis

Parameter	Grenzwert
Liquorzellzahl	1.500
Liquoreiweiß	220 mg/dl
Liquor/Serum-Glucosequotient	<0,3
BSG (Frauen)	20 mm/h
BSG (Männer)	10 mm/h
Serumleukozytenzahl	10.000
CRP	0,5 mg/dl
PCT	0,5 ng/dl

4 Beschreibung der PCT-Messung

Der PCT-Gehalt jeder Serumprobe wurde parallel mit der Standard-Methode LUMitest® und dem BRAHMS PCT®-Q Test bestimmt.

Die beiden jüngeren Testverfahren LIAISON® BRAHMS PCT®-Test und BRAHMS PCT KRYPTOR fanden in dieser Arbeit keine Anwendung, werden aber der Vollständigkeit halber kurz erläutert.

4.1 LUMitest®

Der LUMitest® ist ein immunoluminometrischer Assay (ILMA), bei dem zwei antigenspezifische Antikörper (Ak), die an zwei verschiedene Stellen des PCT binden, im Überschuss eingesetzt werden. Ein Ak ist an der Innenseite des

Bestimmungsröhrchens fixiert (coated tubes), der andere lösliche Ak ist lumineszenzmarkiert und wird hinzupipettiert. Im Laufe der Inkubation werden nun die markierten Ak über PCT als Brücke an die Röhrcheninnenfläche gebunden („Sandwichtechnik“), der Überschuss verworfen und indirekt die Menge an PCT im Luminometer nach Zugabe entsprechender Reagenzien ermittelt. Dabei ist die Größe des Lumineszenzsignals der jeweiligen PCT-Menge proportional. Somit läßt sich eine Standardkurve erstellen, an der die unbekannte PCT-Konzentration abgelesen werden kann. Mit diesem Assay liegt die Detektionsgrenze für PCT bei 0,1 ng/ml [27].

4.2 BRAHMS PCT®-Q Test

Der BRAHMS PCT®-Q Test ist ein immunchromatographischer semiquantitativer Schnelltest, der innerhalb von 30 Minuten ein Ergebnis liefert. Hiermit können als physiologisch eingestufte PCT-Konzentrationen (unter 0,5 ng/ml) von pathologisch erhöhten (über 0,5 ng/ml) unterschieden werden. Zudem wird kenntlich, ob der pathologische Wert höher als 2 ng/ml oder 10 ng/ml liegt. Die Probe wird auf einen Teststreifen aufgetragen, der zwei unterschiedliche Ak enthält. Sobald PCT auf den Teststreifen gelangt, bildet es mit dem „Tracer“ einen markierten Antigen-Antikörper-Komplex, der sich mittels Kapillarkraft durch das Testsystem bewegt und sich bei Passieren der Testbande an den zweiten fixierten Ak bindet. Bei Konzentrationen über 0,5 ng/ml wird dieser Sandwichkomplex als rötliche Bande sichtbar, die Farbintensität ist direkt proportional zur PCT-Menge. Mit einer entsprechenden Karte (siehe Abb. 6) kann das Ergebnis dann den oben genannten Referenzwerten zugeordnet werden [27].



Abb. 6: BRAHMS PCT®-Q Test

4.3 LIAISON® BRAHMS PCT®

Der LIAISON® BRAHMS PCT®-Test ist wie der LUMItest® ein Lumineszenz-Immunoassay, bei dem anstelle der „coated tubes“ eine mit monoclonalen anti-Katacalcin-Ak beschichtete Magnetpartikelsuspension eingesetzt wird. Dieses jüngere Testverfahren wurde unter Verwendung des LUMItest® kalibriert. Da es laut Hersteller in Einzelfällen zwischen den beiden Testsystemen zu Abweichungen bis zu 20 % kommen kann, empfiehlt es sich, bei Verlaufsuntersuchungen jeweils die gleiche Testmethode zu verwenden. Hubl et al. [106] verglichen LUMItest® und LIAISON® BRAHMS PCT®-Test bei gesunden Probanden und Patienten mit Sepsis oder ARDS. Sie fanden eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse beider Testmethoden ($r=0.99$).

4.4 BRAHMS PCT KRYPTOR

Das Prinzip dieses Tests beruht auf der TRACE-Technologie, der „Time Resolved Amplified Cryptate Emission“. Auch hier werden monoclonale anti-

Katacalcin-Ak sowie konjugierte Schaf-Anit-Calcitonin-Ak eingesetzt, die mit Fluoreszenz-Tracern beladen sind. Nach Anregung wird die spezifische Fluoreszenz spektral und im Zeitverlauf bestimmt und so die Antigenkonzentration ermittelt.

5 Statistik

Die aus den Akten eruierten Daten wurden zunächst in Microsoft Excel 2000 erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm StatView (Versionsnummer: 5.0, Hersteller: SAS Instiute Inc.).

Zur Darstellung der Patientendaten wurden Box-and-Whisker-Plots gewählt, die sich für einen Verteilungsvergleich von zwei oder mehr Gruppen bezüglich eines gleichen metrisch skalierten Merkmals eignen. Zudem stellen sie neben dem Zentrum der Häufigkeitsverteilung und der Streubreite der Stichproben auch die Verteilungssymmetrie dar. Die Daten werden anhand von Quantilen dargestellt, wobei die Box durch das 25 %- und 75 %-Quantil begrenzt wird. Die „whiskers“ zeigen das 10 %- und 90 %-Quantil an. Werte unterhalb der 10 %-Perzentile und oberhalb der 90 %-Perzentile werden als Ausreißer bezeichnet. Der horizontale Strich in der Box entspricht dem Median (50 %-Quantil) [107, 108]. Die arithmetischen Mittelwerte sind in dieser Arbeit nicht dargestellt. Mit dem StatView-Programm wurde zur Berechnung von Signifikanzen entweder der Mann-Whitney-U-Test oder der Kruskal-Wallis-Test herangezogen.

Der Mann-Whitney-U-Test ist ein verteilungsunabhängiger Rangsummentest für zwei unabhängige Stichproben. Der Kruskal-Wallis-Test ist eine Erweiterung des Mann-Whitney-U-Tests auf mehr als zwei Gruppen. Es wird die Nullhypothese geprüft, dass n Populationen sich nicht unterscheiden. Untersucht wird dabei der Unterschied von Verteilungen, nicht von Mittelwerten. Dazu werden die Daten aus allen n Stichproben zusammen in eine einzige

Rangfolge gebracht, also Rangplätzen zugeordnet, und für jede Stichprobe wird die Rangsumme berechnet [109].

Um die Eignung der Parameter hinsichtlich der Differenzierung zwischen bakterieller versus abakterieller Meningitis zu beurteilen, wurde ihre Sensitivität, Spezifität sowie diagnostische Genauigkeit mit Hilfe des Tabellenkalkulations-Programms Microsoft Excel 2000 berechnet.

Die Sensitivität (Empfindlichkeit) gibt die Fähigkeit eines Parameters an, wie vollständig Gruppenelemente mit der fraglichen Eigenschaft identifiziert werden. Sie ist definiert als das Verhältnis der richtig positiven Ergebnisse zu der Summe aus richtig positiven plus falsch negativen Resultaten.

Die Spezifität zeigt die Eignung eines diagnostischen Tests, ausschließlich Gruppenelemente mit der fraglichen Eigenschaft zu erfassen, z. B. Gesunde als Gesunde zu erkennen. Hierzu wird die Anzahl der richtig negativen Ergebnisse durch die Summe aus den richtig negativen plus falsch positiven Resultaten dividiert.

Die diagnostische Genauigkeit der Diagnoseparameter wird durch den prädiktiven Wert PV angegeben. Der positive prädiktive Wert PV_{pos} gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der bei Vorliegen eines positiven Testergebnisses eine bestimmte Erkrankung vorliegt. Hierzu wird die Summe aus den richtig positiven und richtig negativen Ergebnissen durch die Summe aus richtig positiven, richtig negativen, falsch positiven plus falsch negativen Resultaten dividiert.

Der negative prädiktive Wert PV_{neg} wird aus dem Verhältnis der falsch positiven und falsch negativen Resultate zu der Summe aus den richtig positiven, richtig negativen, falsch positiven plus falsch negativen Ergebnissen errechnet. Dementsprechend gibt er die Wahrscheinlichkeit an, mit der bei einem negativem Testresultat die betreffende Krankheit ausgeschlossen ist.

VI Ergebnisse

1 Korrelation des BRAHMS PCT®-Q Schnelltests mit LUMItest®

Tab. 14 stellt die Trefferquote des BRAHMS PCT®-Q Tests bezogen auf die Ergebnisse des LUMItests® von 140 Patienten dar. Das asservierte Serum eines Patienten reichte nicht aus, beide Tests durchzuführen.

Bei 120 Patienten ergab der LUMItest® einen Wert unter 0,5 ng/ml, was durch den BRAHMS PCT®-Q Test in allen Fällen bestätigt wurde.

Sieben Patienten hatten einen Wert zwischen 0,5 und 2 ng/ml im LUMItest®, auch dies wurde zu 100 % mit dem BRAHMS PCT®-Q Test bestätigt. Von neun Fällen, in denen der LUMItest® einen Wert zwischen 2 ng/ml und 10 ng/ml ergab, zeigte der BRAHMS PCT®-Q Test 7-mal ein identisches Ergebnis. Bei zwei Patienten jedoch, die Werte von 2,031 ng/ml und 2,154 ng/ml aufwiesen, war im Schnelltest ein Wert > 0,5ng/ml, nicht aber > 2 ng/ml abzulesen. Vier Patientenserum zeigten im LUMItest® einen PCT-Wert > 10 ng/ml. Einer dieser Patienten mit einem Wert von 15,822 ng/ml (LUMItest®) zeigte im Bedside-Test einen Wert > 2 ng/ml, jedoch nicht > 10 ng/ml.

Tab. 14: Vergleich von LUMI- und BRAHMS PCT®-Q Test mit Hilfe einer erweiterten Vierfeldertafel

		BRAHMS PCT®-Q Test [ng/ml]			
		<0,5	0,5 bis 2	2 bis 10	>10
LUMItest® [ng/ml]	<0,5	120	–	–	–
	0,5 bis 2	–	7	–	–
	2 bis 10	–	2	7	–
	>10	–	–	1	3
Übereinstimmung beider Tests in [%]		100	78	88	100

2 Konventionelle Laborparameter und PCT in der Meningitisdiagnostik

In Abb. 7 bis Abb. 13 sind die Parameter dargestellt, die bei der Diagnostik einer vermuteten bakteriellen Meningitis routinemäßig erhoben wurden (Liquorzellzahl, Liquoreiweiß, Liquor/Serum-Glucosequotient, BSG, Serumleukozytenzahl und CRP). Abb. 13 (S. 51) zeigt die PCT-Werte. Alle Grafiken stellen die bakteriellen Meningitiden mit und ohne Erregernachweis (BE/BO), die viralen Meningitiden mit Erregernachweis (V), die durch Borrelien (N) und Mycobakterien (TBC) bedingten Meningitiden sowie die autoimmune Meningoencephalitiden (A) und sonstigen Meningitiden (S) gesondert dar. Die Patientenzahl einer Gruppe ist mit „n=“ angegeben. Die angewandte statistische Berechnung beruht auf dem Kruskal-Wallis-Test, mit dem der Unterschied der Verteilungen getestet wurde. Das Ergebnis ist mit „p“ am rechten oberen Rand jeder Abb. vermerkt.

2.1 Liquorzellzahl

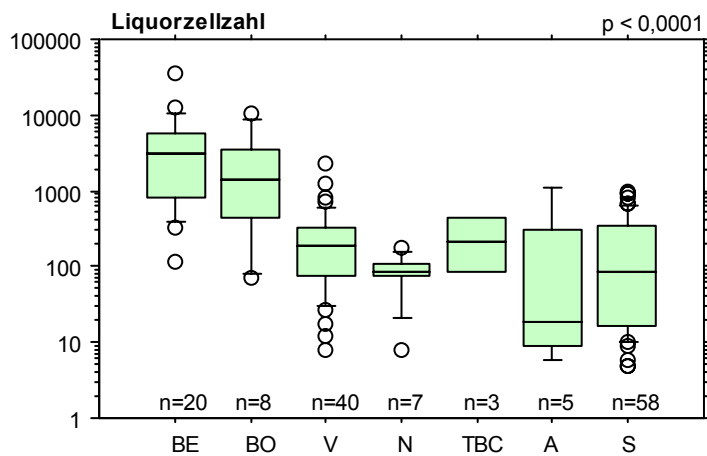


Abb. 7: Liquorzellzahl der oben erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)

Mit $p < 0,0001$ zeigt die statistische Testung nach Kruskal-Wallis einen hochsignifikanten Unterschied. Die Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der einzelnen Gruppen sind Tab. 15 zu entnehmen.

Tab. 15: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 7, welche die Liquorzellzahl der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.

	10 %	25 %	Median	75 %	90 %
BE	382,5	813	3.025	5.733	10.636
BO	78,7	448,5	1.395	3.525	8.614
V	29,5	77,5	187,5	319,5	607,5
N	21	74	85	108,5	161,2
TBC	–	84	213	437,25	–
A	6	9	19	309,75	1.125
S	10	16	84,5	353	646,5

Es lässt sich erkennen, dass die Gruppe mit erregergesicherten bakteriellen Meningitiden (BE) die höchsten Liquorzellzahlen (Median bei 3025) aufzeigt, gefolgt von der Gruppe der bakteriellen Meningitiden ohne Erregernachweis (BO) mit einem Median bei 1395. Bei einem Wert von 382,5 (10 % Perzentile von BE) ist eine Abgrenzung von BE und BO gegenüber den übrigen Gruppen weitgehend möglich, dennoch sind Überlappungsbereiche vorhanden. Die Gruppen der viralen Meningitiden (V), TBC-Meningitiden (TBC), Neuroborreliosen (N) und sonstigen Meningitiden (S) lassen sich anhand der Liquorzellzahl nicht differenzieren.

2.2 Liquoreiweiß

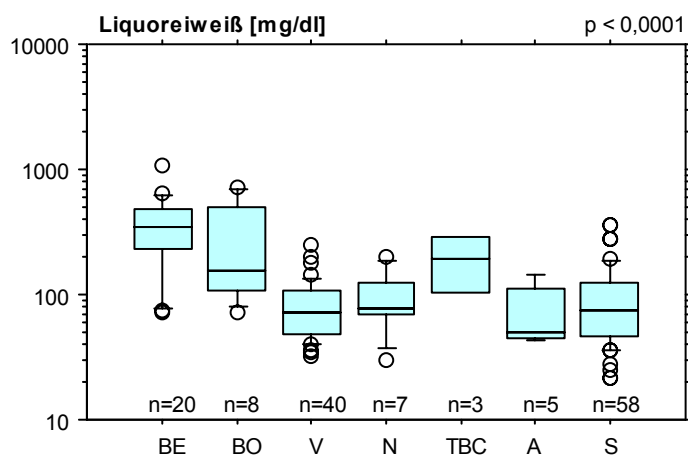


Abb. 8: Eiweißgehalt des Liquors in mg/dl der unter III. 1 (S. 21) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)

Der nach Kruskal-Wallis errechnete p-Wert $< 0,0001$ zeigt einen hochsignifikanten Unterschied auf.

Die Werte der 10/25/50/75/90 % Perzentilen der einzelnen Gruppen sind Tab. 16 zu entnehmen.

Tab. 16: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 8, die den Liquoreiweiß [mg/dl] der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.

	10 %	25 %	Median	75 %	90 %
BE	78,75	232,5	340,5	480	613,5
BO	81,07	107	154	501,5	703,7
V	40,45	47,6	72,4	109	135
N	37,9	69,85	76,5	125	183,2
TBC	–	103,125	195	290,25	–
A	42,6	45,3	49,5	110,475	144
S	36,12	47,1	74,9	126	184,8

Auch hier weist die Gruppe der erregergesicherten bakteriellen Meningitiden (BE) die höchsten Werte (Median bei 340,5 mg/dl) auf, gefolgt von den Patienten mit TBC-Meningitis, deren Median bei 195 mg/dl zu finden ist. Dennoch gibt es keinen „cut-off-Wert“, mit dem diese Gruppen von den übrigen Gruppen zu trennen sind.

Die Gruppen der Patienten mit viraler Meningitis (V), Neuroborreliose (N) und sonstiger Meningitis (S) lassen sich anhand des Liquoreiweißes nicht unterscheiden.

2.3 Liquor/Serum-Glucosequotient

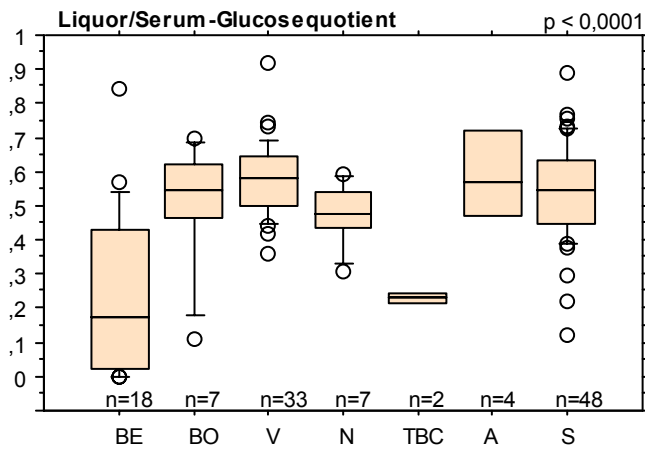


Abb. 9: Liquor/Serum-Glucosequotient der unter III. 1 (S. 21) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)

Der p-Wert $< 0,0001$ zeigt einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf. Die Werte der 10/25/50/75/90 % Perzentilen der einzelnen Gruppen sind Tab. 17 zu entnehmen.

Tab. 17: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 9, die den Liquor/Serum-Glucosequotient der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.

	10 %	25 %	Median	75 %	90 %
BE	0,001	0,024	0,176	0,431	0,538
BO	0,179	0,466	0,549	0,623	0,686
V	0,447	0,501	0,579	0,645	0,691
N	0,331	0,434	0,475	0,542	0,585
TBC	–	0,217	0,231	0,246	–
A	–	0,468	0,567	0,722	–
S	0,39	0,448	0,545	0,633	0,726

Üblicherweise wird ein Liquor/Serum-Glucosequotient $< 0,3$ als Hinweis für eine bakterielle Infektion im Liquorkompartiment angesehen. Hier zeigt sich, dass bakterielle und mykobakterielle Erreger Werte unter 0,3 aufweisen (bei BE median 0,176; bei TBC median 0,246). In der Gruppe BE sind aber auch weitaus höhere Werte vertreten (die 90 % Perzentile liegt bei 0,538). Eine eindeutige Abtrennung zu den anderen Gruppen ist somit nicht gegeben. Auch die Diskrimination der restlichen Gruppen ist mit Hilfe des Liquor/Serum-Glucosequotienten nicht gegeben.

2.4 BSG

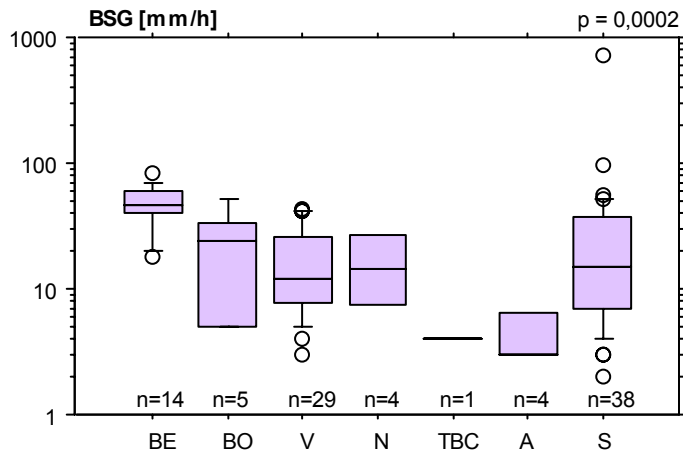


Abb. 10: BSG in mm/h der unter III. 1 (S. 21) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)

Mit $p=0,0002$ zeigt Abb. 10 einen signifikanten statistischen Unterschied zwischen den Patientengruppen. Die Werte der 10/25/50/75/90 % Perzentilen der einzelnen Gruppen sind Tab. 18 zu entnehmen.

Tab. 18: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 10, welche die BSG [mm/h] der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen. Hinweis: Männer (Normbereich bis 10 mm/h) und Frauen (Normbereich bis 20 mm/h) sind nicht getrennt dargestellt

	10 %	25 %	Median	75 %	90 %
BE	19,8	40	47	59	69,5
BO	5	5	24	34	52
V	5	7,75	12	26,25	41,2
N	–	7,5	14,5	27	–
TBC	–	–	4	–	–
A	–	3	3	6,5	–
S	4	7	15	37	51,7

Mit 47 mm/h liegt der Median der Gruppe der bakteriellen Meningitiden (BE) am höchsten, jedoch liegt keine scharfe Abgrenzung zu den übrigen Gruppen vor.

2.5 Serumleukozytenzahl

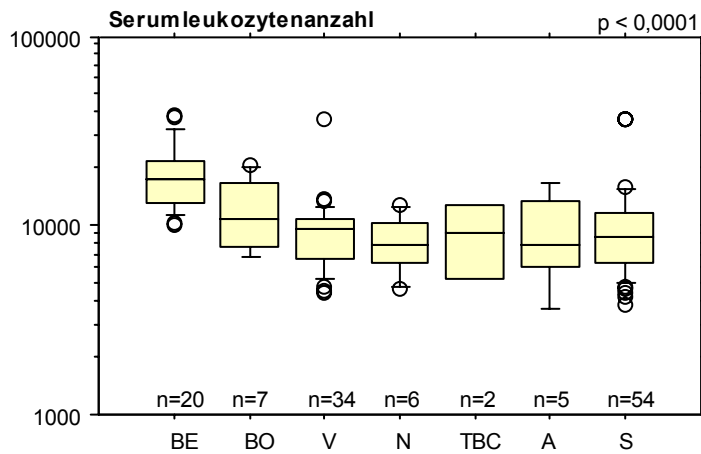


Abb. 11: Serumleukozytenzahl der unter III. 1 (S. 21) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)

Mit $p < 0,0001$ liegt ein hochsignifikanter statistischer Unterschied vor. Die 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der einzelnen Gruppen sind Tab. 19 zu entnehmen.

Tab. 19: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 11, welche die Serumleukozytenzahl der entsprechenden Meningitisgruppen darstellen.

	10 %	25 %	Median	75 %	90 %
BE	11.450	13.300	17.850	21.900	32.950
BO	6.900	7.750	11.000	16.775	20.360
V	5.250	6.700	9.600	11.000	12.690
N	4.770	6.300	7.850	10.300	12.730
TBC	–	5.300	9.100	12.900	–
A	3.600	6.000	8.000	13.725	16.800
S	4.980	6.300	8.700	11.600	15.640

Gewöhnlich gilt eine Serumleukozytenzahl über 10.000 als pathologisch erhöht und ist Anzeichen einer bakteriellen Infektion.

Es zeigt sich, dass alle Patienten der Gruppe BE Leukozytenzahlen über 10.000 aufweisen, jedoch sind auch in allen anderen Gruppen Serumleukozytenzahlen über 10.000 vertreten.

Erst bei Leukozytenwerte über 20.000 liegen mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit (zwei Ausreisser in Gruppe „V“ und „S“) eine bakterielle Meningitis vor.

Erst stark erhöhte Leukozytenwerte (über 17.850, Median von BE) schließen die übrigen Meningitisgruppen weitgehend aus. Eine Diskrimination der Meningitiden ist folglich durch die Serumleukozytenzahl nicht möglich.

2.6 CRP

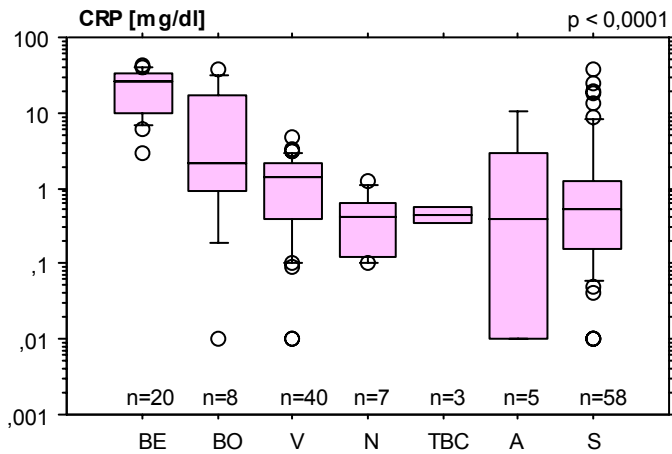


Abb. 12: CRP in mg/dl der unter III. 1 (S. 21) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)

Mit dem Kruskal-Wallis-Test läßt sich ein hochsignifikanter p-Wert von $<0,0001$ errechnen. Die Werte der 10/25/50/75/90 % Perzentilen der einzelnen Gruppen sind Tab. 20 zu entnehmen.

Tab. 20: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 12, die den CRP [mg/dl] der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.

	10 %	25 %	Median	75 %	90 %
BE	6,68	9,93	26,24	33,04	39,045
BO	0,187	0,92	2,175	17,29	31,736
V	0,105	0,395	1,37	2,215	2,995
N	0,102	0,123	0,42	0,64	1,114
TBC	–	0,347	0,43	0,573	–
A	0,01	0,01	0,39	2,96	10,46
S	0,06	0,16	0,53	1,25	8,263

In der Gruppe BE (bakterielle Meningitiden mit Erregernachweis) liegt der Median bei 26,24 mg/dl deutlich höher als in den übrigen Gruppen. Abgesehen von einem Ausreißer, ist die Abgrenzung zu den Gruppen V (virale Meningitiden), N (Neuroborreliosen) und TBC (tuberkulöse Meningitiden) bei einem CRP-Wert von 4 mg/dl deutlich.

Zwischen den Gruppen N, TBC, A (autoimmune Encephalomyelitiden) und S (sonstigen Meningitiden) ist die Distanz der Mediane zueinander so gering (0,42 mg/dl, 0,43 mg/dl, 0,39 mg/dl und 0,53 mg/dl), dass anhand von CRP keine Unterscheidung zwischen diesen Gruppen getroffen werden kann.

2.7 PCT

Die PCT-Messwerte der einzelnen Meningitis-Gruppen sind in Abb. 13 dargestellt. Die Gruppenbezeichnungen sowie die statistischen Berechnungen sind den Abb. 7 bis Abb. 13 identisch.

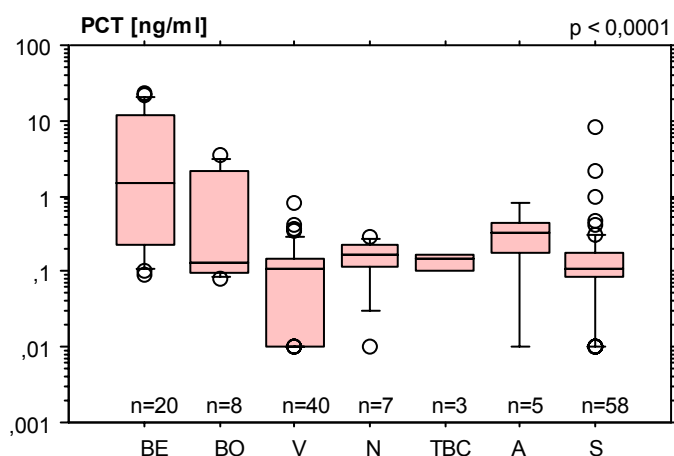


Abb. 13: PCT in ng/ml der unter III. 1 (S. 21) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)

Die Berechnung mittels dem Kruskal-Wallis-Test ergibt einen hochsignifikanten statistischen Unterschied von $p < 0,0001$. Die Werte der 10/25/50/75/90 % Perzentilen der einzelnen Gruppen sind Tab. 21 zu entnehmen.

Tab. 21: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 13, die den PCT-Gehalt [ng/ml] der unterschiedlichen Patientengruppen darstellt.

	10 %	25 %	Median	75 %	90 %
BE	0,107	0,225	1,504	11,533	21,139
BO	0,087	0,099	0,128	2,131	3,119
V	0,01	0,01	0,111	0,149	0,293

N	0,03	0,113	0,166	0,233	0,276
TBC	–	0,102	0,146	0,172	–
A	0,01	0,178	0,328	0,451	0,817
S	0,01	0,085	0,11	0,179	0,307

Auch hier liegt der Median mit 1,504 ng/ml in der Gruppe der erregergesicherten bakteriellen Meningitis (BE) am höchsten. Den niedrigsten Median zeigen sonstige (S) und virale Meningitiden (V) mit 0,11 ng/ml und 0,111 ng/ml. Dennoch gibt es hinsichtlich aller Gruppen Überlappungsbereiche. Die Spannweite (von 0,107 ng/ml bis 21,139 ng/ml) ist in der Gruppe BE am größten.

3 Konventionelle Laborparameter und PCT in der Differenzierung bakterieller versus abakterieller Meningitis

Abb. 14 bis Abb. 19 stellen die im Falle eines Meningitisverdachts erhobenen „Routineparameter“ (Liquorzellzahl, Liquoreiweiß, Liquor/Serum-Glucosequotient, BSG, Serumleukozytenzahl und CRP) dar. Abb. 20 (S. 60) zeigt die PCT-Werte. Die Gruppe der bakteriellen Meningitiden mit Erregernachweis (BE) wird hier als bakterielle Gruppe der abakteriellen Gruppe gegenübergestellt. In die Gruppe der abakteriellen Meningitiden wurden erregergesicherte virale und autoimmune Meningoencephalitiden/Encephalomyelitiden aufgenommen. Die Gruppen TBC und N werden aufgrund ihrer Sonderstellung nicht berücksichtigt.

In allen sieben Abbildungen ist die mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests errechnete Signifikanz mit kleiner $p < 0,0001$ hochsignifikant und am rechten oberen Rand aller Abbildungen vermerkt. Die Patientenzahl jeder Gruppe ist mit „n=“ angegeben.

3.1 Liquorzellzahl

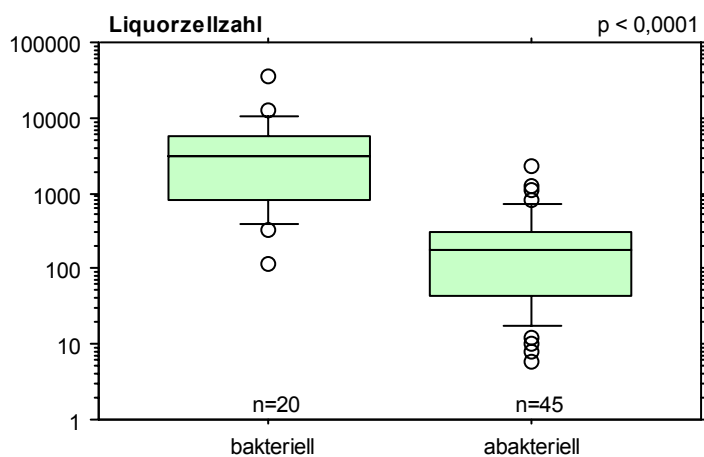


Abb. 14: Liquorzellzahl der oben erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)

Der statistische Unterschied mit $p < 0,0001$ ist hochsignifikant. Die Werte der 10/25/50/75/90 % Perzentilen der einzelnen Gruppen sind Tab. 22 zu entnehmen.

Tab. 22: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 14, die Liquorzellzahl der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.

	10 %	25 %	Median	75 %	90 %
bakteriell	382,5	813	3.025	5.733	10.636
abakteriell	17	44	180	306,75	705

Beide Gruppen zeigen ein annähernd gleiches Verteilungsmuster, wobei die Leukozytenwerte der bakteriellen Meningitiden signifikant höher liegen als die der abakteriellen Meningitiden. Es zeigt sich jedoch ein Bereich, in dem sich die

Werte beider Gruppen überschneiden. Demnach erfolgt durch die Liquorzellzahl keine sichere Trennung von bakteriellen und abakteriellen Meningitiden.

3.2 Liquoreiweiß

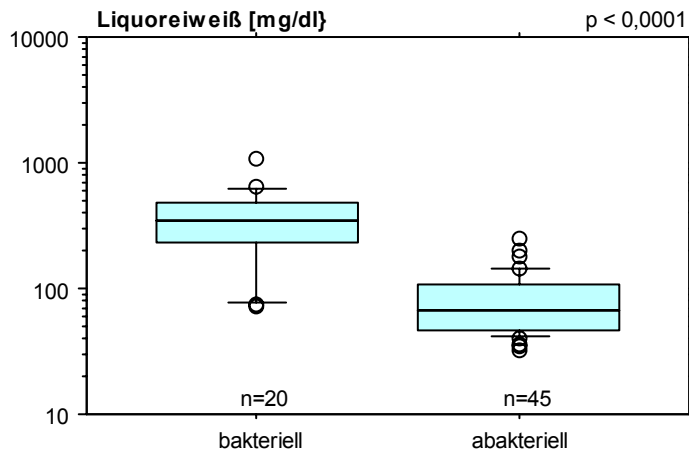


Abb. 15: Liquoreiweiß in mg/dl der unter III. 2 (S. 31) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)

Der p-Wert $< 0,0001$ zeigt einen statistisch hochsignifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Werte der 10/25/50/75/90 % Perzentilen der einzelnen Gruppen sind Tab. 23 zu entnehmen.

Tab. 23: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 15, die den Eiweißgehalt des Liquors [mg/dl] der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.

	10 %	25 %	Median	75 %	90 %
bakteriell	78,75	232,5	340,5	480	613,5
abakteriell	41,1	46,775	67,9	108,5	143

Die bakteriellen Meningitiden weisen mit einem Median bei 340,5 mg/dl einen signifikant höheren Liquoreiweißgehalt auf als abakterielle Meningitiden (Median bei 67,9 mg/dl). Dennoch zeigt sich zwischen bakteriellen und abakteriellen Meningitiden ein großer Überschneidungsbereich, wodurch eine hundertprozentige Differenzierung der beiden Gruppen anhand des Liquoreiweißgehaltes nicht möglich ist.

3.3 Liquor/Serum-Glucosequotient

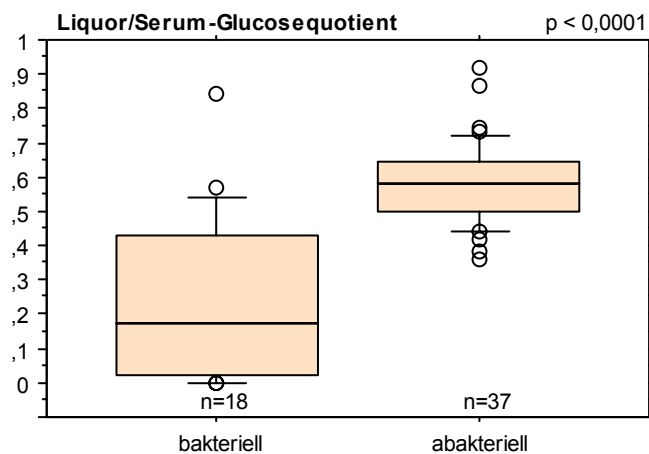


Abb. 16: Liquor/Serum-Glucosequotient der unter III. 2 (S. 31) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)

Die Berechnung des p-Wertes durch den Mann-Whitney-U-Test liefert mit $p < 0,0001$ einen hochsignifikanten Unterschied. Die Werte der 10/25/50/75/90 % Perzentilen der einzelnen Gruppen sind Tab. 24 zu entnehmen.

Tab. 24: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 16, die den Liquor/Serum-Glucosequotient der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.

	10 %	25 %	Median	75 %	90 %
bakteriell	0,001	0,24	0,176	0,431	0,538
abakteriell	0,441	0,501	0,579	0,645	0,721

Die Gruppe der bakteriellen Meningitiden ist im Vergleich zur abakteriellen Gruppe breit gestreut. Die Werte der bakteriellen Gruppe (Median bei 0,176) liegen signifikant tiefer als die der abakteriellen Meningitiden (Median bei 0,579). Dennoch überlappen die Werte beider Gruppen. Ein Ausreißer der bakteriellen Gruppe zeigt sogar einen Wert (0,84), der weit über der 90 % Perzentile der abakteriellen Gruppe (0,441) liegt.

Demgemäss existiert kein Grenzwert für den Liquor/Serum-Glucosequotienten, der beide Meningitisgruppen akzeptabel sicher trennt.

3.4 BSG

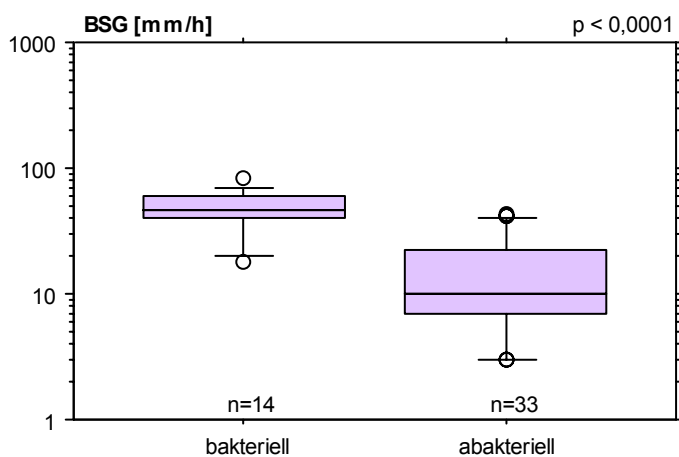


Abb. 17: BSG in mm/h der unter III. 2 (S. 31) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)

Zwischen beiden Gruppen herrscht mit $p < 0,0001$ ein hochsignifikanter Unterschied. Die Werte der 10/25/50/75/90 % Perzentilen der einzelnen Gruppen sind Tab. 25 zu entnehmen.

Tab. 25: 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 17, welche die BSG [mm/h] der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.

	10 %	25 %	Median	75 %	90 %
bakteriell	19,8	40	47	59	69,5
abakteriell	3	7	10	22,75	40,4

Die Werte der Gruppe der bakteriellen Meningitiden zeigen im Vergleich zu den abakteriellen Meningitiden eine geringe Streubreite (19,8 mm/h bis 69,5 mm/h). Die BSG-Werte der Patienten mit bakterieller Meningitis sind signifikant höher als die der abakteriellen Meningitiden, dennoch ist eine genaue Diskriminierung

beider Gruppen nicht in jedem Fall möglich, da zwischen den Werten 20 mm/h und 40 mm/h ein Überlappungsbereich vorliegt.

3.5 Serumleukozytenzahl

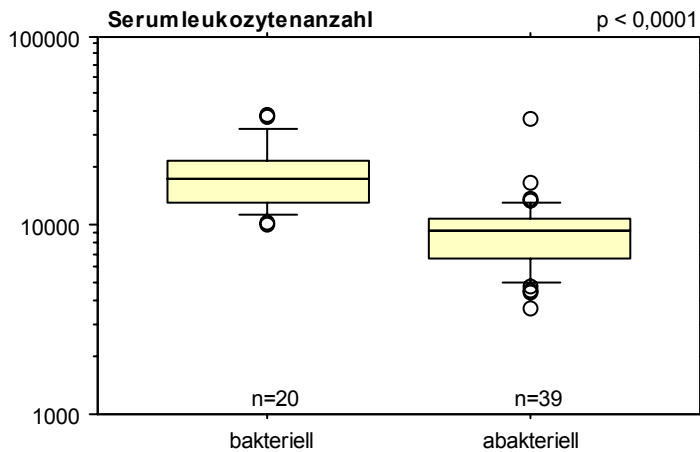


Abb. 18: Serumleukozytenzahl der unter III. 2 (S. 31) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)

Mit $p < 0,0001$ herrscht zwischen beiden Gruppen ein hochsignifikanter Unterschied. Die Werte der 10/25/50/75/90 % Perzentilen der einzelnen Gruppen sind Tab. 26 zu entnehmen.

Tab. 26: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 18, welche die Serumleukozytenzahl der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.

	10 %	25 %	Median	75 %	90 %
bakteriell	11.450	13.300	17.850	21.900	32.950
abakteriell	5.000	6.725	9.400	11.000	13.180

Alle bakteriellen Meningitiden zeigen eine Leukozytenzahl über 10.000/ μ l. Jedoch sind auch abakterielle Meningitiden in die Studie eingegangen, bei denen über 10.000/ μ l Serumleukozyten gemessen wurden. Ein Ausreißerwert liegt mit 36.594 sogar über der 90 % Perzentile der bakteriellen Meningitiden (32.950). Somit ist eine Trennung dieser Gruppen aufgrund der Serumleukozyten nicht möglich.

3.6 CRP

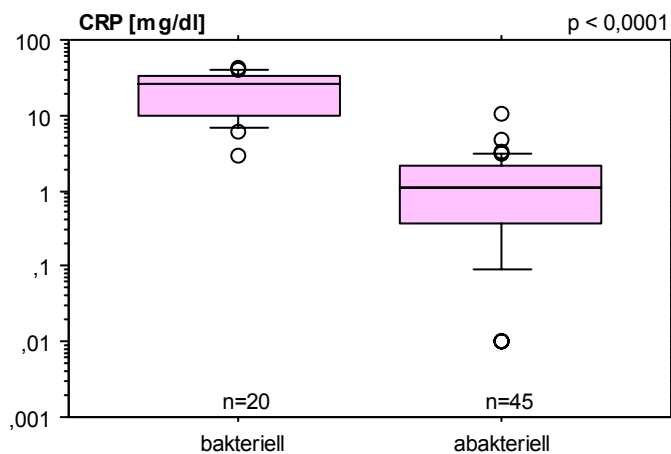


Abb. 19: CRP in mg/dl der unter III. 2 (S. 31) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)

Mit $p < 0,0001$ besteht zwischen beiden Gruppen ein hochsignifikanter Unterschied. Die Werte der 10/25/50/75/90 % Perzentilen der einzelnen Gruppen sind Tab. 27 zu entnehmen.

Tab. 27: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 19, die den CRP-Gehalt [mg/dl] der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.

	10 %	25 %	Median	75 %	90 %
bakteriell	6,68	9,93	26,24	33,04	39,045
abakteriell	0,09	0,362	1,11	2,172	3,02

Die CRP-Werte der bakteriellen Meningitiden liegen mit einem Median bei 26,24 mg/dl deutlich höher als die Werte der abakteriellen Gruppe, deren Median bei 1,11 ng/ml angesiedelt ist.

Bei einem Wert von 4 mg/dl trennt CRP mit einer Konfidenz von 95 % bakterielle und abakterielle Meningitis. Die drei Ausreißern bei 2,84 mg/dl; 4,67 mg/dl und 10,46 mg/dl entsprechen 4,6 % des Patientenguts.

3.7 PCT

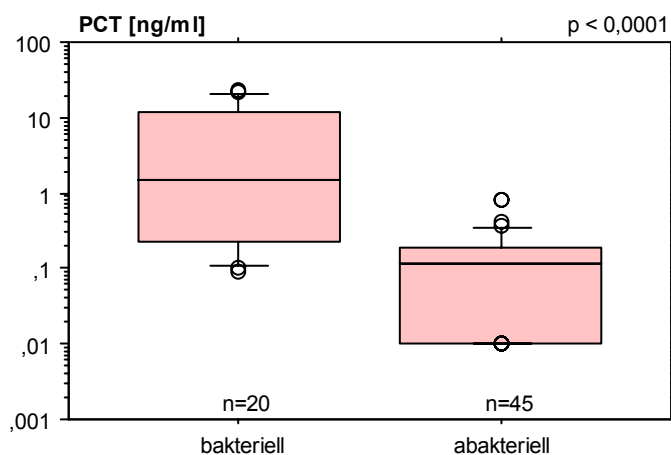


Abb. 20: PCT in ng/ml der unter III. 2 (S. 31) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)

Mit einem p-Wert <0,0001 sind die beiden Gruppen hochsignifikant unterschiedlich. Die Werte der 10/25/50/75/90 % Perzentilen der einzelnen Gruppen sind Tab. 28 zu entnehmen.

Tab. 28: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 20, die den PCT-Gehalt [ng/ml] der unterschiedlichen Patientengruppen zeigen.

	10 %	25 %	Median	75 %	90 %
bakteriell	0,107	0,225	1,504	11,533	21,139
abakteriell	0,01	0,01	0,113	0,186	0,350

Beide Gruppen zeigen eine große Streubreite der PCT-Werte, wobei die Gruppe der bakteriellen Meningitiden eine fast symmetrische Streuung um den Median 1,504 ng/ml aufweist. Die Verteilung in der Gruppe der abakteriellen Meningitiden hingegen ist asymmetrisch: 50 % der Patientendaten, die unter dem Median von 0,113 ng/ml liegen, sind stark gestreut. Die 50 % der Patientendaten die über dem Median liegen, zeigen dagegen eine kleinere Streuung, die jedoch bereits mit Werten der bakteriellen Gruppe überlappt. Folglich ist durch die PCT-Messung keine exakte Trennung zwischen bakteriellen und abakteriellen Meningitiden möglich.

4 Spezifität, Sensitivität und prädiktiver Wert der herkömmlichen Laborparameter und PCT

Tab. 29 stellt die Sensitivität, Spezifität sowie positiven und negativen prädiktiven Wert (PV_{pos}/PV_{neg}) der Liquorzellzahl, des Liquoreiweißgehaltes, des Liquor/Serum-Glucosequotienten, der BSG für Frauen und Männer, der Serumleukozytenzahl sowie CRP und PCT hinsichtlich der Unterscheidung von bakterieller und abakterieller Meningitis dar.

Tab. 29: Sensitivität (Sensi.), Spezifität (Spezi.), positiver und negativer prädiktiver Wert (PV_{pos}, PV_{neg}) in % der aufgeführten Laborparameter zur Aussage einer bakteriellen Meningitis

Laborparameter (Grenzwert)	Sensi. [%]	Spezi. [%]	PV_{pos} [%]	PV_{neg} [%]
Liquorzellzahl (1.500)	65	98	93	86
Liquoreiweiß (220 mg/dl)	75	98	94	90
Liquor/Serum- Glucosequotient (<0,3)	56	100	100	84
BSG Frauen (20 mm/h)	100	50	46	100
BSG Männer (10 mm/h)	100	53	47	100
Serumleukozyten (10.000 g/l)	100	56	53	100
CRP (0,5 mg/dl)	100	36	41	100
CRP (5-6 mg/dl)	95	98	95	98
PCT (0,5 ng/ml)	65	96	87	86
PCT (0,2 ng/ml)	75	75	58	87

5 PCT-Spiegel von antibiotisch anbehandelten und nicht anbehandelten Patienten

Abb. 21 stellt die gemessenen PCT-Spiegel der mit Antibiotika anbehandelten denen der nicht anbehandelten bakteriellen Meningitiden gegenüber. Alle Patienten stammen aus der Gruppe der erregergesicherten bakteriellen Meningitiden (BE).

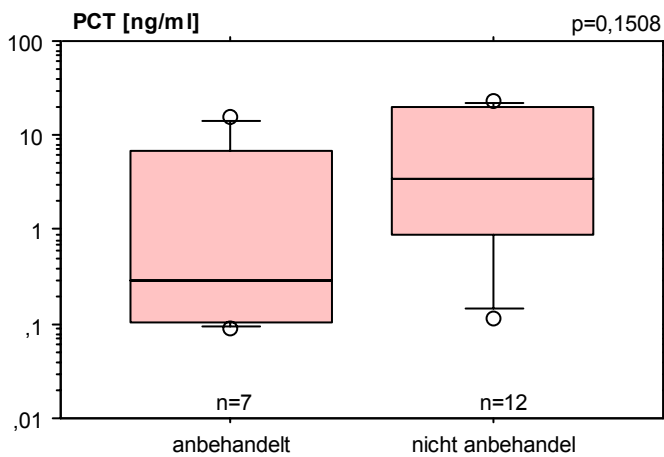


Abb. 21: PCT in ng/ml von 7 mit Antibiotika anbehandelten und 12 nicht anbehandelten Meningitiden; alle 19 Patienten stammen aus Gruppe BE (logarithmische Darstellung)

Zwischen den Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,1508$; Mann-Whitney-U-Test). Die Werte der 10/25/50/75/90 % Perzentilen der beiden Gruppen sind Tab. 30 zu entnehmen.

Tab. 30: 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 21, die den PCT-Gehalt [ng/ml] antibiotisch anbehandelter Patienten dem nicht anbehandelter Patienten gegenüberstellen.

	10 %	25 %	Median	75 %	90 %
anbehandelt	0,092	0,105	0,291	6,756	14,106
nicht anbehandelt	0,146	0,887	3,437	19,72	22,075

Nicht anbehandelte Patienten haben nur tendenziell höhere PCT-Werte.

6 PCT-Werte bei spezifischen bakteriellen Erregern

Abb. 22 stellt die PCT-Werte nach ursächlichen bakteriellen Meningitiserregern getrennt dar. In die Grafik sind alle Patienten mit einer nachweisbaren bakteriellen Meningitis eingegangen (BE, N, TBC). Sowohl Patienten mit, als auch ohne antibiotischer Vorbehandlung sind in Abb. 22 berücksichtigt. Die dargestellten durchbrochenen Linien geben die durch den Schnelltest verfügbaren Referenzwerte (0,5 ng/ml, 2 ng/ml und 10 ng/ml) wieder.

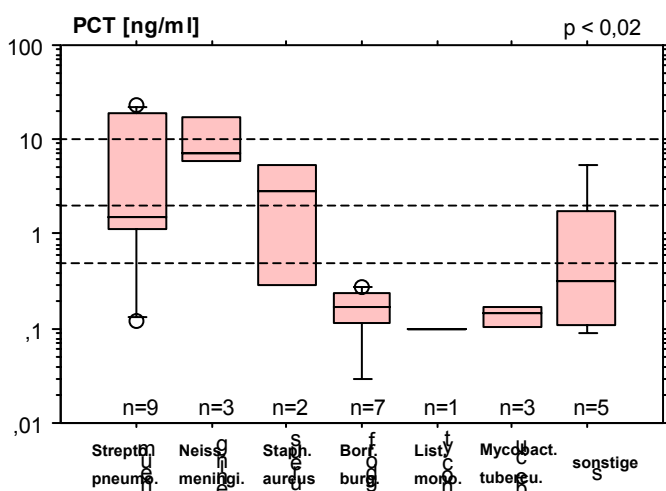


Abb. 22: PCT-Gehalt in ng/ml der bakteriellen Meningitiden, den Erregern entsprechend gegliedert (logarithmische Darstellung)

Mit dem Kruskal-Wallis Test wurde ein p-Wert von 0,0168 errechnet, der keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen den Gruppen zeigt.

Die Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der einzelnen Erregerarten sind Tab. 31 zu entnehmen.

Tab. 31: 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 22, welche die PCT-Werte [ng/ml] der unterschiedlichen bakteriellen Erreger darstellen.

	10 %	25 %	50 %	75 %	90 %
Streptococcus pneumoniae n=9	0,135	1,135	1,54	19,506	22,514
Neisseria meningitides n=3	–	5,992	7,244	17,293	–
Staphylococcus aureus n=2	–	0,291	2,813	5,334	–
Borrelia burgdorferi n=7	0,03	0,113	0,166	0,233	0,276
Listeria monocytogenes n=1	–	–	0,1	–	–
Mycobacterium tuberculosis n=3	–	0,102	0,146	0,172	–
sonstige n=5	0,09	0,108	0,315	1,762	5,293

Die höchsten Werte wurden bei Meningitiden gemessen, die durch Pneumo- und Meningokokken verursacht wurden, gefolgt von *Staphylococcus aureus*. Patienten mit durch Borrelien, Listerien und Mycobakterien hervorgerufenen Meningitiden weisen alle Werte unter 0,5 ng/ml auf. Die Streuung der Pneumokokkenmeningitiden von 0,135 ng/ml bis 22,514 ng/ml ist sehr breit.

VII Diskussion

Die akute eitrige Meningitis ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Bezüglich der Prognose und insbesondere der Nachteile, die sich aus einer polypragmatischen Behandlung ergeben, ist eine rasche Diagnostik mit einfach bestimmbaren Laborwerten hinsichtlich der Differenzierung bakterielle oder abakterielle Meningitis anzustreben. Die Diagnose sollte vor einem spezifischem Erregernachweis, der selbst bei positiver primärer Mikroskopie mehr Zeit in Anspruch nimmt, sicher gestellt sein. Da mit den konventionellen Parametern bekanntermaßen nicht in jedem Fall eine genaue Zuordnung gelingt, ist ein neuer Parameter wünschenswert, der rasch und zuverlässig eine Einteilung in bakterielle bzw. abakterielle Genese erlaubt.

Fragestellung dieser Arbeit ist, ob und bei welchem Wert PCT im Vergleich zu den herkömmlichen Parametern eine höhere Sensitivität und Spezifität hinsichtlich einer treffsicheren klassifizierende Diagnose besitzt; wie sich eine Antibiotikatherapie und eine Immunsuppression auf den PCT-Spiegel auswirkt; ob aus der Höhe des PCT-Wertes auf den vorliegenden Erreger geschlossen werden kann, und ob der schneller auswertbare Bedsidetest dem konventionellem LUMItest® vergleichbare Werte liefert.

1 Übereinstimmung zwischen Schnelltest und LUMItest®

Es zeigte sich eine vollständige Übereinstimmung von LUMItest® und BRAHMS PCT®-Q Test für PCT-Werte kleiner als 0,5 ng/ml und zwischen 0,5 ng/ml und 2 ng/ml. Bei Werten zwischen 2 ng/ml und >10 ng/ml betrug die Übereinstimmung dagegen nur ca. 80 % (siehe VI1, S. 38). Wird mittels des Bedsidetests in der Akutphase einer Meningitis ein PCT-Wert < 0,5 ng/ml festgestellt, dann ist dies eine sehr verlässliche Aussage. Bei höheren Werten

lohnt sich dagegen eine Überprüfung mittels LUMitest®. Aufgrund der geringen Fallzahl von Patienten mit Werten > 10 ng/ml (n=3) ist eine statistische Aussage über die Treffsicherheit des Bedsidetests nicht möglich; es darf aber angenommen werden, dass sie auch gegeben ist.

2 Spezifität und Sensitivität von PCT bezüglich verschiedener „cut-offs“

Abb. 23 stellt die Sensitivität und Spezifität von PCT in dieser Untersuchung hinsichtlich verschiedener „cut-off-Werte“ dar.

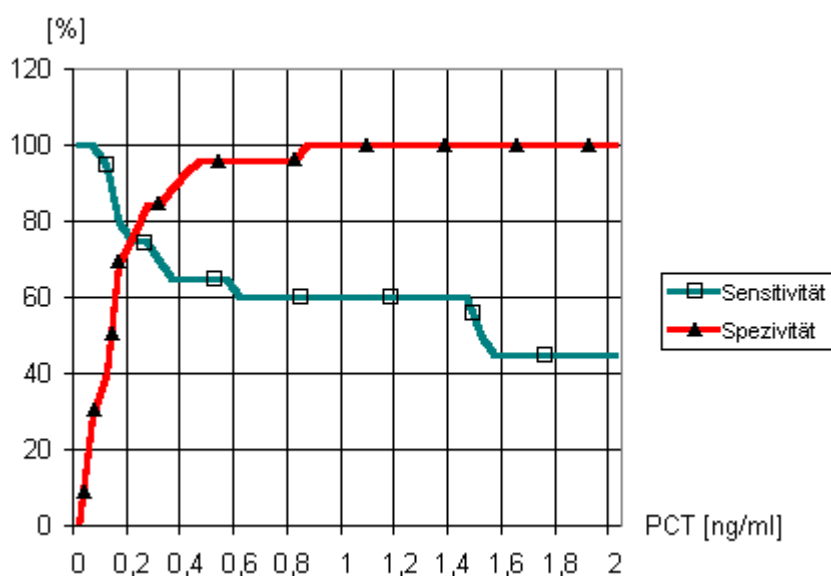


Abb. 23: Sensitivität [%] und Spezifität [%] von PCT in ng/ml hinsichtlich aller „cut-off-Werte“ bis 2 ng/ml

Ersichtlich ist, dass sich am untersuchten Patientenkollektiv von n=141 kein Grenzwert ermitteln ließ, der eindeutig genug zwischen bakterieller und abakterieller Genese einer Meningitis trennt.

Der Hersteller des PCT-Schnelltests hat als Grenzwert für eine bakterielle systemisch wirksame Infektion aufgrund vorausgegangener Untersuchungen

v. a. an Sepsispatienten 0,5 ng/ml festgesetzt [27]. Bei dieser Indikation hat PCT mittlerweile einen etablierten diagnostischen und prognostischen Stellenwert.

Für bakterielle Meningitiden hingegen ist die Studienlage bezüglich des „cut-off-Wertes“ mit meist 0,5 ng/ml [100, 102, 104]; 0,2 ng/ml [101], aber auch 1 ng/ml [103] uneinheitlich [101-103] (siehe Tab. 32).

Tab. 32: Sensitivität (Sensi.) und Spezifität (Spezi.) in % von PCT bei den entsprechenden Grenzwerten [ng/ml] der erschienenen Studien, n: Anzahl der bakteriellen Meningitiden + Anzahl der abakteriellen Meningitiden

Studie	Grenzwert [ng/ml]	Sensi. [%]	Spezi. [%]
Schwarz et al. [102] (n=16+14)	0,5 ng/ml	69	100
Jereb et al. [104] (n=20+25)	0,5 ng/ml	90	100
Gendrel et al. [100] (n=18+41)	0,5 ng/ml	94	100
diese Untersuchung (n=38+40)	0,5 ng/ml	65	96
Viallon et al. [101] (n=23+57)	0,2 ng/ml	100	100
diese Untersuchung (n=38+40)	0,2 ng/ml	75	75
Hoffmann et al. [103] (n=12)	1 ng/ml	58	–
diese Untersuchung (n=38+40)	1 ng/ml	60	100

Wird in der hier vorgelegten Untersuchung in Anlehnung an Schwarz et al. [102] auch ein Grenzwert von 0,5 ng/ml angenommen, hat die PCT-Bestimmung der hiesigen Daten hinsichtlich der Unterscheidung von bakterieller und

abakterieller Meningitis eine Sensitivität von nur 65 %, aber eine Spezifität von immerhin 96 %.

Schwarz et al. [102] errechneten für ihr Patientenkollektiv von n=30 eine ähnliche Sensitivität von nur 69 %, aber eine Spezifität von 100 %. Auch Jereb et al. [104] wählten in ihrer Studie einen Grenzwert von 0,5 ng/ml zur Differenzierung zwischen bakterieller und abakterieller Meningitis. Mit ihrem Patientenkollektiv (n=45) ergab sich somit für PCT eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 100 %.

Die Studie von Gendrel et al. [100] an 59 Kindern zog ebenso einen Grenzwert von 0,5 ng/ml für PCT zur Differenzierung zwischen bakterieller und abakterieller Meningitis heran. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität von PCT bei Kindern ist laut dieser Studie mit 94 % und 100 % anzugeben.

Insgesamt kann aufgrund der hier vorgelegten Untersuchung mit der größten Fallzahl von n=141 bei einem „cut-off“ von 0,5 ng/ml (und auch 0,2 ng/ml) PCT keine 100 %ige Spezifität mehr zugebilligt werden, da mit vorliegender Untersuchung erstmalig auch falsch positive Ergebnisse ermittelt wurden. Diskutiert werden diese Fälle unter Punkt VII.8 (Seite 85).

Viallon et al. [101] kamen in ihren Untersuchungen an 80 Patienten auf einen „cut-off“ von 0,2 ng/ml zur Differenzierung zwischen bakterieller und abakterieller Meningitis. In der Zusammenschau erkennt man, dass nur in dieser Studie von Viallon et al. [101] PCT eine Sensitivität und Spezifität von 100 % erreichte. Zwei Patienten aus dieser Studie, die an einer bakteriellen Meningitis (ohne Erregernachweis) litten, zeigten aber Werte, die nur sehr knapp über dem in dieser Studie angewandten PCT-Grenzwert von 0,2 ng/ml lagen: 0,22 ng/ml und 0,24 ng/ml. Viallon et al. [101] begründeten diese Werte mit einer bereits begonnenen Antibiotikatherapie dieser beiden Patienten zum Zeitpunkt der PCT-Messung.

Wird ein „cut-off“ von 0,2 ng/ml, wie ihn nur Viallon et al. [101] wählten, auch in den anderen Studien angewandt, sinkt deren Spezifität; in hiesiger Studie würden sowohl Sensitivität als auch Spezifität nur noch 75 % betragen.

Keine andere Untersuchung konnte diese hohe Spezifität von 100% bei einem so niedrigem „cut-off“ bestätigen. Da alle Untersucher dieselbe Messmethodik und ein gleiches Zeitfenster der Diagnostik zugrundelegten, muss es sich in der von Viallon et al. untersuchten Gruppe um einen zufälligen Selektionsbias handeln.

Hoffmann et al. [103] wählten in ihrer Studie mit 12 Patienten einen höheren Grenzwert von 1 ng/ml und errechneten für PCT eine Sensitivität von 58,3 %. Da in dieser Studie keine abakteriellen Meningitiden zum Vergleich herangezogen wurden, lässt sich die Spezifität nicht angeben.

Wird ein Grenzwert von 1 ng/ml für das Patientenkollektiv der hier vorliegenden Untersuchung zugrundegelegt, ist die Sensitivität von PCT mit 60 % und die Spezifität mit 100 % anzugeben.

In Übereinstimmung mit den anderen Untersuchungen scheint dieser hohe „PCT-cut-off-Wert“ sicher die Diagnose einer bakteriellen Meningitis zuzulassen.

Die Studie von Shimetani et al. [105], die neben PCT auch SAA (Serumamyloid A Protein) und CRP von 30 Meningitispatienten sowohl im Serum als auch im Liquor untersuchten, fand bezüglich des Serum-PCT-Spiegels zwischen den Gruppen bakterielle, virale und mykotische Meningitis keinen signifikanten Unterschied. Alle bakteriellen Meningitiden (n=7) wiesen in Übereinstimmung mit allen anderen Studien (s.o.) Serum-PCT-Werte $>0,1$ ng/ml auf, die mit der Schwere der Erkrankung korrelierten. Der Mittelwert des PCT-Gehaltes der bakteriellen Meningitiden war höher als der der viralen (n=20) oder mykotischen Meningitiden (n=3), dennoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Das ist bei einer so geringen Fallzahl auch kaum zu erwarten.

Der PCT-Wertebereich für abakterielle Meningitiden in den vorliegenden Studien ist in Tab. 33 angegeben.

Tab. 33: PCT-Messgrenzen der viralen Meningitiden [ng/ml] bei den vorliegenden Studien, n: Anzahl der abakteriellen Meningitiden

Studie	Messgrenzen der viralen Meningitiden [ng/ml]
Viallon et al. [101] (n=57)	0,01-0,10 ng/ml
Gendrel et al. [100] (n=41)	0,00-0,17 ng/ml
Jereb et al. [104] (n=25)	0,05-0,44 ng/ml
Schwarz et al. [102] (n=14)	0,12-0,29 ng/ml

Betrachtet man die Daten der vorliegende Untersuchung und die Ergebnisse anderer Studien (siehe auch Tab. 33), erscheint es wegen der Überlappung nicht sinnvoll, den Grenzwert bei 0,2 ng/ml anzusiedeln. Zudem muss berücksichtigt werden, dass mit dem PCT®-Q Test nur Werte größer oder kleiner als 0,5 ng/ml abgelesen werden können. Bezieht man diese Vorgabe des Herstellers mit ein, zeigten alle vorliegenden Untersuchungen einen mehr oder minder großen Anteil falsch negativer Ergebnisse [100-105].

Zusammengefasst erscheint im Gegensatz zu einigen Voruntersuchungen an kleineren Patientenkollektiven PCT als Parameter zur Frühdiagnose einer bakteriellen Meningitis nicht absolut verlässlich, da v. a. die Sensitivität bei einem „cut-off“ von 0,5 ng/ml mit 65 % (hiesige Studie), 69 % [102], 90 % [104] und 94 % [100] keinen hinreichend hohen Wert aufweist. Immerhin kann bei einem „cut-off“ von > 0,5 ng/ml mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit von einer bakteriellen Meningitis ausgegangen werden. Ob dies im Einzelfall ausreicht, auf eine antivirale Therapie zu verzichten, muss nach wie vor individuell klinisch und nicht nach PCT-Wert entschieden werden.

3 Stellenwert der PCT-Bestimmung im Vergleich mit anderen Laborparametern

Mit einer Sensitivität von 95 %, einer Spezifität von 98 %, einem positivem prädiktivem Wert von 95 % und einem negativem prädiktivem Wert von 98 % stellt CRP in der vorliegenden Untersuchung bei einem überlappenden Grenzwertbereich von 5 mg/dl bis 6 mg/dl den treffsichersten Parameter bezüglich der Differenzierung zwischen bakterieller versus abakterieller Meningitis dar (Tab. 34). Auch der Liquoreiweißgehalt zeigt bei einem Grenzwert von 220 mg/dl eine gute Differenzierung zwischen bakterieller und abakterieller Meningitis. An dritter Stelle steht die Liquorzellzahl, und erst dann ist PCT zu nennen, das bei einem „cut-off“ von 0,5 ng/ml eine Sensitivität von 65 %, eine Spezifität von 96 %, einen positiven prädiktiven Wert von 87 % und einen negativen prädiktiven Wert von 86 % aufweist.

Tab. 34: Sensitivität (Sensi.), Spezifität (Spezi.), positiver und negativer prädiktiver Wert (PV_{pos}, PV_{neg}) in % der vier Parameter mit der höchsten Trefferquote

Laborparameter (Grenzwert)	Sensi. [%]	Spezi. [%]	PV_{pos} [%]	PV_{neg} [%]
CRP (5-6 mg/dl)	95	98	95	98
Liquoreiweiß (220 mg/dl)	75	98	94	90
Liquorzellzahl (1.500)	65	98	93	86
PCT (0,5 ng/ml)	65	96	87	86

Auch Abb. 24 verdeutlicht nochmals, dass CRP im Vergleich zu PCT (Abb. 23) den treffsichereren Parameter zur Frühdiagnose der bakteriellen Meningitis darstellt.

Im Bereich von 5 mg/dl bis 6 mg/dl liegen Sensitivität und Spezifität bei >90 %.

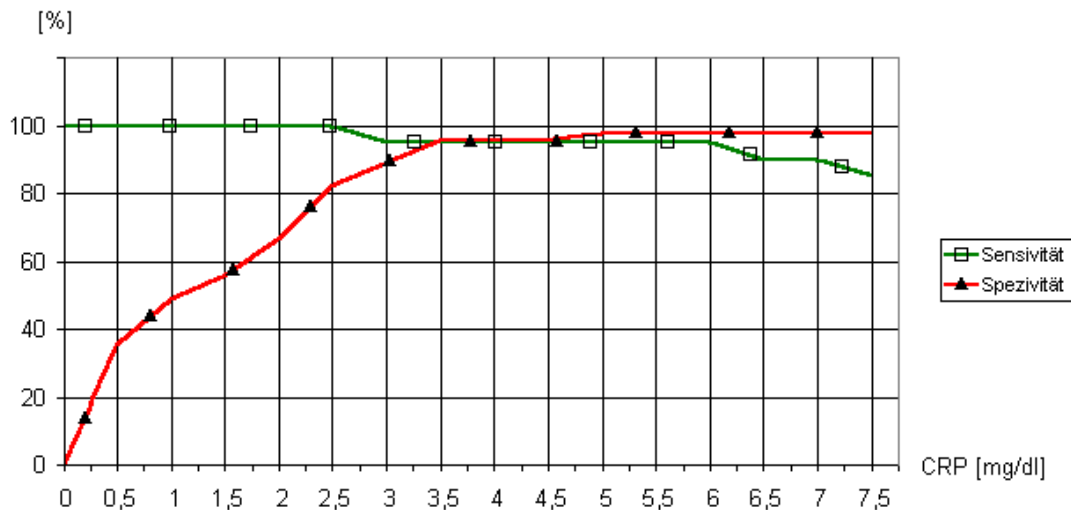


Abb. 24: Sensitivität [%] und Spezifität [%] von CRP [mg/dl] zur Frühdiagnose einer bakteriellen Meningitis

Peltola et al. [110] beschrieben bereits 1982, dass die CRP-Konzentration im Serum zur Abgrenzung einer bakteriellen gegenüber einer viralen Meningitis ein wertvoller Parameter ist. Die CRP-Werte der 16 bakteriellen Meningitiden in deren Studie lagen zwischen 8 mg/dl und 40 mg/dl. Es ist somit eine Sensitivität von 100 % anzugeben. Bei den 15 viralen Meningitiden lagen die CRP-Werte bis auf eine Patientin, die einen CRP-Wert von 2,8 mg/dl aufwies, im Referenzbereich. Es wurde zwischen den viralen und bakteriellen Meningitiden ein signifikanter Unterschied des CRP von $p < 0,001$ erreicht [110].

Jereb et al. [104] errechneten für die CRP-Werte ihrer Patientengruppe eine Sensitivität und Spezifität von 90 % und 92 % bei einem Grenzwert von 5 mg/dl zur Differenzierung zwischen bakterieller und abakterieller Meningitis. PCT mit einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 100 % bei einem „cut-off“ von 0,5 ng/ml schnitt in dieser Untersuchung im Vergleich zu CRP besser ab.

Sowohl unsere Daten, als auch die von Peltola et al. [110] sprechen dagegen für CRP als treffsichersten Parameter zur Differenzierung von bakterieller und abakterieller Meningitis.

Gendrel et al. [100] stellten in ihrer Arbeit über die diagnostische Wertigkeit von PCT zur Differenzierung zwischen bakterieller und abakterieller Meningitis bei Kindern fest, dass CRP ein „wertvoller Parameter zur Differenzierung“ sei [100]. Diese Schlussfolgerung überrascht wegen des Überlappungsbereichs zwischen bakteriellen (n=2) und viralen (n=5) Meningitiden mit CRP-Werten zwischen 2 und 5 mg/dl.

Auch Viallon et al. [101] gaben in ihrer Studie bezüglich der CRP-Werte von viralen und bakteriellen Meningitiden einen sehr breiten Überlappungsbereich an. Die CRP-Werte der bakteriellen Meningitiden reichten von 1,8 mg/dl bis 66,2 mg/dl, die entsprechenden Werte für die viralen Meningitiden reichten von 0,2 mg/dl bis 6 mg/dl.

Die Sensitivität und Spezifität des Liquoreiweißgehaltes bei einem „cut-off“ von >200 mg/dl betrug in der Studie von Viallon et al. [101] 91 % bzw. 96 %. Bei diesem Patientenkollektiv war PCT bei einem „cut-off“ von 0,2 ng/ml mit einer Spezifität und Sensitivität von 100 % dem Liquoreiweißgehalt überlegen.

Die Studie von Genton et al. [111] ermittelte bei ihrem Patientengut für den Liquoreiweißgehalt bei einem Grenzwert von >200 mg/dl eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 100 %.

Gendrel et al. [100] fanden in ihrer Studie an Kindern sowohl für die Liquorzellzahl, als auch für den Liquoreiweißgehalt der viralen und bakteriellen Meningitiden einen so weiten Überlappungsbereich, dass diese Parameter für die Differenzierung zwischen viraler und bakterieller Genese einer Meningitis nicht heranzuziehen waren.

Jereb et al. [104] hatten bei ihrem Patientenkollektiv eine 70 %ige Sensitivität und eine 96 %ige Spezifität für den Liquoreiweiß bei einem Grenzwert von 220 mg/dl. Im Vergleich zu PCT war die Bestimmung des Liquoreiweißgehaltes wesentlich weniger aussagekräftig.

Die Liquorzellzahl ist zur Differenzierung zwischen bakterieller und abakterieller Meningitis bei Krankenhaus-Aufnahme eines Patienten nicht so aussagekräftig, wie es das Lehrbuchwissen erwarten lässt. Gendrel et al. und Schwarz et al. [100, 102] fanden für die Liquorzellzahl der viralen und bakteriellen Meningitiden einen sehr weiten Überlappungsbereich.

Als naheliegende Begründung ist vorstellbar, dass der Zeitpunkt der Lumbalpunktion, die Dauer der Leukozytenimmigration sowie der Immunstatus des Patienten eine Rolle spielen. Beispielsweise zeigen immunkompromittierte Patienten auch im akuten Krankheitsstadium eine niedrige Zellzahl. Wird sehr früh im Krankheitsverlauf lumbalpunktiert, so ist die Zellzahl auch noch niedriger als Stunden später. Umgekehrt könnte eine weniger dramatisch verlaufende Encephalitis durch Viren oder weniger virulente Erreger dazu führen, dass Patienten im Krankheitsverlauf eher später in ein Krankenhaus aufgenommen und lumbalpunktiert werden, und daher die Zellinvasion länger Zeit hatte, mithin bei Punktion bereits eine relativ hohe Zellzahl gefunden wird.

**Tabelle 35: Sensi. [%] und Spezi. [%] von CRP und Liquoreiweißgehalt der vorliegenden Studien bei angegebenen Grenzwerten; Liquoreiweiß:
Liquoreiweißgehalt**

Studie	Parameter	Grenzwert	Sensi [%]	Spezi. [%]
Jereb et al. [104]	CRP	5 mg/dl	90	92
vorliegende Untersuchung	CRP	5-6 mg/dl	95	98
Jereb et al. [104]	Liquoreiweiß	220 mg/dl	70	96
Viallon et al. [101]	Liquoreiweiß	200 mg/dl	91	96
Genton et al. [111]	Liquoreiweiß	200 mg/dl	86	100
vorliegende Untersuchung	Liquoreiweiß	220 mg/dl	75	98

Fazit dieser Untersuchung ist, dass CRP mit einem Grenzwertbereich von 5-6 mg/dl den treffsichersten Parameter zur Differenzierung zwischen bakterieller und abakterieller Meningitis bei unserem Patientengut darstellte. Im Vergleich zu CRP und Liquoreiweiß ist PCT dem CRP ein deutlich unterlegener Parameter für die Frühdiagnose einer bakteriellen Meningitis. Dies bestätigt und erweitert die Ergebnisse der Untersuchungen von Peltola et al. [110], die für CRP zur Differenzierung zwischen bakterieller und abakterieller eine 100 %ige Sensitivität ermittelten.

4 Einfluss einer Antibiotikatherapie auf den PCT-Spiegel

Abb. 21 (S. 63) stellt den PCT-Wert anbehandelter und nicht anbehandelter Patienten mit einer bakteriellen Meningitis im untersuchten Patientenkollektiv gegenüber. Der Erregernachweis gelang auch bei den bereits anbehandelten Patienten. Es wurde hier aufgrund der großen Diversifikation nicht berücksichtigt, wie lange und welche Antibiotika eingenommen wurden. In der Grafik ist die Tendenz eines niedrigeren PCT-Spiegels bei anbehandelten Patienten zu erkennen, jedoch besteht zwischen diesen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Gendrel et al. [100] haben in ihrer Studie an Kindern bei acht Patienten mit bakterieller Meningitis den PCT-Verlauf während der antibiotischen Therapie verfolgt und in allen untersuchten Fällen ein deutliches Absinken des PCT-Spiegels festgestellt. Auch Viallon et al. [101] gingen aufgrund ihres Untersuchungsergebnisses von einer starken Beeinflussung des PCT-Spiegels durch Antibiotika aus: zwei Patienten aus Gruppe der bakteriellen Meningitiden hatten keine maßgeblichen erhöhten PCT-Werte (0,22 ng/ml und 0,24 ng/ml). Ein Erregernachweis war nicht gelungen, beide waren die einzigen Patienten mit antibiotischer Vorbehandlung.

Schwarz et al. sowie Jereb et al. [102, 104] haben alle Patienten mit antibiotischer Vorbehandlung aus ihrer Studie ausgeschlossen. Dennoch fanden sich in beiden Untersuchungen falsch negative Ergebnisse. Somit kann nicht angenommen werden, dass Antibiotikatherapie alleiniger Grund falsch negativer (zu niedriger) PCT-Werte ist.

Dass aber eine Antibiotikaeinnahme den PCT-Gehalt beeinflussen könnte, ergibt sich aus folgenden Überlegungen: Eine bakterizide Antibiotikatherapie führt zu Bakteriolyse. Biologisch aktive Zellwandprodukte werden vermehrt in den Liquor freigesetzt. Dies führt zu einem verstärkten Anstieg proinflammatorischer Zytokine und zu einer Exazerbation der Inflammationsreaktion [112]. Ausgehend von der Annahme, dass zwischen Zytokin- und PCT-Anstieg eine enge Korrelation herrscht und bakterielle Toxine der stärkste Induktor der PCT-Synthese sind, müsste auch der PCT-Spiegel in Folge einer Bakteriolyse ansteigen. Im weiteren Therapieverlauf jedoch sollte PCT als Parameter für den Heilungsprozess wieder abfallen, was die Studie von Gendrel et al. [100] an Kindern auch bestätigte. Gleichbleibend hohe PCT-Spiegel deuten auf ein Fortbestehen der Entzündung hin und könnten somit „non-responder“ bzw. eine inadäquate Antibiotikawahl aufdecken.

Dennoch ist es auch mit den vorliegenden Daten nicht möglich, eine Aussage darüber zu treffen, inwieweit eine bereits eingeleitete Antibiotikatherapie die PCT-Diagnostik beeinflusst. Ursache dafür ist die in Anbetracht der Anzahl untersuchter Proben zu unsystematische Diversifikation der verabreichten Menge und Art von Antibiotika bis zur PCT-Bestimmung.

5 PCT bei unterschiedlichen bakteriellen Erregern

Aus Abb. 22 (S. 65) wird ersichtlich, dass die Patienten, die einen PCT-Wert über 10 ng/ml aufwiesen, alle an einer durch einen häufigen und typischen Erreger verursachte Meningitis litten. Dies bestätigt die Befunde von Hoffmann et al. [103], die in ihrer Studie beschreiben, dass Patienten, die an einer durch

Streptococcus pneumoniae und *Neisseria meningitidis* verursachten Meningitis erkrankten, einen deutlich höheren PCT-Spiegel aufwiesen als Patienten, deren Meningitis durch weniger häufige Erreger (wie z. B. *S. intermedius* oder gram-positive Kokken) hervorgerufen worden war.

Jedoch darf der Umkehrschluss, dass die „typischen“ Meningitiserreger immer PCT-Werte über 10 ng/ml verursachen, nicht gezogen werden. Die Werte für nicht anbehandelte Pneumokokken-Meningitiden lagen in dem hier untersuchten Patientengut zwischen 0,16 ng/ml und 23,1 ng/ml.

Aus Abb. 22 (S. 65) ist weiterhin ersichtlich, dass bestimmte bakterielle Erreger in allen Fällen mit PCT-Werten unter 0,5 ng/ml einhergingen. Hierzu zählen die durch *Mycobakterien* und *Borrelia burgdorferi* bedingten

Meningoencephalitiden. Auch der einzelne durch *Listeria monocytogenes* verursachte Meningitisfall zeigte mit 0,1 ng/ml keinen pathologisch erhöhten PCT-Spiegel. Allerdings ist auch anzumerken, dass dieser Patient bereits antibiotisch anbehandelt war.

Bestätigt werden diese Ergebnisse durch Schwarz et al. [102], die in ihrer Arbeit unter anderem eine tuberkulöse Meningitis und eine Lyme-Meningitis zweier Patienten angaben, deren PCT-Werte kleiner 0,5 ng/ml waren. Auch in der Untersuchung von Lotric-Furlan et al. [113] an 50 Borreliosepatienten konnte weder einen PCT-Anstieg im Liquor noch im Serum verzeichnet werden.

Jereb et al. [104] zeigten in ihrer Untersuchung von 20 erregergesicherten bakteriellen Meningitiden ohne Anbehandlung zwei „falsch negative“ Ergebnisse. Beide Patienten litten unter einer durch *Listeria monocytogenes* verursachten Meningitis. Gegenläufige Ergebnisse ergab jedoch die Studie von Viallon et al. [101]: In der Gruppe der bakteriell bedingten Meningitiden waren u. a. fünf Patienten mit einer Listerien-Meningitis aufgenommen worden; alle fünf Patienten wiesen pathologisch erhöhte PCT-Spiegel (>0,5 ng/ml) auf. In den weiteren bisher veröffentlichten Studien an Erwachsenen zu diesem Thema wurden die oben genannten Erreger nicht einzeln aufgeführt [100-105].

PCT-Werten zwischen 0,5 ng/ml und 10 ng/ml konnte kein bestimmter Erreger zugeordnet werden.

Ein Erklärungsansatz für das Ausbleiben des PCT-Anstiegs könnte in der Art und/oder Menge des Endotoxinspiegels liegen. Das Endotoxin LPS stellt einen der stärksten Induktoren für die PCT-Freisetzung dar [18]. LPS findet sich in der äußeren Zellmembran gramnegativer Bakterien. Die drei genannten Erreger sind dagegen grampositiv. Mycobakterien und Borrelien zeigen zudem Besonderheiten im Aufbau der Zellwand.

Weiterhin unterscheiden sich die Bakterienarten in der Art der von ihnen hervorgerufenen Immunantwort von den konventionellen Meningitiserregern: Mycobakterien und Listerien, die sich intrazellulär vermehren, rufen stets eine zelluläre Immunantwort hervor, die v.a. in Bezug auf die beteiligten Zytokine (TNF- α , TNF- γ , IFN- γ) eher der Immunantwort auf Viren als der auf extrazellulär lebende Bakterien gleicht [114]. Desweiteren setzen diese beide Bakterienarten die Sonderform einer granulomatösen Entzündung in Gang.

In unserem Patientengut wiesen alle durch Mycobakterien, Borrelien und Listerien hervorgerufene Meningitiden PCT-Werte $< 0,5$ ng/ml auf.

Zusammengefasst spricht daher eine PCT-Erhöhung > 10 ng/ml in der Akutphase am ehesten für eine bakterielle Meningitis (durch Pneumokokken oder Meningokokken), PCT-Werte $< 0,5$ ng/ml dagegen für eine Meningitis durch Viren oder schwer anzüchtbare/nachweisbare Bakterien wie Mycobakterien, Borrelien oder Listerien. Dazwischen liegt ein Bereich, der keine hinreichende sichere Zuordnung zu Erregertypen zulässt.

6 PCT bei immunkompromittierten Meningitis-Patienten

In dieser Untersuchung wurden Patienten mit Diabetes mellitus, mit einer HIV-Infektion, Tumorleiden, chronischem Alkoholabusus, Cortison- oder Chemotherapie als immunkompromittiert eingestuft; eine Neutropenie war nicht Bedingung.

Drei Patienten aus der Gruppe der erregergesicherten bakteriellen Meningitiden (BE) wiesen eines dieser Kriterien auf. Sie zeigten hinsichtlich der PCT-Synthese unterschiedliche Befunde (Tab. 36): Ein Patient wies einen PCT-Spiegel von 5,2 ng/ml auf, während bei den anderen beiden Patienten keine pathologisch erhöhten PCT-Spiegel (0,009 ng/ml und 0,1 ng/ml) gemessen wurden.

Zur Frage, ob immunsupprimierte Patienten überhaupt PCT induzieren, liegen kontroverse Angaben vor: Al-Nawas et al. [115] verglichen den PCT-Spiegel von Immunsupprimierten (n=122) und von Patienten mit intaktem Immunsystem bei einer systemischen Infektion. In der Akutphase ließen die beiden Gruppen keinen Unterschied hinsichtlich des PCT-Spiegels erkennen, ab dem dritten Tag aber sank der PCT-Spiegel der Immunsupprimierten stetig bis auf den Normalwert. Das septische Kontrollkollektiv zeigte in dieser Zeit dagegen signifikant höhere PCT-Werte.

Hoffmann et al. [103] zeigten in ihrer Studie, dass ein Patient trotz jahrelanger Einnahme von 8 mg Methylprednisolon pro Tag beim Auftreten einer bakteriellen Meningitis einen erheblichen PCT-Anstieg auf 23 ng/ml induzierte. Hingegen stellten Gerard et al. [116] in ihrer Studie mit HIV-Patienten fest, dass Patienten (n=5) mit einer systemischen mycobakteriellen Infektion keinen PCT-Anstieg induzierten.

Die jüngste Studie von Ciaccio et al. [53] an 54 hämatonkologischen Patienten erbrachte folgende Ergebnisse: von 30 Patienten mit per Erregernachweis gesicherten bakteriellen Infektion zeigten 27 einen PCT-Anstieg über 0,5 ng/ml, von neun Patienten mit erregergesicherter viraler Infektion blieb nur ein Patient bezüglich des PCT-Spiegels im Normbereich (<0,5 ng/ml) so wie nur drei von 15 Kontrollprobanden Werte unter 0,5 ng/ml hatten. Nicht nur die geringe Fallzahl macht das Ergebnis schwierig bewertbar, sondern auch der nur unscharf definierte Immunstatus.

Zusammengefasst lässt sich aufgrund der vorliegenden Daten keine Erwartungsregel bezüglich der PCT-Expression bei Immunsupprimierten aufstellen.

Tab. 36: PCT-Spiegel in ng/ml (LUMItest®) und Serumleukozytenzahl von immunsupprimierten Patienten; alle Patienten stammen aus der Gruppe der erregergesicherten bakteriellen Meningitiden (BE); *ab*: antibiotisch anbehandelt

Diagnose	Grund der Immunsuppression	PCT [ng/ml]	Serum-leukozyten
bakterielle Meningomyeloradikulitis (Strepto. A)/ <i>ab</i>	Diabetes mellitus	0,09	13.200
Listerien-Meningoenc. mit Sepsis/ <i>ab</i>	aufgrund chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung kortikosteroidpflichtig (30 mg Methylprednisolon pro Tag)	0,1	12.600
bakt. Meningitis (gram+ Kokken, gram-Stäbchen, Strept. pneum.)/ <i>ab</i> Aspirationspneumonie	Ösophagus-Karzinom (kombinierte Radio-, Chemo- und Lasertherapie)	5,2	17.200

7 Kasusitiken der Patienten mit falsch negativem PCT-Ergebnis

Sieben Patienten aus der Gruppe mit gesicherter bakterieller Meningitiden mit typischem Erregernachweis (BE) hatten keinen PCT-Anstieg über 0,5 ng/ml (siehe Tab. 25). Die Diagnose einer bakteriellen Meningitis mittels PCT-Messung wäre bei 5 % des untersuchten Kollektivs daher nicht gestellt worden.

Auf die durch Mycobakterien und *Borrelia burgdorferi* verursachten Meningitiden (Gruppen N und TBC) wurde unter IV. 5 (S. 78) bereits eingegangen, diese Fälle sind hier nicht aufgelistet.

Aus Tab. 37 ist ersichtlich, dass es sich bei allen Patienten mit „falsch negativem Ergebnis“ um Männer handelte. Es kann davon ausgegangen werden, dass dies durch die niedrige Fallzahl zu erklären ist, denn in anderen Studien sind auch Frauen mit bakterieller Meningitis ohne PCT-Anstieg (über 0,5 ng/ml) vertreten [102, 103]. Auch die Art des Erregers lässt keine Gemeinsamkeiten erkennen. Es wurden sowohl Pneumokokken als auch seltenere Erreger (z. B. Streptokokken der Gruppe A) diagnostiziert. Das Ausbleiben des erwarteten PCT-Anstiegs kann ebenso wenig durch einen Medikamenteneinfluss begründet werden, da sowohl antibiotisch anbehandelte, als auch nicht anbehandelte Patienten aufgeführt sind. Bei allen Patienten war aufgrund einer Liquorpleozytose oder eines erhöhten CRP-Spiegels der initiale Verdacht auf eine eitrige Meningitis gegeben. Die PCT-Werte konnten diese zutreffende Diagnose jedoch nicht bestätigen.

Zusammenfassend wiesen die Patienten, die wider Erwarten einen niedrigen PCT-Spiegel aufwiesen, keine erkennbaren Gemeinsamkeiten auf. Dies unterstreicht, dass PCT in der Frühdiagnose der bakteriellen Meningitis als alleiniger oder maßgeblicher Parameter nicht ausreicht.

Alter	Diagnose	Bemerkungen	Liquorzell-	PCT	CRP
Sex	Erreger/ab/na		zahl	[ng/ml]	[mg/dl]
23 J. m	bakt. Meningitis (Häm. influ.)/na	bekannte Hepatitis B; sporadischer, nasaler Drogenmissbrauch	1.960	0,315	7,34
40 J. m	bakt. Meningoenc. (Staph. aureus)/ab	Diszitis; bakt. Meningoenc. infolge epiduraler spinaler Phlegmone	12.827	0,291	9,21
90 J. m	bakt. Meningitis (gram+ Stäbchen)/na	chr. Bronchitis; kompletter Mediainfarkt (links); Serie fokaler Krampfanfälle; Pat. Verstarb	1.520	0,114	10,65
73 J. m	Listerien-Meningoenc. mit Sepsis/ab	Z. n. Zosterradikuloneuritis; chr.-obstruktive Lungenerkrankung → kortikosteroidpflichtig; Soor-Ösophagitis; chr. Corpusgastritis	325	0,1	30,3
18 J. m	Pneumokokken- Meningitis/na	Keine	1.048	0,16	8,83
73 J. m	bakterielle Meningomyeloradikulitis (Strepto A)/ab	epiduraler Abszess; Niereninsuffizienz; Diabetes mellitus; Ulcus cruris	113	0,09	6,02
43 J. m	Pneumokokkenmeningitis otogen/ab	Otitis media mit Trommelfellperforation	3.733	0,119	2,84

Tab. 37: Liquorzellzahl, PCT in ng/ml und CRP in mg/dl von 7 Patienten aus der Gruppe BE (erregersicherte bakterielle Meningitis), die PCT-Spiegel < 0,5 ng/ml aufwiesen; ab: anbehandelt, na: nicht anbehandelt, m: männlich, J.: Jahre

8 Kasuistiken der Patienten mit falsch positivem PCT-Ergebnis

Keine der bisher erschienenen Studien beschreibt Patienten, die trotz einer abakteriellen Meningitis einen PCT-Anstieg über 0,5 ng/ml aufwiesen [100-105]. In der vorliegenden Studie finden sich jedoch erstmals zwei Fälle, bei denen trotz gesicherter abakterieller Meningitis PCT-Werte von 0,8 ng/ml und 0,817 ng/ml gemessen wurden. Sie sind in Tab. 26 dargestellt.

Tab. 38: Liquorzellzahl, PCT in ng/ml und CRP in mg/dl von zwei Patienten mit abakterieller Meningitis, die PCT-Spiegel > 0,5 ng/ml aufwiesen; w: weiblich; m: männlich; J.: Jahre

Alter Sex	Diagnose	Bemerkungen	Liquor- zellzahl	PCT [ng/ml]	CRP [mg/dl]
62 J. w	VZV-Enc. bei Zoster ophthalmicus	dialysepflichtige Niereninsuffizienz	17	0,8	0,96
67 J. m	para-/postinfektiöse Polyneuroradikulo- myeloenc. (kein Erregernachweis)	Sinusitis ethmoidalis et maxillaris; V. a. beginnende Mycosis fungoides	1.125	0,817	10,46

Bei diesen Patienten handelt es sich um eine 62-jährige Frau, die bei einem Zoster ophthalmicus eine VZV-Encephalitis entwickelte. Eine denkbare kutane Superinfektion oder eine andere Entzündung konnte bei ihr nicht gefunden werden. Die Patientin litt an einer länger bestehenden dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, die aber laut der Studien von Meisner et al. [34, 36] keinen Einfluss auf den PCT-Spiegel ausübt.

Bei dem zweiten Patienten, der einen „falsch positiven“ PCT-Anstieg aufwies, handelte es sich um einen 67-jährigen Mann, der nach einer Sinusitis das

Vollbild einer akuten Polyradikulomyeloencephalitis ohne Erregernachweis entwickelte. Er wurde der Gruppe der autoimmunen Meningoencephalitiden/ Encephalomyelitiden (A) zugeordnet. Die anderen Patienten der Gruppe A hatten keinen PCT-Anstieg. Dies bestätigt die Aussage von Oberhoffer et al. [33], dass PCT - im Gegensatz zu CRP und Zytokinen - bei autoimmunologischen Erkrankungen nicht ansteigt.

Der Grund falsch-positiver Befunde könnte darin zu suchen sein, dass proinflammatorische Zytokine Ursache der PCT-Induktion waren [114, 117]. Es ist auch nicht vollständig auszuschließen, dass diese Patienten an einer zusätzlichen bakteriellen Infektion litten, die von dem Behandelnden nicht erkannt und nicht therapiert wurde.

VIII Zusammenfassung

Die Prognose einer lebensbedrohlichen Meningitis wird bestimmt durch möglichst erregergerechte und möglichst frühzeitige Therapie. Dabei spielt die Unterscheidung zwischen eitriger Meningitis durch typische oder schwer anzüchtbare Bakterien und abakterieller Meningitis eine Rolle, um die potentiellen Komplikationen unnötiger Polypragmasie zu vermeiden. Daher sind möglichst einfach und rasch zu bestimmende Laborparameter zur Untersuchung wünschenswert. Als relativ neuer Parameter zur Differenzierung bakterieller von nicht bakteriellen Infekten ist Procalcitonin (PCT) eingeführt, dessen Bestimmung jetzt auch am Krankenbett möglich ist. PCT hat bisher seine Nützlichkeit v. a. in der Sepsiserkennung und –therapie gezeigt.

Erste Fragestellung dieser retrospektiven Analyse von Meningoencephalitispatienten war, ob bei Erwachsenen durch Messung des PCT-Spiegels eine Differenzierung zwischen bakterieller oder viraler Genese gelingt, und ob der Bedsidetest so zuverlässig ist wie der aufwändigere LUMItest®. Dazu wurden retrospektiv die Daten von 141 Patienten erhoben, die 1992-2001 an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg mit gesicherter Meningitis behandelt wurden, von denen sowohl Akten als auch Liquor- und Serumasservate vorlagen, in denen die PCT-Messungen durchgeführt wurden.

In den Untersuchungen von Schwarz et al. [102], Gendrel et al. [100] und Jereb et al. [104] wurde bei einem PCT-Grenzwert von 0,5 ng/ml eine Spezifität von 100 % für die Differenzierung bakterielle versus abakterielle Meningitis gefunden. Dagegen wären bei gleicher Messmethodik im hier vorliegendem größeren Patientengut 35 % der gesicherten bakteriellen Meningitiden bei einem „cut-off“ von 0,5 ng/ml nicht als solche erkannt worden. 5 % der nicht-bakteriellen Meningitiden wären mittels PCT-Messung als bakteriell eingestuft worden.

Im hier untersuchten Patientenkollektiv hatte PCT als diagnostischer Parameter für diese Fragestellung bei einem Grenzwert von 0,5 ng/ml eine Sensitivität von 65 % und eine Spezifität von 96 %. Eine 100 % Spezifität wäre in unserer Untersuchung bei einem „cut-off“ von 1 ng/ml erreicht worden.

Diese Grenze wird jedoch auf dem Schnelltest nicht angegeben. Es stellte sich hier heraus, dass der PCT®-Q Schnelltest im Bereich > 0,5 ng/ml bzw. <0,5 ng/ml dem LUMItest® vergleichbare Ergebnisse lieferte. Das bedeutet zwar, dass alle bakteriellen Meningitiden durch typische Erreger (Meningokokken und Pneumokokken) rasch und sicher bettseitig mittels PCT-Schnelltest hätten identifiziert werden können. Aber ein niedriger PCT-Wert schloss eine bakterielle Meningitis, insbesondere eine durch „atypische Erreger“ wie Listerien und Mycobakterien, nicht sicher aus.

Denkbare Störgrößen für das vorliegende Ergebnis sind Antibiotikagabe und Immunschwäche. Ein statistisch auffallender Einfluss einer Antibiotikatherapie auf den PCT-Spiegel konnte in unserem Patientengut nicht festgestellt werden. Für die wenigen Fälle mit anzunehmender verminderter Immunleistung ließ sich keine Regel bezüglich der PCT-Reaktion ableiten.

Damit erscheint der Schnelltest im klinischen Alltag für eine 100% spezifische, sichere Unterscheidung bakterielle vs. nicht-bakterielle Meningoenzephalitis nicht geeignet; das bisher größte untersuchte Kollektiv hat den in der Literatur angegebenen „cut-off“ von 0,5 ng/ml für eine sichere Differenzierung nicht bestätigen können.

Die zweite Frage ist, ob die Messung des PCT den traditionellen Parametern Liquorzellzahl, Liquoreiweiß, Liquor/Serum-Glucosequotient, BSG, Serumleukozytenzahl oder CRP bezüglich Spezifität und Sensitivität in der Differentialdiagnose überlegen ist. Es zeigte sich, dass CRP bei einem Grenzwert von 5-6 mg/dl mit einer Sensitivität und Spezifität von 95 % und

98 % die sicherste Differenzierung zwischen bakterieller und abakterieller Meningitis bei diesem Patientenkollektiv leistete.

Mithin kann die PCT-Bestimmung am Krankenbett in der Akutaufnahmesituation eines Patienten mit Meningoencephalitis bei Werten > 10 ng/ml zwar treffsicher die Diagnose einer Meningokokken- oder Pneumokokken-Infektion stützen. Für jede darüber hinaus gehende Schlussfolgerung erscheint die PCT-Messung aber entbehrlich wegen mangelhafter Spezifität und Sensitivität und v.a. der Unterlegenheit gegenüber traditionell herangezogenen Laborparametern, insbesondere CRP.

Folglich erwies sich die Bestimmung des PCT bei akuter Meningoencephalitis als entbehrlich.

IX Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Anzahl und Letalität der gemeldeten Meningokokken-Fälle, Deutschland, 2001-2003 [9, 10] [11]	2
Tab. 2: Einteilung der Meningitiden, nach [13]	4
Tab. 3: Angegebene Symptome bei übermittelten Fällen invasiver Meningokokken-Erkrankungen, Deutschland 2003 (n=752), * Mehrfachnennungen möglich [10]	5
Tab. 4: primär neurotrope und nicht primär neurotrope Viren, die Ursache einer Meningitis sein können, modifiziert nach [14].....	10
Tab. 5: Anteile der wichtigsten identifizierten ursächlichen Viren bei im Jahr 200 gemeldeten 177 viralen Meningoencephalitiden [8]	11
Tab. 6: PCT-Spiegel bei verschiedenen Erkrankungen (Erwachsene).....	20
Tab. 7: PCT-Spiegel bei verschiedenen pädiatrischen Erkrankungen	24
Tab. 8: vorliegende Studien, die PCT hinsichtlich der Differenzierung bakterielle/abakterielle Meningitis überprüft haben; Err.nachw.: Erregernachweis	26
Tab. 9: Fallselektion für das Patientengut dieser Arbeit; h=Stunden	29
Tab. 10: Patientengruppen mit den zugehörigen Einschlusskriterien.....	30
Tab. 11: Zuordnung der Erreger zu den 20 Patienten mit gesicherter bakterieller Meningitis (ohne Mycobakterien und Borrelien)	31
Tab. 12: Zuordnung der Erreger zu den 40 Patienten mit viraler Meningitis	32
Tab. 13: Grenzwerte der Laborparameter zur Differenzierung zwischen bakterieller/abakterieller Meningitis	33
Tab. 14: Vergleich von LUMI- und BRAHMS PCT®-Q Test mit Hilfe einer erweiterten Vierfeldertafel	39
Tab. 15: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 7, welche die Liquorzellzahl der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.....	40
Tab. 16: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 8, die den Liquoreiweiß [mg/dl] der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.....	42

Tab. 17: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 9, die den Liquor/Serum-Glucosequotient der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.	44
Tab. 18: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 10, welche die BSG [mm/h] der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen. Hinweis: Männer (Normbereich bis 10 mm/h) und Frauen (Normbereich bis 20 mm/h) sind nicht getrennt dargestellt	46
Tab. 19: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 11, welche die Serumleukozytenzahl der entsprechenden Meningitisgruppen darstellen.....	48
Tab. 20: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 12, die den CRP [mg/dl] der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.	50
Tab. 21: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 13, die den PCT-Gehalt [ng/ml] der unterschiedlichen Patientengruppen darstellt.....	51
Tab. 22: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 14, die Liquorzellzahl der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.....	53
Tab. 23: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 15, die den Eiweißgehalt des Liquors [mg/dl] der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.	54
Tab. 24: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 16, die den Liquor/Serum-Glucosequotient der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.	56
Tab. 25: 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 17, welche die BSG [mm/h] der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.	57
Tab. 26: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 18, welche die Serumleukozytenzahl der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.....	58
Tab. 27: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 19, die den CRP-Gehalt [mg/dl] der unterschiedlichen Patientengruppen darstellen.....	60

Tab. 28: Werte der 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 20, die den PCT-Gehalt [ng/ml] der unterschiedlichen Patientengruppen zeigen.....	61
Tab. 29: Sensitivität (Sensi.), Spezifität (Spezi.), positiver und negativer prädiktiver Wert (PV_{pos} , PV_{neg}) in % der aufgeführten Laborparameter zur Aussage einer bakteriellen Meningitis.....	62
Tab. 30: 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 21, die den PCT-Gehalt [ng/ml] antibiotisch anbehandelter Patienten dem nicht anbehandelter Patienten gegenüberstellen.....	64
Tab. 31: 10/25/50/75 und 90 % Perzentilen der Boxplots von Abb. 22, welche die PCT-Werte [ng/ml] der unterschiedlichen bakteriellen Erreger darstellen.....	66
Tab. 32: Sensitivität (Sensi.) und Spezifität (Spezi.) in % von PCT bei den entsprechenden Grenzwerten [ng/ml] der erschienenen Studien, n: Anzahl der bakteriellen Meningitiden + Anzahl der abakteriellen Meningitiden.....	69
Tab. 33: PCT-Messgrenzen der viralen Meningitiden [ng/ml] bei den vorliegenden Studien, n: Anzahl der abakteriellen Meningitiden.....	72
Tab. 34: Sensitivität (Sensi.), Spezifität (Spezi.), positiver und negativer prädiktiver Wert (PV_{pos} , PV_{neg}) in % der vier Parameter mit der höchsten Trefferquote.....	73
Tabelle 35: Sensi. [%] und Spezi. [%] von CRP und Liquoreiweißgehalt der vorliegenden Studien bei angegebenen Grenzwerten; Liquoreiweiß: Liquoreiweißgehalt	76
Tab. 36: PCT-Spiegel in ng/ml (LUMItest®) und Serumleukozytenzahl von immunsupprimierten Patienten; alle Patienten stammen aus der Gruppe der erregergesicherten bakteriellen Meningitiden (BE); <i>ab</i> : antibiotisch anbehandelt	82
Tab. 37: Liquorzellzahl, PCT in ng/ml und CRP in mg/dl von 7 Patienten aus der Gruppe BE (erregergesicherte bakterielle Meningitis), die PCT-Spiegel < 0,5 ng/ml aufwiesen; <i>ab</i> : anbehandelt, <i>na</i> : nicht anbehandelt, <i>m</i> : männlich, <i>J.</i> : Jahre	84

Tab. 38: Liquorzellzahl, PCT in ng/ml und CRP in mg/dl von zwei Patienten mit abakterieller Meningitis, die PCT-Spiegel > 0,5 ng/ml aufwiesen; w: weiblich; m: männlich; J.: Jahre 85

X **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Erregerspezifische Letalitätsrate gemeldeter bakterieller Meningitiden, ausgenommen der Meningokokken-Meningitiden, neue Bundesländer und Berlin 1992-2000 (n=316) [8]	1
Abb. 2: Gemeldete bakterielle Meningitiden, Deutschland 1980-2000: Inzidenz über die Jahre 1980-2000; übernommen aus [8]	9
Abb. 3: Gemeldete bakterielle Meningitiden (außer Meningokokken-Meningitiden) in den neuen Bundesländern und Berlin 2000 (n=224): Prozentualer Anteil der verschiedenen Erreger; modifiziert nach [8].....	9
Abb. 4: Schematische Darstellung der Aminosäuresequenz von PCT; modifiziert nach [17]	12
Abb. 5: Zeitlicher Verlauf der Plasmakonzentrationen von PCT, CRP und den Zytokinen IL-6, IL-10 und TNF- α nach einem operativem Trauma; übernommen aus [26]	14
Abb. 6: BRAHMS PCT®-Q Test.....	35
Abb. 7: Liquorzellzahl der oben erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung).....	40
Abb. 8: Eiweißgehalt des Liquors in mg/dl der unter III. 1 (S. 21) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)	41
Abb. 9: Liquor/Serum-Glucosequotient der unter III. 1 (S. 21) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)	43
Abb. 10: BSG in mm/h der unter III. 1 (S. 21) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung).....	45
Abb. 11: Serumleukozytenzahl der unter III. 1 (S. 21) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)	47
Abb. 12: CRP in mg/dl der unter III. 1 (S. 21) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung).....	49
Abb. 13: PCT in ng/ml der unter III. 1 (S. 21) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung).....	51
Abb. 14: Liquorzellzahl der oben erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung).....	53

Abb. 15: Liquoreiweiß in mg/dl der unter III. 2 (S. 31) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)	54
Abb. 16: Liquor/Serum-Glucosequotient der unter III. 2 (S. 31) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)	55
Abb. 17: BSG in mm/h der unter III. 2 (S. 31) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung).....	57
Abb. 18: Serumleukozytenzahl der unter III. 2 (S. 31) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung)	58
Abb. 19: CRP in mg/dl der unter III. 2 (S. 31) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung).....	59
Abb. 20: PCT in ng/ml der unter III. 2 (S. 31) erläuterten Patientengruppen (logarithmische Darstellung).....	60
Abb. 21: PCT in ng/ml von 7 mit Antibiotika anbehandelten und 12 nicht anbehandelten Meningitiden; alle 19 Patienten stammen aus Gruppe BE (logarithmische Darstellung).....	63
Abb. 22: PCT-Gehalt in ng/ml der bakteriellen Meningitiden, den Erregern entsprechend gegliedert (logarithmische Darstellung)	65
Abb. 23: Sensitivität [%] und Spezifität [%] von PCT in ng/ml hinsichtlich aller „cut-off-Werte“ bis 2 ng/ml.....	68
Abb. 24: Sensitivität [%] und Spezifität [%] von CRP [mg/dl] zur Frühdiagnose einer bakteriellen Meningitis.....	74

XI Abkürzungsverzeichnis

1 Maßeinheiten

mg/dl: Milligramm pro Deziliter

mm/h: Millimeter pro Stunde

ng/ml: Nanogramm pro Milliliter

2 weitere Abkürzungen

Abb.: Abbildung

Ak: Antikörper

ARDS: acute/adult respiratory distress syndrom

bakt.: bakteriell

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

CRP: C-reaktives-Protein

CT: Computertomographie

CT-mRNA: Calcitonin-messenger Ribonukleinsäure

chr.: chronisch

DNA: Desoxyribonukleinsäure

ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

Err.nachw.: Erregernachweis

FSME: Frühsommermeningoencephalitis

gram+: grampositiv

gram-: gramnegativ

HNO: Hals-Nase(n)-Ohren-Heilkunde

IFN: Interferon

IL: Interleukin

J.: Jahre

LCR: Ligase Chain Reaction

LPS: Lipopolysaccharid
m: männlich
MOV: Multiorganversagen
MR: Magnetresonanz
mRNA: messenger Ribonukleinsäure
NO: nitric oxide
OP: Operation
PCR: Polymerase Chain Reaction
PCT: Procalcitonin
PV_{neg}: negative predictive value
PV_{pos}: positive predictive value
RT-PCR: Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction
S.: Seite
Sensi.: Sensitivität
SIRS: systemic inflammatory response syndrome
SLE: systemischer Lupus erythematodes
sonst.: sonstige
Spezi.: Spezifität
Tab.: Tabelle
TNF: Tumornekrosefaktor
u. a.: unter anderem
V.a.: Verdacht auf
w: weiblich
Z. n.: Zustand nach
ZNS: zentrales Nervensystem

3 Patientengruppen

BE: bakterielle Meningitiden mit Erregernachweis

BO: bakterielle Meningitiden ohne Erregernachweis

V: virale Meningitiden mit Erregernachweis

N: Neuroborreliosen

TBC: durch Mycobakterien verursachte Meningitiden

A: autoimmune Encephalomyelitiden

S: sonstige Meningitiden

4 Bakterielle Erreger

Borr. burgdorf.: *Borrelia burgdorferi*

Häm. influ.: *Haemophilus influenza*

List. monocyt.: *Listeria monocytogenes*

Mycob. tubercu.: *Mycobacterium tuberculosis*

Neiss. meningi.: *Neisseria meningitidis*

Staph. aureus: *Staphylococcus aureus*

Strepto A: Streptokokken der Gruppe A

Strept. pneum.: *Streptococcus pneumoniae*

5 Viren

CMV: Zytomegalievirus

ECHO-Viren: Enteric Cytopathogenic Human Orphan Viruses

HIV: Humane immunodeficiency virus

HSV: Herpes-simplex-Virus

LCM-Virus: Erreger der Lymphozytären Choriomeningitis

VZV: Varicella-Zoster-Virus

XII Literatur

1. Gerber, J., H. Schmidt, and R. Nau, *Akute bakterielle Meningitis*. psychoneuro, 2004. **30**(12): p. 672-676.
2. Swartz, M.N., *Bacterial meningitis: more involved than just the meninges*. N Engl J Med, 1984. **311**: p. 912-914.
3. Pomeroy, S., et al., *Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children*. N Engl J Med, 1990. **323**: p. 1651-1657.
4. Schuchardt, V., *Akutverlauf und Langzeitprognose intensivmedizinisch behandelter Entzündungen des Nervensystems*. Thieme Copythek, Stuttgart, 1991.
5. Zahner, B., et al., *Purulent meningoencephalitis-studies of disease progression and prognosis*. Fortschr Neurol Psychiatr, 1995. **63**: p. 220-226.
6. Merkelbach, S., et al., *Cognitive outcome after bacterial meningitis*. Acta Neurol Scand, 2000. **102**: p. 118-123.
7. Annegers, J., et al., *The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis*. Neurology, 1988. **38**: p. 1407-1410.
8. Robert-Koch-Institut, *Wichtige Infektionskrankheiten in Deutschland - zur Situation im Jahr 2000 (Infektionen des Zentralnervensystems)*. epidemiologisches Bulletin, 2001(48): p. 365-372.
9. Robert-Koch-Institut, *Meningokokken-Erkrankungen*. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2001, 2002: p. 92.
10. Robert-Koch-Institut, *Invasive Meningokokken-Erkrankungen im Jahr 2003*. epidemiologisches Bulletin, 2004(27): p. 211-215.
11. Robert-Koch-Institut, *Meningokokken, invasive Erkrankung*. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2003, 2004: p. 119.
12. Böcker, W., H. Denk, and P.U. Heitz, *Pathologie*. Vol. 1. 1997, München: Urban & Schwarzenberg. 1132.
13. Pfister, H.W., *Meningitis*. Vol. 1. 2002, Stuttgart: Kohlhammer. 176.

14. Poeck, K. and W. Hacke, *Neurologie*. Vol. 10. 1998, Berlin: Springer. 756.
15. Schmutzhard, E., *Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems*. 2000, Stuttgart: Thieme.
16. Durand, M.L., et al., *Acute bacterial meningitis in adults*. N Engl J Med, 1993. **328**: p. 21-28.
17. Le Moullec, J.M., et al., *The complete sequence of human procalcitonin*. FEBS Lett, 1984. **167**(1): p. 93-7.
18. Dandona, P., et al., *Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **79**(6): p. 1605-8.
19. Brunkhorst, F.M., U. Heinz, and Z.F. Forycki, *Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis*. Intensive Care Med, 1998. **24**(8): p. 888-9.
20. Dornbusch, H., et al., *Procalcitonin and C-reactive protein do not discriminate between febrile reaction to anti-T-lymphocyte antibodies and Gram-negative sepsis*. Bone Marrow Transplant, 2003. **32**(9): p. 941-5.
21. Gerard, Y., et al., *High serum procalcitonin level in a 4-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis*. Infection, 1995. **23**(5): p. 310-1.
22. Oberhoffer, M., et al., *Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro*. J Lab Clin Med, 1999. **134**(1): p. 49-55.
23. Oberhoffer, M., et al., *Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis*. Crit Care Med, 1999. **27**(9): p. 1814-8.
24. Petitjean, S. and M. Assicot, *Etude de l'immunoreactivite calcitonine-like au cours des processus infectieux*. Université Paris, 1993. **V**: p. 1-29.
25. Bensousan, T.A., et al., *Monokines, procalcitonin (ProCT) and opioid peptides course during a model of SIRS*. Shock, 1997. **8**: p. 47-48.
26. Meisner, M., *Procalcitonin: Erfahrungen mit einer neuen Meßgröße für bakterielle Infektionen und systemische Inflammation*. J Lab Med, 1999. **23**(5): p. 263-265.

27. Meisner, M., *Procalcitonin*. Vol. 3. 2000, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 195.
28. Muller, B., et al., *Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(1): p. 396-404.
29. Morgenthaler, N., et al., *Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection*. Horm Metab Res, 2003. **35**(5): p. 290-5.
30. Bracq, S., et al., *Calcitonin gene expression in normal human liver*. FEBS Lett, 1993. **331**(1-2): p. 15-8.
31. Meisner, M., et al., *Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model*. Shock, 2003. **19**(2): p. 187-90.
32. Oberhoffer, M., et al., *Katacalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content*. J Crit Care, 1999. **14**(1): p. 29-33.
33. Oberhoffer, M., et al., *[Procalcitonin. A new diagnostic parameter for severe infections and sepsis]*. Anaesthesist, 1998. **47**(7): p. 581-7.
34. Meisner, M., et al., *The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function*. Eur J Anaesthesiol, 2001. **18**(2): p. 79-87.
35. Dahaba, A., P. Rehak, and W. List, *Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis*. Intens Care Med, 2003. **29**(4): p. 579-83.
36. Meisner, M., et al., *The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function*. Intensive Care Med, 2000. **26**(15): p. 212-216.
37. Hoffmann, G., et al., *In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin*. Crit Care Med, 2001. **29**(1): p. 112-6.

38. Schmidt, J., M. Meisner, and K. Tschaikowsky, *Procalcitonin modulates release of proinflammatory cytokines in vitro*. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 1997. **32**: p. 171.
39. Nylen, E.S., et al., *Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis*. *Crit Care Med*, 1998. **26**(6): p. 1001-6.
40. Nylen, E.S., et al., *Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia*. *Am J Med Sci*, 1996. **312**(1): p. 12-8.
41. Maruna, P., K. Nedelnikova, and R. Gurlich, *Physiology and genetics of procalcitonin*. *Physiol Res*, 2000. **49**(Suppl 1): p. S57-61.
42. Oberhoffer, M., et al., *Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis*. *Clin Chem Lab Med*, 1999. **37**(3): p. 363-8.
43. Kocazeybek, B., S. Kucukoglu, and Y. Oner, *Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis: correlation with etiology and prognosis*. *Chemotherapy*, 2003. **49**(1-2): p. 76-84.
44. Mueller, C., et al., *PCT and the early diagnosis of infective endocarditis*. *Circulation*, 2004. **109**(14): p. 1707-10.
45. Geppert, A., et al., *Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock*. *Intens Care Med*, 2003. **29**(8): p. 1384-9.
46. Hensler, T., et al., *The clinical value of procalcitonin and neopterin in predicting sepsis and organ failure after major trauma*. *Shock*, 2003. **20**(5): p. 420-6.
47. Munoz, P., et al., *Evaluation of procalcitonin as a marker of infection in a nonselected sample of febrile hospitalized patients*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2004. **49**(4): p. 237-41.
48. Bender, A., et al., *Severe symptomatic aseptic chemical meningitis following myelography: role of procalcitonin*. *Neurology*, 2004. **63**(7): p. 1311-3.
49. Simon, A., C. Coles, and G.D. Mills, *The potential role of procalcitonin in the emergency department management of febrile young adults during a*

- sustained meningococcal epidemic*. *Emergency Medicine Australasia*, 2004. **16**: p. 114-119.
50. Adam, B. and E. Calikoglu, *Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behçet's disease*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2004. **18**(3): p. 318-20.
 51. Manegold, C., et al., *Procalcitonin serum levels in tertian malaria*. *Malar J*, 2003. **2**(1): p. 34.
 52. Al-Nawas, B. and P. Shah, *Procalcitonin in acute malaria*. *Eur J Med Res*, 1997. **2**(5): p. 206-8.
 53. Ciaccio, M., et al., *Procalcitonin levels in plasma in oncohaematologic patients with and without bacterial infections*. *Clin Chim Acta*, 2004. **340**(1-2): p. 149-52.
 54. Gendrel, D., M. Assicot, and J. Raymond, *Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection*. *J Pediatrics*, 1996. **128**: p. 570-3.
 55. Yi-Ling, C., et al., *Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study*. *Crit Care Med*, 2004. **8**: p. 12-20.
 56. Christofilopoulou, S., E. Charvalos, and G. Petrikkos, *Could procalcitonin be a predictive biological marker in systemic fungal infections? Study of 14 cases*. *Eur J Intern Med*, 2002. **13**(8): p. 493-495.
 57. Du, B., et al., *Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin*. *Chin Med J*, 2003. **116**(4): p. 538-42.
 58. Tugrul, S., et al., *Reliability of procalcitonin as a severity marker in critically ill patients with inflammatory response*. *Anaesth Intensive Care*, 2002. **30**(6): p. 747-54.
 59. Balci, C., et al., *Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit*. *Crit Care Med*, 2003. **7**(1): p. 85-90.
 60. Luzzani, A., et al., *Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as marker of sepsis*. *Crit Care Med*, 2003. **31**(6): p. 1737-41.

61. Castelli, G., et al., *Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction*. Crit Care Med, 2004. **8**: p. 243-242.
62. Kabir, K., et al., *Cytokines and chemokines in serum and urine as early predictors to identify septic patients on intensive care unit*. Int J Mol Med, 2003. **12**(4): p. 565-70.
63. Bell, K., et al., *Procalcitonin: a marker of bacteraemia in SIRS*. Anaesth Intensive Care, 2003. **31**(6): p. 629-36.
64. Clec'h, C., et al., *Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock*. Crit Care Med, 2004. **32**(5): p. 1166-9.
65. Eberhard, O.K., et al., *Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(7): p. 1250-6.
66. Brunkhorst, F.M., O.K. Eberhard, and R. Brunkhorst, *Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin*. Crit Care Med, 1999. **27**(10): p. 2172-6.
67. Rau, B., et al., *The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis: an update on experience*. Intens Care Med, 2000.
68. Riche, F., et al., *Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis*. Surgery, 2003. **133**(3): p. 257-62.
69. Brunkhorst, F.M., O.K. Eberhard, and R. Brunkhorst, *Early identification of biliary pancreatitis with procalcitonin*. Am J Gastroenterol, 1998. **93**(7): p. 1191-2.
70. Tugrul, S., et al., *The effects of IgM-enriched immunoglobulin preparations in patients with severe sepsis*. Crit Care Med, 2002. **6**(4): p. 357-62.
71. Christ-Crain, M., et al., *Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-*

- randomised, single-blinded intervention trial. Lancet, 2004. 363(9409): p. 600-7.*
72. Luyt, C., et al., *Procalcitonin Kinetics as a Prognostic Marker of Ventilator-Associated Pneumonia. Am J Respir Crit Med, 2004.*
 73. Fries, M., et al., *PCT serum levels after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation, 2003. 59(1): p. 105-9.*
 74. Fritz, H., et al., *Post-operative hypoalbuminaemia and procalcitonin elevation for prediction of outcome in cardiopulmonary bypass surgery. Acta Anaesthesiol Scand, 2003. 47(10): p. 1276-83.*
 75. Dorge, H., et al., *Procalcitonin is a valuable prognostic marker in cardiac surgery but not specific for infection. Thorac Cardiovasc Surg, 2003. 51(6): p. 322-6.*
 76. Erten, N., et al., *The predictive and diagnostic values of procalcitonin and C-reactive protein for clinical outcome in febrile neutropenic patients. J Chin Med Assoc, 2004. 67(5): p. 217-21.*
 77. Giamarellos-Bourboulis, E., et al., *Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? J Crit Care, 2004. 19(3): p. 152-7.*
 78. Potapov, E., et al., *Elevated donor cardiac troponin T and procalcitonin indicate two independent mechanisms of early graft failure after heart transplantation. Int J Cardiol, 2003. 92(2-3): p. 163-7.*
 79. Chauveau, P., et al., *C-reactive protein and procalcitonin as markers of mortality in hemodialysis patients: a 2-year prospective study. J Ren Nutr, 2003. 13(2): p. 137-43.*
 80. Meisner, M., et al., *Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. Intensive Care Med, 1998. 24(7): p. 680-4.*
 81. Mimoz, O., et al., *Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. Intensive Care Med, 1998. 24(2): p. 185-8.*

82. Sauerland, S., *Plasma levels of procalcitonin and neopterin in multiple trauma patients with or without brain injury*. Neurotrauma, 2003. **2003**(20): p. 10.
83. Nylen, E.S., et al., *Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns*. Horm Metab Res, 1992. **24**(9): p. 439-43.
84. Bienvenu, J., et al., *Procalcitonin in bacterial and viral infections in premature infants and neonates*. Shock, 1997. **1**: p. 34-37.
85. Becker, K.L., et al., *Calcitonin heterogeneity in lung cancer and medullary thyroid cancer*. Acta Endocrinol (Copenh), 1978. **89**(1): p. 89-99.
86. Silva, O.L., et al., *Ectopic secretion of calcitonin by oat-cell carcinoma*. N Engl J Med, 1974. **290**: p. 1122-1124.
87. Bolko, P., et al., *Efficacy of procalcitonin measurement in patients after total thyroidectomy due to medullary thyroid carcinoma*. Arch Immuno Ther Exp, 2003. **51**(6): p. 415-9.
88. Okada, Y., *Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease*. J Infect, 2004. **48**(2): p. 199-205.
89. Simon, L., et al., *Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(2): p. 206-17.
90. van Rossum, A., R. Wulkan, and A. Oudesluys-Murphy, *Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children*. Lancet Infect Dis, 2004. **4**(10): p. 620-30.
91. Galetto-Lacour, A., S. Zamora, and A. Gervaix, *Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center*. Pediatrics, 2003. **112**(5): p. 1054-60.
92. Prat, C., et al., *Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection*. Pediatr Infect Dis J, 2003. **22**(11): p. 963-8.
93. Resch, B., W. Gusenleitner, and W. Muller, *Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset Sepsis of the neonate*. Acta Paediatr., 2003. **92**(2): p. 243-5.

94. Blommendahl, J., et al., *Comparison of procalcitonin with CRP and differential white blood cell count for diagnosis of culture-proven neonatal sepsis*. Scand J Infect Dis, 2002. **34**(8): p. 620-2.
95. Sauer, M., et al., *Procalcitonin, C-reactive protein, and endotoxin after bone marrow transplantation: identification of children at high risk of morbidity and mortality from sepsis*. Bone Marrow Transplant, 2003. **31**(12): p. 1137-42.
96. van der Kaay, D., et al., *Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease*. Intens Care Med, 2002. **28**(11): p. 1606-12.
97. Neely, A., et al., *Procalcitonin in pediatric burn patients: an early indicator of sepsis?* J Burn Care Rehabil, 2004. **25**(1): p. 76-80.
98. Korppi, M., *Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination?* Pediatr Int, 2004. **46**(5): p. 545-50.
99. Engle, W., et al., *Pneumonia in term neonates: laboratory studies and duration of antibiotic therapy*. J Perinatol, 2003. **23**(5): p. 372-7.
100. Gendrel, D., et al., *Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis*. Clin Infect Dis, 1997. **24**(6): p. 1240-2.
101. Viallon, A., et al., *High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis*. Clin Infect Dis, 1999. **28**(6): p. 1313-6.
102. Schwarz, S., et al., *Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis*. Crit Care Med, 2000. **28**(6): p. 1828-32.
103. Hoffmann, O., et al., *Low sensitivity of serum procalcitonin in bacterial meningitis in adults*. Scand J Infect Dis, 2001. **33**(3): p. 215-8.
104. Jereb, M., et al., *Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis*. Infection, 2001. **29**(4): p. 209-12.
105. Shimetani, N., K. Shimetani, and M. Mori, *Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis*. Scand J Clin Lab Invest, 2001. **61**(7): p. 567-74.

106. Hubl, W., et al., *Evaluation of a fully automated procalcitonin chemiluminescence immunoassay*. Clin Chem Lab Med, 2003. **49**(7-8): p. 319-27.
107. Altman, D.G. and J.M. Bland, *Quartiles, quintiles, centiles, and other quantiles*. Bmj, 1994. **309**(6960): p. 996.
108. Wilson, A.P., *Box-plots for microbiologists?* Lancet, 1993. **341**(8840): p. 282.
109. Kruskal, W.H. and W.A. Wallis, *Use of ranks in one-criterion variance analysis*. J. Amer. Stat. Ass., 1952. **47**: p. 583-621.
110. Peltola, H.O., *C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system*. Lancet, 1982. **1**(8279): p. 980-2.
111. Genton, B. and J. Berger, *Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adults meningitis*. Intens Care Med, 1990. **16**: p. 196-200.
112. Quagliarello, V.J. and W.M. Scheld, *Treatment of bacterial meningitis*. N Engl J Med, 1997. **336**(10): p. 708-16.
113. Lotric-Furlan, S., et al., *Procalcitonin levels in patients with Lyme borreliosis*. Wien Klin Wochenschr, 2002. **114**(13-14): p. 530-2.
114. Fraunberger, P., A.K. Walli, and D. Seidel, *Zytokinanalytik*. Der Internist, 2001. **42**(1): p. 35-46.
115. Al-Nawas, B. and P.M. Shah, *Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis*. Infection, 1996. **24**(6): p. 434-6.
116. Gerard, Y., et al., *Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1*. J Infect, 1997. **35**(1): p. 41-6.
117. Nijsten, M.W., et al., *Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro*. Crit Care Med, 2000. **28**(2): p. 458-61.

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei PD Dr. Müllges bedanken, der mir ein zuverlässiger, treuer und geduldiger Doktorvater war! In seinem Zimmer fühlte ich mich immer willkommen und er hat mir durch Lob und seine Begeisterung an der Arbeit immer wieder Kraft und Freude vermittelt. Bemerkenswert schnell erhielt ich von Dr. Müllges Antworten auf meine Mails, mit einer guten Portion Humor obendrein. Dank seines mehrmaligen mühsamen Korrekturlesens hat die Arbeit letztlich den richtigen Dreh und Schliff erhalten. Vielen Dank!

Ein ganz besonderes Dankeschön geht an Dr. Weilbach, der mich exzellent betreute. Ich konnte mit jedem Problem ohne Scheu zu ihm kommen, Franz nahm sich stets viel Zeit und stand mir bei all meinen Fragen mit Geduld, Ruhe und Offenheit bei. Sein durchweg freundschaftliches Verhalten schenkte mir immer wieder Mut und Motivation. Danke auch für den Trip nach Jena, eine neue tolle Erfahrung für mich!

Herrn Prof. Dr. med. Matthias Frosch danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Nicht weniger möchte ich mich bei Roland bedanken, dem ich das „R“ meines Titels abtrete! Dank Dir haben sich meine Daten in eindrucksvolle Grafiken verwandelt, die ganze Arbeit Gestalt angenommen. Du hast mir nicht nur Zeit, Geduld und viel viel Beistand, sondern auch noch Deinen Laptop gegeben. Asante sana!

Frau Dragan verdanke ich das Kernstück meiner Arbeit. Mit stets guter Laune und Freude hat sie mich bei den zahlreichen Messungen der Patientenseren hervorragend eingearbeitet und betreut.

Natürlich möchte ich zu guter letzt auch bei dem Labor (insbesondere Carmen und Frau Markert) nochmals ganz herzlich für Ihre treue Unterstützung danken. Sie haben mir nicht nur einen schönen Arbeitsplatz geboten, sondern waren mir beim Auffinden der Patientenseren und der CRP-Bestimmung äußerst zuvorkommend.

Ute Cholewa

Anschrift: Friesener Str. 43
96317 Kronach
Telefon: 09261-593056
E-Mail: Ute.Cholewa@gmx.net
Geburtsdatum: 03.06.1973
Geburtsort: Köthen/Anhalt
Familienstand: ledig

Ausbildung

Gymnasium: 1984-93: Friedrich-List-Gymnasium, Gemünden
(09.07.1993: Abitur)

Studium: 1995-96: Humboldt Universität, Berlin (Magisterstudiengang:
Afrikanistik, Nordistik, Skandinavistik, Geschichte
Südostasiens)

1996-98: Semmelweis Universität, Budapest, Ungarn
(01.09.1998: Physikum)

23.03.00: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung,
Julius-Maximilian-Universität, Würzburg

03.04.03: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung,
Julius-Maximilian-Universität, Würzburg

03.11.04: 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung,
Julius-Maximilian-Universität, Würzburg

Praktische Erfahrung

Zahnmedizin: Praktikum, Zahnarztpraxis Dr. Cholewa, Gemünden (1 Jahr)
Chirurgie: Pflegepraktikum, Missionsärztliche Klinik, Würzburg
(März 1997, 4 Wochen)

Famulaturen

Innere: KKH Oranienburg, Berlin
(März 1999, 4 Wochen)
Chirurgie: Praxis Dr. Eckert, Dr. Hüller, Würzburg
(September 1999, 4 Wochen)
Pädiatrie: Universitätsklinik, Würzburg
(August 2000, 4 Wochen)
Gynäkologie: Tumbi Hospital Tansania, Afrika
(November 2001, 5 Wochen)

Praktisches Jahr/Unterassistenz

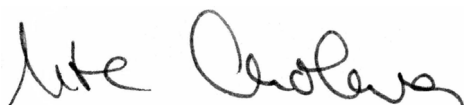
Innere: Klinikum Aschaffenburg
(April 2003, 14 Wochen)
Chirurgie: Kantonsspital Laufen, Schweiz
(August 2003, 16 Wochen)
Gynäkologie: Universitätsklinik, Würzburg
(Dezember 2003, 8 Wochen)
Gynäkologie: Spital Limmattal, Schweiz
(März 2004, 9 Wochen)

beruflicher Werdegang

seit Sept. 2005: Assistenzärztin der Gynäkologie und Geburtshilfe,
Frankenwaldklinik Kronach, Chefarzt: Dr. med. Peter Heinkele

weitere Kenntnisse

Medizin: Mikroskopierkurs am Klinikum Aschaffenburg
„Megacode-Training, Reanimation“, Universitätsklinik Würzburg
Ringarztlizenz
Sprachen: Englisch (Sprachschule und Arbeitsaufenthalte in UK u. USA)
Afrikanische Sprache (Kisuaheli, Kurs für Fortgeschrittene)



Würzburg, 14. Februar 2006